

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8. Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PRAXBIND 50 mg/ml enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti, 50 mg/ml idarucizumab içerir.

Her bir flakon (50 ml) 2,5 g idarucizumab içerir.

İdarucizumab, Çin hamster over hücrelerinden rekombinant DNA teknolojisi ile üretilir.

Yardımcı Maddeler:

Her bir flakon (50 ml çözelti):

Sorbitol 2 g

Sodyum 25 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti

Berrak veya hafif opalesan, renksizden hafif sarıya kadar renkte çözüldür.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PRAXBIND, dabigatranın etkisini geri çeviren spesifik bir ajandır ve dabigatran eteksilat ile tedavi edilen yetişkinlerde, antikoagülan etkinin hızla geri çevrilmesinin gerektiği durumlarda endikedir.

Bu durumlar:

- Acil cerrahi/acil işlemler
- Yaşamı tehdit eden veya kontrol edilemeyen kanama durumlarıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Sadece hastanede kullanım içindir.

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

Tavsiye edilen PRAXBIND dozu, 5 gramdır (2x2,5 g/50 ml).

Bir hasta alt grubunda, bağı olmayan dabigatran plazma konsantrasyonu reküransı ve eşlik eden uzamış pıhtılaşma testi sonuçları, idarucizumab uygulamasından 24 saat sonrasına kadar ortaya çıkmıştır (Bkz. Bölüm 5.1).

Şu durumlarda ikinci 5 g PRAXBIND dozunun uygulanması düşünülebilir:

- Klinik olarak önemli kanamayla birlikte uzamış pıhtılaşma zamanlarının tekrarlaması
- Yaşamı tehdit edebilecek nitelikteki yeniden kanama ve uzamış pıhtılaşma zamanlarının gözlenmesi
- İkinci bir acil cerrahi/acil işlem gerektiren ve pıhtılaşma zamanlarında uzama olan hastalar

İlgili koagülasyon parametreleri, aktive parsiyal tromboplastin zamanı (aPTT), dilüe trombin zamanı (dTT) veya ekarin pıhtılaşma zamanıdır (ECT) (Bkz. Bölüm 5.1).

Maksimum günlük doz araştırılmamıştır.

Antitrombotik tedaviye yeniden başlanması:

Dabigatran eteksilat tedavisine, hastanın klinik durumu stabil ise ve yeterli homeostaz sağlanmışsa, PRAXBIND uygulamasından 24 saat sonra yeniden başlanabilir.

PRAXBIND uygulamasından sonra, diğer antitrombotik tedavilere (örneğin düşük molekül ağırlıklı heparin), eğer hastanın klinik durumu stabil ise ve yeterli homeostaz sağlanmışsa, herhangi bir zamanda başlanabilir.

Antitrombotik tedavinin uygulanmaması, hastanın altta yatan hastalığı veya durumu nedeniyle, hastayı trombotik riske maruz bırakır.

Uygulama şekli:

İntravenöz yolla uygulanır.

PRAXBIND (2x2.5 g/50 ml), intravenöz olarak, her biri 5 ila 10 dakikalık ardışık iki infüzyon şeklinde veya bolus enjeksiyonla uygulanır. Ek kullanım ve hazırlama talimatları için, bkz. Bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmez. Böbrek fonksiyon bozukluğu, idarucizumabın geri çevirme etkisini etkilememiştir (Bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer fonksiyonları bozulmuş hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmez (Bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşından küçük çocuklarda PRAXBIND'in güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Herhangi bir veri yoktur.

Geriatrik popülasyon:

65 yaşında ve daha yaşlı hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

Hiçbir kontrendikasyonu yoktur.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İdarucizumab, dabigatrana spesifik olarak bağlanır ve dabigatranın antikoagülan etkisini geri çevirir. Diğer antikoagülanların etkilerini geri çevirmez (Bkz. Bölüm 5.1).

PRAXBIND tedavisi, tıbbi olarak uygun bulunan standart destekleyici önlemlerle birlikte kullanılabilir.

Hipersensitivite:

İdarucizumab veya diğer PRAXBIND bileşenlerinden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı (örneğin, anaflaktoid reaksiyon) olan hastalarda PRAXBIND kullanımı riski, bu tür bir acil tedavinin olası yararlarına karşı dikkatle değerlendirilmelidir. Bir anafilaktik reaksiyon veya başka bir ciddi alerjik reaksiyon görülürse, PRAXBIND uygulamasına derhal son verilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır.

Hereditör fruktoz intoleransı:

Önerilen PRAXBIND dozu, yardımcı madde olarak 4 g sorbitol içerir. Hereditör fruktoz intoleransı olan hastalarda, parenteral yolla sorbitol uygulanması, hipoglisemi, hipofosfate mi, metabolik asidoz, ürik asit artışı, salgılama ve sentez fonksiyonlarında bozulma ile seyreden akut karaciğer yetmezliği ve ölüm bildirimleri ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle, hereditör fruktoz intoleransı olan hastalarda, PRAXBIND tedavisinin riski, böyle bir acil tedavinin olası yararına karşı dikkatle değerlendirilmelidir. Eğer bu hastalarda PRAXBIND tedavisi uygulanacaksa, PRAXBIND maruziyeti süresince ve daha sonraki 24 saat içinde yoğun tıbbi gözlem ve dikkat gerekir.

Sorbitol içeriği:

Nadir fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Tromboembolik olaylar:

Dabigatran ile tedavi edilen hastaların, tromboembolik olaylara yatkınlık gösteren altta yatan hastalık durumları vardır. Dabigatran tedavisinin geri çevrilmesi, hastaları, altta yatan hastalıklarına bağlı trombotik riske maruz bırakır. Bu riski azaltmak için, tıbbi olarak uygun koşullar sağlanır sağlanmaz antikoagülan tedavinin yeniden başlatılması düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.2).

