

PRODUKTRESUMÉ

for

Praxbind® 2,5 g/50 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Praxbind 2,5 g/50 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml injektions-/infusionsvæske, opløsning, indeholder 50 mg idarucizumab.

Hvert hætteglas indeholder 2,5 g idarucizumab i 50 ml.

Idarucizumab produceres med rekombinant dna-teknologi i ovarieceller fra kinesiske hamstere.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 2 g sorbitol og 25 mg natrium i 50 ml (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektions-/infusionsvæske, opløsning

Klar til let opaliserende, farveløs til lys gullig opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Praxbind er en specifik antidot mod dabigatran og er indiceret til voksne patienter, der behandles med Pradaxa (dabigatranetexilat), når det er nødvendigt hurtigt at revertere dabigatrans antikoagulerende virkning:

- Inden akutte operationer/akutte procedurer
- Ved livstruende eller ukontrolleret blødning.

4.2 Dosering og administration

Kun til brug på hospitaler.

Dosering

Den anbefalede dosis er 5 g idarucizumab (2 hætteglas med 2,5 g/50 ml).

I en subgruppe af patienter blev der målt ubundet dabigatran i plasma og forhøjede koagulationsparametre i op til 24 timer efter administration af idarucizumab som følge af redistribution (se pkt. 5.1).

Det kan overvejes at administrere endnu en idarucizumab-dosis på 5 g i følgende situationer:

- hvis der igen forekommer klinisk relevant blødning samtidigt med forhøjede koagulationsparametre, eller
- hvis en eventuel ny blødning vil være livstruende, og der ses forhøjede koagulationsparametre, eller
- hvis patienten skal have foretaget endnu en akut operation/akut procedure og har forhøjede koagulationsparametre.

Relevante koagulationsparametre er aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT), fortyndet trombintid (dTT) eller ecarin-koagulationstid (ECT) (se pkt. 5.1).

En maksimal daglig dosis er ikke fastlagt.

Genoptagelse af antitrombotisk behandling

Behandling med Pradaxa (dabigatranetexilat) kan genoptages 24 timer efter administration af idarucizumab, hvis patienten er klinisk stabil, og der er opnået tilstrækkelig hæmostase.

Efter administration af idarucizumab kan anden antitrombotisk behandling (f.eks. lavmolekylært heparin) til enhver tid iværksættes, hvis patienten er klinisk stabil, og der er opnået tilstrækkelig hæmostase.

Hvis der ikke gives antitrombotisk behandling, udsættes patienten for den trombotiske risiko ved den underliggende sygdom eller tilstand.

Specielle populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter på 65 år og derover (se pkt. 5.2).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion. Nedsat nyrefunktion påvirkede ikke den reverterende virkning af idarucizumab (se pkt. 5.2).

Patienter med nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med leverskade (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Praxbinds sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1.

Administration

Intravenøs anvendelse.

Praxbind (2 hætteglas med 2,5 g/50 ml) administreres intravenøst som to på hinanden følgende infusioner, der hver især indgives over 5-10 minutter, eller som en bolusinjektion.

For yderligere instruktioner i brug og håndtering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Ingen.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Idarucizumab binder specifikt til dabigatran og reverterer dets antikoagulerende virkning.

Idarucizumab reverterer ikke virkningen af andre antikoagulantia (se pkt. 5.1).

Behandling med Praxbind kan anvendes sammen med understøttende standardforanstaltninger, som bør overvejes alt efter medicinsk relevans.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Overfølsomhed

Risikoen ved at anvende Praxbind til patienter med kendt overfølsomhed (f.eks. anafylaktoid reaktion) over for idarucizumab eller et eller flere af hjælpestofferne skal nøje afvejes mod den potentielle fordel af en sådan akut behandling. I tilfælde af en anafylaktisk reaktion eller anden alvorlig allergisk reaktion skal Praxbind straks seponeres og relevant behandling iværksættes.

Arvelig fructoseintolerans

Den anbefalede dosis af Praxbind indeholder 4 g sorbitol som hjælpestof. Hos patienter med arvelig fructoseintolerans har parenteral administration af sorbitol været forbundet med hypoglykæmi, hypofosfatæmi, metabolisk acidose, øget urinsyre, akut leversvigt med ophør af ekskretorisk funktion og syntese samt død. Derfor skal risikoen ved anvendelse af Praxbind til patienter med arvelig fructoseintolerans afvejes mod den potentielle fordel af en sådan akut behandling. Hvis Praxbind administreres til disse patienter, skal de holdes under intensivt opsyn under og op til 24 timer efter Praxbind-eksponeringen.

Tromboemboliske hændelser

Patienter, der behandles med dabigatran, har underliggende sygdomme, der prædisponerer for tromboemboliske hændelser. Ved revertering af dabigatrans virkning udsættes patienten for den trombotiske risiko ved den underliggende sygdom. For at reducere denne risiko skal det overvejes at genoptage den antikoagulerende behandling, så snart det er klinisk hensigtsmæssigt (se pkt. 4.2).

