

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Praxbind 2,5 g/50 ml Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Injektions-/Infusionslösung enthält 50 mg Idarucizumab.

Jede Durchstechflasche enthält 2,5 g Idarucizumab in 50 ml.

Idarucizumab wird durch rekombinante DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede 50 ml Durchstechflasche enthält 2 g Sorbitol und 25 mg Natrium (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung

Klare bis leicht opalisierende, farblose bis leicht gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Praxbind ist ein spezifisches Antidot für Dabigatran und wird angewendet bei mit Pradaxa (Dabigatranetexilat) behandelten erwachsenen Patienten, wenn eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung erforderlich ist:

- bei Notfalloperationen/dringenden Eingriffen
- bei lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nur zur Anwendung im Krankenhaus.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Praxbind beträgt 5 g (2 x 2,5 g/50 ml).

Bei einer Subgruppe von Patienten traten bis zu 24 Stunden nach der Anwendung von Idarucizumab erneut Plasmakonzentrationen von ungebundenem Dabigatran auf, begleitet von einer Verlängerung der Gerinnungstests (siehe Abschnitt 5.1).

Die Anwendung einer zweiten Dosis von 5 g Praxbind kann unter folgenden Umständen in Erwägung gezogen werden:

- Erneutes Auftreten einer klinisch relevanten Blutung zusammen mit verlängerten Gerinnungszeiten oder
- Wenn eine mögliche erneute Blutung lebensbedrohend wäre und verlängerte Gerinnungszeiten beobachtet werden, oder
- Patienten benötigen eine zweite Notfalloperation oder einen zweiten dringenden Eingriff und weisen verlängerte Gerinnungszeiten auf.

Relevante Gerinnungsparameter sind die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die quantitative Bestimmung der Thrombinzeit in verdünnten Plasmaproben (dTT) oder die Ecarin Clotting Time (ECT) (siehe Abschnitt 5.1).

Eine maximale Tagesdosis wurde nicht untersucht.

Wiederaufnahme der antithrombotischen Therapie

Die Behandlung mit Pradaxa (Dabigatranetexilat) kann 24 Stunden nach Anwendung von Praxbind wieder aufgenommen werden, wenn der Patient klinisch stabil ist und eine ausreichende Hämostase erzielt wurde.

Nach Anwendung von Praxbind kann jederzeit mit einer anderen antithrombotischen Therapie (z. B. mit niedermolekularem Heparin) begonnen werden, wenn der Patient klinisch stabil ist und eine ausreichende Hämostase erzielt wurde.

Ohne antithrombotische Therapie werden die Patienten dem thrombotischen Risiko ihrer Grunderkrankung oder ihres klinischen Zustandes ausgesetzt.

Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion

Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eine beeinträchtigte Nierenfunktion hatte keinen Einfluss auf die aufhebende Wirkung von Idarucizumab (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion

Bei Patienten mit Leberschädigung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Praxbind bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung

Praxbind (2 x 2,5 g/50 ml) wird intravenös als zwei aufeinanderfolgende Infusionen über je 5 bis 10 Minuten oder als Bolusinjektion verabreicht.

Weitere Hinweise zur Anwendung und Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Keine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Idarucizumab bindet spezifisch an Dabigatran und hebt dessen antikoagulatorische Wirkung auf. Es hebt nicht die Wirkung anderer Antikoagulanzen auf (siehe Abschnitt 5.1).

Die Behandlung mit Praxbind kann in Verbindung mit unterstützenden Standardmaßnahmen, die medizinisch angemessen sein sollten, angewendet werden.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sind der Name und die Chargenbezeichnung des verabreichten Produkts eindeutig zu dokumentieren.

Überempfindlichkeit

Das Risiko der Anwendung von Praxbind bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit (z. B. anaphylaktoide Reaktion) gegen Idarucizumab oder einen der sonstigen Bestandteile muss sorgfältig gegen den potenziellen Nutzen einer solchen Notfallbehandlung abgewogen werden. Falls eine anaphylaktische Reaktion oder andere schwere allergische Reaktionen auftreten, muss die Anwendung von Praxbind umgehend abgebrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Hereditäre Fructose-Intoleranz

Die empfohlene Dosis von Praxbind enthält 4 g Sorbitol als einen sonstigen Bestandteil. Bei Patienten mit hereditärer Fructose-Intoleranz war die parenterale Gabe von Sorbitol mit Meldungen von Hypoglykämie, Hypophosphatämie, metabolischer Azidose, Anstieg der Harnsäure, akutem Leberversagen mit Störung der exkretorischen und synthetischen Funktion sowie Tod verbunden. Daher muss bei Patienten mit hereditärer Fructose-Intoleranz das Risiko der Behandlung mit Praxbind gegen den potenziellen Nutzen einer solchen Notfallbehandlung abgewogen werden. Wird Praxbind bei diesen Patienten angewendet, ist für die Dauer der Exposition bezüglich Praxbind und bis zu 24 Stunden danach eine verstärkte medizinische Betreuung erforderlich.

Thromboembolische Ereignisse

Mit Dabigatran behandelte Patienten haben Grunderkrankungen, die sie für thromboembolische Ereignisse prädisponieren. Durch die Aufhebung der Dabigatran-Therapie werden die Patienten dem thrombotischen Risiko ihrer Grunderkrankung ausgesetzt. Zur Senkung dieses Risikos sollte so bald wie medizinisch möglich die Wiederaufnahme der Antikoagulationstherapie erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Proteinbestimmung im Urin

Praxbind verursacht eine vorübergehende Proteinurie. Dies ist eine physiologische Reaktion auf die für die Nieren zu hohen Proteinnengen nach einer Bolus- oder kurzfristigen Anwendung von 5 g Idarucizumab intravenös (siehe Abschnitt 5.2). Die vorübergehende Proteinurie ist kein Hinweis auf eine Nierenschädigung, was bei Urintests zu berücksichtigen ist.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 50 mg Natrium pro Dosis, entsprechend 2,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Interaktionsstudien zur Erfassung von Wechselwirkungen von Praxbind mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. Basierend auf den pharmakokinetischen Eigenschaften und der hohen Spezifität der Bindung an Dabigatran werden klinisch relevante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln als unwahrscheinlich erachtet.

In präklinischen Untersuchungen mit Idarucizumab kam es zu keinen Wechselwirkungen mit

- Volumenexpandern.
- Gerinnungsfaktorenkonzentraten wie Prothrombinkomplex-Konzentraten (PPSB, z. B. 3- und 4-Faktor-PPSB), aktivierten PPSB (aPPSB) und rekombinantem Faktor VIIa.
- anderen Antikoagulanzen (z. B. Thrombininhibitoren außer Dabigatran, Faktor-Xa-Inhibitoren einschließlich niedermolekularen Heparinen, Vitamin-K-Antagonisten, Heparin). Somit hebt Idarucizumab die Wirkung anderer Antikoagulanzen nicht auf.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Praxbind bei Schwangeren vor. Aufgrund der Art und der beabsichtigten klinischen Anwendung des Arzneimittels wurden keine Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität durchgeführt. Praxbind kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn der erwartete klinische Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Idarucizumab in die Muttermilch übergeht.

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Wirkung von Praxbind auf die Fertilität vor (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

In einer Phase-III-Studie wurde die Sicherheit von Praxbind bei 503 Patienten untersucht, die nicht beherrschbare Blutungen hatten oder eine Notfalloperation oder andere Eingriffe benötigten und mit Pradaxa (Dabigatranetexilat) behandelt wurden, sowie bei 224 Freiwilligen in Phase-I-Studien.

Es wurden keine Nebenwirkungen festgestellt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit Überdosierungen von Praxbind vor.

Die höchste bei gesunden Probanden untersuchte Einzeldosis von Praxbind war 8 g. In dieser Gruppe wurden keine Sicherheitssignale identifiziert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: alle übrigen therapeutischen Mittel, Antidote, ATC-Code: V03AB37

Wirkmechanismus

Idarucizumab ist ein spezifisches Antidot für Dabigatran. Es ist ein humanisiertes monoklonales Antikörperfragment (Fab), das mit sehr hoher Affinität an Dabigatran bindet, die etwa um das 300-Fache höher ist als die Bindungsaffinität von Dabigatran zu Thrombin. Der Idarucizumab-Dabigatran-Komplex ist durch eine rasche On-Rate und eine extrem langsame Off-Rate gekennzeichnet, was einen sehr stabilen Komplex zur Folge hat. Idarucizumab bindet stark und spezifisch an Dabigatran und seine Metabolite und neutralisiert deren antikoagulatorische Wirkung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Zur Beurteilung der Sicherheit, Wirksamkeit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Idarucizumab allein oder nach Anwendung von Dabigatranetexilat wurden drei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-I-Studien mit 283 Probanden (davon 224 mit Idarucizumab behandelt) durchgeführt. Die untersuchte Population bestand aus gesunden Probanden und Personen mit spezifischen Populationscharakteristika, die Alter, Körpergewicht, ethnische Zugehörigkeit, Geschlecht und beeinträchtigte Nierenfunktion abdeckten. In diesen Studien reichten die Dosen von Idarucizumab von 20 mg bis 8 g und die Infusionszeiten von 5 Minuten bis zu 1 Stunde.

Repräsentative Werte für pharmakokinetische und pharmakodynamische Parameter wurden anhand von gesunden Probanden im Alter von 45 bis 64 Jahren, die 5 g Idarucizumab erhielten, ermittelt (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Es wurde eine prospektive, offene, nicht randomisierte, unkontrollierte Studie (RE-VERSE AD) zur Untersuchung der Behandlung von erwachsenen Patienten mit lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen, die in Zusammenhang mit der Dabigatranbehandlung stehen (Gruppe A) oder Patienten, bei denen Notfalloperationen oder dringende Eingriffe erforderlich waren (Gruppe B), durchgeführt. Primärer Endpunkt war die maximale prozentuale Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von Dabigatran innerhalb von 4 Stunden nach der Anwendung von Idarucizumab basierend auf der quantitativen Bestimmung der Thrombinzeit in verdünnten Plasmaproben (dTT) oder der Ermittlung der Ecarin Clotting Time (ECT) durch ein Zentrallabor. Ein wichtiger sekundärer Endpunkt war die Wiederherstellung der Hämostase.

Die Studie RE-VERSE AD umfasste die Daten von 503 Patienten, darunter 301 Patienten mit schweren Blutungen (Gruppe A) und 202 Patienten, die eine Notfalloperation oder andere Eingriffe benötigten (Gruppe B). Etwa die Hälfte der Patienten in jeder Gruppe war männlich. Das mediane Alter betrug 78 Jahre und die mediane Creatinin-Clearance war 52,6 ml/min. Insgesamt 61,5 % der Patienten in Gruppe A und 62,4 % der Patienten in Gruppe B hatten Dabigatran 110 mg zweimal täglich erhalten.

Eine Aufhebung war lediglich bei jenen Patienten auswertbar, die vor der Behandlung mit Idarucizumab verlängerte Gerinnungszeiten aufwiesen. Die meisten Patienten in den beiden Gruppen A und B erzielten eine vollständige Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von Dabigatran (dTT: 98,7 %; ECT: 82,2 %; aPTT: 92,5 % der auswertbaren Patienten) in den ersten 4 Stunden nach der Anwendung von 5 g Idarucizumab. Die Aufhebung war unmittelbar nach der Anwendung ersichtlich.

Abbildung 1 – Aufhebung der Dabigatran-induzierten Verlängerung der Gerinnungszeit, bestimmt anhand der dTT bei Patienten aus der RE-VERSE AD-Studie (N = 487)

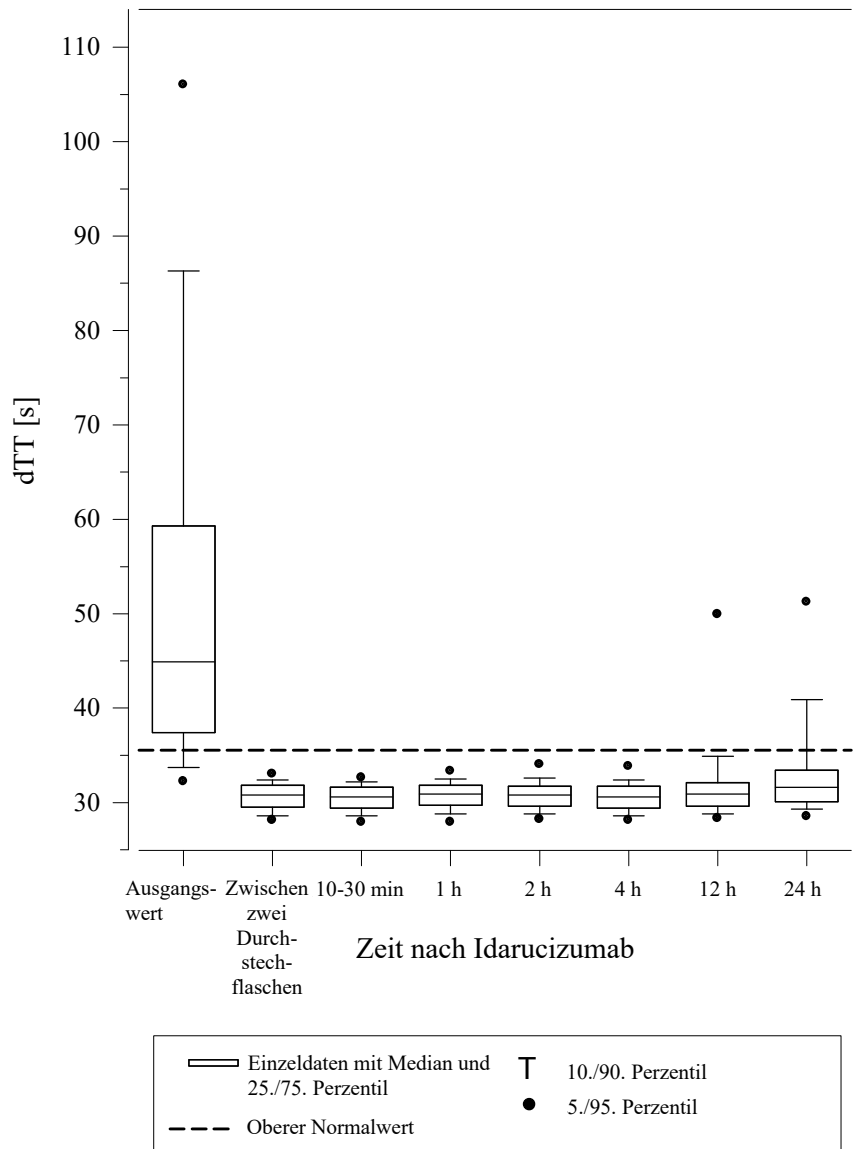


Abbildung 2 – Aufhebung der Dabigatran-induzierten Verlängerung der Gerinnungszeit, bestimmt anhand der ECT bei Patienten aus der RE-VERSE AD-Studie (N = 487)

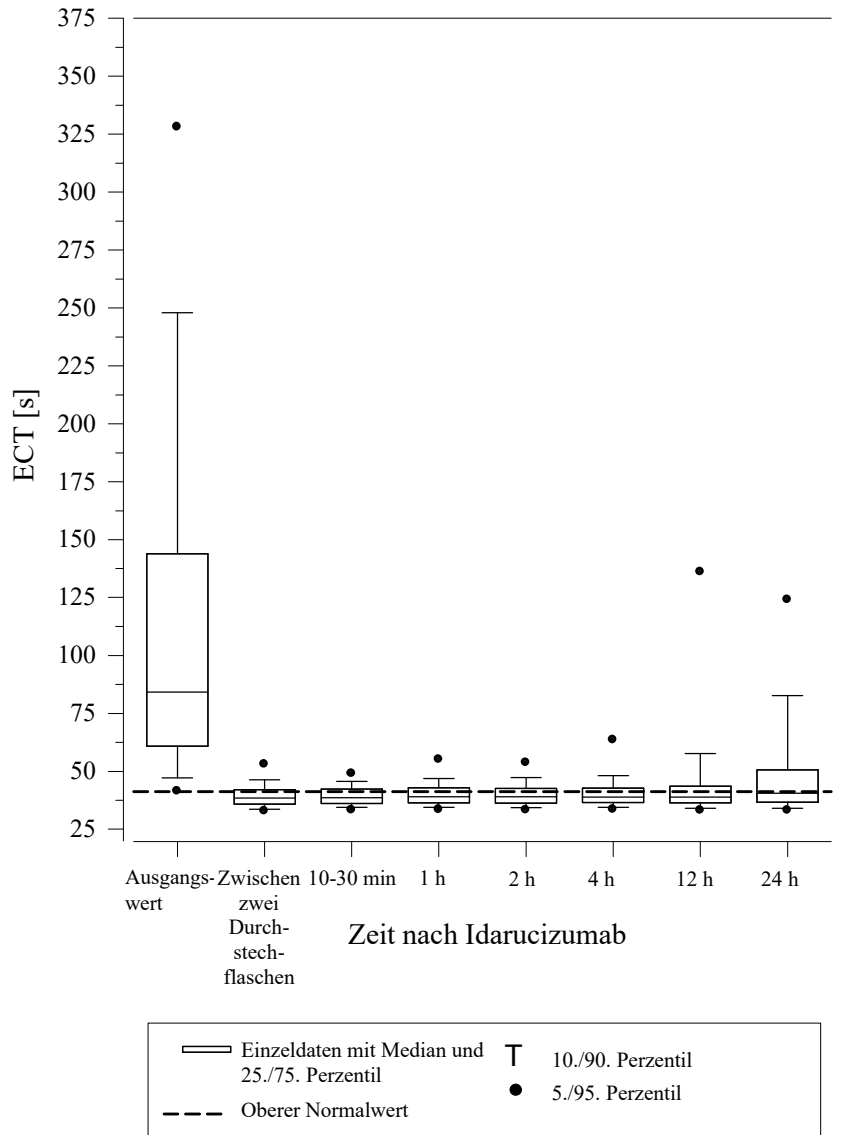
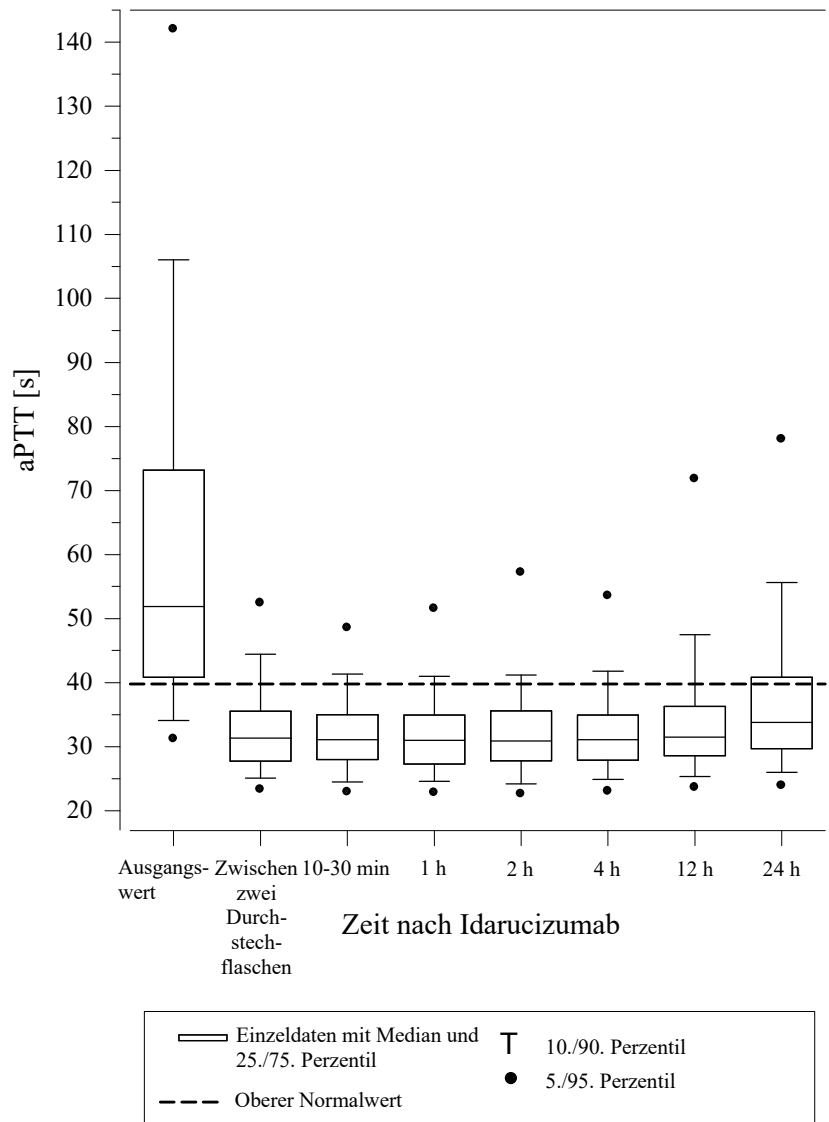


Abbildung 3 – Aufhebung der Dabigatran-induzierten Verlängerung der Gerinnungszeit, bestimmt anhand der aPTT bei Patienten aus der RE-VERSE AD-Studie (N=486)



Eine Wiederherstellung der Hämostase wurde bei 80,3 % der auswertbaren Patienten mit schweren Blutungen erreicht, und bei 93,4 % der Patienten, die einen dringenden Eingriff benötigten, wurde eine normale Hämostase beobachtet.

Von den insgesamt 503 Patienten verstarben 101. Jeder dieser Todesfälle konnte auf eine Komplikation des Indexereignisses oder auf Begleiterkrankungen zurückgeführt werden. Thrombotische Ereignisse wurden von 34 Patienten berichtet (23 der 34 Patienten erhielten zum Zeitpunkt des Ereignisses keine antithrombotische Therapie). In jedem dieser Fälle konnte das thrombotische Ereignis auf die Grunderkrankung des Patienten zurückgeführt werden. Leichte Symptome einer möglichen Überempfindlichkeit (Pyrexie, Bronchospasmen, Hyperventilation, Ausschlag oder Pruritus) wurden berichtet. Ein ursächlicher Zusammenhang mit Idarucizumab konnte nicht erwiesen werden.

Pharmakodynamische Wirkungen

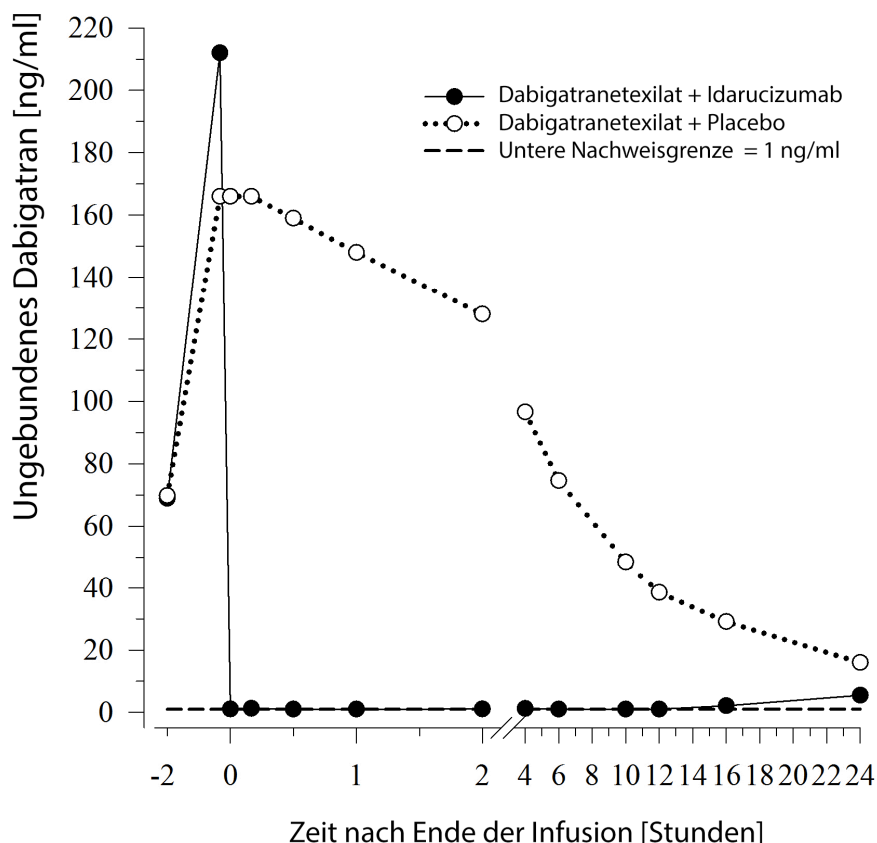
Die Pharmakodynamik von Idarucizumab nach Anwendung von Dabigatranetexilat wurde bei 141 Probanden in Phase-I-Studien untersucht, von denen die Daten einer repräsentativen Subgruppe (6 gesunden Probanden im Alter von 45 bis 64 Jahren, die eine Dosis von 5 g als intravenöse Infusion erhielten) dargestellt sind. Die mediane Dabigatran-Spitzenexposition lag bei den untersuchten gesunden Probanden in dem Bereich, der mit einer zweimal täglichen Anwendung von 150 mg Dabigatranetexilat bei Patienten erzielt wird.

Wirkung von Idarucizumab auf die Exposition und antikoagulatorische Aktivität von Dabigatran

Unmittelbar nach der Anwendung von Idarucizumab wurden die Plasmakonzentrationen von ungebundenem Dabigatran um mehr als 99 % gesenkt, was zu Konzentrationen ohne antikoagulatorische Aktivität führte.

Die meisten Patienten zeigten eine bis zu 12 Stunden anhaltende Aufhebung der Dabigatran-Plasmakonzentrationen ($\geq 90\%$). Bei einer Subgruppe von Patienten wurden, möglicherweise aufgrund einer Umverteilung von Dabigatran aus peripherem Gewebe, erneut Plasmaspiegel von ungebundenem Dabigatran beobachtet, die von verlängerten Blutgerinnungstests begleitet waren. Dies trat 1 - 24 Stunden und überwiegend ≥ 12 Stunden nach der Anwendung von Idarucizumab auf.

Abbildung 4 – Plasmaspiegel von ungebundenem Dabigatran in der repräsentativen Gruppe von gesunden Probanden (Anwendung von Idarucizumab oder Placebo bei Stunde 0)



Dabigatran verlängert die Gerinnungszeit von Gerinnungsparametern wie die Thrombinzeit in verdünnten Plasmaproben (dTT), die Thrombinzeit (TT), die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und die Ecarin Clotting Time (ECT), die einen ungefähren Anhaltspunkt für die antikoagulatorische Wirkung liefern. Ein Wert im Normalbereich nach Anwendung von Idarucizumab gibt an, dass ein Patient nicht mehr antikoaguliert ist. Ein Wert über dem Normalbereich kann Zeichen von restlichem aktivem Dabigatran oder anderer klinischer Situationen sein, wie z. B. der Präsenz anderer Arzneimittel oder einer Transfusionskoagulopathie. Diese Tests wurden zur Beurteilung der antikoagulatorischen Wirkung von Dabigatran verwendet. Unmittelbar nach der Idarucizumab-Infusion wurde eine vollständige und anhaltende Aufhebung der Dabigatran-induzierten Verlängerung der Gerinnungszeit beobachtet, die während der gesamten Beobachtungsphase von mindestens 24 Stunden andauerte.

Abbildung 5 – Aufhebung der Dabigatran-induzierten Verlängerung der Gerinnungszeit, bestimmt mithilfe der dTT in der repräsentativen Gruppe von gesunden Probanden (Anwendung von Idarucizumab oder Placebo bei Stunde 0)

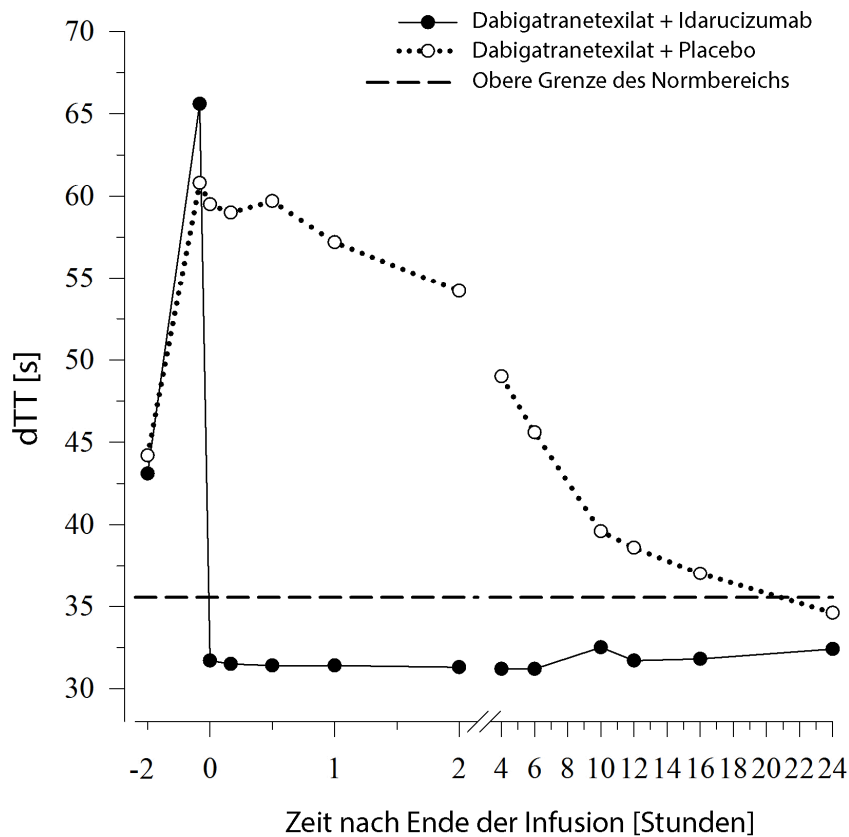
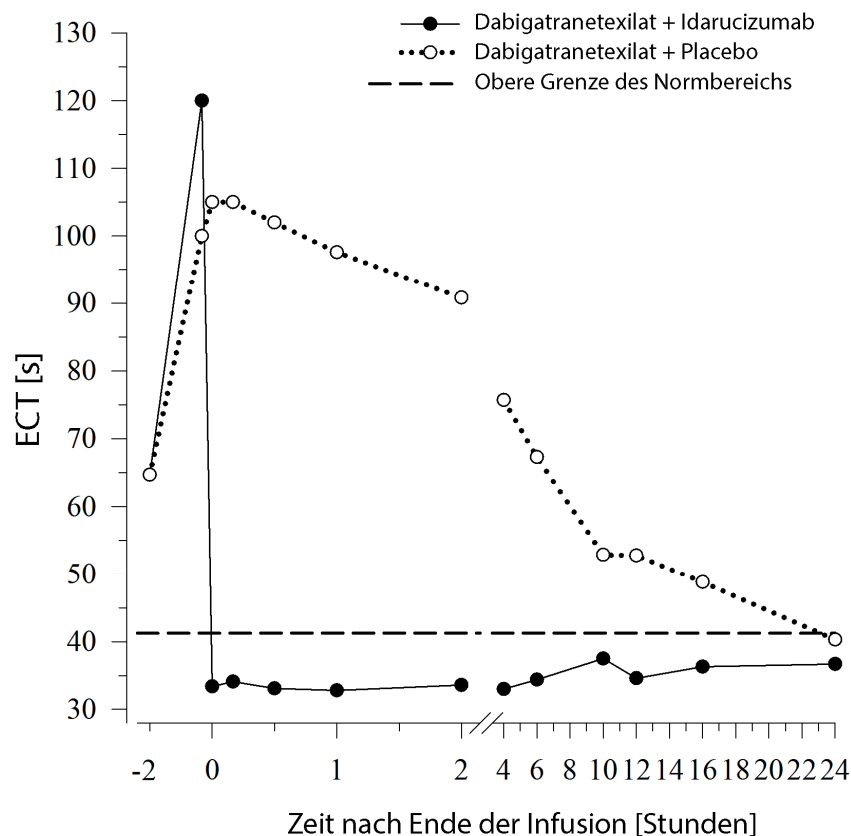


Abbildung 6 – Aufhebung der Dabigatran-induzierten Verlängerung der Gerinnungszeit, bestimmt mithilfe der ECT in der repräsentativen Gruppe von gesunden Probanden (Anwendung von Idarucizumab oder Placebo bei Stunde 0)



Parameter der Thrombingenerierung

Dabigatran übt starke Wirkungen auf Parameter des endogenen Thrombinpotenzials (ETP) aus. Die Behandlung mit Idarucizumab normalisierte sowohl die Thrombin-Lag-Time-Ratio als auch die Zeit bis zur Peak-Ratio auf Ausgangswerte, bestimmt 0,5 bis 12 Stunden nach Ende der Idarucizumab-Infusion. Idarucizumab allein zeigte keine prokoagulatorische Wirkung, gemessen als ETP. Dies weist darauf hin, dass Idarucizumab keine prothrombotische Wirkung hat.

Erneute Anwendung von Dabigatranetexilat

24 Stunden nach der Idarucizumab-Infusion führte die erneute Anwendung von Dabigatranetexilat zu der erwarteten antikoagulatorischen Aktivität.

Immunogenität

Serumproben von 283 Probanden in Phase-I-Studien (224 mit Idarucizumab behandelte Freiwillige) und 501 Patienten wurden vor und nach der Behandlung auf Antikörper gegen Idarucizumab getestet. Bei annähernd 12 % (33/283) der Phase-I-Probanden und 3,8 % (19/501) der Patienten wurden vorbestehende Antikörper mit Kreuzreaktivität gegen Idarucizumab nachgewiesen. Es wurden weder Auswirkungen auf die Pharmakokinetik oder die aufhebende Wirkung von Idarucizumab noch Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet.

Bei 4 % (10/224) der Phase-I-Probanden und 1,6 % (8/501) der Patienten wurden therapiebedingte, möglicherweise persistierende Anti-Idarucizumab-Antikörper mit niedrigen Titern beobachtet, was auf ein geringes immunogenes Potenzial von Idarucizumab hinweist. In einer Subgruppe mit 6 Phase-I-Probanden wurde Idarucizumab zwei Monate nach der ersten Anwendung ein zweites Mal verabreicht. Bei diesen Probanden wurden vor der zweiten Anwendung keine Anti-Idarucizumab-Antikörper nachgewiesen. Nach der zweiten Anwendung wurden bei einem Probanden therapiebedingte Anti-Idarucizumab-Antikörper nachgewiesen. Neun Patienten wurde ein zweites Mal Idarucizumab verabreicht. Bei allen neun Patienten erfolgte die zweite Verabreichung innerhalb von 6 Tagen nach der ersten Anwendung von Idarucizumab. Keiner der ein zweites Mal mit Idarucizumab behandelten Patienten wurde positiv auf Anti-Idarucizumab-Antikörper getestet.

Präklinische Pharmakodynamik

In einem Traumamodell am Schwein wurde nach Gabe von Dabigatran in Dosen, mit denen supratherapeutische Konzentrationen von etwa dem 10-Fachen der humanen Plasmaspiegel erzielt wurden, eine stumpfe Leberverletzung erzeugt. Durch Idarucizumab wurden die lebensbedrohlichen Blutungen innerhalb von 15 Minuten nach der Injektion effektiv und rasch beherrscht. Alle Schweine überlebten bei Idarucizumab-Dosen von etwa 2,5 und 5 g. Ohne Idarucizumab betrug die Mortalität in der antikoagulierten Gruppe 100 %.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Praxbind eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Prävention und Behandlung von Dabigatran-assoziierten Blutungen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Idarucizumab wurde bei 224 Probanden in Phase-I-Studien untersucht, von denen die Daten einer repräsentativen Subgruppe von 6 gesunden Probanden im Alter von 45 bis 64 Jahren dargestellt sind, die eine Dosis von 5 g als intravenöse Infusion erhielten.

Verteilung

Idarucizumab zeigte eine multiphasische Dispositionskinetik und eine begrenzte extravaskuläre Verteilung. Nach intravenöser Infusion einer 5-g-Dosis betrug das geometrische mittlere Verteilungsvolumen im Steady State (V_{ss}) 8,9 l (geometrischer Variationskoeffizient [gVK] 24,8 %).

Biotransformation

Es wurden mehrere Stoffwechselwege beschrieben, die möglicherweise zum Metabolismus von Antikörpern beitragen. Alle diese Stoffwechselwege gehen mit dem biologischen Abbau des Antikörpers zu kleineren Molekülen, d. h. zu kleinen Peptiden oder Aminosäuren, einher, die dann erneut resorbiert werden und in die allgemeine Proteinsynthese einfließen.

Elimination

Idarucizumab wurde rasch eliminiert mit einer Gesamtclearance von 47,0 ml/min (gVK 18,4 %), einer initialen Halbwertszeit von 47 Minuten (gVK 11,4 %) und einer terminalen Halbwertszeit von 10,3 Stunden (gVK 18,9 %). Nach intravenöser Anwendung von 5 g Idarucizumab wurden 32,1 % (gVK 60,0 %) der Dosis innerhalb einer Sammelphase von 6 Stunden und weniger als 1 % in den folgenden 18 Stunden im Urin nachgewiesen. Es wird angenommen, dass der restliche Teil der Dosis über einen Proteinkatabolismus hauptsächlich über die Niere ausgeschieden wird.

Nach der Behandlung mit Idarucizumab wurde eine Proteinurie beobachtet. Die vorübergehende Proteinurie ist eine physiologische Reaktion auf die für die Nieren zu hohen Proteinnengen nach einer Bolus- oder kurzfristigen Anwendung von 5 g Idarucizumab intravenös. Die vorübergehende Proteinurie erreichte üblicherweise ungefähr 4 Stunden nach der Anwendung von Idarucizumab ihren Spitzenwert und normalisierte sich innerhalb von 12-24 Stunden. In Einzelfällen hielt die vorübergehende Proteinurie länger als 24 Stunden an.

Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion

In Phase-I-Studien wurde Praxbind bei Probanden mit einer Kreatininclearance im Bereich von 44 bis 213 ml/min untersucht. Probanden mit einer Kreatininclearance unter 44 ml/min wurden in Studien der Phase I nicht untersucht. Je nach Grad der beeinträchtigten Nierenfunktion war die Gesamtclearance im Vergleich zu gesunden Probanden reduziert, was zu einer erhöhten Exposition gegenüber Idarucizumab führte.

Auf der Grundlage der pharmakokinetischen Daten von 347 Patienten mit unterschiedlichen Graden der Nierenfunktion (mediane Creatinin-Clearance 21 - 99 ml/min) wird geschätzt, dass die mittlere Idarucizumab-Exposition (AUC_{0-24h}) bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz ($CrCl$ 50-< 80 ml/min) um 38 %, bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz ($CrCl$ 30-<50 ml/min) um 90 % und bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ($CrCl$ 0-< 30 ml/min) um 146 % erhöht ist. Da Dabigatran ebenfalls hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, sind bei einer Verschlechterung der Nierenfunktion ebenso Anstiege der Exposition bezüglich Dabigatran zu beobachten.

Auf der Grundlage dieser Daten und dem Ausmaß der Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von Dabigatran bei Patienten hat eine beeinträchtigte Nierenfunktion keinen Einfluss auf die aufhebende Wirkung von Idarucizumab.

Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion

Es wurden keine Auswirkungen einer beeinträchtigten Leberfunktion, beurteilt als Leberschädigung anhand erhöhter Leberfunktionstests, auf die Pharmakokinetik von Idarucizumab beobachtet.

Idarucizumab wurde bei 58 Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion unterschiedlicher Grade untersucht. Im Vergleich zu 272 Patienten ohne beeinträchtigte Leberfunktion war die mediane AUC von Idarucizumab bei Patienten mit einem AST/ALT-Anstieg auf 1 bis < 2x ONG (N=34), auf 2 bis < 3x ONG (N=3) und auf > 3x ONG (N=21) um -6 %, 37 % bzw. 10 % verändert. Auf der Grundlage pharmakokinetischer Daten von 12 Patienten mit Lebererkrankung war die AUC von Idarucizumab im Vergleich zu Patienten ohne Lebererkrankung um 10 % erhöht.

Ältere Menschen/Geschlecht/ethnische Zugehörigkeit

Populationspharmakokinetische Analysen ergaben, dass Geschlecht, Alter und ethnische Zugehörigkeit keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Idarucizumab haben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von bis zu vier Wochen bei Ratten und bis zu zwei Wochen bei Affen lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Sicherheitspharmakologie haben keine Wirkungen auf das respiratorische, zentralnervöse oder kardiovaskuläre System gezeigt.

Studien zur Beurteilung des mutagenen und kanzerogenen Potenzials von Idarucizumab wurden nicht durchgeführt. Aufgrund des Wirkmechanismus und der Eigenschaften von Proteinen sind keine kanzerogenen oder genotoxischen Wirkungen zu erwarten.

Studien zur Beurteilung möglicher Wirkungen von Idarucizumab auf die Reproduktion wurden nicht durchgeführt. In den Studien zur Toxizität bei wiederholter intravenöser Gabe von bis zu vier Wochen bei Ratten und bis zu zwei Wochen bei Affen wurden in reproduktiven Geweben beiderlei Geschlechts keine therapiebedingten Effekte festgestellt. Darüber hinaus wurde in einer Studie zur Gewebe - Kreuzreaktivität keine Bindung von Idarucizumab an humane reproduktive Gewebe beobachtet. Daher weisen die präklinischen Ergebnisse nicht auf ein Risiko für Fertilität oder embryo-fetale Entwicklung hin.

Nach intravenöser oder paravenöser Anwendung von Idarucizumab wurde keine lokale Reizung des Blutgefäßes beobachtet. Die Idarucizumab-Formulierung führte *in vitro* nicht zur Hämolyse von humanem Vollblut.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumacetat-Trihydrat
Essigsäure
Sorbitol
Polysorbat 20
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität von Idarucizumab nach Anbruch der Durchstechflasche wurde für 6 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort nach Anbruch verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Falls es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeit nach Anbruch und die Lagerungsbedingungen vor Gebrauch im Verantwortungsbereich des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Vor Gebrauch kann die ungeöffnete Durchstechflasche bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) für bis zu 48 Stunden gelagert werden, wenn sie zum Schutz vor Licht in der Originalverpackung aufbewahrt wird. Die Lösung sollte nicht länger als 6 Stunden Licht ausgesetzt werden (in der ungeöffneten Durchstechflasche und/oder nach Anbruch).

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50 ml Lösung in einer Durchstechflasche aus Glas (Typ-I-Glas) mit einem Butylgummistopfen, einer Aluminiumkappe und einem Etikett mit integrierter Aufhängung.

Packungen mit 2 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Parenterale Arzneimittel wie Praxbind sind vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung zu überprüfen.

Praxbind darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Ein bereits bestehender intravenöser Zugang kann für die Anwendung von Praxbind genutzt werden. Der Zugang muss vor und am Ende der Infusion mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung durchspült werden. Andere Infusionen dürfen nicht gleichzeitig über denselben intravenösen Zugang verabreicht werden.

Praxbind ist nur zur Einmalanwendung bestimmt und enthält keine Konservierungsstoffe (siehe Abschnitt 6.3).

Zwischen Praxbind und Polyvinylchlorid-, Polyethylen- oder Polyurethan-Infusionssets oder Polypropylenspritzen wurden keine Inkompatibilitäten beobachtet.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1056/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. November 2015

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe ANHANG I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Praxbind 2,5 g/50 ml Injektions-/Infusionslösung
Idarucizumab

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 50 ml Durchstechflasche enthält 2,5 g Idarucizumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure, Sorbitol, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

2 Durchstechflaschen zu je 50 ml Injektions-/Infusionslösung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur Einmalanwendung.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1056/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC: {Nummer} [Produktcode]
SN: {Nummer} [Seriennummer]
NN: {Nummer} [nationale Kostenerstattungsnummer oder eine andere nationale Nummer zur Identifizierung des Arzneimittels]

19. WEITERE ANGABEN – Druck auf der Innenseite des Deckels

- Die beigegefügte Packungsbeilage enthält weitere Informationen für medizinisches Fachpersonal.

- Die empfohlene Dosis von Praxbind beträgt 5 g (2 x 2,5 g/50 ml).
- Intravenöse Anwendung als zwei aufeinanderfolgende Infusionen über je 5 bis 10 Minuten oder als Bolusinjektionen.

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

Durchstechflaschenetikett

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Praxbind 2,5 g/50 ml Injektions-/Infusionslösung
Idarucizumab

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 50 ml Durchstechflasche enthält 2,5 g Idarucizumab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure, Sorbitol, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektions-/Infusionslösung
2 Durchstechflaschen zu je 50 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur Einmalanwendung.

8. VERFALLDATUM

EXP

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1056/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC: {Nummer} [Produktcode]
SN: {Nummer} [Seriennummer]
NN: {Nummer} [nationale Kostenerstattungsnummer oder eine andere nationale Nummer zur Identifizierung des Arzneimittels]

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten und Anwender

Praxbind 2,5 g/50 ml Injektions-/Infusionslösung Idarucizumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, denn sie enthält wichtige Informationen. Beachten Sie bitte, dass dieses Arzneimittel hauptsächlich in Notfallsituationen angewendet wird und der Arzt entschieden hat, dass Sie es benötigen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Praxbind und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Praxbind beachten?
3. Wie ist Praxbind anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Praxbind aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Praxbind und wofür wird es angewendet?

Was Praxbind ist

Praxbind ist ein spezifisches Gegenmittel (Antidot) für Dabigatran (Pradaxa), ein blutgerinnungshemmendes Medikament, das eine Substanz im Körper hemmt, die an der Bildung von Blutgerinnseln beteiligt ist. Praxbind wird angewendet, um die Wirkung von Dabigatran rasch aufzuheben.

Praxbind enthält den Wirkstoff Idarucizumab.

Wofür Praxbind angewendet wird

Praxbind wird bei Erwachsenen in Notfallsituationen angewendet, in denen Ihr Arzt entscheidet, dass eine rasche Aufhebung der Wirkung von Pradaxa erforderlich ist.

- bei Notfalloperationen/dringenden Eingriffen
- bei lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Praxbind beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal,

- wenn Sie allergisch gegen Idarucizumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

- wenn Sie eine Erbkrankheit haben, die hereditäre Fructose-Intoleranz genannt wird. In diesem Fall kann die in diesem Arzneimittel enthaltene Substanz Sorbitol schwerwiegende Nebenwirkungen hervorrufen.

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird dies berücksichtigen, bevor Sie mit Praxbind behandelt werden.

Dieses Arzneimittel entfernt nur Dabigatran aus Ihrem Körper. Es entfernt keine anderen Medikamente, die zur Verhinderung der Bildung von Blutgerinnseln angewendet werden.

Nachdem Dabigatran aus Ihrem Körper entfernt wurde, sind Sie nicht mehr vor der Bildung von Blutgerinnseln geschützt. Ihr Arzt wird die Behandlung sobald Ihr Gesundheitszustand dies erlaubt mit Medikamenten fortsetzen, mit denen die Bildung von Blutgerinnseln verhindert wird.

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung von Praxbind bei Kindern liegen keine Informationen vor.

Anwendung von Praxbind zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Dieses Arzneimittel wurde zur ausschließlichen Bindung an Dabigatran entwickelt. Es ist unwahrscheinlich, dass Praxbind die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflusst oder dass andere Arzneimittel Praxbind beeinflussen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden.

Es gibt keine Informationen zu den Wirkungen dieses Arzneimittels bei schwangeren oder stillenden Frauen. Praxbind hat keinerlei Einfluss auf körperliche Funktionen selbst, sodass Ihr Arzt möglicherweise entscheidet, Ihnen dieses Arzneimittel zu geben, wenn der erwartete Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

Praxbind enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 50 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Dosis. Dies entspricht 2,5 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie ist Praxbind anzuwenden?

Dieses Arzneimittel ist nur zur Anwendung im Krankenhaus bestimmt.

Die empfohlene Dosis beträgt 5 g (2 Durchstechflaschen zu 50 ml).

In seltenen Fällen können Sie nach einer ersten Dosis von Praxbind weiterhin zu viel Dabigatran in Ihrem Blut haben, und unter bestimmten Umständen kann Ihr Arzt entscheiden, Ihnen eine zweite Dosis von 5 g zu geben.

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal verabreicht Ihnen dieses Arzneimittel mittels einer Injektion oder Infusion in eine Vene.

Nachdem Sie Praxbind erhalten haben, wird Ihr Arzt über die Fortsetzung Ihrer Behandlung zur Verhinderung der Bildung von Blutgerinnseln entscheiden. Pradaxa kann 24 Stunden nach der Anwendung von Praxbind erneut gegeben werden.

Ausführliche Hinweise für Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal zur Verabreichung von Praxbind befinden sich am Ende dieser Packungsbeilage (siehe „Hinweise zur Handhabung“).

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bisher wurden keine Nebenwirkungen festgestellt.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Praxbind aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Durchstechflasche und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Anbruch ist Praxbind zur sofortigen Anwendung bestimmt.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Praxbind enthält

- Der Wirkstoff ist: Idarucizumab.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure, Sorbitol, Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Praxbind aussieht und Inhalt der Packung

Praxbind Injektions-/Infusionslösung ist eine klare bis leicht opalisierende, farblose bis leicht gelbe Lösung, die in Glasdurchstechflaschen verschlossen mit einem Butylgummistopfen und einer Aluminiumkappe erhältlich ist.

Jede Packung enthält zwei Durchstechflaschen.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena-Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Praxbind bindet spezifisch an Dabigatran und hebt dessen antikoagulatorische Wirkung auf. Es hebt nicht die Wirkung anderer Antikoagulanzen auf.

Die Behandlung mit Praxbind kann in Verbindung mit unterstützenden Standardmaßnahmen, die medizinisch angemessen sein sollten, angewendet werden.

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sind der Name und die Chargenbezeichnung des verabreichten Produkts eindeutig zu dokumentieren.

Die empfohlene Dosis von Praxbind enthält 4 g Sorbitol als einen sonstigen Bestandteil. Bei Patienten mit hereditärer Fructose-Intoleranz besteht ein Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen, das gegen den Nutzen einer Notfallbehandlung mit Praxbind abgewogen werden muss. Wird Praxbind bei diesen Patienten angewendet, ist für die Dauer der Exposition bezüglich Praxbind und bis zu 24 Stunden danach eine verstärkte medizinische Betreuung erforderlich.

Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis von Praxbind beträgt 5 g (2 x 2,5 g/50 ml).

Die Anwendung einer zweiten Dosis von 5 g Praxbind kann unter folgenden Umständen in Erwägung gezogen werden:

- Erneutes Auftreten einer klinisch relevanten Blutung zusammen mit verlängerten Gerinnungszeiten oder
- Wenn eine mögliche erneute Blutung lebensbedrohend wäre und verlängerte Gerinnungszeiten beobachtet werden, oder
- Patienten benötigen eine zweite Notfalloperation oder einen zweiten dringenden Eingriff und weisen verlängerte Gerinnungszeiten auf.

Relevante Gerinnungsparameter sind die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die quantitative Bestimmung der Thrombinzeit in verdünnten Plasmaproben (dTT) oder die Ecarin Clotting Time (ECT).

Eine maximale Tagesdosis wurde nicht untersucht.

Praxbind (2 x 2,5 g/50 ml) wird intravenös als zwei aufeinanderfolgende Infusionen über je 5 bis 10 Minuten oder als Bolusinjektion verabreicht.

Mit Dabigatran behandelte Patienten haben Grunderkrankungen, die sie für thromboembolische Ereignisse prädisponieren. Durch die Aufhebung der Dabigatran-Therapie werden die Patienten dem thrombotischen Risiko ihrer Grunderkrankung ausgesetzt. Zur Senkung dieses Risikos sollte so bald wie medizinisch möglich die Wiederaufnahme der Antikoagulationstherapie erwogen werden.

Die Behandlung mit Pradaxa (Dabigatranetexilat) kann 24 Stunden nach Anwendung von Praxbind wieder aufgenommen werden, wenn der Patient klinisch stabil ist und eine ausreichende Hämostase erzielt wurde.

Nach Anwendung von Praxbind kann jederzeit mit einer anderen antithrombotischen Therapie (z. B. mit niedermolekularem Heparin) begonnen werden, wenn der Patient klinisch stabil ist und eine ausreichende Hämostase erzielt wurde.

Hinweise zur Handhabung

Praxbind darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Ein bereits bestehender intravenöser Zugang kann für die Anwendung von Praxbind genutzt werden. Der Zugang muss vor und am Ende der Infusion mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung durchspült werden. Andere Infusionen dürfen nicht gleichzeitig über denselben intravenösen Zugang verabreicht werden.

Praxbind ist nur zur Einmalanwendung bestimmt und enthält keine Konservierungsstoffe.

Vor Gebrauch kann die ungeöffnete Durchstechflasche bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) für bis zu 48 Stunden gelagert werden, wenn sie zum Schutz vor Licht in der Originalverpackung aufbewahrt wird. Nach dem Öffnen der Durchstechflasche wurde die chemische und physikalische Stabilität von Idarucizumab nach Anbruch für 6 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen. Die Lösung sollte nicht länger als 6 Stunden Licht ausgesetzt werden (in der ungeöffneten Durchstechflasche und/oder nach Anbruch).

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort nach Anbruch verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Falls es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeit nach Anbruch und die Lagerungsbedingungen vor Gebrauch im Verantwortungsbereich des Anwenders.

Zwischen Praxbind und Polyvinylchlorid-, Polyethylen- oder Polyurethan-Infusionssets oder Polypropylenspritzen wurden keine Inkompatibilitäten beobachtet.