Üriner protein testi:

PRAXBIND, bolus/kısa süreli 5 g intravenöz idarucizumab uygulaması sonrası, böbrekte protein aşırı akışına karşı fizyolojik bir reaksiyon olarak, geçici proteinüriye neden olur (Bkz. Bölüm 5.2). Geçici proteinüri, böbrek hasarını göstermez, bu durum idrar testinde dikkate alınmalıdır.

Sodyum içeriği:

Bu tıbbi ürün her dozunda 2,2 mmol (veya 50 mg) sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

Biyoteknolojik ilaçların takip edilebilirliğinin sağlanabilmesi için, uygulanan ilacın ticari ismi ve seri numarası mutlaka hastanın dosyasına kaydedilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

PRAXBIND ve diğer ilaçlar arasında formal bir etkileşim çalışması yapılmamıştır. Farmakokinetik özellikleri ve dabigatrana bağlanmadaki yüksek spesifitesi dikkate alınarak, diğer ilaçlarla klinik önemi olan etkileşimler beklenmez.

İdarucizumab ile yapılan prelinik araştırmalarda şu ilaçlarla etkileşim olmadığı gösterilmiştir:

- Hacim arttırıcılar
- Koagülasyon faktör konsantreleri (örneğin, protrombin kompleks konsantreleri (PCC, örneğin, 3 faktör ve 4 faktör), aktive PCC ürünleri (aPCC)) ve rekombinant faktör VIIa
- Diğer antikoagülanlar (örneğin, dabigatran dışındaki diğer trombin inhibitörleri, düşük molekül ağırlıklı heparin dahil faktör Xa inhibitörleri, vitamin K antagonistleri, heparin). İdarucizumab, diğer antikoagülanların etkilerini geri çevirmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

PRAXBIND'ın güvenliliği ve etkililiği 18 yaşın altındaki pediyatrik popülasyonda gösterilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Veri yoktur.

Gebelik dönemi

PRAXBIND kesinlikle gerekmedikçe gebelerde kullanılmamalıdır.

Gebelerde PRAXBIND kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır. İlacın doğası ve amaçlanan klinik kullanımı dikkate alınarak üreme ve gelişim toksisitesi çalışmaları yapılmamıştır. PRAXBIND, gebelik döneminde, beklenen klinik yarar olası risklere üstün ise kullanılabilir.

Laktasyon dönemi

İdarucizumabın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. İdarucizumabın süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da PRAXBIND tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve PRAXBIND tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

PRAXBIND'in fertilite üzerindeki etkisine dair bir veri bulunmamaktadır (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Geçerli değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler

PRAXBIND'in güvenliliği, kontrol edilemeyen kanaması olan veya acil cerrahi veya işlem gerektiren ve dabigatran etkisilat tedavisine devam eden 503 hastada yürütülen bir Faz III çalışmasında ve aynı zamanda 224 gönüllüde yürütülen bir Faz I çalışmasında değerlendirilmiştir.

Herhangi bir advers reaksiyon tanımlanmamıştır.

Aşağıdaki uyarılar bölüm 4.4 'te ayrıntılı olarak açıklanmaktadır:

- Tromboembolik olaylar

- Hipersensitivite
- Yardımcı madde sorbitol nedeni ile kalıtsal fruktoz intoleransı olan hastalarda ciddi yan etki riski

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

PRAxBIND doz aşımı ile ilgili klinik deneyim bulunmamaktadır.

Sağlıklı bireylerde araştırılan en yüksek PRAxBIND tek dozu, 8 gram olmuştur. Bu grupta, herhangi bir güvenlik sinyali tanımlanmamıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer tüm terapötik ürünler, antidotlar

ATC kodu : V03AB37

Etki mekanizması:

İdarucizumab, dabigatran için spesifik bir geri çevirme ajanıdır. İnsan monoklonal antikor fragmanıdır (Fab) ve dabigatrana yüksek afinite ile bağlanır. Bu bağlanma, dabigatranın trombin için bağlanma afinitesinden yaklaşık 300 kat daha güçlüdür. İdarucizumab-dabigatran kompleksi, hızlı on-rate ve aşırı yavaş off-rate özelliği ile çok stabil bir komplekstir. İdarucizumab, dabigatran ve metabolitlerine güçlü ve spesifik olarak bağlanır ve dabigatranın antikoagülan etkisini nötralize eder.

Klinik etkililik ve güvenlik:

283 gönüllüde yürütülen (224 gönüllü idarucizumab tedavisi almıştır), üç randomize, çift-kör, plasebo kontrollü faz I çalışmada, tek başına veya dabigatran eteksilat tedavisinden sonra verilen idarucizumabın güvenlik, etkililik, tolerabilite, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri değerlendirilmiştir. Araştırılan popülasyon, sağlıklı gönüllüleri ve yaş, vücut ağırlığı, ırk, cinsiyet ve böbrek yetmezliği özelliklerini gösteren spesifik popülasyonları kapsamıştır. Bu çalışmalarda idarucizumab dozları, 20 mg-8 g aralığında ve infüzyon süresi 5 dakika-1 saat aralığında tutulmuştur.

