

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Praxbind 2,5 g/50 mL soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di soluzione iniettabile o per infusione contiene 50 mg di idarucizumab.

Ogni flaconcino contiene 2,5 g di idarucizumab in 50 mL.

Idarucizumab è prodotto mediante la tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese.

Eccipienti con effetti noti

Ogni flaconcino contiene 2 g di sorbitolo e 25 mg di sodio in 50 mL (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione

Soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Praxbind è un inattivatore specifico per dabigatran ed è indicato nei pazienti adulti trattati con Pradaxa (dabigatran etexilato) nei casi in cui si rende necessaria l'inattivazione rapida dei suoi effetti anticoagulanti:

- negli interventi chirurgici di emergenza/nelle procedure urgenti;
- nel sanguinamento potenzialmente fatale o non controllato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Limitato esclusivamente all'uso ospedaliero.

Posologia

La dose raccomandata è di 5 g di idarucizumab (2 flaconcini da 2,5 g/50 mL).

In un sottogruppo di pazienti, la ricomparsa di concentrazioni plasmatiche di dabigatran non legato e il prolungamento concomitante dei valori dei test di coagulazione si sono manifestati fino a 24 ore dopo la somministrazione di idarucizumab (vedere paragrafo 5.1).

La somministrazione di una seconda dose da 5 g di idarucizumab può essere presa in considerazione nelle seguenti situazioni:

- in presenza di recidiva di sanguinamento clinicamente rilevante con tempi di coagulazione prolungati, o
- se la ricomparsa del sanguinamento dovesse essere potenzialmente pericolosa per la vita e se si dovessero osservare tempi di coagulazione prolungati, o
- se i pazienti dovessero avere necessità di un secondo intervento chirurgico di emergenza/una seconda procedura d'urgenza e presentare tempi di coagulazione prolungati.

I parametri di coagulazione da considerare sono il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), il tempo di trombina su plasma diluito (dTT) o il tempo di coagulazione all'ecarina (ECT) (vedere paragrafo 5.1).

Non è stata studiata una dose massima giornaliera.

Ripresa della terapia antitrombotica

Il trattamento con Pradaxa (dabigatran etexilato) può essere ripreso 24 ore dopo la somministrazione di idarucizumab, se il paziente è clinicamente stabile e se è stata raggiunta un'emostasi adeguata.

Dopo la somministrazione di idarucizumab, è possibile avviare, in qualsiasi momento, un'altra terapia antitrombotica (ad es. eparina a basso peso molecolare), se il paziente è clinicamente stabile e se è stata raggiunta un'emostasi adeguata.

L'assenza di terapia antitrombotica espone i pazienti al rischio trombotico intrinseco alla loro patologia o condizione di base.

Popolazioni speciali

Anziani

Nei pazienti anziani di età pari o superiore a 65 anni non sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale non sono necessari aggiustamenti della dose. La compromissione renale non ha influito sull'effetto inattivante di idarucizumab (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica non sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Praxbind nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Praxbind (2 flaconcini da 2,5 g/50 mL) viene somministrato per via endovenosa, tramite due infusioni consecutive di 5-10 minuti ciascuna o tramite iniezione in bolo.

Per ulteriori istruzioni per l'uso e la manipolazione vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Nessuna.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Idarucizumab si lega specificamente a dabigatran e ne inattiva l'effetto anticoagulante. Non inattiva gli effetti di altri anticoagulanti (vedere paragrafo 5.1).

Il trattamento con Praxbind può essere usato in concomitanza con le misure standard di supporto della coagulazione, ritenute clinicamente appropriate.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità

In pazienti con ipersensibilità nota (ad es. reazione anafilattoide) a idarucizumab o ad uno qualsiasi degli eccipienti, il rischio legato all'uso di Praxbind deve essere valutato con cautela a fronte del beneficio potenziale di un tale trattamento di emergenza. Se si manifesta una reazione anafilattica o un'altra reazione allergica grave, la somministrazione di Praxbind deve essere interrotta immediatamente e deve essere avviata una terapia appropriata.

Intolleranza ereditaria al fruttosio

La dose raccomandata di Praxbind contiene 4 g di sorbitolo come eccipiente. Nei pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio, la somministrazione parenterale di sorbitolo è stata associata a casi di ipoglicemia, ipofosfatemia, acidosi metabolica, aumento dell'acido urico, insufficienza epatica acuta con degrado della funzione escretoria e di sintesi e morte. Pertanto, nei pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio il rischio del trattamento con Praxbind deve essere valutato a fronte del beneficio potenziale di un tale trattamento di emergenza. Se Praxbind viene somministrato a questi pazienti, sono necessarie cure mediche intensificate durante l'esposizione a Praxbind e nelle 24 ore successive all'esposizione.

Eventi tromboembolici

I pazienti in terapia con dabigatran presentano stati patologici di base che li predispongono a eventi tromboembolici. L'inattivazione dell'effetto della terapia con dabigatran espone i pazienti al rischio trombotico intrinseco alla loro patologia di base. Per ridurre questo rischio, si deve prendere in considerazione la ripresa della terapia anticoagulante non appena sia clinicamente appropriato (vedere paragrafo 4.2).

Test delle proteine nelle urine

Dopo somministrazione endovenosa di 5 g di idarucizumab in bolo/in tempi rapidi, Praxbind causa proteinuria transitoria quale reazione fisiologica all'elevato passaggio di proteine attraverso i reni (vedere paragrafo 5.2). La proteinuria transitoria non è indice di danno renale; ciò deve essere tenuto in considerazione in caso di esame delle urine.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene 50 mg di sodio per dose equivalente a 2,5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi formali d'interazione con Praxbind e altri medicinali. Sulla base delle proprietà farmacocinetiche e dell'elevata specificità del legame con dabigatran, si considera improbabile la comparsa di interazioni clinicamente rilevanti con altri medicinali.