Test af protein i urinen

Praxbind forårsager forbigående proteinuri som en fysiologisk reaktion på overbelastning af nyrenes proteinudskillelse efter intravenøs bolusinjektion/korttidsinfusion af 5 g idarucizumab (se pkt. 5.2). Den forbigående proteinuri er ikke et tegn på nyreskade, hvilket der skal tages hensyn til ved urinprøver.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder 50 mg natrium pr. dosis, svarende til 2,5 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle interaktionsstudier mellem Praxbind og andre lægemidler. Baseret på de farmakokinetiske egenskaber og den meget specifikke binding til dabigatran betragtes klinisk relevante interaktioner med andre lægemidler som usandsynlige.

Non-kliniske undersøgelser med idarucizumab har ikke vist interaktion med

- volumensubstitutter.
- koagulationsfaktorkoncentrater som f.eks. protrombin-kompleks-koncentrater (PCC'er, f.eks. indeholdende 3 eller 4 faktorer), aktiverede PCC'er (aPCC'er) og rekombinant faktor VIIa.

- andre antikoagulantia (f.eks. andre trombinhæmmere end dabigatran, faktor Xa-hæmmere, herunder lavmolekylært heparin, vitamin K-antagonister, heparin). Idarucizumab reverterer derfor ikke effekten af andre antikoagulantia.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen data om anvendelse af idarucizumab til gravide kvinder. På grund af lægemidlets karakter og påtænkte kliniske anvendelse er der ikke gennemført studier af reproduktions- og udviklingstoksicitet. Praxbind kan anvendes under graviditeten, hvis de forventede kliniske fordele opvejer de potentielle risici.

Amning

Det er ukendt, om idarucizumab/metabolitter udskilles i human mælk.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om indvirkningen af idarucizumab på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheden ved brug af Praxbind er undersøgt i et fase III-studie hos 503 patienter, som havde ukontrolleret blødning eller krævede akut operation eller akutte procedurer, og som var i behandling med Pradaxa (dabigatranetexilat), samt hos 224 frivillige i fase I-studier. En pædiatrisk patient blev behandlet inden for rammerne af et pædiatrisk sikkerhedsstudie. Desuden indgik 359 patienter i et globalt overvågningsprogram med idarucizumab-administration for at indsamle data om anvendelsesmønstre i den virkelige verden.

Der er ikke påvist bivirkninger.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der er ingen klinisk erfaring med overdosering af idarucizumab.

Den højeste enkeltdosis af idarucizumab, der er undersøgt hos raske frivillige, er 8 g. Der er ikke set nogen sikkerhedsproblemer hos denne gruppe.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: alle andre terapeutiske produkter, antidoter, ATC-kode: V03AB37

Virkningsmekanisme

Idarucizumab er en specifik antidot mod dabigatran. Det er et humaniseret monoklonalt antistoffragment (Fab), som binder til dabigatran med meget høj affinitet, cirka 300 gange stærkere end dabigatrans bindingsaffinitet til trombin. Idarucizumab-dabigatran-komplekset er karakteriseret ved en hurtig dannelsesrate og ekstremt langsom omdannelsesrate, hvilket resulterer i et meget stabilt kompleks. Idarucizumab binder kraftigt og specifikt til dabigatran og dets metabolitter, og neutraliserer den antikoagulerende virkning.

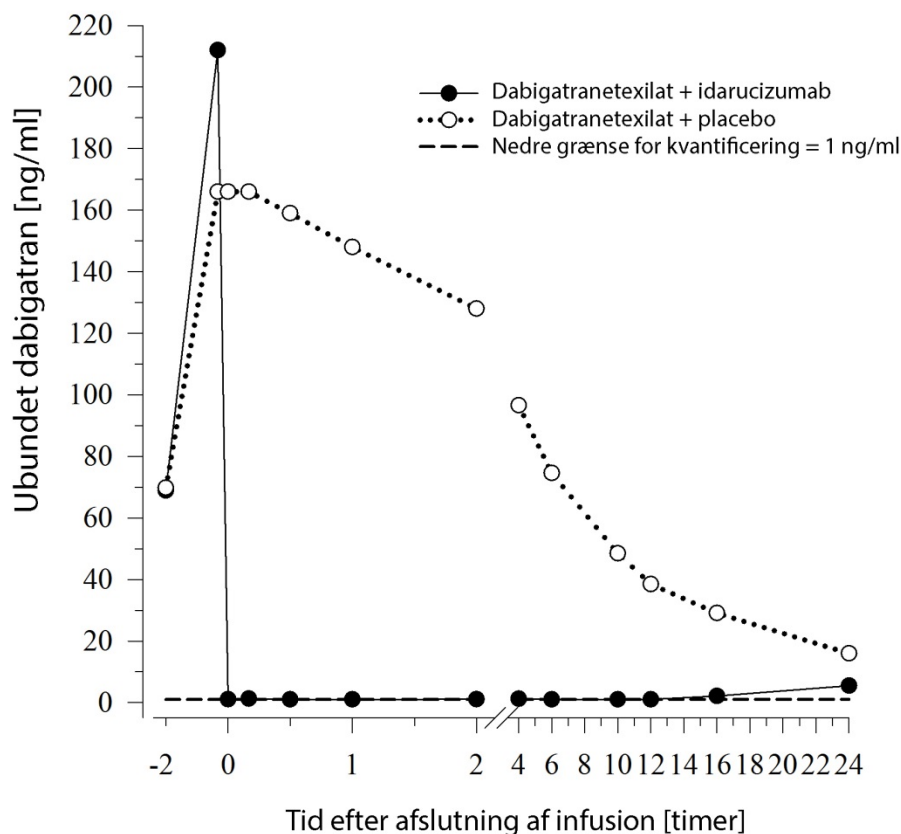
Farmakodynamisk virkning

Idarucizumabs farmakodynamik efter administration af dabigatranetexilat er undersøgt hos 141 forsøgspersoner i fase I-studier, og data fra en repræsentativ subgruppe på 6 raske frivillige i alderen 45 til 64 år, som fik en dosis på 5 g som intravenøs infusion, præsenteres i det følgende afsnit. Den mediane maksimale eksponering for dabigatran hos de undersøgte raske frivillige svarede til administration af 150 mg dabigatranetexilat 2 gange dagligt til patienter.