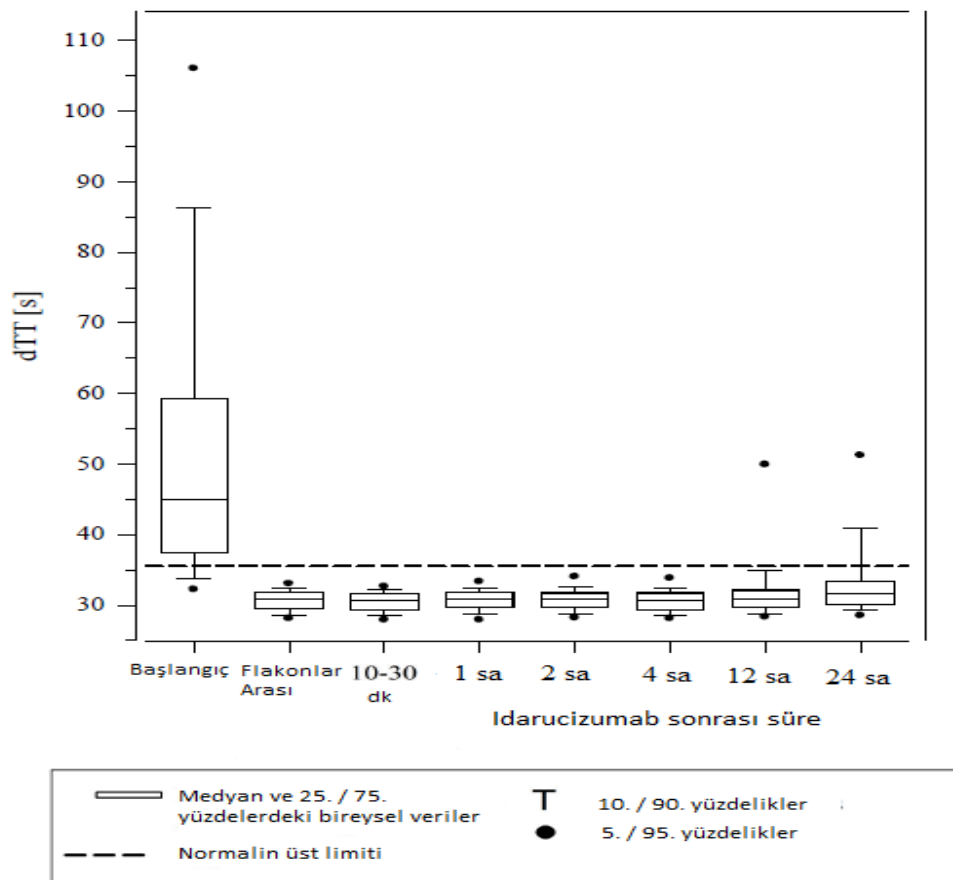
Farmakokinetik ve farmakodinamik parametreler için temsil edici değerler, 5 g idarucizumab verilen 45-64 yaş arası sağlıklı bireyler baz alınarak belirlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

Bir prospektif, açık etiketli, randomize olmayan, kontrolsüz çalışma (RE-VERSE AD) yürütülmüştür. Bu çalışmada, dabigatrana bağlı yaşamı tehdit edici veya kontrol edilemeyen kanaması olan (Grup A) veya acil cerrahi veya acil işlem gerektiren (Grup B) yetişkin hastaların tedavisi araştırılmaktadır. Birincil sonlanım noktası, dilue trombin zamanı (dTT) veya ekarin pıhtılaşma zamanının (ECT) merkezi laboratuvar tayinleri esas alınarak, idarucizumab uygulamasından sonra 4 saat içinde dabigatranın antikoagülan etkisinin geri çevrilmesinin maksimum yüzdesidir. İkincil bir anahtar sonlanım noktası, homeostazın yeniden sağlanmasıdır.

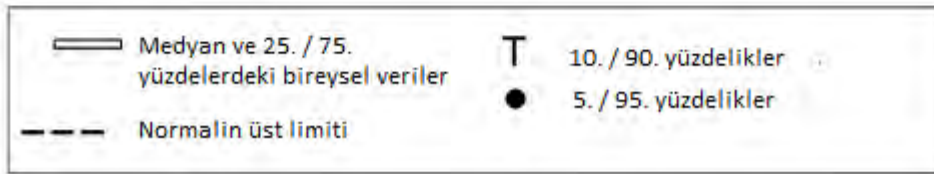
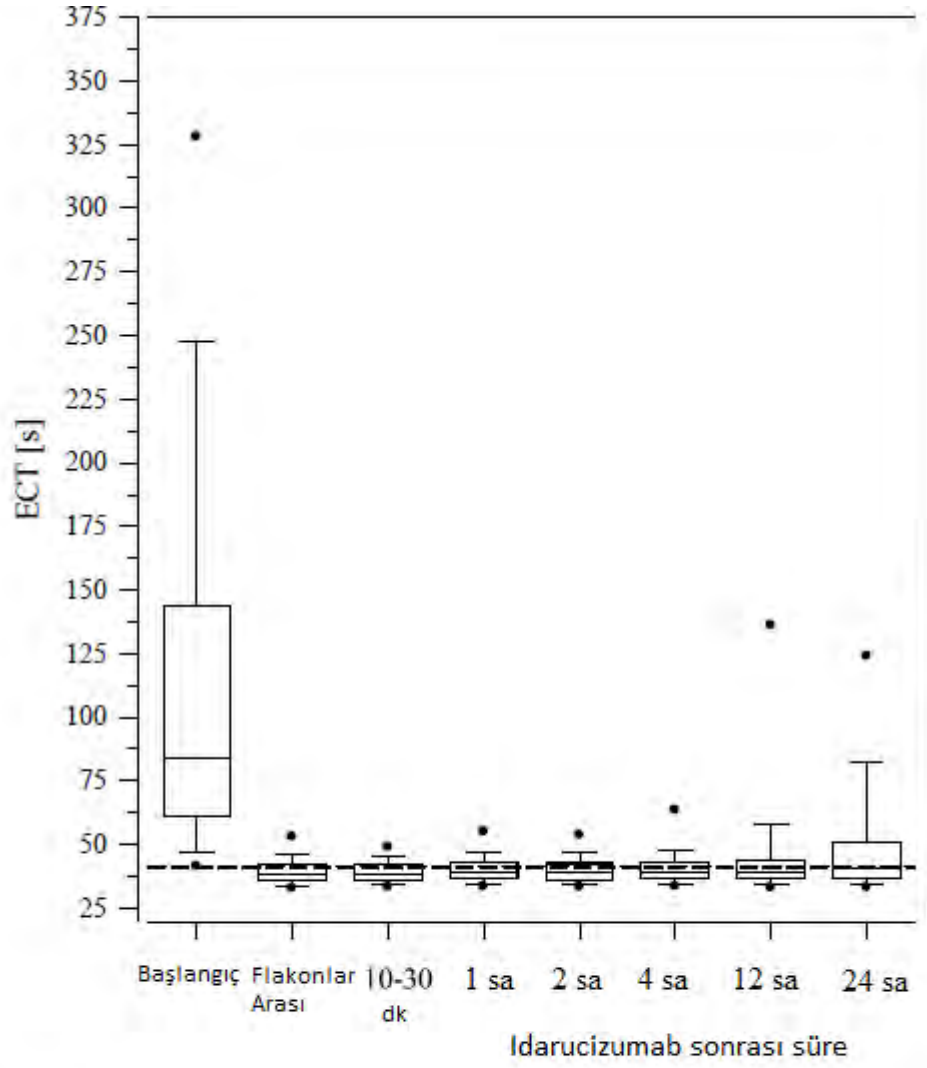
RE-VERSE AD 503 hastanın verilerini kapsamaktadır: Ciddi kanamalı 301 hasta (Grup A) ve acil işlem/cerrahi gerektiren 202 hasta (Grup B). Her grupta hastaların yaklaşık yarısı erkektir. Medyan yaş 78 ve medyan kreatinin klerensi 52,6 ml/dakikadır. Grup A'daki hastaların %61,5'i ve grup B'deki hastaların % 62,4'ü, günde 2 kez 110 mg dabigatran ile tedavi görmüştür.