Studi preclinici con idarucizumab non hanno evidenziato interazioni con:

- espansori del volume plasmatico
- concentrati di fattori della coagulazione, quali i concentrati del complesso protrombinico (PCC, ad es. fattore III e fattore IV), PCC attivati (aPCC) e fattore VIIa ricombinante
- altri anticoagulanti (ad es. inibitori della trombina diversi da dabigatran, inibitore del fattore Xa compresa l'eparina a basso peso molecolare, antagonisti della vitamina K, eparina). Ne consegue che idarucizumab non inattiva gli effetti di altri anticoagulanti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati relativi all'uso di idarucizumab in donne in gravidanza. Data la natura e l'uso clinico previsto del medicinale, non sono stati effettuati studi di tossicità riproduttiva e dello sviluppo. Praxbind può essere usato durante la gravidanza se il beneficio clinico previsto è superiore ai rischi potenziali.

Allattamento

Non è noto se idarucizumab/metaboliti siano escreti nel latte materno.

Fertilità

Non ci sono dati relativi all'effetto di idarucizumab sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza di Praxbind è stata valutata in uno studio di fase III, condotto su 503 pazienti che presentavano sanguinamento non controllato o che necessitavano di un intervento chirurgico o procedure di emergenza e che erano in terapia con Pradaxa (dabigatran etexilato), oltre che in studi di fase I su 224 volontari. Inoltre, 359 pazienti sono stati arruolati in un programma globale di monitoraggio della somministrazione di idarucizumab per raccogliere dati sugli schemi di impiego nel mondo reale. Un paziente pediatrico è stato trattato nell'ambito di uno studio di sicurezza.

Non sono state identificate reazioni avverse.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono esperienze cliniche di sovradosaggio di idarucizumab.

La dose singola più elevata di idarucizumab studiata in soggetti sani è stata di 8 g. In questo gruppo non sono stati identificati segnali di sicurezza.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: tutti gli altri prodotti terapeutici, antidoti, codice ATC: V03AB37

Meccanismo d'azione

Idarucizumab è un inattivatore specifico per dabigatran. È un frammento di anticorpo monoclonale umanizzato (Fab) che si lega con altissima affinità a dabigatran, circa 300 volte più potente dell'affinità di legame di dabigatran per la trombina. Il complesso idarucizumab-dabigatran è caratterizzato da una associazione rapida e da una dissociazione estremamente lenta che lo rendono un complesso molto stabile. Idarucizumab si lega in maniera potente e specifica a dabigatran e ai suoi metaboliti e ne neutralizza l'effetto anticoagulante.

Effetti farmacodinamici

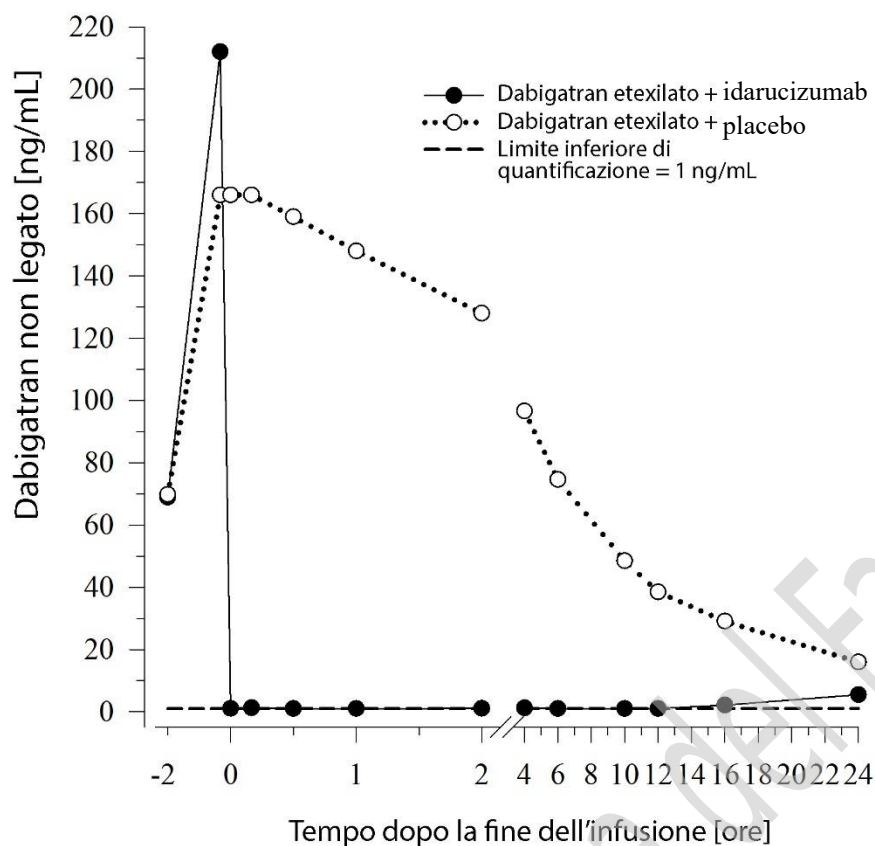
La farmacodinamica di idarucizumab dopo la somministrazione di dabigatran etexilato è stata studiata in studi di fase I, condotti su 141 soggetti, di cui sono riportati i dati relativi ad un sottogruppo, considerato rappresentativo, costituito da 6 soggetti sani di età compresa tra 45 e 64 anni che ricevevano una dose da 5 g per infusione endovenosa. Nei soggetti sani studiati l'esposizione massima mediana a dabigatran era sovrapponibile a quella dei pazienti trattati con dabigatran etexilato 150 mg due volte al giorno.

