

## **BIJLAGE I**

### **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Praxbind 2,5 g/50 ml oplossing voor injectie/infusie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke ml oplossing voor injectie/infusie bevat 50 mg idarucizumab.

Elke injectieflacon bevat 2,5 g idarucizumab in 50 ml.

Idarucizumab wordt door middel van recombinant DNA-technologie in ovariumcellen van de Chinese hamster geproduceerd.

### Hulpstoffen met bekend effect:

Elke injectieflacon van 50 ml bevat 2 g sorbitol en 25 mg natrium (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie/infusie

Heldere tot licht opaliserende, kleurloze tot lichtgele oplossing.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Praxbind is een specifiek antidotum voor dabigatran en is geïndiceerd bij volwassen patiënten die worden behandeld met Pradaxa (dabigatran etexilaat) wanneer het anticoagulerend effect van dit middel snel moet worden geneutraliseerd:

- voor spoedoperaties of dringende ingrepen
- bij een levensbedreigende of ongecontroleerde bloeding.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Uitsluitend voor gebruik in het ziekenhuis.

#### Dosering

De aanbevolen dosis van Praxbind is 5 g (2 x 2,5 g/50 ml).

In een subgroep van patiënten zijn er tot 24 uur na toediening van idarucizumab plasmaconcentraties van ongebonden dabigatran teruggekeerd met de daarmee corresponderende verlenging van de stollingstesten (zie rubriek 5.1).

Toediening van een tweede dosis van 5 g Praxbind kan worden overwogen in de volgende situaties:

- opnieuw optreden van klinisch relevante bloedingen samen met verlengde stollingstijden, of
- als een potentiële opnieuw optredende bloeding levensbedreigend zou zijn en er verlengde stollingstijden worden waargenomen, of
- patiënten moeten een tweede spoedoperatie/dringende ingreep ondergaan en hebben verlengde stollingstijden.

Relevante coagulatieparameters zijn de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT), verdunde trombinetijd (dTT) of Ecarin stollingstijd (ECT) (zie rubriek 5.1).

Er is geen onderzoek gedaan naar een maximale dagdosis.

#### Opnieuw starten antitrombose therapie

De behandeling met Pradaxa (dabigatran etexilaat) kan 24 uur na toediening van Praxbind opnieuw worden gestart, als de patiënt klinisch stabiel is en de hemostase voldoende is hersteld.

Na toediening van Praxbind kan op elk moment een andere antitrombose therapie (bijv. laagmoleculairgewichtheparine) worden gestart, als de patiënt klinisch stabiel is en de hemostase voldoende is hersteld.

Wanneer er geen antitrombose therapie wordt gegeven, loopt de patiënt het risico op trombose vanwege de onderliggende ziekte of aandoening.

#### Patiënten met nierfunctiestoornis

Bij patiënten met nierfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast. Nierfunctiestoornis had geen invloed op de neutralisatie van het anticoagulerend effect door idarucizumab (zie rubriek 5.2).

#### Patiënten met leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een leverbeschadiging hoeft de dosis niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

#### Ouderen

Bij ouderen van 65 jaar of ouder hoeft de dosis niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

#### Pediatrische patiënten

Bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn de veiligheid en werkzaamheid van Praxbind nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Praxbind (2 x 2,5 g/50 ml) wordt intraveneus toegediend als twee achtereenvolgende infusies van elk 5 tot 10 minuten of als bolusinjectie.

Zie rubriek 6.6 voor aanvullende instructies over hoe het middel moet worden gebruikt en hoe ermee moet worden omgegaan.

### 4.3 Contra-indicaties

Geen.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Idarucizumab bindt zich specifiek aan dabigatran en heft het anticoagulerend effect ervan op. Het heft niet de effecten van andere anticoagulantia op (zie rubriek 5.1).

Behandeling met Praxbind kan worden gebruikt in combinatie met standaard ondersteunende maatregelen, die vanuit medisch oogpunt in aanmerking dienen te komen.

#### Overgevoeligheid

Het risico van het gebruik van Praxbind bij patiënten met een bekende overgevoeligheid (bijv. anafylactoïde reactie) voor idarucizumab of voor een van de hulpstoffen moet zorgvuldig worden afgewogen tegen het mogelijke voordeel van deze spoedbehandeling. Indien zich een anafylactische reactie of een andere ernstige allergische reactie voordoet, dient de toediening van Praxbind onmiddellijk te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gestart.

#### Erfelijke fructose-intolerantie

De aanbevolen dosis van Praxbind bevat 4 g sorbitol als hulpstof. Bij patiënten met een erfelijke fructose-intolerantie is parenterale toediening van sorbitol in verband gebracht met meldingen van hypoglykemie, hypofosfatemie, metabole acidose, verhoogd urinezuur, acuut leverfalen met afbraak van de afscheidings- en synthesefunctie, en overlijden. Daarom moet bij patiënten met een erfelijke fructose-intolerantie het risico van behandeling met Praxbind worden afgewogen tegen het mogelijke voordeel van deze spoedbehandeling. Wanneer Praxbind aan deze patiënten wordt toegediend, moet tijdens blootstelling aan Praxbind, en binnen 24 uur na blootstelling, intensieve medische zorg beschikbaar zijn.