Geri dönüş, sadece, koagülasyon zamanlarında idarucizumab uygulanmasından önce uzama gösteren hastalar için değerlendirilebilir bulunmuştur. Grup A ve B'deki hastaların çoğunluğunda, 5 g idarucizumab uygulamasını izleyen ilk 4 saat içinde dabigatranın antikoagülan etkisi tamamen geri çevrilmiştir (değerlendirilebilir hastalarda, sırası ile, dTT: %98,7, ECT: %82,2, aPTT:%92,5). Geri çevrilme etkisi, uygulamadan hemen sonra belirgin şekilde görülmüştür.

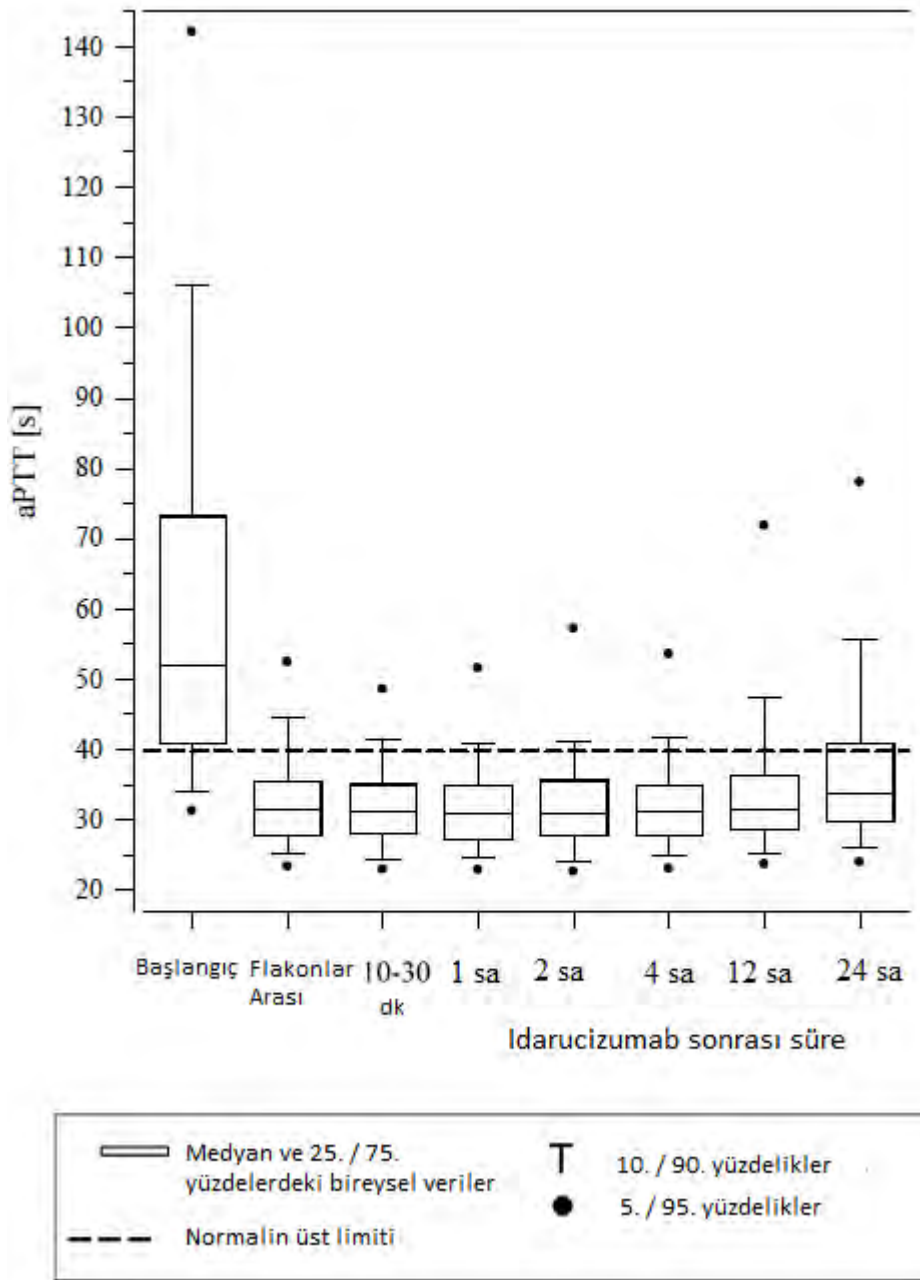
Şekil 1- RE-VERSE AD çalışmasında yer alan hastalarda, dTT ile tayin edilen dabigatrana bağlı pıhtılaşma zamanı uzamasının geri çevrilmesi (N=487)