Effetto di idarucizumab sull'esposizione e sull'attività anticoagulante di dabigatran

Immediatamente dopo la somministrazione di idarucizumab, le concentrazioni plasmatiche di dabigatran non legato risultavano ridotte di oltre il 99%, determinando concentrazioni prive di attività anticoagulante.

La maggior parte dei pazienti ha mostrato una riduzione sostenuta delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran fino a 12 ore ($\geq 90\%$). In un sottogruppo di pazienti, sono stati osservati un rialzamento delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran non legato e l'aumento concomitante dei valori dei tempi di coagulazione, probabilmente a causa della redistribuzione di dabigatran dalla periferia. Ciò si è verificato nell'arco di 1-24 ore dopo la somministrazione di idarucizumab, principalmente alle rilevazioni temporali effettuate a ≥ 12 ore.

Figura 1 – Livelli plasmatici di dabigatran non legato nel gruppo rappresentativo di soggetti sani (somministrazione di idarucizumab o placebo a 0 h)



Dabigatran prolunga il tempo di coagulazione misurato mediante i marcatori della coagulazione quali dTT, TT, aPTT ed ECT, che forniscono un'indicazione approssimativa dell'intensità dell'anticoagulazione. Dopo la somministrazione di idarucizumab, un valore rientrante nell'intervallo di normalità indica che un paziente non è più scoagulato. Un valore superiore all'intervallo di normalità può indicare la presenza di un residuo attivo di dabigatran o di altre condizioni cliniche, ad es. la presenza di altri medicinali o una coagulopatia da trasfusione. Questi test sono stati utilizzati per valutare l'effetto anticoagulante di dabigatran. Una completa e sostenuta inattivazione dell'effetto indotto da dabigatran sul prolungamento del tempo di coagulazione è stata osservata immediatamente dopo l'infusione di idarucizumab ed è perdurata per l'intero periodo di osservazione di almeno 24 ore.

Figura 2 – Inattivazione dell'effetto indotto da dabigatran sul prolungamento del tempo di coagulazione, determinato mediante dTT nel gruppo rappresentativo di soggetti sani (somministrazione di idarucizumab o placebo a 0 h)

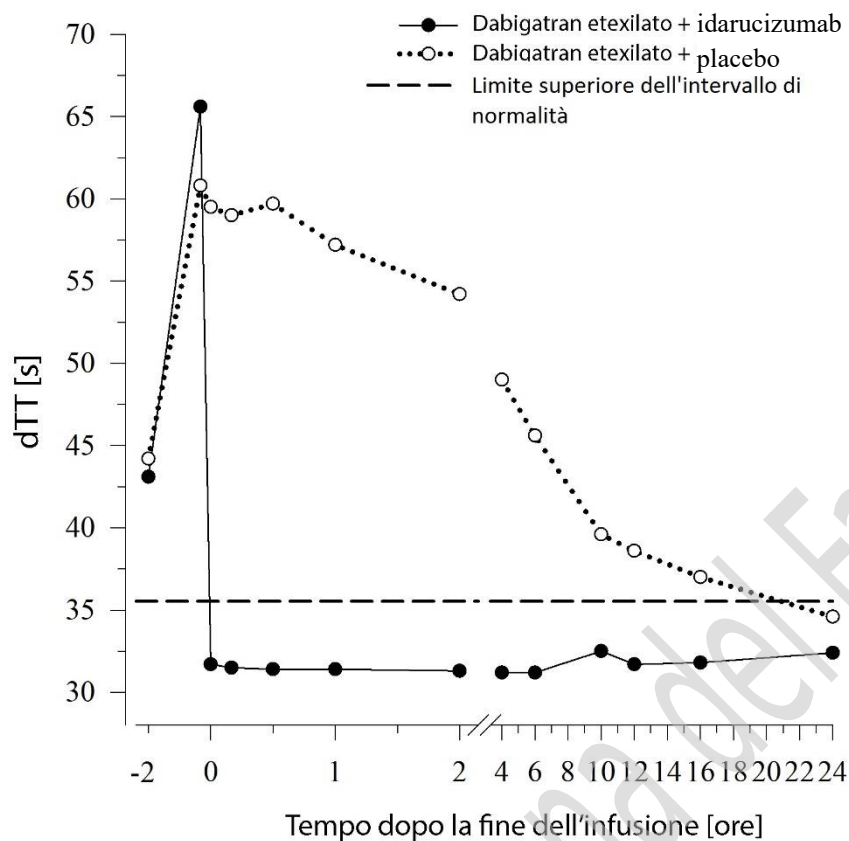
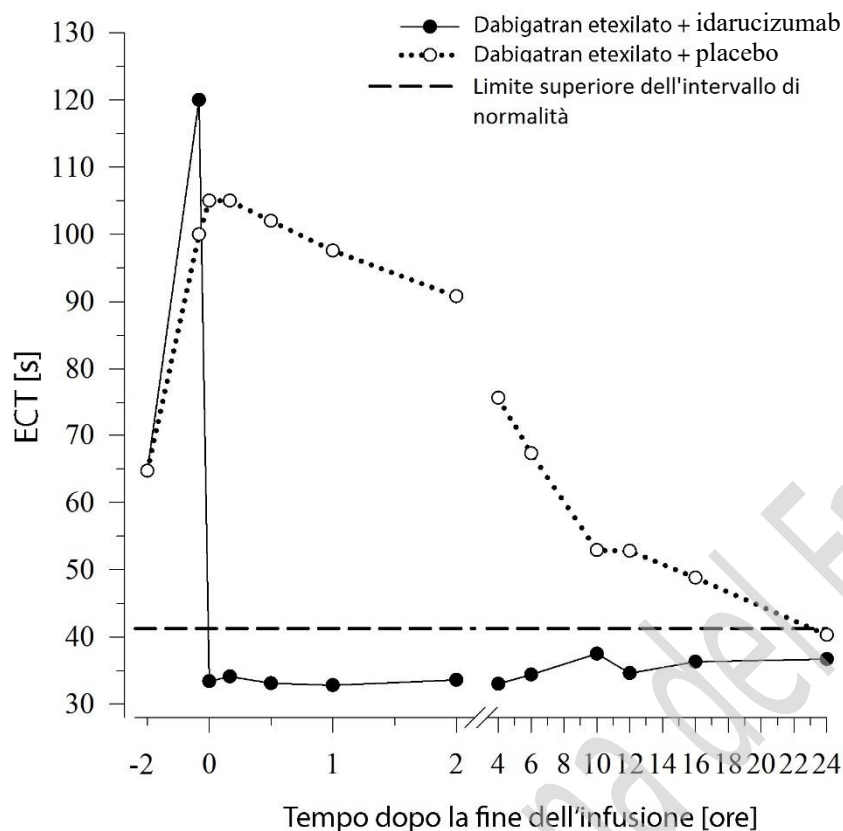