#### Trombo-embolische voorvallen

Patiënten die worden behandeld met dabigatran hebben een onderliggende aandoening waardoor ze een verhoogd risico hebben op trombo-embolische voorvallen. Door neutralisatie van de dabigatrantherapie worden patiënten blootgesteld aan het verhoogde trombotisch risico van hun onderliggende aandoening. Om dit risico te verkleinen moet worden overwogen om de anticoagulatiebehandeling te hervatten zodra dat medisch verantwoord is (zie rubriek 4.2).

#### Onderzoek op eiwit in de urine

Praxbind veroorzaakt een voorbijgaande proteïnurie als gevolg van een fysiologische reactie op de grote eiwitbelasting van de nieren na een intraveneuze bolusinjectie of relatief snelle intraveneuze infusie van 5 g idarucizumab (zie rubriek 5.2). Deze voorbijgaande proteïnurie wijst niet op nierschade, waarmee bij urineonderzoek rekening dient te worden gehouden.

#### Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat 2,2 mmol (of 50 mg) natrium per dosis. Hiermee dient bij patiënten met een natriumbepert dieet rekening te worden gehouden.

### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen formele onderzoeken naar interactie van Praxbind met andere geneesmiddelen uitgevoerd. Op grond van de farmacokinetische eigenschappen en het gegeven dat het zich zeer specifiek bindt aan dabigatran, worden klinisch relevante interacties met andere geneesmiddelen onwaarschijnlijk geacht.

In preklinische onderzoeken met idarucizumab zijn er geen interacties aangetoond met:

- infusievloeistoffen voor volume-expansie.
- concentraten van stollingsfactor, zoals protrombinecomplex-concentraten (PCC's, met bijv. 3 factoren en 4 factoren), geactiveerde PCC's (aPCC's) en recombinant factor VIIa.
- andere anticoagulantia (bijv. andere trombineremmers dan dabigatran, factor Xa-remmers, inclusief laagmoleculairgewichtheparine, vitamine K-antagonisten, heparine). Daarom worden de effecten van andere anticoagulantia niet door idarucizumab geneutraliseerd.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Praxbind bij zwangere vrouwen. Gezien de aard en het beoogde klinisch gebruik van het geneesmiddel is er geen onderzoek op het gebied van reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit gedaan. Praxbind kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt, als het verwachte klinische voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of idarucizumab in de moedermelk wordt uitgescheiden.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van Praxbind op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Niet van toepassing.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De veiligheid van Praxbind werd onderzocht in een fase-III-onderzoek bij 503 patiënten die met Pradaxa (dabigatran etexilaat) werden behandeld en een ongecontroleerde bloeding hadden of bij wie een spoedoperatie of dringende ingreep moest worden verricht, en bij 224 vrijwilligers in fase-I-onderzoeken.

Er zijn daarbij geen bijwerkingen vastgesteld.

##### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

#### **4.9 Overdosering**

Er is geen klinische ervaring met overdosering van Praxbind.

De hoogste enkelvoudige dosis van Praxbind die bij gezonde deelnemers is onderzocht, was 8 g. Er zijn met betrekking tot deze groep geen veiligheidsmeldingen vastgesteld.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: alle overige therapeutische middelen, antidota, ATC-code: V03AB37

#### Werkingsmechanisme

Idarucizumab is een specifiek antidotum voor dabigatran. Het is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaamfragment (Fab) dat zich met een zeer hoge affiniteit aan dabigatran bindt, ongeveer 300 maal zo sterk als de bindingsaffiniteit van dabigatran voor trombine. Bij het idarucizumab-dabigatrancomplex komt de binding snel tot stand en laat de binding uiterst langzaam weer los met als gevolg een zeer stabiel complex. Idarucizumab bindt zich sterk en specifiek aan dabigatran en de metabolieten ervan en neutraliseert hun anticoagulerend effect.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Drie gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase-I-onderzoeken zijn bij 283 proefpersonen (van wie er 224 werden behandeld met idarucizumab) verricht ter beoordeling van de veiligheid, werkzaamheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van idarucizumab, bij afzonderlijke toediening of na toediening van dabigatran etexilaat. De onderzochte populatie bestond uit gezonde deelnemers en subgroepen van deelnemers met specifieke populatiekenmerken zoals leeftijd, lichaamsgewicht, ras, geslacht en nierfunctiestoornis. In deze onderzoeken varieerde de dosis van idarucizumab van 20 mg tot 8 g en varieerden de infusietijden van 5 minuten tot 1 uur.