Şekil 2- RE-VERSE AD çalışmasındaki hastalarda, ECT ile tayin edilen dabigatrana bağlı pıhtılaşma zamanı uzamasının geri çevrilmesi (N=487)



Şekil 3- RE-VERSE AD çalışmasındaki hastalarda, aPTT ile tayin edilen dabigatrana bağlı pıhtılaşma zamanı uzamasının geri çevrilmesi (N=486)



Ciddi kanaması olduğu değerlendirilebilen hastaların %80,3'nde homeostaz restorasyonu sağlanmış ve acil bir işlem gerektiren hastaların %93,4'nde normal homeostaz gözlenmiştir.

Toplam 503 hastanın 101'i ölmüştür. Bu ölümlerden her biri, indeks olayın bir komplikasyonu olarak değerlendirilmiş veya birlikte bulunan diğer hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. 34 hastada (34 hastanın 23'ü olay ortaya çıktığında antitrombotik tedavi almamaktaydı) trombotik olaylar rapor edilmiştir. Bu vakaların hepsinde, trombotik olayın hastanın altta yatan tıbbi durumuna bağlanması mümkündür. Olası hipersensitiviteye ait hafif semptomlar (ateş, bronkospazm, hiperventilasyon, döküntü veya kaşıntı) rapor edilmiştir. İdarucizumab ile nedensel bir ilişki kurulamamıştır.

Farmakodinamik etkiler:

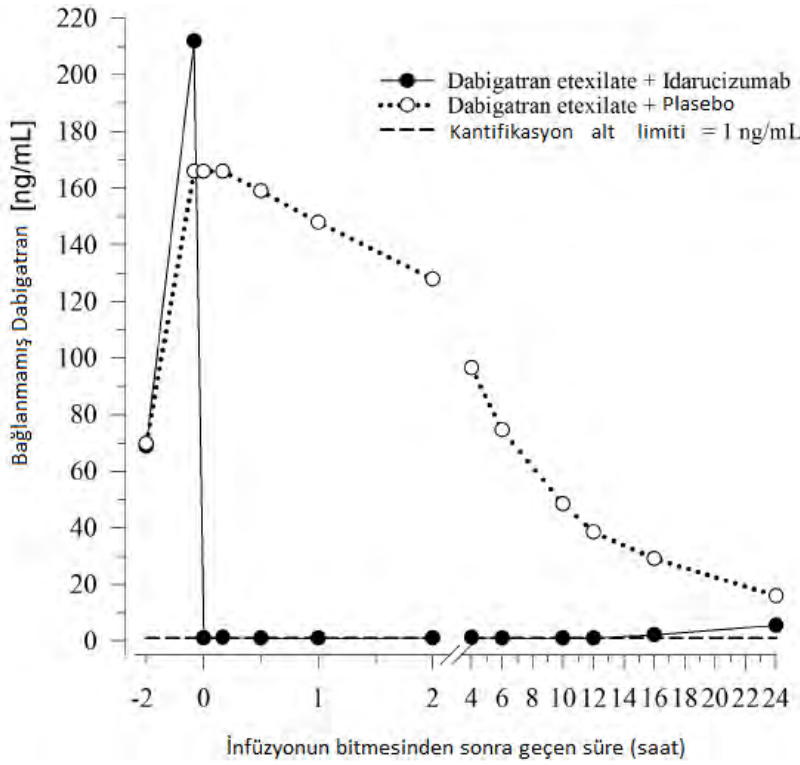
Dabigatran eteksilat uygulamasından sonra idarucizumab farmakodinamiği, faz I çalışmasında 141 gönüllüde araştırılmıştır. 5 g dozda intravenöz infüzyon alan 45-64 yaş arası 6 sağlıklı bireyden oluşan temsil edici bir alt grubun verisi sunulmuştur. Araştırılan sağlıklı bireylerde, medyan dabigatran maruziyeti doruk değeri, hastalarda günde iki kez 150 mg dabigatran eteksilat uygulaması sınırları içinde bulunmuştur.

İdarucizumabın dabigatran maruziyeti ve antikoagülan aktivitesi üzerindeki etkileri:

İdarucizumab alımından hemen sonra, bağlanmamış dabigatran plazma konsantrasyonu, %99'dan daha fazla bir oranda azalmıştır, bu düzeyler, antikoagülan aktivitenin bulunmadığı değerlerdir.