Figura 3 – Inattivazione dell'effetto indotto da dabigatran sul prolungamento del tempo di coagulazione, determinato mediante ECT nel gruppo rappresentativo di soggetti sani (somministrazione di idarucizumab o placebo a 0 h)



Parametri di generazione della trombina

Dabigatran esercita un effetto pronunciato sui parametri della potenziale capacità endogena di generazione della trombina (Endogenous Thrombin Potential, ETP). Il trattamento con idarucizumab ha riportato ai livelli basali sia il rapporto del tempo di latenza della trombina sia il rapporto del tempo di picco, misurati dopo 0,5-12 ore dalla fine dell'infusione di idarucizumab. Idarucizumab di per sé non ha mostrato di influenzare l'ETP in senso procoagulante. Questo suggerisce che idarucizumab non ha alcun effetto protrombotico.

Risomministrazione di dabigatran etexilato

Ventiquattro ore dopo l'infusione di idarucizumab, la risomministrazione di dabigatran etexilato ha determinato l'attività anticoagulante attesa.

Farmacodinamica preclinica

È stato utilizzato un modello di trauma nei suini in cui è stata indotta una lesione epatica da impatto, successivamente alla somministrazione di dabigatran dopo concentrazioni sovratrapeutiche circa 10 volte maggiori i livelli plasmatici nell'uomo. Idarucizumab ha inattivato con efficacia e rapidità il sanguinamento potenzialmente fatale entro 15 minuti dall'iniezione. Tutti i suini sono sopravvissuti a dosi di idarucizumab di circa 2,5 e 5 g. Senza idarucizumab, la mortalità nel gruppo anticoagulato era del 100%.

Efficacia e sicurezza clinica

Tre studi randomizzati di fase I, in doppio cieco, controllati verso placebo sono stati condotti in 283 soggetti (224 trattati con idarucizumab), per valutare sicurezza, efficacia, tollerabilità, farmacocinetica e farmacodinamica di idarucizumab, somministrato da solo o dopo la somministrazione di dabigatran etexilato. La popolazione studiata era composta da soggetti sani e soggetti con caratteristiche specifiche quali età, peso corporeo, razza, sesso e compromissione renale. In questi studi le dosi di idarucizumab variavano da 20 mg a 8 g e i tempi di infusione da 5 minuti a 1 ora.

I valori di riferimento per i parametri farmacocinetici e farmacodinamici sono stati stabiliti prendendo in considerazione soggetti sani di età compresa tra 45-64 anni che ricevevano 5 g di idarucizumab (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Uno studio prospettico, in aperto, non randomizzato, non controllato (RE-VERSE AD) è stato condotto per valutare il trattamento di pazienti adulti che con dabigatran presentavano sanguinamento potenzialmente fatale o non controllato (gruppo A) o per i quali si erano resi necessari interventi chirurgici di emergenza o procedure d'urgenza (gruppo B). L'endpoint primario era rappresentato dalla percentuale massima di inattivazione dell'effetto anticoagulante di dabigatran nelle 4 ore successive alla somministrazione di idarucizumab, calcolata dal laboratorio centrale sulla base della determinazione del dTT o dell'ECT. Un endpoint secondario rilevante era rappresentato dal ripristino dell'emostasi.

Lo studio RE-VERSE AD comprendeva i dati relativi a 503 pazienti: 301 pazienti con sanguinamento grave (gruppo A) e 202 pazienti che necessitavano di una procedura/intervento chirurgico d'urgenza (gruppo B). Circa metà dei pazienti in ogni gruppo era di sesso maschile. L'età mediana era di 78 anni e la clearance mediana della creatinina (ClCr) era 52,6 mL/min. Il 61,5% dei pazienti nel gruppo A e il 62,4% dei pazienti nel gruppo B erano stati trattati con dabigatran 110 mg due volte al giorno.