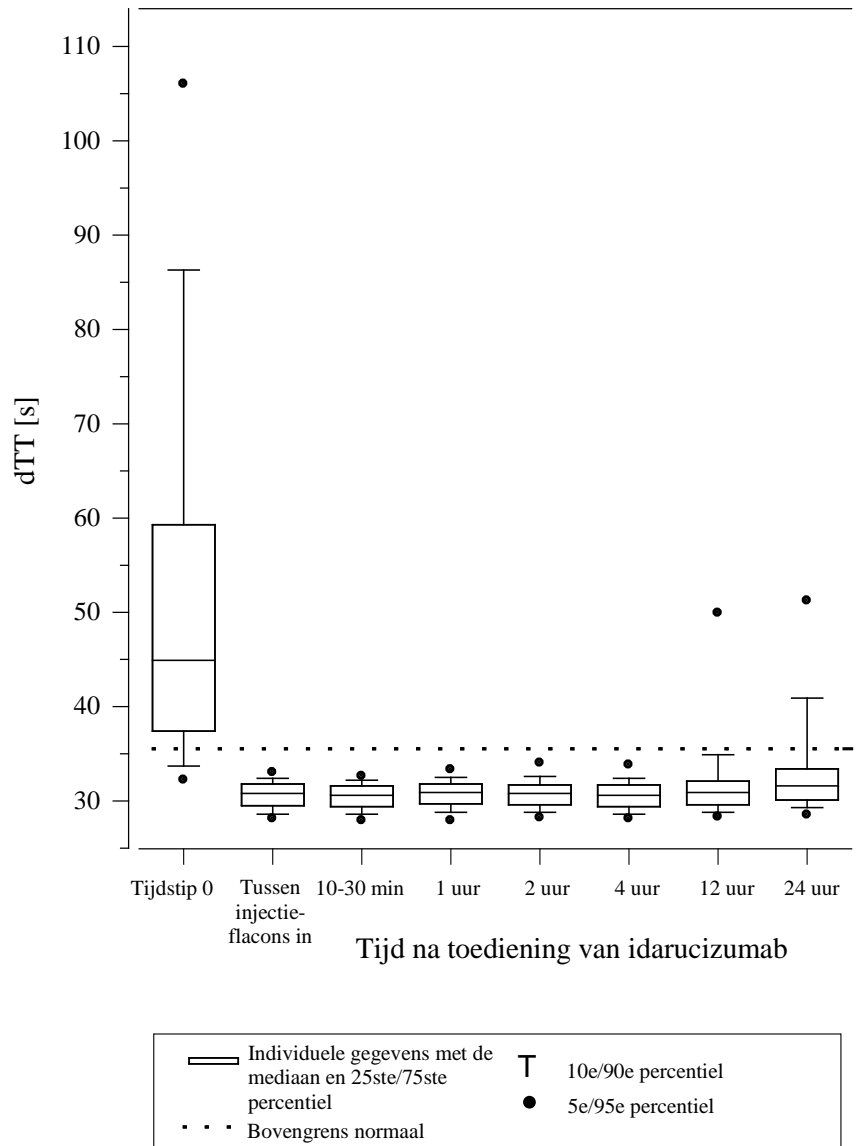
Er zijn representatieve waarden voor farmacokinetische en farmacodynamische parameters vastgesteld op basis van gezonde deelnemers in de leeftijd van 45-64 jaar aan wie 5 g idarucizumab is toegediend (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Er werd één prospectief, open-label, niet-gerandomiseerd, ongecontroleerd onderzoek (RE-VERSE AD) verricht naar de behandeling van volwassen patiënten die zich presenteren met een aan dabigatran gerelateerde levensbedreigende of ongecontroleerde bloeding (Groep A) of bij wie een spoedoperatie of dringende ingreep moet worden verricht (Groep B). Het primaire eindpunt is het maximale percentage neutralisatie van het anticoagulerend effect van dabigatran dat binnen 4 uur na de toediening van idarucizumab optreedt, op basis van bepaling van de verdunde trombinetijd (dTT) of de Ecarin stollingstijd (ECT) door een centraal laboratorium. Een belangrijk secundair eindpunt was het herstel van hemostase.

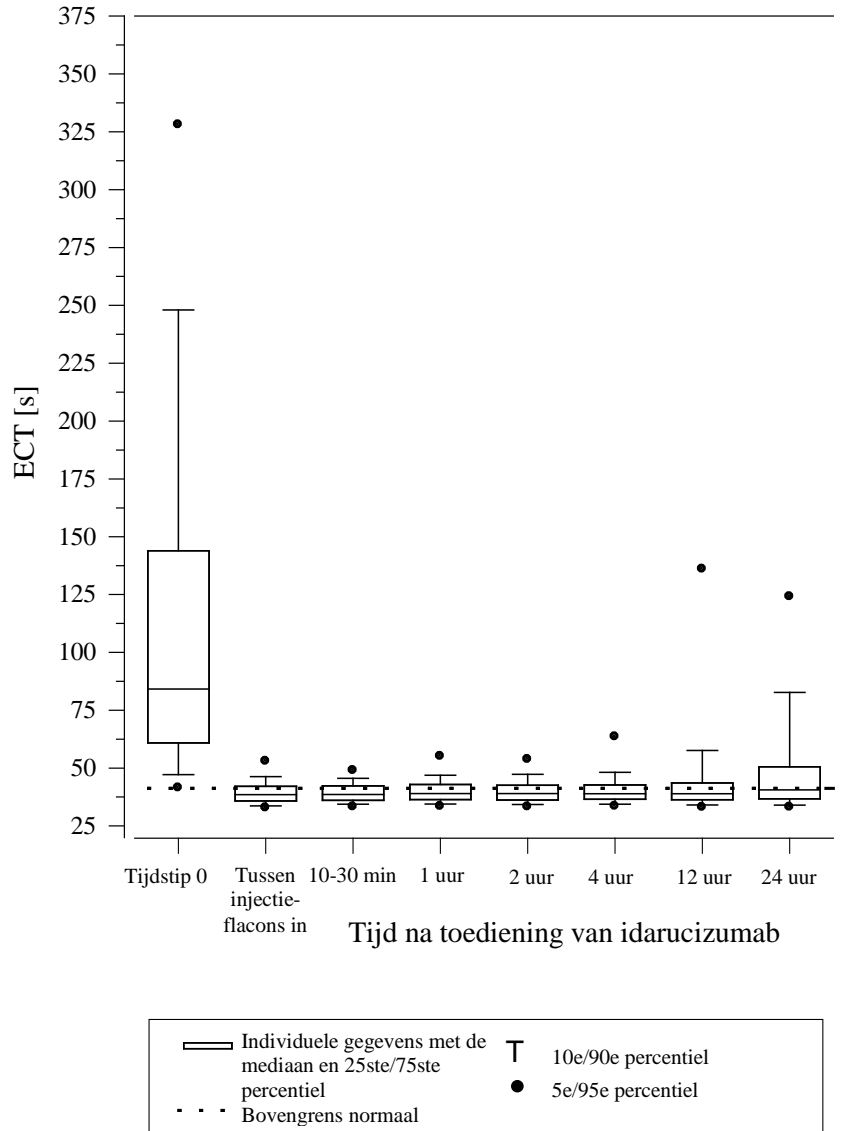
RE-VERSE AD betrof de gegevens van 503 patiënten; 301 patiënten met ernstige bloeding (Groep A) en 202 patiënten die een dringende ingreep/operatie moesten ondergaan (Groep B). Ongeveer de helft van de patiënten in elke groep was man. De mediane leeftijd was 78 jaar en de mediane creatinineklaring was 52,6 ml/min. 61,5% van de patiënten in Groep A en 62,4% van de patiënten in Groep B was behandeld met dabigatran 110 mg tweemaal daags.

Neutralisatie was alleen evalueerbaar bij die patiënten die voorafgaand aan behandeling met idarucizumab een verlengde stollingstijd hadden. Bij de meeste patiënten in zowel groep A als B trad volledige neutralisatie van het anticoagulerend effect van dabigatran op (dTT: 98,7%, ECT: 82,2%, aPTT: 92,5% van de evalueerbare patiënten) in de eerste 4 uur na de toediening van 5 g idarucizumab. De effecten van de neutralisatie traden onmiddellijk na toediening op.

Afbeelding 1 – Neutralisatie van de door dabigatran veroorzaakte verlengde stollingstijd, die werd bepaald met de dTT bij patiënten van de RE-VERSE AD studie (N=487)

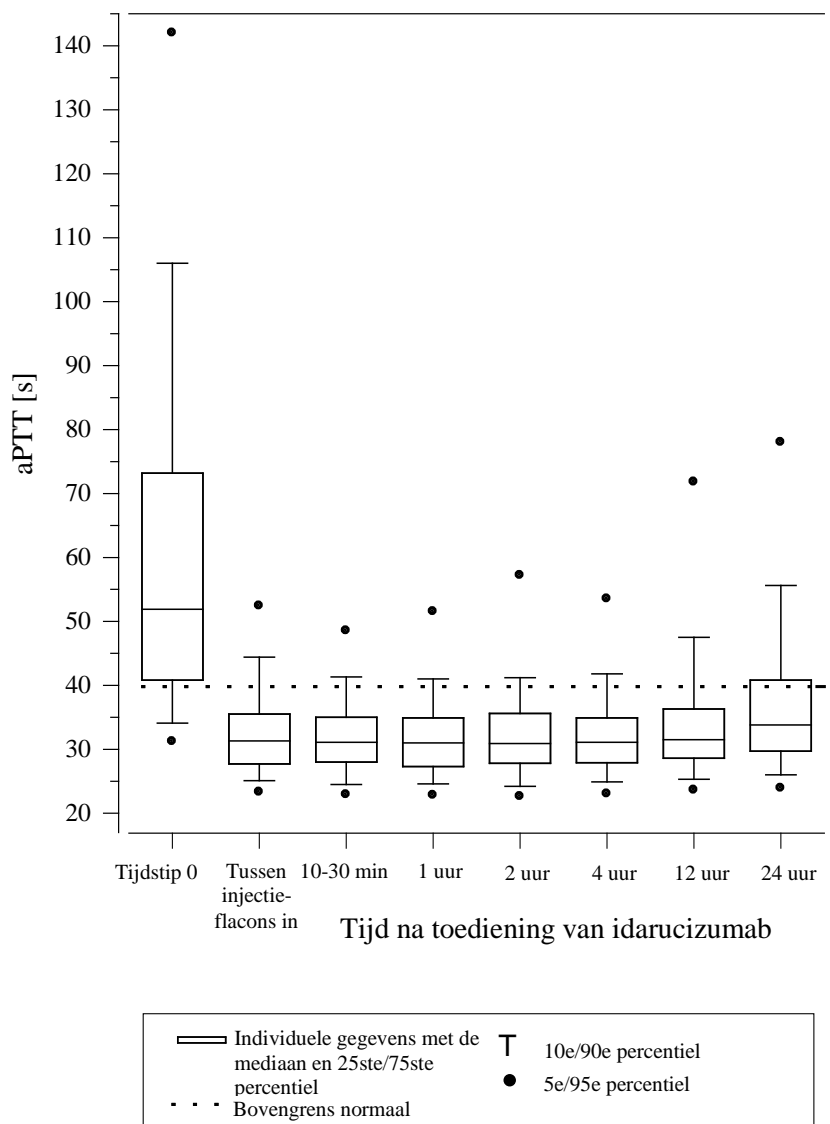


Afbeelding 2 – Neutralisatie van de door dabigatran veroorzaakte verlengde stollingstijd, die werd bepaald met de ECT bij patiënten van de RE-VERSE AD studie (N=487)





Afbeelding 3 – Neutralisatie van de door dabigatran veroorzaakte verlengde stollingstijd, die werd bepaald met de aPTT bij patiënten van de RE-VERSE AD studie (N=486)



Herstel van hemostase werd bereikt bij 80,3% van de evalueerbare patiënten die een ernstige bloeding kregen en normale hemostase werd waargenomen bij 93,4% van de patiënten die een dringende ingreep moesten ondergaan.

Er overleden 101 patiënten van de in totaal 503 patiënten; elk van deze sterfgevallen kon worden toegeschreven aan een complicatie van de bloeding/ingreep of in verband worden gebracht met een bijkomende ziekte. Trombotische voorvallen werden gemeld bij 34 patiënten, (23 van de 34 patiënten kregen ten tijde van het voorval geen antitrombose therapie), en in elk van die gevallen kon het trombotische voorval worden toegeschreven aan een bestaande medische aandoening van de patiënt. Lichte symptomen van mogelijke hypersensitiviteit (pyrexie, bronchospasme, hyperventilatie, uitslag of pruritus) werden gemeld. Een causaal verband met idarucizumab kon niet worden vastgesteld.

#### Farmacodynamische effecten

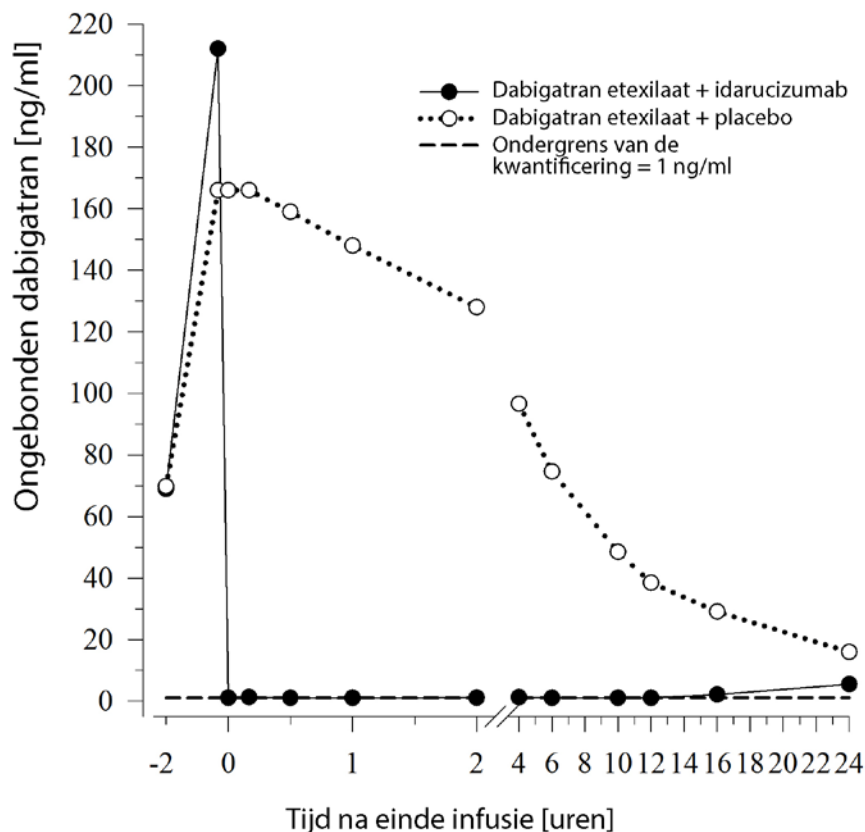
De farmacodynamiek van idarucizumab na toediening van dabigatran etexilaat is bij 141 deelnemers in fase-I-onderzoeken onderzocht, waarvan hier gegevens worden weergegeven voor een representatieve subgroep van 6 gezonde deelnemers in de leeftijd van 45 tot 64 jaar die een dosis van 5 g als intraveneuze infusie kregen toegediend. De mediane maximale blootstelling aan dabigatran bij de onderzochte gezonde deelnemers was ongeveer een gebruikelijke tweemaaldaagse toediening van 150 mg dabigatran etexilaat bij patiënten.

### Het effect van idarucizumab op de blootstelling aan en de anticoagulerende activiteit van dabigatran

De plasmaconcentratie van ongebonden dabigatran was direct na de toediening van idarucizumab 99% lager, met als gevolg een concentratie zonder anticoagulerende activiteit.

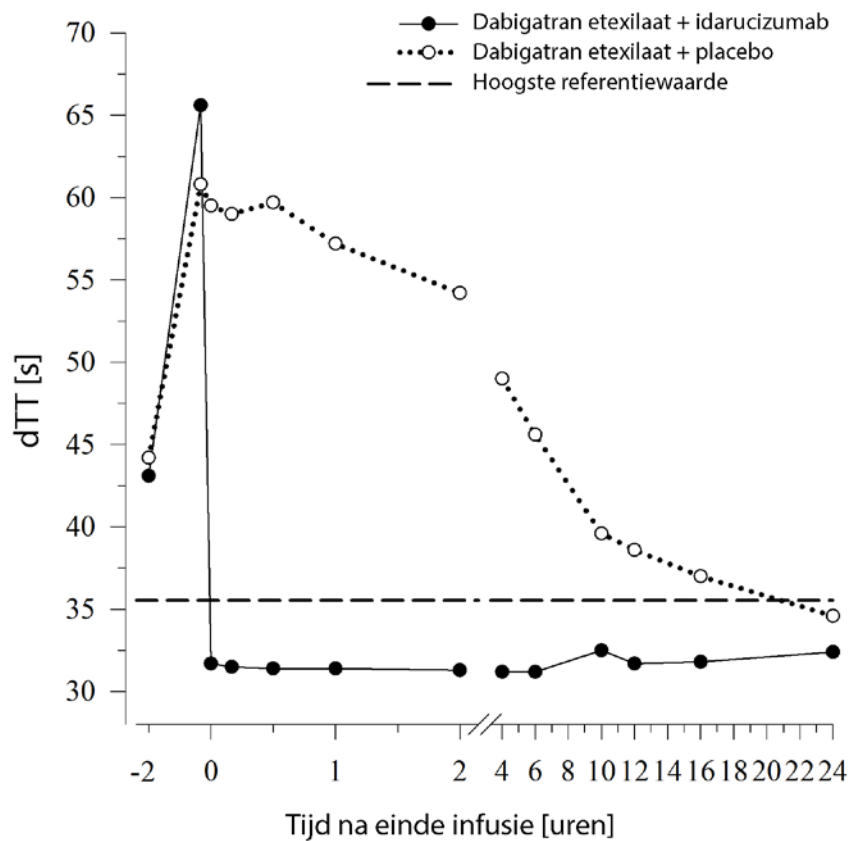
Bij de meerderheid van de patiënten bleef de neutralisatie van de plasmaconcentratie van dabigatran tot wel 12 uur lang in stand ( $\geq 90\%$ ). In een subgroep van patiënten stegen de plasmaconcentraties van ongebonden dabigatran weer met de daarmee corresponderende verhoogde uitslagen van de stollingstesten, mogelijk als gevolg van herverdeling van dabigatran uit de periferie. Dit trad 1-24 uur na toediening van idarucizumab op, voornamelijk op tijdstippen  $\geq 12$  uur.

Afbeelding 4 – Plasmaconcentratie van ongebonden dabigatran in de representatieve groep van gezonde deelnemers (toediening van idarucizumab of placebo bij 0 uur).

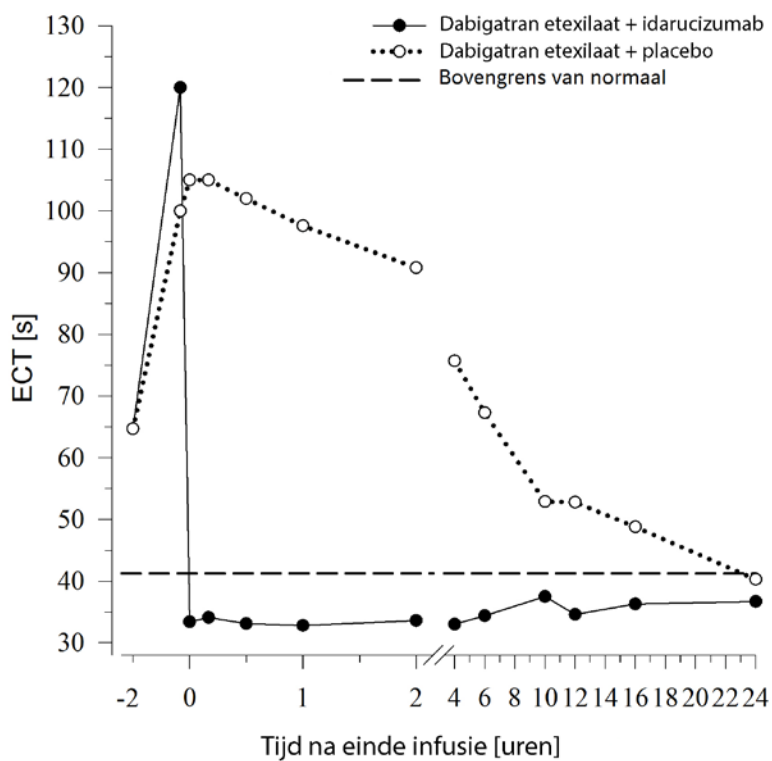


Dabigatran verlengt de stollingstijd in coagulatiestesten zoals de verdunde trombinetijd (dTT), trombinetijd (TT), geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) en Ecarin stollingstijd (ECT), die een grove indicatie geven van de mate van antistolling. Een waarde binnen de referentiegrenzen na toediening van idarucizumab geeft aan dat er bij een patiënt geen sprake meer is van antistolling. Een waarde boven de hoogste referentiewaarde kan wijzen op resterend werkzaam dabigatran of andere klinische situaties, zoals aanwezigheid van andere geneesmiddelen of stollingsproblemen in verband met bloedtransfusie. Deze tests zijn gebruikt om het anticoagulerend effect van dabigatran te bepalen. De door dabigatran veroorzaakte verlengde stollingstijd werd direct na de infusie van idarucizumab volledig ongedaan gemaakt en de neutralisatie bleef in stand gedurende de gehele observatieperiode van ten minste 24 uur.

Abbeelding 5 – Neutralisatie van de door dabigatran veroorzaakte verlengde stollingstijd, die werd bepaald met de dTT in de representatieve groep van gezonde proefpersonen (toediening van idarucizumab of placebo bij 0 uur)



Abbeelding 6 – Neutralisatie van de door dabigatran veroorzaakte verlengde stollingstijd, die werd bepaald met de ECT in de representatieve groep van gezonde deelnemers (toediening van idarucizumab of placebo bij 0 uur)



### *Parameters voor de trombinevorming*

Dabigatran heeft een zeer sterk effect op de parameters van de endogene trombinepotentiaal (ETP). Behandeling met idarucizumab normaliseerde zowel de ratio van de 'lag time' van de trombinevorming als de ratio van de tijd tot de maximale trombinevorming tot de uitgangswaarden, wat van 0,5 tot 12 uur na de beëindiging van de infusie van idarucizumab werd bepaald. Volgens de ETP-test heeft idarucizumab alleen geen stollingsbevorderend effect. Dit duidt erop dat idarucizumab geen protrombotisch effect heeft.

### *Opnieuw toedienen van dabigatran etexilaat*

24 uur na de infusie van idarucizumab trad bij opnieuw toedienen van dabigatran etexilaat de verwachte anticoagulerende werking op.

### *Immunogeniciteit*

Serummonsters van 283 proefpersonen in fase-I-onderzoeken (224 vrijwilligers die werden behandeld met idarucizumab) en 501 patiënten zijn voor en na de behandeling getest op antilichamen tegen idarucizumab. Reeds bestaande antilichamen met kruisreactiviteit tegen idarucizumab werden gevonden bij ongeveer 12% (33/283) van de fase-I-proefpersonen en bij 3,8% (19/501) van de patiënten. Er waren geen gevolgen voor de farmacokinetiek of de neutraliserende werking van idarucizumab en er zijn geen overgevoeligheidsreacties waargenomen.

Bij 4% (10/224) van de fase-I-proefpersonen en bij 1,6% (8/501) van de patiënten ontwikkelden zich tijdens de behandeling mogelijk persistente lage titers antilichamen tegen idarucizumab, wat suggereert dat idarucizumab een lage immunogeniciteit heeft. Bij een subgroep van 6 fase-I-proefpersonen is idarucizumab een tweede keer toegediend, twee maanden na de eerste toediening. Bij deze proefpersonen zijn er voorafgaand aan deze tweede toediening geen antilichamen tegen idarucizumab gevonden. Bij één proefpersoon zijn er na de tweede behandeling antilichamen tegen idarucizumab gevonden die zich tijdens deze behandeling hadden ontwikkeld. Negen patiënten kregen een nieuwe dosis idarucizumab. Deze negen patiënten kregen allemaal binnen 6 dagen na hun eerste dosis idarucizumab een nieuwe dosis. Geen van de patiënten die een nieuwe dosis idarucizumab kregen, testte positief voor antilichamen tegen idarucizumab.

### *Preklinische farmacodynamiek*

In een traumamodel werd bij varkens stomp leverletsel toegebracht nadat doses van dabigatran waren toegediend om een suprathérapeutische concentratie van ongeveer 10 keer de plasmaconcentratie bij mensen tot stand te brengen. De levensbedreigende bloeding werd met idarucizumab binnen 15 minuten na de injectie effectief en snel tot stilstand gebracht. Alle varkens overleefden het trauma wanneer idarucizumab in doses van ongeveer 2,5 en 5 g werd toegediend. Zonder idarucizumab was de mortaliteit in de dabigatrangroep 100%.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Praxbind in een of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten bij de preventie en behandeling van bloeding bij gebruik van dabigatran (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetiek van idarucizumab is bij 224 deelnemers in fase-I-onderzoeken onderzocht, waarvan hier gegevens worden weergegeven voor een representatieve subgroep van 6 gezonde proefpersonen in de leeftijd van 45 tot 64 jaar die een dosis van 5 g als intraveneuze infusie kregen toegediend.

## Distributie

De dispositie van idarucizumab in het lichaam kenmerkte zich door meerdere fasen en een beperkte extravasculaire distributie. Na de intraveneuze infusie van een dosis van 5 g was het geometrisch gemiddelde verdelingsvolume tijdens de steady state ( $V_{ss}$ ) 8,9 l (geometrische variatiecoëfficiënt (gCV) 24,8%).

## Biotransformatie

Er zijn verschillende routes beschreven waarin antilichamen kunnen worden gemetaboliseerd. Al deze routes betreffen biodegradatie van het antilichaam tot kleinere moleculen, d.w.z. kleine peptiden of aminozuren, die vervolgens opnieuw worden geabsorbeerd en opgenomen in de algemene eiwitsynthese.

## Eliminatie

Idarucizumab werd snel geëlimineerd met een totale klaring van 47,0 ml/min (gCV 18,4%), een initiële halfwaardetijd van 47 minuten (gCV 11,4%) en een terminale halfwaardetijd van 10,3 uur (gCV 18,9%). Na intraveneuze toediening van 5 g idarucizumab werd 32,1% (gCV 60,0%) van de dosis teruggevonden in de urine binnen een opvangperiode van 6 uur en minder dan 1% in de volgende 18 uur. Men neemt aan dat het resterende deel van de dosis geëlimineerd wordt via eiwitafbraak, hoofdzakelijk in de nieren.

Na behandeling met idarucizumab is proteïnurie waargenomen. De voorbijgaande proteïnurie is een fysiologische reactie op de grote eiwitbelasting van de nieren na een intraveneuze bolusinjectie of relatief snelle intraveneuze infusie van 5 g idarucizumab. De voorbijgaande proteïnurie was meestal ongeveer 4 uur na toediening van idarucizumab maximaal en normaliseerde binnen 12-24 uur. In enkele gevallen hield de proteïnurie langer dan 24 uur aan.

## Patiënten met nierfunctiestoornis

Praxbind is in fase-I-onderzoeken onderzocht bij proefpersonen met een creatinineklaring tussen de 44 en 213 ml/min. Er zijn in fase I geen proefpersonen met een creatinineklaring onder de 44 ml/min onderzocht. De totale klaring was al naargelang de graad van nierfunctiestoornis lager dan die bij gezonde proefpersonen, met als gevolg een hogere blootstelling aan idarucizumab.

Op basis van de farmacokinetische gegevens van 347 patiënten met een verschillende mate van nierfunctie (mediaan van de creatinineklaring 21-99 ml/min) wordt geschat dat de gemiddelde blootstelling aan idarucizumab ( $AUC_{0-24h}$ ) met 38% toeneemt bij patiënten met een lichte (CrCl 50-< 80 ml/min), met 90% bij patiënten met een matige (30-< 50 ml/min) en met 146% bij patiënten met een ernstige (0-< 30 ml/min) nierfunctiestoornis. Omdat dabigatran tevens primair wordt uitgescheiden via de nieren, wordt een toename van blootstelling aan dabigatran ook waargenomen bij verslechtering van de nierfunctie.

Op basis van deze gegevens en de mate van neutralisatie van het anticoagulerend effect van dabigatran bij patiënten, heeft een nierfunctiestoornis geen invloed op het neutraliserende effect van idarucizumab.

## Patiënten met leverfunctiestoornis

Er zijn geen effecten van leverfunctiestoornissen, beoordeeld aan de hand van een leverbeschadiging die werd vastgesteld door verhoogde uitslagen op leverfunctietests, waargenomen op de farmacokinetiek van idarucizumab.

Idarucizumab is onderzocht bij 58 patiënten met een in ernst variërende leverfunctiestoornis. In vergelijking met 272 patiënten zonder leverfunctiestoornis veranderde de mediane AUC van idarucizumab met -6%, 37% en 10% bij patiënten met ASAT/ALAT-stijgingen van respectievelijk 1

tot < 2x de bovengrens van normaal (N=34), 2 tot < 3 x de bovengrens van normaal (N=3) en > 3x de bovengrens van normaal (N=21). Uit farmacokinetische gegevens van 12 patiënten met een leverziekte bleek dat de AUC van idarucizumab bij deze groep met 10% toenam in vergelijking met patiënten zonder leverziekte.

#### Ouderen/geslacht/ethniciteit

Op grond van populatiefarmacokinetisch onderzoek hadden geslacht, leeftijd en ethniciteit geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van idarucizumab.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering gedurende maximaal vier weken bij de rat en twee weken bij de aap. In onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie zijn geen effecten op het ademhalingsstelsel, het centraal zenuwstelsel of het cardiovasculaire stelsel aangetoond.

Er is geen onderzoek gedaan naar het mutageen en carcinogeen potentieel van idarucizumab. Er worden op basis van het werkingsmechanisme van idarucizumab en de eigenschappen van eiwitten geen carcinogene of genotoxische effecten verwacht.

Er is geen onderzoek gedaan naar mogelijke effecten van idarucizumab op de voortplanting. Er zijn geen aan de behandeling gerelateerde effecten vastgesteld in de vrouwelijke en mannelijke voortplantingsorganen bij onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering gedurende maximaal vier weken bij de rat en twee weken bij de aap. Bovendien bleek idarucizumab zich in een onderzoek naar kruisreactiviteit met weefsels niet te binden aan weefsel van de menselijke voortplantingsorganen. De preklinische resultaten wijzen derhalve niet op een risico voor de vruchtbaarheid of de embryo-foetale ontwikkeling.

Na i.v. of paraveneuze toediening van idarucizumab trad er geen plaatselijke irritatie van het bloedvat op. De formulering van idarucizumab veroorzaakte in vitro geen hemolyse van menselijk volbloed.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

natriumacetaat trihydraat  
azijnzuur  
sorbitol  
polysorbaat 20  
water voor injectie

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Na opening van de injectieflacon is de chemische en fysische 'in-use' stabiliteit van idarucizumab aangetoond voor 6 uur bij kamertemperatuur.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct na opening te worden gebruikt, tenzij de openingsmethode het risico van microbiële verontreiniging uitsluit. Indien niet direct gebruikt zijn de 'in-use' bewaartijden en bewaarcondities voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De ongeopende injectieflacon kan voorafgaand aan gebruik tot 48 uur bij kamertemperatuur (tot 30 °C) worden bewaard, mits bewaard in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. De oplossing mag niet meer dan 6 uur aan licht worden blootgesteld (in de ongeopende injectieflacon en/of 'in-use').

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Een oplossing van 50 ml in een glazen injectieflacon (type I glas), met een stop van butylrubber, een aluminium kap en een etiket met geïntegreerde ophanglus.

Verpakkingsgrootte van 2 injectieflacons.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Parenterale geneesmiddelen zoals Praxbind dienen voorafgaand aan toediening visueel geïnspecteerd te worden op deeltjes en verkleuring.

Praxbind mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen. Een reeds aanwezige intraveneuze lijn mag voor de toediening van Praxbind worden gebruikt. De lijn dient voorafgaand aan en na voltooiing van de infusie te worden doorgespoeld met een 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie. Er dient geen ander infuus, naast het Praxbindinfuus, te worden aangesloten op en toegediend via dezelfde intraveneuze katheter.

Praxbind is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik en bevat geen conserveringsmiddelen (zie rubriek 6.3).

Er zijn geen gevallen van onverenigbaarheid van Praxbind met infusiesets van polyvinylchloride, polyethyleen of polyurethaan of met injectiespuiten van polypropyleen waargenomen.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1056/001

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 november 2015

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

9 november 2017

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.