Idarucizumabs virkning på dabigatran-eksponering og dabigatrans antikoagulerende aktivitet
Straks efter administration af idarucizumab blev plasmakoncentrationen af ubundet dabigatran reduceret med over 99 %, hvilket gav niveauer uden antikoagulerende aktivitet.

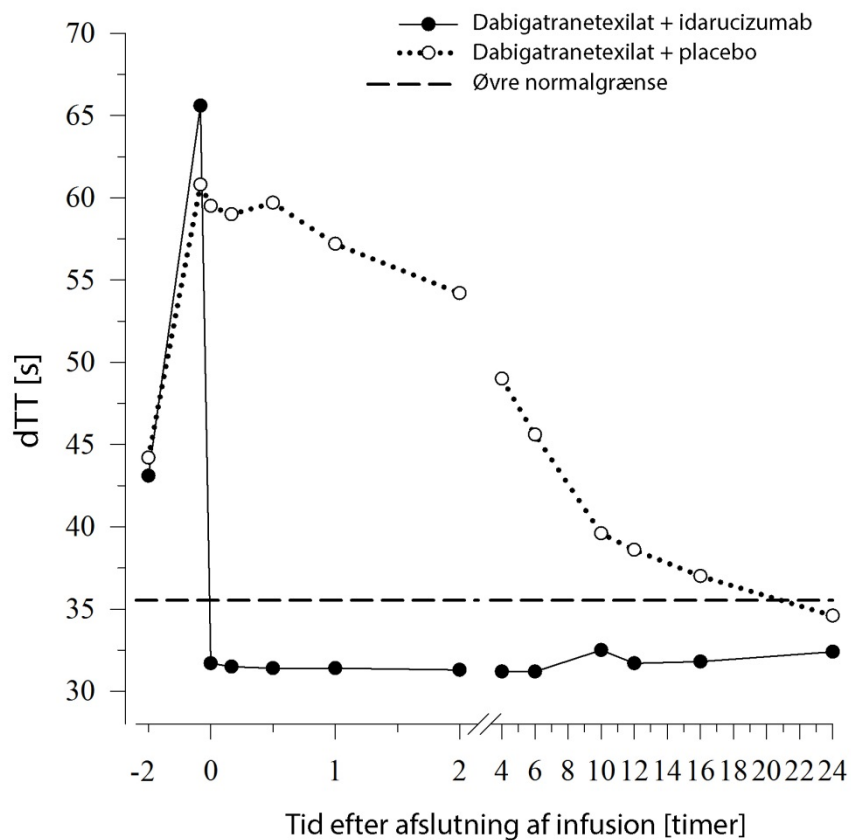
Hos de fleste af patienterne opnåedes vedvarende revertering af dabigatranplasmakoncentrationer i op til 12 timer (≥ 90 %). I en subgruppe af patienter blev der igen observeret ubundet dabigatran i plasma samtidig med forhøjede koagulationstider, muligvis på grund af redistribution af dabigatran fra perifert væv. Dette sås 1-24 timer efter administration af idarucizumab, primært efter ≥ 12 timer.

Figur 1 – Plasmaniveauer af ubundet dabigatran i den repræsentative gruppe med raske frivillige (administration af idarucizumab eller placebo ved 0 t)

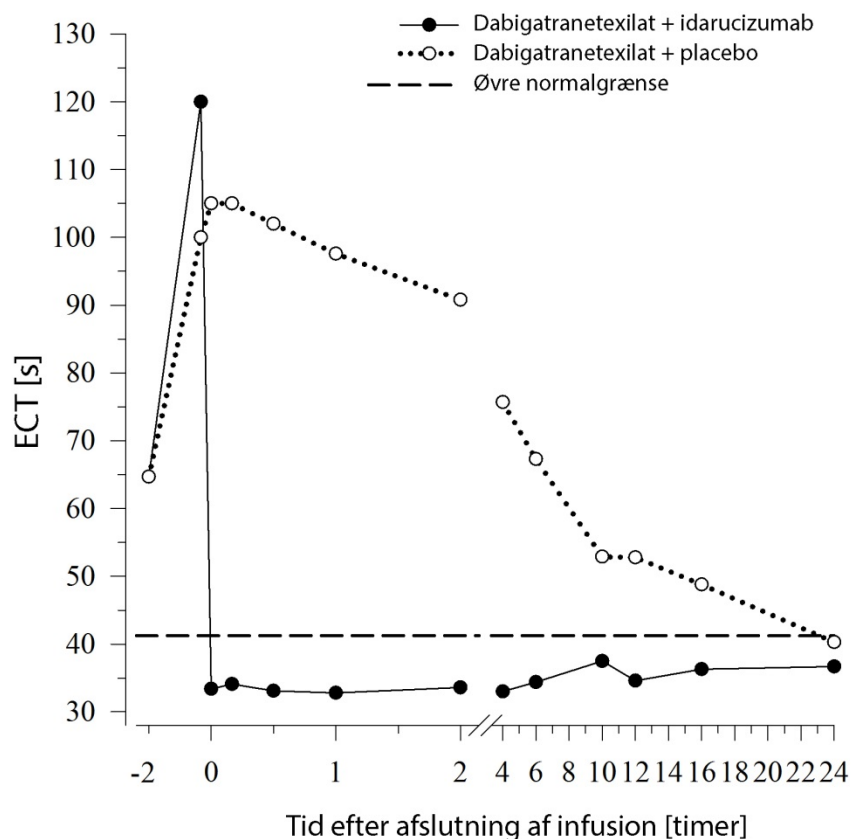


Dabigatran forlænger koagulationstiden af koagulationsparametre som dTT, TT, aPPT og ECT, som giver et tilnærmelsesvist udtryk for antikoagulationsintensiteten. Efter administration af idarucizumab indikerer en værdi i normalområdet, at en patient ikke længere er antikoaguleret. En værdi over normalområdet kan afspejle resterende dabigatranaktivitet eller andre kliniske tilstande, f.eks. tilstedeværelse af andre aktive stoffer eller transfusionskoagulopati. Disse test blev anvendt til at vurdere dabigatrans antikoagulerende virkning. En komplet og vedvarende revertering af dabigatran-induceret forlænget koagulationstid sås straks efter idarucizumab-infusionen og blev opretholdt i hele observationsperioden på mindst 24 timer.

Figur 2 – Revertering af dabigatran-induceret forhøjede koagulationsparametre udtrykt som dTT i den repræsentative gruppe med raske frivillige (administration af idarucizumab eller placebo ved 0 t)



Figur 3 – Revertering af dabigatran-induceret forhøjede koagulationsparametre udtrykt som ECT i den repræsentative gruppe med raske frivillige (administration af idarucizumab eller placebo ved 0 t)



Parametre for trombindannelse

Dabigatran påvirker i udtalt grad parametrene for endogent trombinpotentiale (ETP). Behandling med idarucizumab normaliserede både trombins *lag time ratio* og tiden til *peak ratio* til *baseline*-niveauer målt 0,5 til 12 timer efter afsluttet infusion af idarucizumab. Idarucizumab har ikke i sig selv vist prokoagulerende virkning målt som ETP. Dette tyder på, at idarucizumab ikke har protrombotisk virkning.

Genadministration af dabigatranetexilat

Genadministration af dabigatranetexilat 24 timer efter infusion af idarucizumab resulterede i forventet antikoagulerende aktivitet.

Non-klinisk farmakodynamik

Der blev brugt en traumemodell med grise med stump leverskade efter dosering med dabigatran for at opnå supratherapeutiske koncentrationer på cirka 10 gange humant plasmaniveau. Idarucizumab standsede effektivt og hurtigt den livstruende blødning inden for 15 minutter efter injektionen. Alle grise overlevede med idarucizumab-doser på cirka 2,5 og 5 g. Uden idarucizumab var mortaliteten i den antikoagulerede gruppe 100 %.

Klinisk virkning og sikkerhed

Tre randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede fase I-studier med 283 forsøgspersoner (224 behandlet med idarucizumab) blev gennemført for at vurdere idarucizumabs sikkerhed, virkning, tolerabilitet, farmakokinetik og farmakodynamik, når idarucizumab blev givet alene eller efter administration af dabigatranetexilat. Den undersøgte population bestod af raske frivillige og forsøgspersoner med forskellige populationskarakteristika, herunder alder, legemsvægt, race, køn og nedsat nyrefunktion. I disse studier var dosis af idarucizumab inden for intervallet 20 mg til 8 g og infusionstiden i intervallet 5 minutter til 1 time.

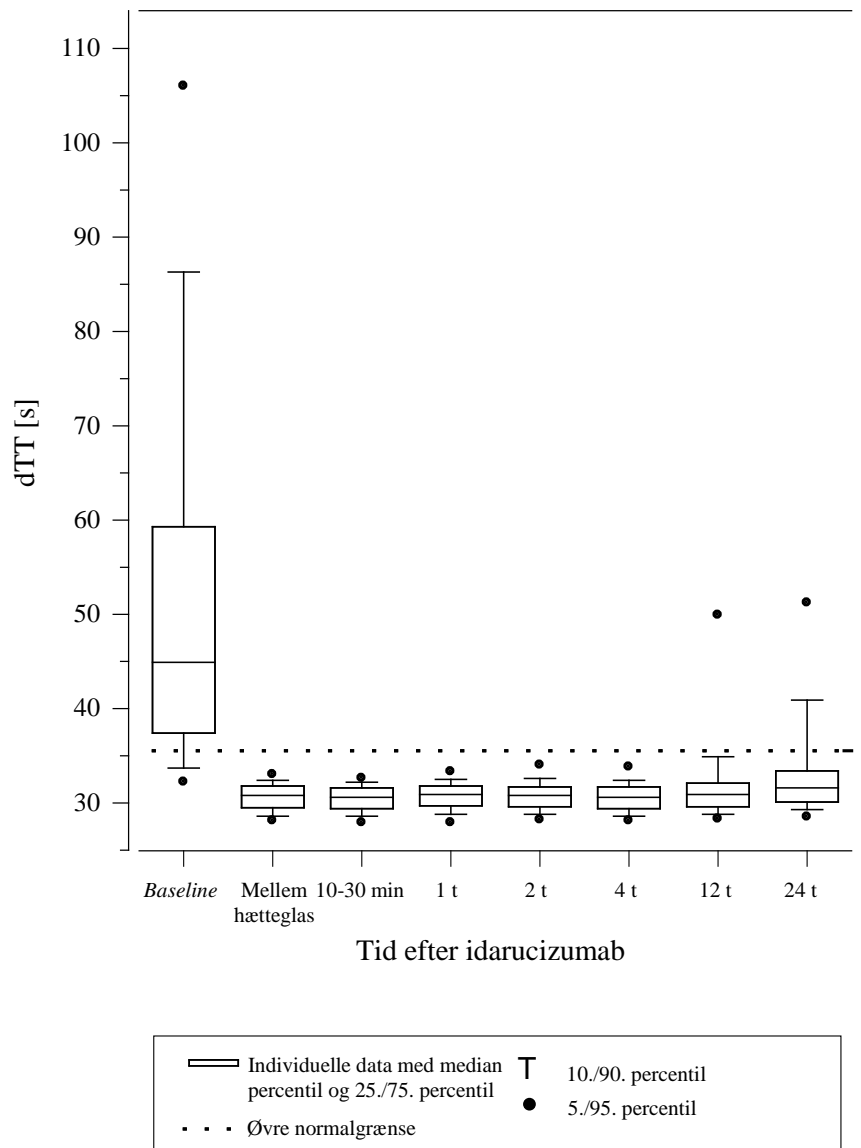
Repræsentative værdier for farmakokinetiske og farmakodynamiske parametre blev fastlagt på basis af raske frivillige i alderen 45-64 år, som fik 5 g idarucizumab (se pkt. 5.1 og 5.2).

Et prospektivt, åbent, ikke-randomiseret, ikke-kontrolleret studie (RE-VERSE AD) blev udført for at undersøge behandlingen af voksne patienter, der havde dabigatran-relateret livstruende eller ukontrolleret blødning (gruppe A), eller som krævede akut operation eller akutte procedurer (gruppe B). Det primære effektmål var maksimal revertering af dabigatrans antikoagulerende virkning inden for 4 timer efter administration af idarucizumab, baseret på centrallaboratoriets bestemmelse af dTT eller ECT. Et vigtigt sekundært effektmål var opnåelse af hæmostase.

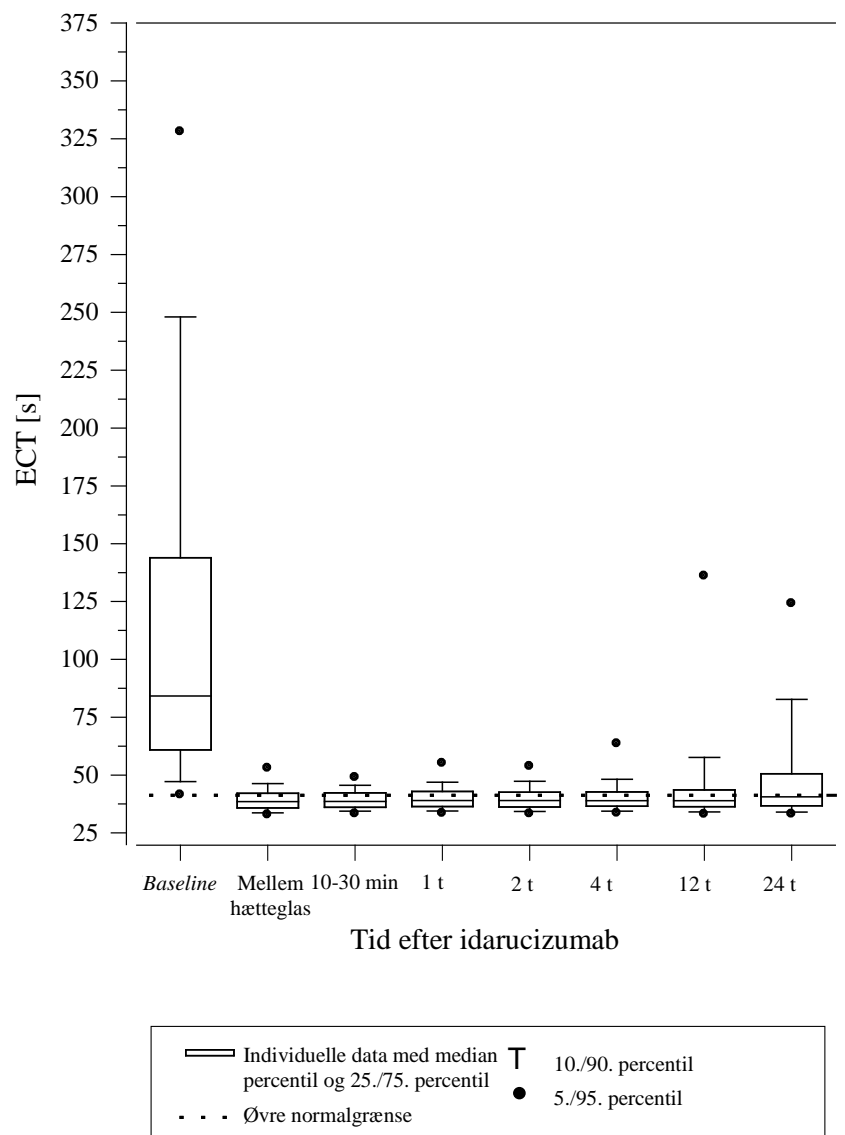
RE-VERSE AD omfattede data fra 503 patienter: 301 patienter med alvorlig blødning (gruppe A) og 202 patienter, der krævede en akut procedure/operation (gruppe B). Ca. halvdelen af patienterne i hver af de to grupper var mænd. Medianalderen var 78 år, og den mediane kreatininclearance (CrCl) var 52,6 ml/min. 61,5 % af patienterne i gruppe A og 62,4 % af patienterne i gruppe B var blevet behandlet med dabigatran 110 mg 2 gange dagligt.

Reverteringen kunne kun evalueres for de patienter, der viste forøgede koagulationstider før behandlingen med idarucizumab. De fleste patienter i såvel gruppe A som gruppe B opnåede komplet revertering af den antikoagulerende virkning af dabigatran (hhv. dTT: 98,7 %; ECT: 82,2 %; aPTT: 92,5 % af evaluerbare patienter) i de første 4 timer efter administration af 5 g idarucizumab. Den reverterende effekt var evident umiddelbart efter administration.

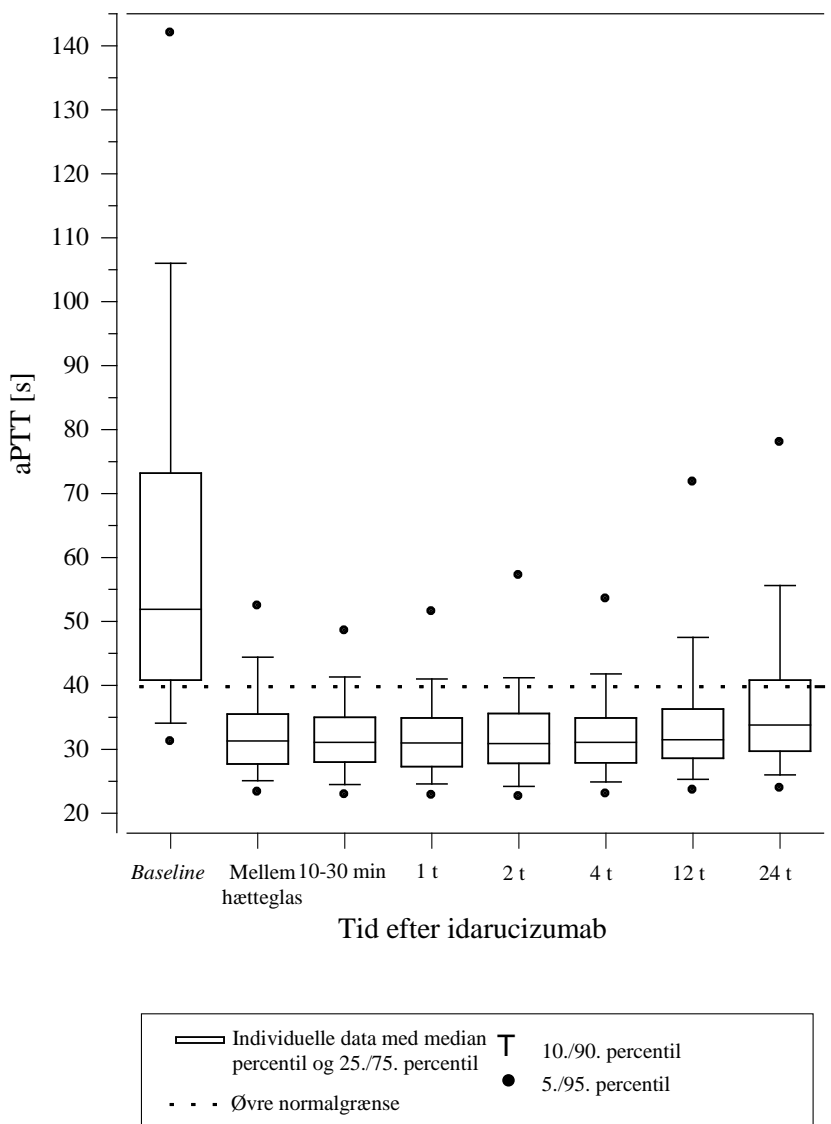
Figur 4 – Revertering af dabigatran-induceret forhøjede koagulationsparametre udtrykt som dTT hos patienter fra RE-VERSE AD-studiet (N=487)



Figur 5 – Revertering af dabigatran-induceret forhøjede koagulationsparametre udtrykt som ECT hos patienter fra RE-VERSE AD-studiet (N=487)



Figur 6 – Revertering af dabigatran-induceret forhøjede koagulationsparametre udtrykt som aPTT hos patienter fra RE-VERSE AD-studiet (N=486)



Hæmostase blev opnået hos 80,3 % af de evaluerbare patienter, der havde alvorlig blødning, og normal hæmostase blev observeret hos 93,4 % af de patienter, der krævede en akut procedure.