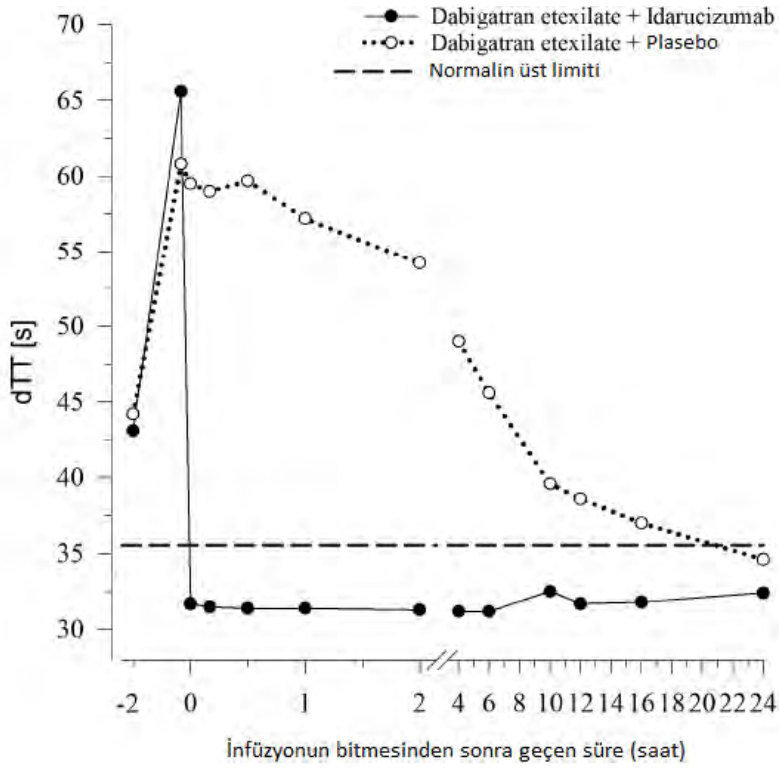
Hastaların çoğunluğunda, dabigatran plazma konsantrasyonlarının geri çevrilmesi durumu, 12 saate kadar (\geq %90) devam etmiştir. Bir grup hastada, bağlanmamış dabigatran plazma seviyelerinde tekrarlama ve bununla birlikte pıhtılaşma testlerinin yükseldiği gözlenmiştir, bu durum muhtemelen, dabigatranın periferden tekrar dağılımına bağlı olabilir. Bu durum, idarucizumab uygulamasından sonra 1-24 saatte, özellikle, 12 saat veya daha sonrasında ortaya çıkar.

Şekil 4- Temsil edici özellikteki sağlıklı gönüllü grubunda bağlanmamış dabigatranın plazma düzeyleri (0. saatte idarucizumab veya plasebo uygulaması)

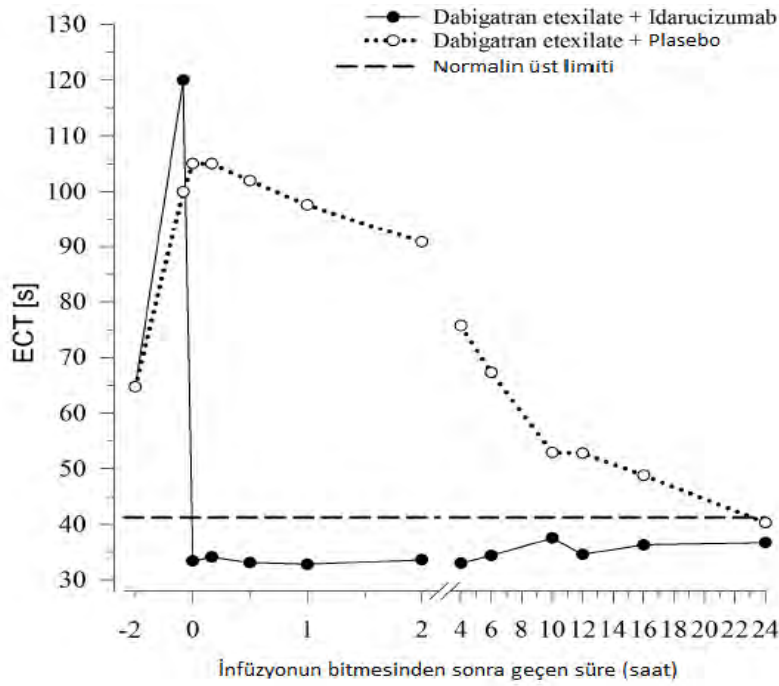


Dabigatran, antikoagülan yoğunluğunu da yaklaşık olarak gösteren, dilüe trombin zamanı (dTT), trombin zamanı (TT), aktive parsiyal tromboplastin zamanı (aPTT) ve ekarin pıhtılaşma zamanı (ECT) gibi koagülasyon belirteçlerinin pıhtılaşma zamanını uzatır. İdarucizumab uygulanması sonrasında normal sınırlar içindeki bir değer, hastanın artık antikoagüle olmadığını gösterir. Normal sınırın üzerindeki bir değer, rezidüel aktif dabigatranına veya diğer klinik durumlara (Örneğin, başka bir ilacın varlığı veya transfüzyon koagülopatisi) işaret eder. Bu testler, dabigatranın antikoagülan etkisini incelemek için kullanılmıştır. Dabigatrana bağlı pıhtılaşma zamanı uzamasının tam ve uzun süreli geri çevrilmesi, idarucizumab infüzyonundan hemen sonra gözlenmiş ve bu durum en az 24 saatlik bir gözlem süresince devam etmiştir.

Şekil 5. Sağlıklı kişileri temsil eden grupta , dTT ile tayin edilen, dabigatrana bağlı pıhtılaşma zamanı uzamasının geri çevrilmesi (0.saatte idarucizumab veya plasebo uygulaması)



Şekil 6. Sağlıklı kişileri temsil eden grupta, ECT ile tayin edilen, dabigatrana bağlı pıhtılaşma zamanı uzamasının geri çevrilmesi (0.saatte idarucizumab veya plasebo uygulaması)



Trombin oluşma parametreleri

Dabigatran, endojen trombin potansiyeli (ETP) parametreleri üzerinde belirgin etkiler gösterir. İdarucizumab infüzyonu bittikten sonraki 0,5 ila 12 saat sonra tayin edildiğinde, idarucizumab tedavisi, hem trombin gecikme süresi oranı hem de başlangıç değerlerine göre doruk değerine kadar geçen zamanın oranını normale döndürmüştür. İdarucizumab, tek başına, ETP ile ölçülen bir prokoagülan etki göstermemiştir. Bu durum, idarucizumabın protrombotik etkisi bulunmadığını düşündürmektedir.

Dabigatran eteksilatın yeniden uygulanması

İdarucizumab infüzyonundan 24 saat sonra, dabigatran eteksilatın yeniden uygulanması, beklenen antikoagülan aktiviteyi sağlamıştır.

İmmunojenisite

Faz I çalışmalarındaki 283 gönüllünün (224 gönüllü idarucizumab ile tedavi edilmiştir) ve 501 hastanın serum örnekleri tedavi öncesi ve sonrasında idarucizumab antikoru açısından test edilmiştir.

Faz I çalışmasındaki gönüllülerin yaklaşık %12'sinde (33/283) ve hastaların %3,8'inde (19/501) idarucizumaba karşı çapraz reaktivite gösteren önceden mevcut antikolar saptanmıştır. İdarucizumab farmakokinetiği veya geri çevirme etkisi veya hipersensitivite reaksiyonları üzerinde bir etki görülmemiştir.

Tedavi ile ilişkili, olasılıkla kalıcı düşük titreli anti-idarucizumab antikoru, Faz I çalışmasındaki gönüllülerin %4'ünde (10/224) ve hastaların %1,6'sında (8/501) gözlenmiştir. Bu durum, idarucizumabın düşük bir immunojenik potansiyeli olduğunu düşündürmektedir. Faz I çalışmasındaki 6 gönüllüden oluşan bir alt grupta, idarucizumab, ilk uygulamadan 2 ay sonra ikinci kez verilmiştir. İkinci doz öncesinde bu bireylerde anti-idarucizumab antikoru tespit edilmemiştir. Bir bireyde, ikinci uygulamadan sonra, tedavi ile ilişkili anti-idarucizumab antikoru saptanmıştır. 9 hastaya idarucizumab tekrar verilmiştir. 9 hastanın tümü ilk idarucizumab dozundan 6 gün sonra ikinci dozu almıştır. Tekrar dozu verilen hastaların hiçbiri, anti-idarucizumab antikoru açısından pozitif bulunmamıştır.

Preklinik farmakodinamik

Dabigatran ile, insan plazma düzeylerinin yaklaşık 10 katı supratherapötik konsantrasyon elde etmek üzere dozlama yapıldıktan sonra, künt karaciğer hasarı kullanılarak domuzlarda bir travma modeli uygulanmıştır. İdarucizumab, enjeksiyondan sonra 15 dakika içinde, hayatı tehdit edici kanamayı etkili ve hızlı bir şekilde geriye çevirmiştir. Domuzların tümü, yaklaşık 2.5g ve 5 g idarucizumab dozlarıyla hayatta kalmıştır. İdarucizumab kullanılmayan antikoagüle grupta mortalite oranı %100 olmuştur.

EMA, dabigatrana bağlı kanamanın önlenmesi ve tedavisi için, pediatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt grubunda, çalışma sonuçlarının sunulması zorunluluğunu ertelemiştir (Bkz. 4.2. Pediatrik popülasyon).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

İdarucizumabın farmakokinetik özellikleri, 224 bireyden oluşan faz I çalışmalarıyla araştırılmış, bu bireylerden, 5 g intravenöz doz uygulanan 45-64 yaş arasındaki, 6 sağlıklı gönüllüyü kapsayan temsil edici nitelikteki alt gruba ait veriler sunulmuştur.

Dağılım

İdarucizumab, multifazik dispozisyon kinetiği ve sınırlı ektravasküler dağılım göstermiştir. 5 g dozun intravenöz infüzyonunu takiben, kararlı durumda dağılım hacminin geometrik ortalaması (V_{ss}) 8,9 L olmuştur (sapmanın geometrik koefisyansı (gCV) %24,8).

Biyotransformasyon

Antikorların metabolizmasına katkıda bulunabilecek çeşitli yollar tanımlanmıştır. Bu yolların tümü antikorun daha küçük moleküllere biyodegradasyonunda rol oynar (yani, daha sonra yeniden absorbe olan ve genel protein sentezinde yer alan küçük peptidler veya amino asitler).

Eliminasyon

İdarucizumab, 47 ml/dk (gCV %18,4) bir total klerens ile hızla elimine olur. Başlangıç yarı ömrü 47 dakika (gCV %11,4) ve terminal yarı ömrü 10.3 saattir (gCV %18,9). 5 g idarucizumabın intravenöz uygulamasından sonra, dozun %32,1'lik (gCV %60,0) miktarı 6 saatlik bir sürede idrara geçer. Bunu izleyen 18 saatte ise bu miktar %1'den daha azdır. Dozun geri kalan kısmının protein katabolizması yoluyla, başlıca böbreklerle atıldığı kabul edilir.

İdarucizumab tedavisinden sonra proteinüri gözlenmiştir. Geçici proteinüri, 5 g idarucizumabın intravenöz bolus/kısa süreli uygulamasından sonra, renal protein aşırı akışına karşı fizyolojik bir reaksiyondur. Geçici proteinüri genellikle, idarucizumab uygulamasından 4 saat sonra doruk noktasına ulaşır ve 12-24 saatte normale döner. Bazı bireysel vakalarda, geçici proteinüri 24 saatten daha uzun süre devam etmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalar

PRAxBIND, faz I çalışmalarında, kreatinin klerensi 44-213 ml/dk aralığında olan gönüllülerde araştırılmıştır. Kreatinin klerensi <44 ml/dk olan gönüllüler faz I çalışmalarında araştırılmamıştır.

Renal fonksiyon bozukluğunun derecesine bağlı olarak, total klerens, sağlıklı gönüllülerinkine göre azalmıştır. Bu da idarucizumab maruziyetinde artışa neden olmuştur.

Böbrek fonksiyonlarının dereceleri birbirinden farklı (medyan kreatinin klerensi 21- 99 ml/dk) 347 hastanın farmakokinetik verilerine dayanılarak, ortalama idarucizumab maruziyetinin (EAA_{0-24s}), hafif böbrek yetmezliği olanlarda %38 (CrCl 50-<80 ml/dk), orta derecede böbrek yetmezliği olanlarda %90 (30- <50 ml/dk), ve şiddetli böbrek bozukluğu olanlarda %146 (0-<30 ml/dk) arttığı tahmin edilmektedir. Dabigatran da birincil olarak böbreklerle atıldığı için, böbrek fonksiyonları kötüye gittikçe dabigatran maruziyetinde de artış görülür.

Bu verilere ve hastalarda dabigatranın antikoagülan etkisini geri çevirme oranına dayanarak, renal bozukluk idarucizumabın geri çevirme etkisini etkilemez.

Hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalar

Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme ile tespit edilen hepatik hasar ile değerlendirilen karaciğer yetmezliğinin idarucizumab farmakokinetiği üzerinde bir etkisi gözlenmemiştir.

İdarucizumab, çeşitli derecelerde karaciğer yetmezliği bulunan 58 hastada çalışılmıştır. Karaciğer yetmezliği bulunmayan 272 hasta ile karşılaştırıldığında, idarucizumabın medyan EAA değeri, AST/ALT yükselmeleri 1-<2x ULN (N=34), 2-<3 ULN (N=3) ve >3x ULN (N=21) olan hastalarda sırası ile %-6,3, %37 ve %10 oranında değişmiştir.

Yaşlı hastalar/Cinsiyet/Irk

Popülasyon farmakokinetiği analizlerine dayanılarak, cinsiyet, yaş ve ırkın, idarucizumab farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlarda 4 haftaya kadar ve maymunlarda 2 haftaya kadar süreyle yürütülen tekrarlı doz toksisite çalışmalarına dayanılarak, prelinik veriler insanlar için özel bir tehlike göstermemiştir. Güvenlilik farmakolojisi çalışmaları, solunum, santral sinir sistemi veya kardiyovasküler sistem üzerinde bir etki göstermemiştir.

İdarucizumabın mutajenik ve karsinojenik potansiyelini değerlendiren çalışmalar yürütülmemiştir. Etki mekanizmasına ve proteinlerin özelliklerine dayanarak, herhangi bir karsinojenik veya genotoksik etki beklenmez.

İdarucizumabın üreme üzerine potansiyel etkilerini araştırmak üzere çalışma yapılmamıştır. Sıçanlarda 4 haftaya kadar ve maymunlarda 2 haftaya kadar süreyle yürütülen intravenöz tekrarlı doz toksisite çalışmaları süresince, her iki cinsiyete ait üreme sistemi ile ilgili dokularda tedaviye bağlı etkiler tanımlanmamıştır. Ayrıca, bir doku çapraz reaktivite çalışmasında, insan üreme dokularına idarucizumab bağlanması gözlenmemiştir. Bu nedenle prelinik sonuçlar, üreme veya embriyo-fetal gelişim üzerine bir riski düşündürmemektedir.

İdarucizumabın IV veya paravenöz uygulanmasından sonra kan damarlarında lokal irritasyon gözlenmemiştir. İdarucizumab formülasyonu, *in vitro* koşullarda, insan tam kanında hemoliz oluşturmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum asetat trihidrat
Asetik asit
Sorbitol
Polisorbat 20
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bu ürün başka bir tıbbi ürünle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

Flakon açıldıktan sonra, idarucizumabın kimyasal ve fiziksel olarak stabil olduğu süre, oda sıcaklığında 1 saat olarak gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan, açma yöntemi mikrobiyal kontaminasyon riskini kesin olarak önlemedikçe, ürün açıldıktan sonra derhal kullanılmalıdır. Ürün açıldıktan sonra derhal kullanılmaz ise, bu şekilde bekletme süreleri ve koşullarının sorumluluğu uygulayıcıya aittir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında, 2°C-8°C sıcaklıkta saklayınız.

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Kullanmadan önce, açılmamış flakonlar, ışıktan korumak üzere orijinal ambalajında saklandıysa 48 saate kadar veya eğer ışığa maruz kaldıysa 6 saate kadar oda sıcaklığında saklanabilir (25°C).

Ürün açıldıktan sonraki saklama koşulları için bakınız bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

50 ml solüsyon, bütül kauçuk tıpalı ve alüminyum kapaklı, serum askısı ile entegre bir etiketi bulunan, tip 1 cam flakonlarda sunulur.

Dış ambalaj 2 flakon içerir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

PRAXBIND gibi parenteral ilaçlar, hastaya uygulanmadan önce, partikül maddeler ve renk değişikliği açısından gözle kontrol edilmelidir.

PRAXBIND diğer ilaçlarla karıştırılmamalıdır. PRAXBIND uygulaması için daha önceden var olan intravenöz hat kullanılabilir. Hat, infüzyondan önce ve infüzyon sonunda 9 mg/ml (%0,9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi ile yıkanmalıdır. Aynı intravenöz giriş aracılığıyla paralel olarak başka bir infüzyon uygulanmamalıdır.

PRAXBIND, tek kullanım içindir ve herhangi bir koruyucu madde içermez (Bkz. Bölüm 6.3).

PRAXBIND ile polivinil klorür, polietilen veya poliüretan infüzyon setleri veya polipropilen enjektörler arasında bir geçimsizlik gözlenmemiştir.

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Atık Yönetimi Yönetmeliği” hükümlerine uygun olarak imha edilmelidir.

Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! Çevre ve Şehircilik Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz.

7. RUHSAT SAHİBİ

Boehringer Ingelheim İlaç Ticaret A.Ş.

Büyükdere Cad, USO Center

No: 245, K: 13-14

34398 Maslak, İSTANBUL

Tel: (0 212) 329 1100

Faks: (0 212) 329 1101

8. RUHSAT NUMARASI

2018/522

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21/09/2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: