

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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 bevat 2 g sorbitol en 25 mg natrium in 50 ml (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 dabigatran etexilaat wanneer het antistollingseffect van dit middel snel moet worden geneutraliseerd:

- voor spoedoperaties/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 is 5 g idarucizumab (2 injectieflacons van 2,5 g/50 ml).

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

Toediening van een tweede dosis van 5 g idarucizumab 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 ecarine-stollingstijd (ECT) (zie rubriek 5.1).

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar een maximale dagdosis.

Opnieuw starten antitrombose therapie

De behandeling met dabigatran etexilaat kan 24 uur na toediening van idarucizumab opnieuw worden gestart, als de patiënt klinisch stabiel is en de hemostase voldoende is bereikt.

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

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

Speciale populaties

Ouderen

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

Patiënten met nierfunctiestoornis

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

Patiënten met leverfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Praxbind bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

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

Voor aanvullende instructies over het gebruiken en hanteren van het geneesmiddel, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Geen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

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. Indien Praxbind aan deze patiënten wordt toegediend, is tijdens blootstelling aan Praxbind en binnen 24 uur na blootstelling intensieve medische zorg nodig.

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 trombotisch risico van hun onderliggende aandoening. Om dit risico te verkleinen, moet worden overwogen om de antistollingsbehandeling 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 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 50 mg natrium per dosis, overeenkomend met 2,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen formeel onderzoek naar interacties 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:

- middelen 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 antistollingsmiddelen (bijv. andere trombineremmers dan dabigatran, factor Xa-remmers, inclusief laagmoleculairgewichtheparine, vitamine K-antagonisten,

heparine). Daarom worden de effecten van andere antistollingsmiddelen niet door idarucizumab geneutraliseerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van idarucizumab 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 uitgevoerd. 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/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van idarucizumab 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/dringende ingreep moest worden verricht, en bij 224 vrijwilligers in fase I-onderzoeken. Daarnaast werden 359 patiënten opgenomen in een wereldwijd toezichtsprogramma om gegevens te verzamelen over gebruikspatronen bij de toediening van idarucizumab in een real-world situatie. Eén pediatrische patiënt werd behandeld in de context van een pediatrisch veiligheidsonderzoek.

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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen klinische ervaring met overdosering van idarucizumab.

De hoogste enkelvoudige dosis van idarucizumab die bij gezonde proefpersonen 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 antistollingseffect.

Farmacodynamische effecten

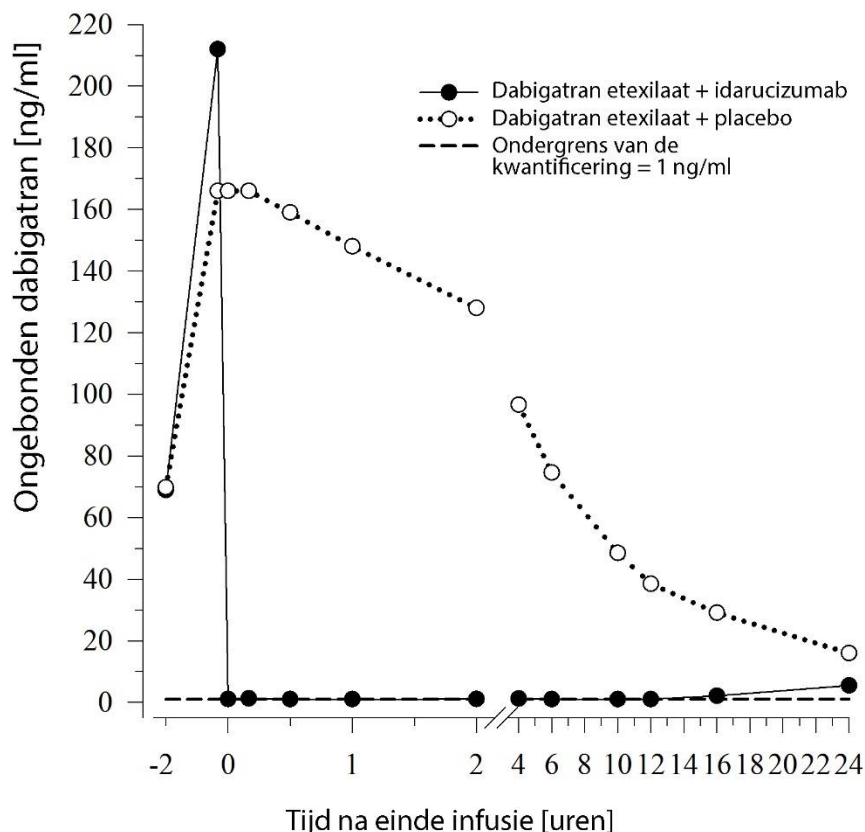
De farmacodynamiek van idarucizumab na toediening van dabigatran etexilaat is bij 141 proefpersonen in fase I-onderzoeken onderzocht, waarvan gegevens worden weergegeven voor een representatieve subgroep van 6 gezonde proefpersonen in de leeftijd van 45 tot 64 jaar die een dosis van 5 g als intraveneuze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

Het effect van idarucizumab op de blootstelling aan en de antistollingsactiviteit van dabigatran

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

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

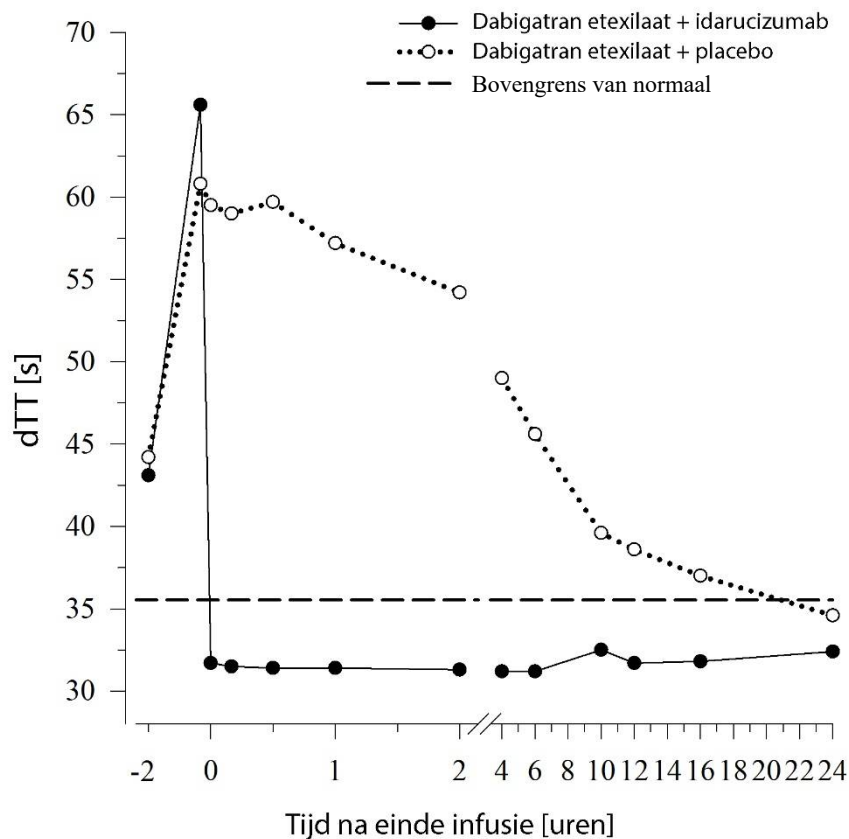
Abbeelding 1 – Plasmaconcentraties van ongebonden dabigatran in de representatieve groep van gezonde proefpersonen (toediening van idarucizumab of placebo bij 0 uur)



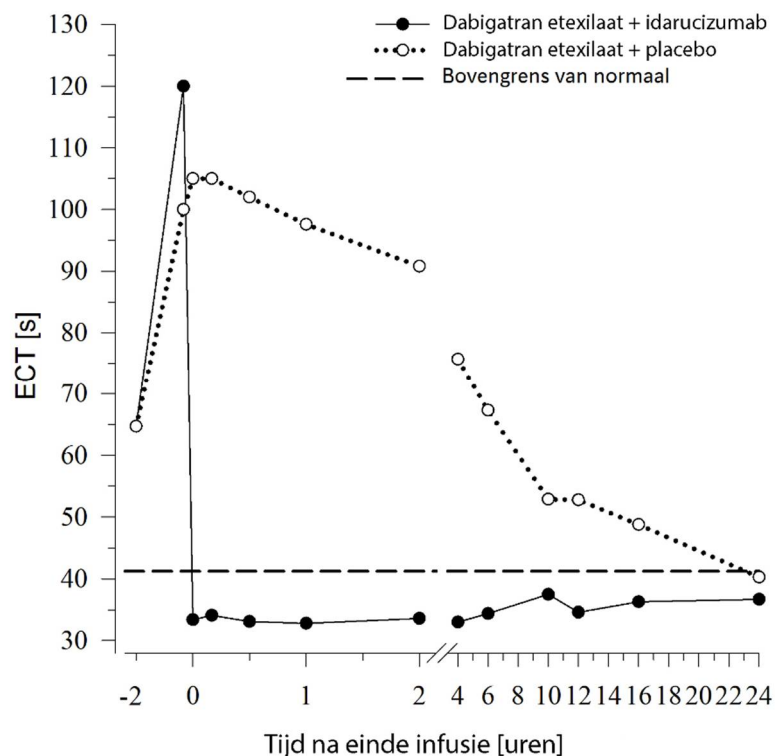
Dabigatran verlengt de stollingstijd van coagulatiemarkers zoals dTT, TT, aPTT en ECT, die een grove indicatie geven van de mate van antistolling. Een waarde binnen de referentiegrenzen na

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 actieve stoffen of stollingsproblemen in verband met bloedtransfusie. Deze testen zijn gebruikt om het antistollingseffect van dabigatran te bepalen. De door dabigatran geïnduceerde verlengde stollingstijd werd direct na de infusie van idarucizumab volledig en duurzaam ongedaan gemaakt, wat in stand bleef gedurende de gehele observatieperiode van ten minste 24 uur.

Afbeelding 2 – Neutralisatie van de door dabigatran geïnduceerde verlengde stollingstijd, die werd bepaald met de dTT in de representatieve groep van gezonde proefpersonen (toediening van idarucizumab of placebo bij 0 uur)



Afbeelding 3 – Neutralisatie van de door dabigatran geïnduceerde verlengde stollingstijd, die werd bepaald met de ECT in de representatieve groep van gezonde proefpersonen (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 antistollingswerking op.

Preklinische farmacodynamiek

In een traumamodel werd bij varkens stomp leverletsel toegebracht nadat doses van dabigatran waren toegediend om suprathérapeutische concentraties van ongeveer 10 keer de plasmaconcentraties 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 g en 5 g werd toegediend. Zonder idarucizumab was de mortaliteit in de antistollingsgroep 100%.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Drie gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase I-onderzoeken zijn bij 283 proefpersonen (van wie er 224 werden behandeld met idarucizumab) uitgevoerd 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 proefpersonen en proefpersonen 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.

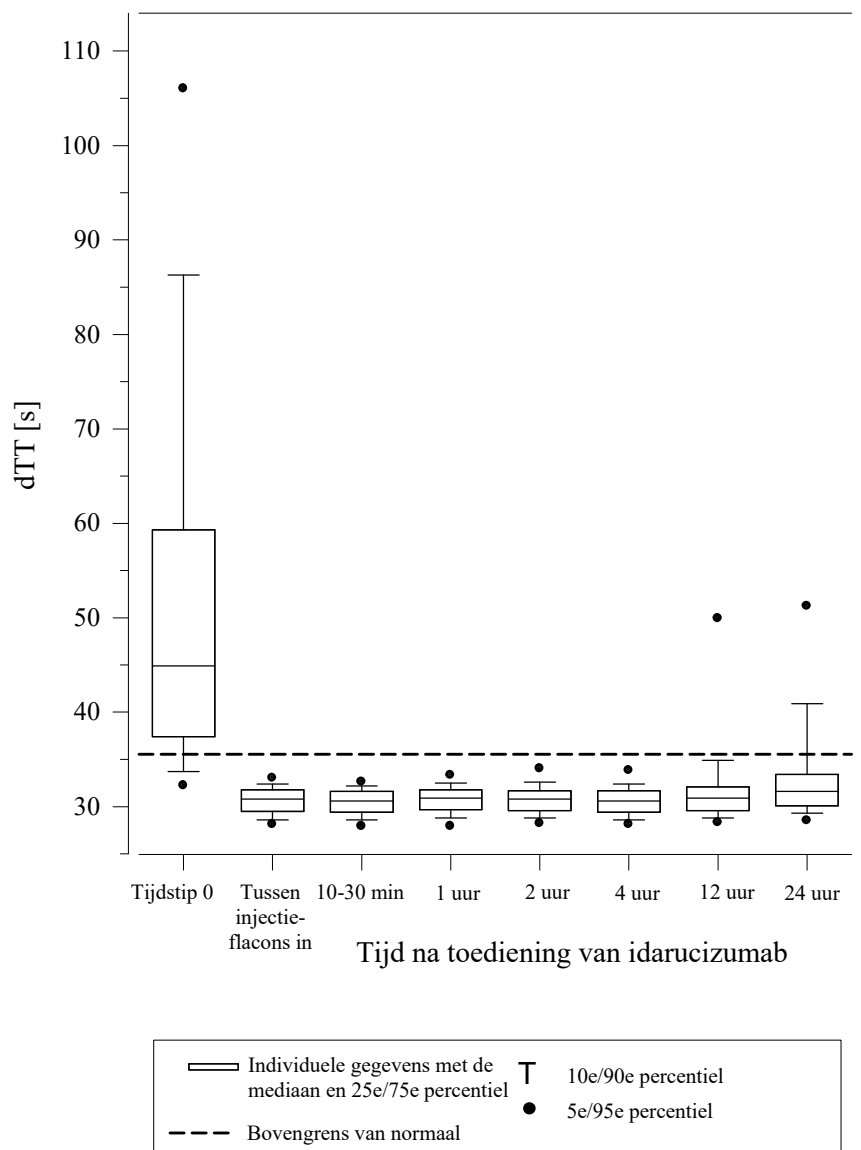
Er zijn representatieve waarden voor farmacokinetische en farmacodynamische parameters vastgesteld op basis van gezonde proefpersonen in de leeftijd van 45-64 jaar aan wie 5 g idarucizumab is toegediend (zie rubriek 5.1 en 5.2).

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

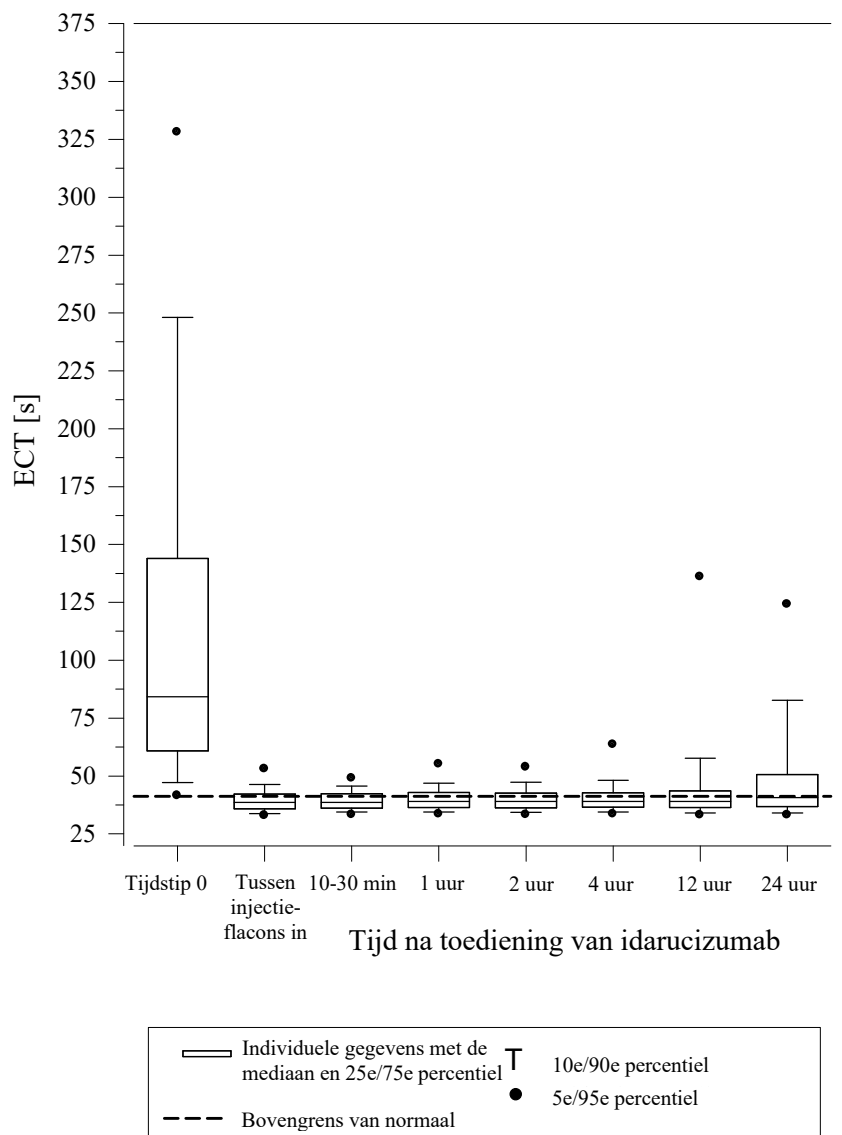
RE-VERSE AD betrof de gegevens van 503 patiënten: 301 patiënten met ernstige bloeding (groep A) en 202 patiënten die een dringende ingreep/operatie moesten ondergaan (groep B). Ongeveer de helft van de patiënten in elke groep was man. De mediane leeftijd was 78 jaar en de mediane creatinineklaring (CrCl) 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. De meeste patiënten in zowel groep A als groep B bereikten volledige neutralisatie van het antistollingseffect van dabigatran op (respectievelijk 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 waren onmiddellijk duidelijk na toediening.

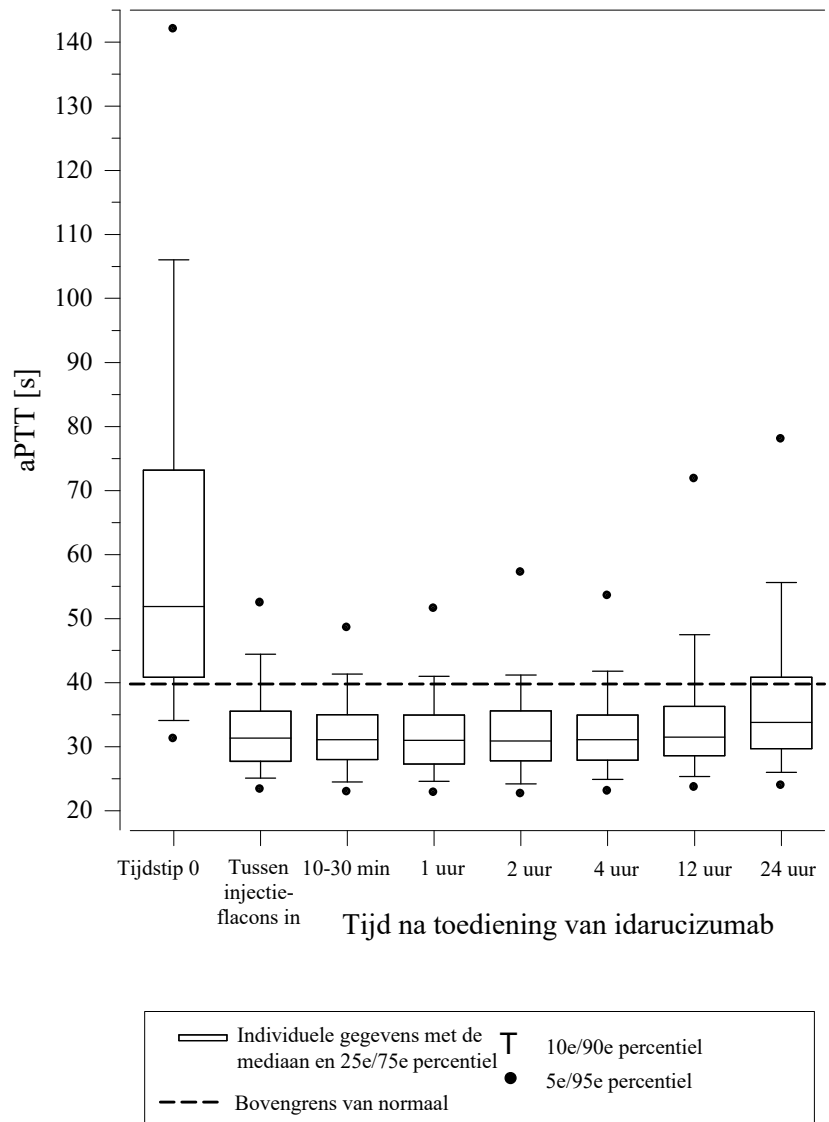
Afbeelding 4 – Neutralisatie van de door dabigatran geïnduceerde verlengde stollingstijd, die werd bepaald met de dTT bij patiënten van het RE-VERSE AD-onderzoek (N = 487)



Afbeelding 5 – Neutralisatie van de door dabigatran geïnduceerde verlengde stollingstijd, die werd bepaald met de ECT bij patiënten van het RE-VERSE AD-onderzoek (N = 487)



Afbeelding 6 – Neutralisatie van de door dabigatran geïnduceerde verlengde stollingstijd, die werd bepaald met de aPTT bij patiënten van het RE-VERSE AD-onderzoek (N = 486)



Herstel van hemostase werd bereikt bij 80,3% van de evalueerbare patiënten die een ernstige bloeding hadden 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 kon in verband worden gebracht met comorbiditeiten. 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 de onderliggende medische aandoening van de patiënt. Lichte symptomen van mogelijke overgevoeligheid (pyrexie, bronchospasme, hyperventilatie, uitslag of pruritus) zijn gemeld. Een causaal verband met idarucizumab kon niet worden vastgesteld.

Pediatrische patiënten

Eén pediatrische patiënt maakte deel uit van een *open-label* veiligheidsonderzoek met enkelvoudige dosis, waarbij idarucizumab intraveneus werd toegediend. Het onderzoek omvatte pediatrische patiënten van klinische onderzoeken met dabigatran etexilaat voor de behandeling en secundaire preventie van veneuze trombo-embolie (VTE). Voor inclusie was een snelle neutralisatie van het antistollingseffect van dabigatran bij de patiënten vereist. De patiënt (tussen 16- < 18 jaar oud) werd behandeld met dabigatran etexilaat als secundaire preventie van VTE vanwege de aanwezigheid van

een klinische risicofactor. Een bloeding maakte een chirurgische interventie en adequate hemostase noodzakelijk. Behandeling met 5 g idarucizumab resulteerde in een snelle en complete neutralisatie van het antistollingseffect van dabigatran. De farmacokinetiek van idarucizumab en de effecten ervan op de farmacodynamiek waren consistent met de verkregen gegevens bij volwassenen.

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 overgevoelighedsreacties 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 persisterende 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 de tweede toediening geen antilichamen tegen idarucizumab gevonden. Bij één proefpersoon zijn er na de tweede toediening antilichamen tegen idarucizumab gevonden tijdens de behandeling. Negen patiënten kregen een nieuwe dosis idarucizumab. Deze 9 patiënten kregen allemaal binnen 6 dagen na de eerste dosis idarucizumab een nieuwe dosis. Geen van de patiënten die een nieuwe dosis idarucizumab kregen, testte positief voor antilichamen tegen idarucizumab.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van idarucizumab is bij 224 proefpersonen in fase I-onderzoeken onderzocht, waarvan 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 dispositiekinetiek van idarucizumab 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_{dss}) 8,9 l (geometrische variatiecoëfficiënt (gCV) 24,8%).

Biotransformatie

Er zijn verschillende routes beschreven die kunnen bijdragen aan het metabolisme van antilichamen. 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 ($t_{1/2}$) van 47 minuten (gCV 11,4%) en een terminale $t_{1/2}$ 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

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 voorbijgaande 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 CrCl 21-99 ml/min) wordt geschat dat de gemiddelde blootstelling aan idarucizumab (oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve ($AUC_{(0-24 \text{ uur})}$)) 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 antistollingseffect van dabigatran bij patiënten, heeft een nierfunctiestoornis geen invloed op het neutraliserende effect van idarucizumab.

Patiënten met leverfunctiestoornis

Er is geen invloed van een leverfunctiestoornis, beoordeeld aan de hand van een leverbeschadiging die werd vastgesteld door verhoogde uitslagen op leverfunctietesten, 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 < 2 maal de bovengrens van normaal (ULN) (N = 34), 2 tot < 3 maal de bovengrens van normaal (N = 3) en > 3 maal de bovengrens van normaal (N = 21). Op basis van farmacokinetische gegevens van 12 patiënten met een leverziekte was de AUC van idarucizumab met 10% toegenomen in vergelijking met patiënten zonder leverziekte.

Ouderen/geslacht/ras

Op basis van farmacokinetische populatieanalyses hadden leeftijd, geslacht en ras geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van idarucizumab.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische 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 4 weken bij de rat en 2 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 uitgevoerd 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 uitgevoerd naar mogelijke effecten van idarucizumab op de voortplanting. Er zijn geen aan de behandeling gerelateerde effecten vastgesteld in de vrouwelijke en mannelijke voortplantingsweefsels bij onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde intraveneuze dosering gedurende maximaal 4 weken bij de rat en 2 weken bij de aap. Bovendien werd in een onderzoek naar kruisreactiviteit met weefsels geen binding van idarucizumab aan weefsel van de menselijke

voortplantingsorganen waargenomen. De niet-klinische resultaten duiden derhalve niet op een risico voor de vruchtbaarheid of de embryofetale ontwikkeling.

Na i.v. of paraveneuze toediening van idarucizumab werd geen plaatselijke irritatie van het bloedvat waargenomen. De formulering van idarucizumab veroorzaakte *in vitro* geen hemolyse van menselijk volbloed.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumacetaat trihydraat (E262)
azijnzuur (E260, voor pH-aanpassing)
sorbitol (E420)
polysorbaat 20 (E432)
water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Na opening van de injectieflacon is de chemische en fysische stabiliteit van idarucizumab bij gebruik aangetoond voor 6 uur bij kamertemperatuur (beneden 30 °C).

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het geneesmiddel direct na opening te worden gebruikt, tenzij de openingsmethode het risico van microbiële verontreiniging uitsluit. Indien niet direct gebruikt, zijn bij gebruik de 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 gedurende maximaal 48 uur bij kamertemperatuur (tot 30 °C) worden bewaard, indien 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 bij gebruik).

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 gemengd worden 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 natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Tegelijkertijd mag er geen andere infusie worden toegediend via dezelfde intraveneuze toegang.

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 spuiten van polypropyleen waargenomen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
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
Datum van laatste verlenging: 27 juli 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
FRANKRIJK

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de

bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**VOUWDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

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

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumacetaattrihydraat (E262), azijnzuur (E260), sorbitol (E420), polysorbaat 20 (E432), water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

oplossing voor injectie/infusie
2 injectieflacons van elk 50 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1056/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

19. OVERIGE – TEKST OP BINNENZIJD VAN DE DEKSEL

- De bijgesloten bijsluiter bevat aanvullende informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.
- De aanbevolen dosis van Praxbind is 5 g ($2 \times 2,5$ g/50 ml).

- Intraveneuze toediening als twee achtereenvolgende infusies van elk 5 tot 10 minuten of als bolusinjecties.

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Etiket injectieflacon****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

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

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumacetaatrihydraat (E262), azijnzuur (E260), sorbitol (E420), polysorbaat 20 (E432), water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

oplossing voor injectie/infusie
1 injectieflacon met 50 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1056/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt en gebruiker

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

Lees goed de hele bijsluiter want er staat belangrijke informatie in voor u. Houdt u er rekening mee dat dit geneesmiddel hoofdzakelijk in spoedeisende situaties wordt gebruikt en dat de arts zal bepalen of u het nodig heeft.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Praxbind en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag dit middel niet aan u worden toegediend of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Praxbind en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Praxbind?

Praxbind bevat de werkzame stof idarucizumab. Idarucizumab is een specifiek antidotum (neutraliserend middel, tegengif) voor dabigatran, een bloedverdunnend geneesmiddel dat een stof in het lichaam blokkeert die betrokken is bij de vorming van bloedstolsels.

Praxbind wordt gebruikt om snel dabigatran op te sporen en de werking ervan te stoppen.

Waarvoor wordt Praxbind gebruikt?

Praxbind wordt gebruikt bij volwassenen in spoedeisende situaties waarin uw arts bepaalt of een snelle blokkering van de werking van dabigatran noodzakelijk is:

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

2. Wanneer mag dit middel niet aan u worden toegediend of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt:

- als u allergisch bent voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6
- als u een genetische ziekte heeft die erfelijke fructose-intolerantie wordt genoemd. In dat geval kan de stof sorbitol die in dit geneesmiddel zit ernstige bijwerkingen veroorzaken.

De arts of verpleegkundige zal daar dan rekening mee houden voordat hij of zij u met Praxbind gaat behandelen.

Alleen dabigatran wordt door dit geneesmiddel uit uw lichaam verwijderd. Andere geneesmiddelen die worden gebruikt om de vorming van bloedstolsels tegen te gaan, worden niet door dit geneesmiddel uit uw lichaam verwijderd.

Nadat dabigatran uit uw lichaam is verwijderd, bent u niet beschermd tegen de vorming van bloedstolsels. Uw arts zal u weer behandelen met geneesmiddelen die worden gebruikt om de vorming van bloedstolsels tegen te gaan zodra uw medische toestand dat toelaat.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Er is geen informatie over het gebruik van Praxbind bij kinderen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Praxbind nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Dit geneesmiddel is ontwikkeld om zich uitsluitend aan dabigatran te binden. Het is onwaarschijnlijk dat Praxbind van invloed is op de werking van andere geneesmiddelen of dat andere geneesmiddelen van invloed zijn op de werking van Praxbind.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

Er is geen informatie over de effecten van dit geneesmiddel bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven. Praxbind heeft geen invloed op de functies in het lichaam als zodanig, zodat uw arts kan beslissen om u dit geneesmiddel te geven als de verwachte voordelen opwegen tegen mogelijke risico's.

Praxbind bevat natrium

Dit middel bevat 50 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) in elke dosis. Dit komt overeen met 2,5% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Dit geneesmiddel is uitsluitend bedoeld voor gebruik in het ziekenhuis.

De aanbevolen dosering is 5 g (2 injectieflacons van 2,5 g/50 ml).

In zeldzame gevallen kan er zich na een eerste dosis van dit geneesmiddel nog steeds te veel dabigatran in uw bloed bevinden en kan uw arts besluiten u een tweede dosis van 5 g te geven in specifieke situaties.

Uw arts of verpleegkundige geeft u dit geneesmiddel via een injectie of infusie in een ader.

Nadat dit geneesmiddel aan u is toegediend, zal uw arts bepalen of uw behandeling nog moet worden voortgezet om vorming van bloedstolsels te voorkomen. Dabigatran kan 24 uur na toediening van dit geneesmiddel opnieuw worden gegeven.

Gedetailleerde instructies voor uw arts of verpleegkundige over hoe dit geneesmiddel moet worden toegediend, zijn te vinden aan het eind van deze bijsluiter (zie 'Instructies voor gebruik').

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Tot nu toe zijn er geen bijwerkingen vastgesteld.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de injectieflacon en doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Na opening is dit geneesmiddel bestemd voor onmiddellijk gebruik.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is idarucizumab.
- De andere stoffen in dit middel zijn: natriumacetaat trihydraat (E262), azijnzuur (E260, voor pH-aanpassing), sorbitol (E420), polysorbaat 20 (E432) en water voor injecties.

Hoe ziet Praxbind eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Praxbind is een heldere tot licht opaliserende, kleurloze tot lichtgele oplossing die wordt geleverd in een glazen injectieflacon die is afgesloten met een stop van butylrubber en een aluminium kap.

Elke verpakking bevat twee injectieflacons.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
88397 Biberach an der Riss
Duitsland

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Frankrijk

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη
Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucureşti
Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη
Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**Andere informatiebronnen**

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

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Praxbind bindt zich specifiek aan dabigatran en heft het antistollingseffect ervan op. Het heft niet de effecten van andere antistollingsmiddelen op.

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

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

De aanbevolen dosis van Praxbind bevat 4 g sorbitol als hulpstof. Bij patiënten met een erfelijke fructose-intolerantie is er een risico op ernstige bijwerkingen. Dit risico moet zorgvuldig worden afgewogen tegen het mogelijke voordeel van een spoedeisende behandeling met Praxbind. Indien Praxbind aan deze patiënten wordt toegediend, is tijdens blootstelling aan Praxbind en binnen 24 uur na blootstelling intensieve medische zorg nodig.

Dosering en wijze van toediening:

De aanbevolen dosis is 5 g idarucizumab (2 injectieflacons van 2,5 g/50 ml).

Toediening van een tweede dosis van 5 g idarucizumab 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 ecarine-stollingstijd (ECT).

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar een maximale dagdosis.

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

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 trombotisch risico van hun onderliggende aandoening. Om dit risico te verkleinen, moet worden overwogen om de antistollingsbehandeling te hervatten zodra dat medisch verantwoord is.

De behandeling met dabigatran etexilaat kan 24 uur na toediening van idarucizumab opnieuw worden gestart, als de patiënt klinisch stabiel is en de hemostase voldoende is bereikt.

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

Instructies voor gebruik:

Praxbind mag niet gemengd worden 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 natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Tegelijkertijd mag er geen andere infusie worden toegediend via dezelfde intraveneuze toegang.

Praxbind is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik en bevat geen conserveringsmiddelen.

De ongeopende injectieflacon kan voorafgaand aan gebruik gedurende maximaal 48 uur bij kamertemperatuur (tot 30 °C) worden bewaard, indien bewaard in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Na opening van de injectieflacon is de chemische en fysische stabiliteit van idarucizumab bij gebruik aangetoond voor 6 uur bij kamertemperatuur (beneden 30 °C). De oplossing mag niet meer dan 6 uur aan licht worden blootgesteld (in de ongeopende injectieflacon en/of bij gebruik).

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

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