Ud af i alt 503 patienter døde 101; alle dødsfald kunne enten tilskrives en komplikation i forbindelse med den oprindelige hændelse eller komorbiditeter. Der er rapporteret om trombotiske hændelser hos 34 patienter (23 ud af 34 patienter var ikke i antitrombotisk behandling på tidspunktet for hændelsen). Alle de trombotiske hændelser kunne tilskrives patientens underliggende kliniske tilstand. Der er rapporteret lette symptomer på mulig overfølsomhed (pyreksi, bronkospasme, hyperventilation, udslæt eller kløe), men der kunne ikke fastlægges nogen årsagssammenhæng til idarucizumab.

Pædiatrisk population

En pædiatrisk patient blev inkluderet i et åbent sikkerhedsstudie med en enkelt dosis intravenøst administreret idarucizumab. Studiet inkluderede pædiatriske patienter fra kliniske studier med dabigatranetexilat til behandling og sekundær forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE). For inklusion havde patienterne behov for en hurtig revertering af dabigatrans antikoagulerende virkning. Patienten (mellem 16-<18 år) blev behandlet med dabigatranetexilat for sekundær forebyggelse af VTE som følge af en tilstedeværende klinisk risikofaktor. En blødningshændelse krævede kirurgisk intervention og passende hæmostase. Behandling med 5 g idarucizumab førte til en hurtig og

fuldstændig revertering af dabigatrans antikoagulerende virkning. Idarucizumabs farmakokinetik og dets virkning på farmakodynamikken var i overensstemmelse med indhentede data hos voksne.

Immunogenicitet

Serumprøver fra 283 forsøgspersoner i fase I-studier (224 frivillige behandlet med idarucizumab) og 501 patienter blev testet for antistoffer mod idarucizumab før og efter behandling. Der blev påvist allerede eksisterende antistoffer med krydsreaktivitet over for idarucizumab hos cirka 12 % (33/283) af fase I-forsøgspersonerne og hos 3,8 % (19/501) af patienterne. Der blev ikke observeret nogen påvirkning af idarucizumabs farmakokinetik eller reverterende virkning, og der sås ingen overfølsomhedsreaktioner.

Der blev observeret behandlingsrelaterede og muligvis vedvarende anti-idarucizumab-antistoffer med lave titre hos 4 % (10/224) af fase I-forsøgspersonerne og hos 1,6 % (8/501) af patienterne. Dette tyder på, at idarucizumab har lavt immunogent potentiale. Idarucizumab blev genadministreret to måneder efter den første administration til en subgruppe med 6 fase I-forsøgspersoner. Der blev ikke påvist anti-idarucizumab-antistoffer hos disse forsøgspersoner før genadministrationen. Hos én forsøgsperson blev det påvist, at der opstod anti-idarucizumab-antistoffer under behandlingen efter genadministrationen. 9 patienter blev igen doseret med idarucizumab. Alle 9 patienter blev igen doseret inden for 6 dage efter den første idarucizumab-dosis. Ingen af patienterne, der igen blev doseret med idarucizumab, testede positive for anti-idarucizumab-antistoffer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Idarucizumabs farmakokinetik er undersøgt hos 224 forsøgspersoner i fase I-studier, og data fra en repræsentativ subgruppe på 6 raske frivillige i alderen 45 til 64 år, som fik en dosis på 5 g som intravenøs infusion, præsenteres.

Fordeling

Idarucizumab udviste flerfaset kinetik og begrænset ekstravaskulær fordeling. Efter intravenøs infusion af 5 g var det geometriske middelfordelingsvolumen ved *steady state* ($V_{d,ss}$) 8,9 l (geometrisk variationskoefficient (gCV) 24,8 %).

Biotransformation

Der er beskrevet flere veje, der potentielt kan bidrage til metabolisering af antistoffer. Alle disse veje omfatter bionedbrydning af antistoffet til mindre molekyler, dvs. små peptider eller aminosyrer, som derefter reabsorberes og inkorporeres i den generelle proteinsyntese.

Elimination

Idarucizumab blev elimineret hurtigt med en total clearance på 47,0 ml/min (gCV 18,4 %), en initial halveringstid ($t_{1/2}$) på 47 minutter (gCV 11,4 %) og en terminal $t_{1/2}$ på 10,3 t (gCV 18,9 %). Efter intravenøs administration af 5 g idarucizumab blev 32,1 % (gCV 60,0 %) af dosis genfundet i urinen inden for en opsamlingsperiode på 6 timer og mindre end 1 % i de følgende 18 timer. Den resterende del af dosis formodes at blive elimineret via proteinkatabolisme, primært i nyrene.

Der er set proteinuri efter behandling med idarucizumab. Den forbigående proteinuri er en fysiologisk reaktion på overbelastning af nyrenes proteinudskillelse efter intravenøs bolusinjektion/korttidsinfusion af 5 g idarucizumab. Den forbigående proteinuri havde som regel maksimum ca. 4 timer efter administration af idarucizumab og blev typisk normaliseret inden for 12-24 timer. I enkelte tilfælde varede den forbigående proteinuri over 24 timer.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Praxbind er i fase I-studier undersøgt hos forsøgspersoner med kreatininclearance fra 44 til 213 ml/min. Forsøgspersoner med kreatininclearance under 44 ml/min er ikke undersøgt i fase I-studier. Afhængigt af graden af nedsat nyrefunktion var den totale clearance reduceret sammenlignet med clearance hos raske frivillige, hvilket medførte øget eksponering for idarucizumab.

Ud fra farmakokinetiske data for 347 patienter med forskellige grader af nedsat nyrefunktion (median CrCl 21-99 ml/min) skønnes det, at den gennemsnitlige eksponering for idarucizumab (arealet under kurven over koncentration *vs.* tid ($AUC_{0-24\text{ h}}$)) øges med 38 % hos patienter med let nedsat nyrefunktion (CrCl 50-<80 ml/min), med 90 % hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (30-<50 ml/min) og med 146 % hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (0-<30 ml/min). Da dabigatran også primært udskilles via nyrerne, ses også øget eksponering for dabigatran hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Baseret på disse data og på graden af revertering af dabigatrans antikoagulerende virkning, der er observeret hos patienter, har nedsat nyrefunktion ikke nogen indvirkning på idarucizumabs reverterende virkning.

Patienter med nedsat leverfunktion

Det er ikke blevet observeret, at nedsat leverfunktion, vurderet ved leverskade bestemt ud fra forhøjede leverfunktionsprøver, påvirker idarucizumabs farmakokinetik.

Idarucizumab er blevet undersøgt hos 58 patienter med forskellige grader af nedsat leverfunktion. Sammenlignet med 272 patienter uden nedsat leverfunktion, blev den mediane AUC af idarucizumab ændret med -6 %, 37 % og 10 % hos patienter med forhøjede niveauer af ASAT/ALAT på hhv. 1 til <2 gange den øvre normalgrænse (ULN) (N=34), 2 til <3 gange ULN (N=3) og >3 gange ULN (N=21). Baseret på farmakokinetiske data fra 12 patienter med leversygdom, var AUC for idarucizumab forhøjet med 10 %, sammenlignet med patienter uden leversygdom.

Ældre/køn/race

Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser har alder, køn og race ingen klinisk betydende virkning på idarucizumabs farmakokinetik.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra studier af toksicitet efter gentagne doser i op til 4 uger hos rotter og 2 uger hos aber. Sikkerhedsfarmakologiske studier har ikke vist påvirkning af respirationssystemet, centralnervesystemet eller det kardiovaskulære system.

Der er ikke gennemført studier til evaluering af idarucizumabs mutagene og karcinogene potentiale. Baseret på virkningsmekanismen og proteiners karakteristika forventes ingen karcinogene eller genotoksiske virkninger.

Der er ikke gennemført studier til evaluering af idarucizumabs virkning på reproduktion. Der er ikke påvist behandlingsrelaterede virkninger i reproduktivt væv hos nogen af kønnene under toksicitetsstudier med gentagne intravenøse doser hos rotter (op til 4 uger) og aber (2 uger). Et studie af krydsreaktivitet i væv viste heller ingen binding af idarucizumab i humant reproduktivt væv. Derfor tyder non-kliniske resultater ikke på risiko for påvirkning af fertilitet eller embryo-føtal udvikling.

Der sås ingen lokal irritation af blodkar efter i.v.- eller paravenøs administration af idarucizumab. Idarucizumabs formulering forårsagede ikke hæmolyse af humant fuldblod *in vitro*.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumacetattrihydrat (E262)
Eddikesyre (E260, til pH-justering)
Sorbitol (E420)
Polysorbat 20 (E432)
vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Det er påvist, at idarucizumab er kemisk og fysisk stabilt i 6 timer ved stuetemperatur, efter hætteglasset er åbnet (op til 30 °C).

Ud fra en mikrobiologisk betragtning skal lægemidlet anvendes straks efter åbningen, medmindre åbningsmetoden udelukker risiko for mikrobiel kontaminering. Hvis præparatet ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold før brug brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Før brug kan det uåbnede hætteglas opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i op til 48 timer, hvis det opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Opløsningen må ikke eksponeres over for lys i mere end 6 timer (i ikke anbrudt hætteglas og/eller under brug).

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

50 ml opløsning i et hætteglas (type I-glas) med butylgummiprop, aluminiumslåg og en etiket med indbygget ophængningsfunktion.

Pakning med 2 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Parenterale lægemidler som Praxbind skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning før administration.

Praxbind må ikke blandes med andre lægemidler. Praxbind kan administreres via en forud anlagt intravenøs slange. Slangen skal skylles med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, før og efter infusionen. Ingen anden infusion må administreres parallelt via samme intravenøse adgang.

Praxbind er kun til engangsbrug og indeholder ingen konserveringsmidler (se pkt. 6.3).

Der er ikke observeret uforlideligheder mellem Praxbind og infusionsæt af polyvinylchlorid, polyethylen eller polyurethan eller sprøjter af polypropylen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1056/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. november 2015

Dato for seneste fornyelse: 27. juli 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

17. september 2020

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <https://www.laegemiddelstyrelsen.dk/>.

Tilskudsstatus: Ej relevant (sygehusmedicin)

Udleveringsgruppe: BEGR

Pris: Dagsaktuel pris findes på www.medicinpriser.dk