È stato possibile valutare l'inattivazione solo per i pazienti che presentavano tempi di coagulazione prolungati prima del trattamento con idarucizumab. La maggior parte dei pazienti in entrambi i gruppi A e B ha raggiunto l'inattivazione completa dell'effetto anticoagulante di dabigatran (rispettivamente dTT: 98,7%; ECT: 82,2%; aPTT: 92,5% dei pazienti valutabili) nelle prime 4 ore successive alla somministrazione di 5 g di idarucizumab. Gli effetti inattivanti erano evidenti immediatamente dopo la somministrazione.

Figura 4 – Inattivazione dell'effetto indotto da dabigatran sul prolungamento del tempo di coagulazione, determinato mediante dTT nei pazienti partecipanti allo studio RE-VERSE AD (N=487)

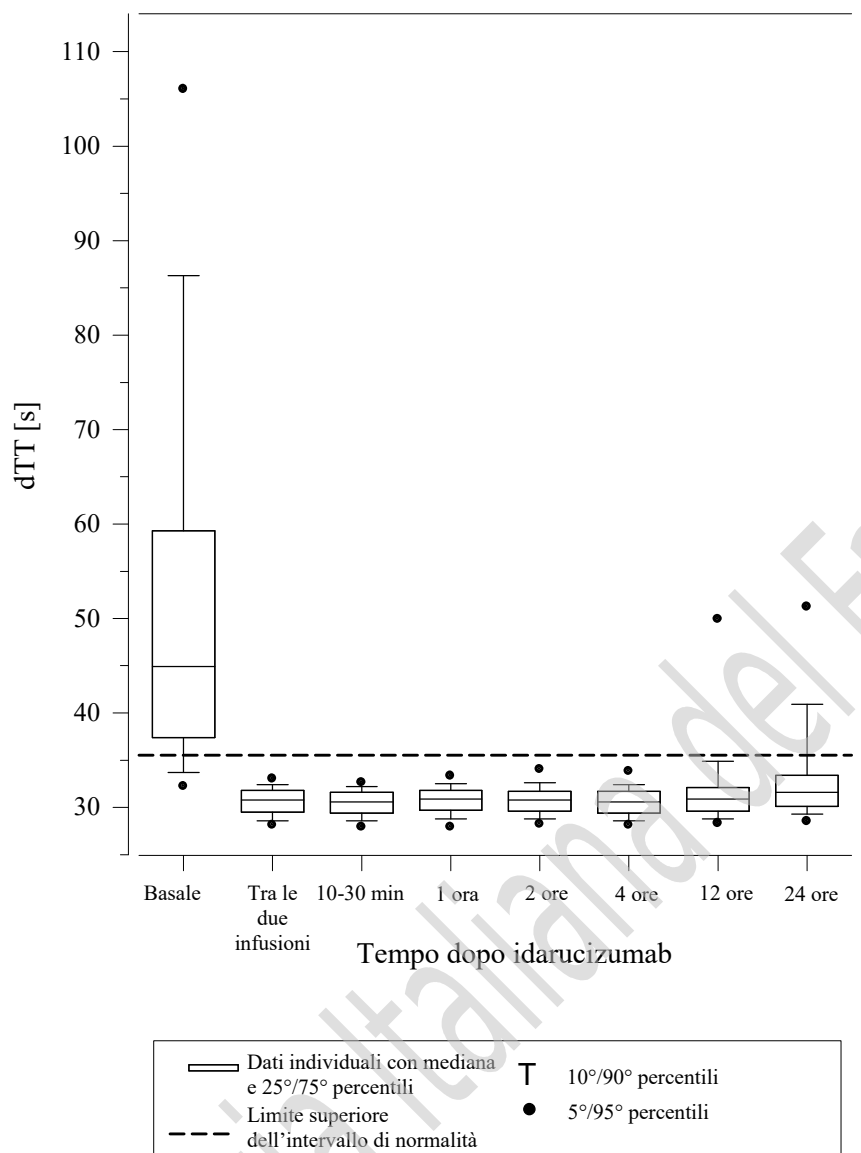


Figura 5 – Inattivazione dell'effetto indotto da dabigatran sul prolungamento del tempo di coagulazione, determinato mediante ECT nei pazienti partecipanti allo studio RE-VERSE AD (N=487)

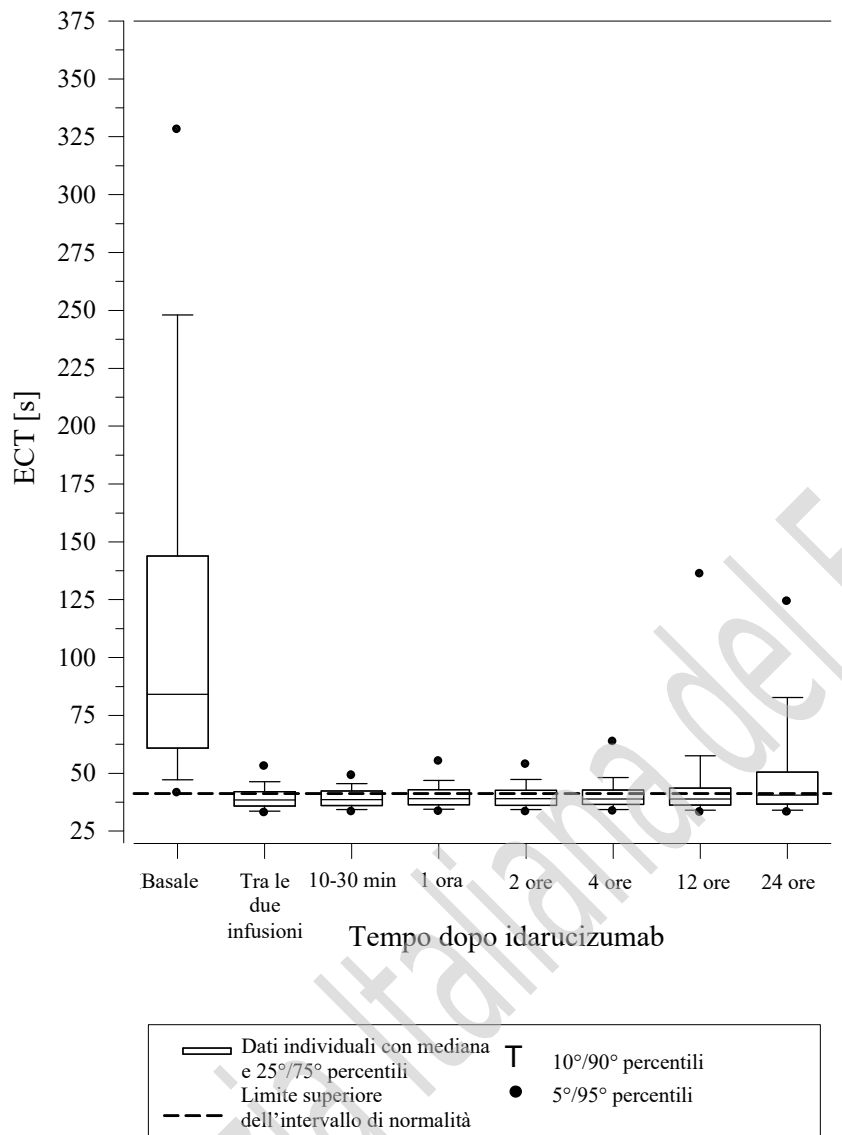
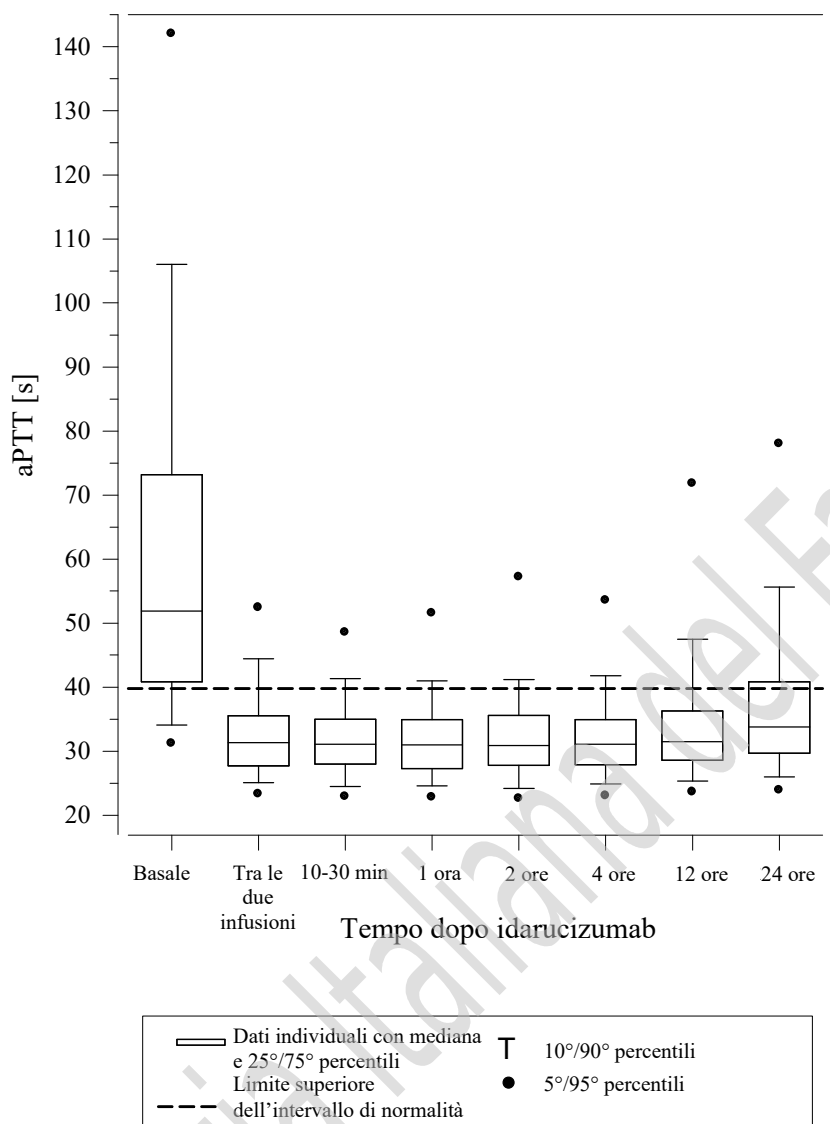


Figura 6 – Inattivazione dell'effetto indotto da dabigatran sul prolungamento del tempo di coagulazione, determinato mediante aPTT nei pazienti partecipanti allo studio RE-VERSE AD (N=486)



Il ripristino dell'emostasi è stato raggiunto nell'80,3% dei pazienti valutabili che presentavano sanguinamento grave e la normale emostasi è stata osservata nel 93,4% dei pazienti per i quali si era resa necessaria una procedura d'urgenza.

Sul totale di 503 pazienti, 101 pazienti sono deceduti; ciascuno di questi decessi potrebbe essere attribuito o a complicanza dell'evento o essere associato a comorbidità. Eventi trombotici sono stati segnalati in 34 pazienti (23 dei quali non erano in terapia antitrombotica al momento dell'evento) e, in ciascuno di questi casi, l'evento trombotico potrebbe essere attribuito alla condizione patologica di base del paziente. Sono stati segnalati sintomi lievi di potenziale ipersensibilità (piressia, broncospasmo, iperventilazione, eruzione cutanea o prurito). Non è stato possibile stabilire una relazione causale con idarucizumab.

Popolazione pediatrica

Un paziente pediatrico è stato incluso in uno studio di sicurezza a dose singola in aperto sulla somministrazione endovenosa di idarucizumab. Nello studio sono stati arruolati pazienti pediatrici provenienti da studi clinici su dabigatran etexilato nel trattamento e nella prevenzione secondaria del tromboembolismo venoso (TEV). Per essere inclusi, i pazienti dovevano presentare una condizione clinica che richiedesse una rapida inattivazione dell'effetto anticoagulante di dabigatran. Il paziente (di età compresa tra 16 e 18 anni) è stato trattato con dabigatran etexilato per la prevenzione secondaria del TEV a causa della presenza di un fattore di rischio clinico. Un episodio di sanguinamento ha richiesto un intervento chirurgico e un'emostasi adeguata. Il trattamento con 5 g di idarucizumab ha portato a una inattivazione rapida e completa dell'effetto anticoagulante di dabigatran. La farmacocinetica di idarucizumab e i suoi effetti sulla farmacodinamica sono stati coerenti con i dati ottenuti negli adulti.

Immunogenicità

Campioni sierici di 283 soggetti partecipanti a studi di fase I (224 volontari trattati con idarucizumab) e di 501 pazienti sono stati sottoposti ad analisi per rilevare gli anticorpi anti-idarucizumab prima e dopo il trattamento. Sono stati rilevati anticorpi preesistenti con reattività crociata a idarucizumab in circa il 12% (33/283) dei soggetti di fase I e nel 3,8% (19/501) dei pazienti. Non sono stati osservati effetti sulla farmacocinetica, sull'effetto inattivante di idarucizumab o sulle reazioni da ipersensibilità.

Un basso titolo di anticorpi anti-idarucizumab, sviluppati a seguito del trattamento e forse persistenti, è stato osservato nel 4% (10/224) dei soggetti di fase I e nell'1,6% (8/501) dei pazienti, suggerendo un basso potenziale immunogenico di idarucizumab. In un sottogruppo di 6 soggetti dello studio di fase I, idarucizumab è stato somministrato una seconda volta, dopo due mesi dalla prima somministrazione. In tali soggetti non sono stati rilevati anticorpi anti-idarucizumab prima della seconda somministrazione. In un soggetto sono stati rilevati anticorpi anti-idarucizumab sviluppati a seguito della seconda somministrazione. A 9 pazienti è stato somministrato idarucizumab una seconda volta, entro 6 giorni dalla prima somministrazione. Nessuno dei pazienti a cui è stato risomministrato idarucizumab è risultato positivo agli anticorpi anti-idarucizumab.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di idarucizumab è stata studiata in 224 soggetti in studi di fase I, di cui sono stati riportati i dati relativi ad un sottogruppo, considerato rappresentativo, costituito da 6 soggetti sani di età compresa tra 45 e 64 anni che ricevevano una dose da 5 g per infusione endovenosa.

Distribuzione

Idarucizumab ha mostrato di possedere una cinetica di distribuzione multifasica e una limitata distribuzione extravascolare. Dopo l'infusione endovenosa di una dose da 5 g, allo stato stazionario ($V_{d_{ss}}$), il volume geometrico medio di distribuzione era di 8,9 L (coefficiente geometrico di variazione (gCV) 24,8%).

Biotrasformazione

Sono state descritte numerose vie che potrebbero contribuire al metabolismo degli anticorpi. Tutte queste vie comportano la biodegradazione dell'anticorpo in molecole più piccole, ossia piccoli peptidi o aminoacidi, che vengono quindi riassorbiti e incorporate nella sintesi generale delle proteine.

Eliminazione

Idarucizumab è stato eliminato rapidamente con una clearance totale di 47,0 mL/min (gCV 18,4%), con un'emivita ($t_{1/2}$) iniziale di 47 minuti (gCV 11,4%) e una $t_{1/2}$ terminale di 10,3 h (gCV 18,9%). Dopo somministrazione endovenosa di 5 g di idarucizumab, il 32,1% (gCV 60,0%) della dose è stato recuperato nelle urine raccolte nell'arco di 6 ore e meno dell'1% nelle 18 ore successive. Si ritiene che la parte restante della dose venga eliminata mediante catabolismo delle proteine, principalmente a livello renale.

Proteinuria è stata osservata dopo il trattamento con idarucizumab. La proteinuria transitoria è una reazione fisiologica all'elevato passaggio di proteine attraverso i reni dopo somministrazione endovenosa di 5 g di idarucizumab in bolo/in tempi brevi. In genere, la proteinuria transitoria ha raggiunto il valore di picco circa 4 h dopo la somministrazione di idarucizumab e si è normalizzata entro 12-24 ore. In casi singoli, la proteinuria transitoria è perdurata per più di 24 ore.

Pazienti con compromissione renale

Negli studi di fase I, Praxbind è stato studiato in soggetti con clearance della creatinina compresa tra 44 e 213 mL/min. Negli studi di fase I, non sono stati studiati soggetti con una clearance della creatinina inferiore a 44 mL/min. In base al grado di compromissione renale, la clearance totale era ridotta rispetto ai soggetti sani, il che ha portato a un'esposizione maggiore a idarucizumab.

Sulla base dei dati farmacocinetici di 347 pazienti che presentavano vari gradi di funzione renale (ClCr mediana 21-99 mL/min), si stima che l'esposizione media a idarucizumab (area sotto la curva concentrazione-tempo ($AUC_{0-24\text{ h}}$)) aumenta del 38% nei pazienti con compromissione renale lieve (ClCr 50-<80 mL/min), del 90% nella forma moderata (30-<50 mL/min) e del 146% nella forma grave (0-<30 mL/min). Dal momento che dabigatran viene escreto principalmente anche per via renale, aumenti nell'esposizione a dabigatran sono stati osservati anche in associazione al peggioramento della funzione renale.

Sulla base di questi dati nei pazienti e dell'entità dell'inattivazione dell'effetto anticoagulante di dabigatran, la compromissione renale non influisce sull'effetto inattivante di idarucizumab.

Pazienti con compromissione epatica

Non è stato osservato un effetto sulla compromissione epatica, valutata attraverso il danno epatico determinato da valori elevati dei test di funzionalità epatica, sulla farmacocinetica di idarucizumab.

Idarucizumab è stato studiato in 58 pazienti con vari gradi di compromissione epatica. Rispetto a 272 pazienti senza compromissione epatica, l'AUC mediana di idarucizumab è risultata modificata del -6%, del 37% e del 10% nei pazienti con aumenti di AST/ALT rispettivamente da 1 a < 2 volte il limite superiore di normalità (ULN) (N=34), da 2 a < 3 volte l'ULN (N=3) e > 3 volte l'ULN (N=21). In base ai dati farmacocinetici di 12 pazienti con malattia epatica, l'AUC di idarucizumab è aumentata del 10% rispetto ai pazienti senza malattia epatica.

Anziani/genere/razza

Sulla base delle analisi farmacocinetiche di popolazione, l'età, il genere e la razza non hanno alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di idarucizumab.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tossicità a dosi ripetute di durata fino a 4 settimane nei ratti e 2 settimane nelle scimmie. Gli studi di farmacologia di sicurezza non hanno dimostrato effetti sul sistema respiratorio, nervoso centrale o cardiovascolare.

Non sono stati effettuati studi per valutare il potenziale mutageno e cancerogeno di idarucizumab. In base al suo meccanismo d'azione e alle caratteristiche delle proteine, non si prevedono effetti cancerogeni o genotossici.

Non sono stati effettuati studi per valutare gli effetti potenziali di idarucizumab sulla riproduzione. Non sono stati identificati effetti correlati al trattamento nei tessuti riproduttivi di entrambi i sessi durante gli studi di tossicità a dosi endovenose ripetute di durata fino a 4 settimane nei ratti e 2 settimane nelle scimmie. Inoltre, in uno studio di reattività crociata dei tessuti non è stato osservato alcun legame di idarucizumab con i tessuti riproduttivi umani. Pertanto, i risultati preclinici non suggeriscono un rischio per la fertilità o lo sviluppo embrio-fetale.

Non sono state osservate irritazioni locali dei vasi sanguigni dopo la somministrazione endovenosa o paravenosa di idarucizumab. La formulazione di idarucizumab non ha prodotto l'emolisi *in vitro* del sangue umano intero.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

sodio acetato triidrato (E262)
acido acetico (E260, per l'aggiustamento del pH)
sorbitolo (E420)
polisorbato 20 (E432)
acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

Dopo l'apertura del flaconcino, la stabilità chimico-fisica di idarucizumab durante l'uso è stata dimostrata per 6 ore a temperatura ambiente (fino a 30°C).

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente dopo averlo aperto, a meno che il metodo di apertura precluda il rischio di contaminazione microbica. Se non viene usato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione prima della somministrazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere tenuto a temperatura ambiente (fino a 30 °C) per un periodo massimo di 48 ore, se conservato nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. La soluzione non deve essere esposta alla luce per più di 6 ore (nel flaconcino chiuso e/o durante l'uso).

Per le condizioni di conservazione dopo l'apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro (vetro di tipo I), contenente 50 mL di soluzione, con tappo di gomma butilica, capsula di chiusura in alluminio ed etichetta con anello reggiflebo integrato.

Confezione da 2 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

I medicinali parenterali come Praxbind devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per escludere la presenza di particolati e cambiamento di colore.

Praxbind non deve essere miscelato con altri medicinali. Per la somministrazione di Praxbind può essere utilizzata una linea endovenosa preesistente. Prima e dopo l'infusione si deve effettuare il lavaggio della linea endovenosa con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%). Non devono essere somministrate altre infusioni in parallelo utilizzando lo stesso accesso endovenoso.

Praxbind è solo monouso e non contiene conservanti (vedere paragrafo 6.3).

Non sono state osservate incompatibilità tra Praxbind e i set di infusione in polivinilcloruro, polietilene o poliuretano o siringhe di polipropilene.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1056/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 novembre 2015

Data del rinnovo più recente: 27 luglio 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Straße 65
88397 Biberach an der Riss
GERMANIA

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Straße 65
88397 Biberach an der Riss
GERMANIA

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Parigi
FRANCIA

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco