

Листок-вкладыш – информация для пациента
Праксбайнд® , 50 мг/мл, раствор для внутривенного введения

Действующее вещество: идаруцизумаб

Перед применением препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.

- Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.
- Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу.
- Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

Содержание листка-вкладыша

1. Что из себя представляет препарат Праксбайнд®, и для чего его применяют
2. О чем следует знать перед применением препарата Праксбайнд®
3. Применение препарата Праксбайнд®
4. Возможные нежелательные реакции
5. Хранение препарата Праксбайнд®
6. Содержимое упаковки и прочие сведения

1. Что из себя представляет препарат Праксбайнд®, и для чего его применяют

Препарат Праксбайнд® содержит действующее вещество идаруцизумаб, который представляет собой нейтрализующий препарат для устранения действия дабигатрана этексилата (Прадакса®) – антикоагулянта, который блокирует в организме вещество, участвующее в образовании тромбов.

Препарат Праксбайнд® применяют для быстрого связывания дабигатрана этексилата с целью блокирования его действия.

Показания к применению

Препарат Праксбайнд® представляет собой специфический антагонист дабигатрана этексилата.

Препарат показан к применению взрослым пациентам, получающим лечение препаратом Прадакса® (дабигатрана этексилат), при необходимости быстрого устранения антикоагулянтных эффектов дабигатрана этексилата в таких ситуациях, как:

Дата утверждения: 08.08.2023

- экстренное хирургическое вмешательство/неотложная процедура;
- жизнеугрожающее или неконтролируемое кровотечение.

Если улучшения не наступило или Вы чувствуете ухудшение, необходимо обратиться к врачу.

2. О чем следует знать перед применением препарата Праксбайнд®

Противопоказания

Не применяйте препарат Праксбайнд®:

- если у Вас аллергия на идаруцизумаб или на любое из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6 листка-вкладыша;
- если Вы младше 18 лет (безопасность и эффективность не установлены).

Особые указания и меры предосторожности

Перед применением препарата Праксбайнд® проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Это особенно важно, если у Вас:

- наследственная непереносимость фруктозы (содержит сорбитол);
- тромбоэмболия (острая закупорка кровеносных сосудов тромбом, попавшим в циркулирующую кровь);
- почечная недостаточность;
- беременность и период грудного вскармливания.

Врач или медицинская сестра учтет это, прежде чем назначить Вам препарат Праксбайнд®.

Этот лекарственный препарат удалит из Вашего организма только дабигатрана этексилат. Он не удаляет другие лекарственные препараты, применяемые для предотвращения образования тромбов.

После того, как дабигатрана этексилат был удален из Вашего организма, Вы не защищены от образования тромбов. Ваш врач продолжит лечение лекарственными препаратами, применяемыми для предотвращения образования тромбов, как только это будет возможно с учетом Вашего состояния здоровья.

Дети и подростки

Применение препарата Праксбайнд® у детей и подростков противопоказано.

Другие препараты и препарат Праксбайнд®

Сообщите Вашему врачу, если Вы принимаете, недавно принимали или планируете принимать другие препараты.

Этот лекарственный препарат разработан только для связывания дабигатрана этексилата. Маловероятно, что препарат Праксбайнд® будет влиять на действие других

Дата утверждения: 08.08.2023

лекарственных препаратов, или что другие лекарственные препараты будут оказывать влияние на действие препарата Праксбайнд®.

Беременность и грудное вскармливание

Если Вы беременны или кормите грудью, думаете, что забеременели, или планируете беременность, перед началом применения препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Информация о влиянии этого лекарственного препарата во время беременности и в период грудного вскармливания отсутствует. Препарат Праксбайнд® не влияет на какие-либо функции организма как таковые, поэтому Ваш врач может принять решение о назначении Вам этого лекарственного препарата, если ожидаемая польза превышает любые потенциальные риски.

Препарат Праксбайнд® содержит натрий

Данный лекарственный препарат содержит 50 мг натрия на дозу, что эквивалентно 2,5 % от рекомендуемой Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) максимальной суточной дозы 2 г натрия для взрослого.

3. Применение препарата Праксбайнд®

Препарат Праксбайнд® предназначен для применения только в условиях стационара.

Рекомендуемая доза

Рекомендуемая доза идаруцизумаба составляет 5 г (2 флакона по 2,5 г/50 мл).

В редких случаях после введения первой дозы этого лекарственного препарата в Вашей крови может остаться слишком большое количество дабигатрана этексилата, и в особых случаях Ваш врач может решить ввести Вам вторую дозу 5 г.

Путь и (или) способ введения

Ваш врач или медсестра введут Вам этот лекарственный препарат путем инъекции или инфузии в вену.

После того, как Вы получите это лекарственный препарат, Ваш врач примет решение о продолжении терапии, направленной на предотвращение образования тромбов. Дабигатрана этексилат можно применять снова через 24 часа после введения препарата Праксбайнд®.

Подробные инструкции для Вашего врача или медсестры о том, как вводить этот лекарственный препарат, приведены в Общей характеристике лекарственного препарата. Если у Вас есть какие-либо вопросы по применению данного препарата, проконсультируйтесь со своим врачом.

4. Возможные нежелательные реакции

Как и все лекарственные препараты, препарат Праксбайнд® может вызывать нежелательные реакции, хотя они развиваются не у всех, однако до настоящего времени нежелательных реакций не выявлено.

Сообщение о нежелательных реакциях

Если у Вас возникнут какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую (см. ниже). Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: + 7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Тел./Факс: + 375 17 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

<http://www.rceth.by>

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: + 7 7172 78 98 28

Электронная почта: farm@dari.kz

<http://www.ndda.kz>

5. Хранение препарата Праксбайнд®

Храните препарат в недоступном для ребенка месте так, чтобы ребенок не мог увидеть его.

Дата утверждения: 08.08.2023

Не применяйте препарат после истечения срока годности, указанного на картонной пачке и на этикетке флакона после «Годен до:». Датой истечения срока годности является последний день данного месяца.

Хранить при температуре 2–8°C в картонной пачке для защиты от света.

Не замораживать!

До начала применения запечатанный флакон может в течение 48 часов находиться при комнатной температуре (до 30°C), если хранится во вторичной упаковке, защищающей от света.

Раствор не должен оставаться на свету более чем на 6 часов (в запечатанном флаконе и/или во время введения).

После вскрытия этот лекарственный препарат предназначен для немедленного использования.

6. Содержимое упаковки и прочие сведения

Препарат Праксбайнд® содержит

Действующим веществом является идаруцизумаб.

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются: уксусная кислота ледяная, полисорбат-20, натрия ацетат тригидрат, сорбитол, вода для инъекций.

Внешний вид препарата Праксбайнд® и содержимое упаковки

Раствор для внутривенного введения.

Прозрачный или слегка опалесцирующий раствор от бесцветного до слегка желтого цвета.

По 50 мл во флакон из бесцветного стекла (тип I) с этикеткой, снабженной пластиковым держателем, укупоренный пробкой из бутилкаучука с покрытием Флуоротек и RB2-40, закатанной алюминиевым колпачком и защитной пластмассовой крышкой.

По 2 флакона с препаратом вместе с листком-вкладышем и общей характеристикой лекарственного препарата помещают в картонную пачку, на которой допускается наличие контроля первого вскрытия.

Держатель регистрационного удостоверения

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ

Бингер Штрассе 173, 55216, Ингельхайм-на-Рейне, Германия

Тел.: + 49 6132 77 0

Факс: + 49 6132 72 0

Электронная почта: info.ru@boehringer-ingelheim.com

Производитель

Дата утверждения: 08.08.2023

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ

Биркендорфер Штрассе 65, 88397 Биберах-на-Риссе, Германия

За любой информацией о препарате, а также в случаях возникновения претензий следует обращаться к локальному представителю держателя регистрационного удостоверения:

Российская Федерация

ООО «Берингер Ингельхайм»

125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3

Тел.: + 7 495 544 50 44

Факс: + 7 495 544 56 20

Электронная почта: info.ru@boehringer-ingelheim.com

Республика Беларусь

Представительство партнерства с ограниченной ответственностью «EUROMARSH CORPORATION LP» (Великобритания) в Республике Беларусь

220123, г. Минск, ул. В. Хоружей, 22-1402

Тел: + 375 17 242 16 33

Факс: + 375 17 242 16 40

Электронная почта: pv@euromarsh-corporation.com

Республика Казахстан

Филиал «Берингер Ингельхайм Фарма Геселлшафт м.б.Х»

050008, г. Алматы, пр. Абая, 52, БЦ «Innova Tower», 7 этаж

Тел.: + 7 727 250 00 77

Факс: + 7 727 244 51 77

Электронная почта: PV_local_Kazakhstan@boehringer-ingelheim.com

Листок-вкладыш пересмотрен

08/2023

Прочие источники информации

Подробные сведения о препарате содержатся на веб-сайте Союза: [_http://ees.eaeunion.org/](http://ees.eaeunion.org/)

Дата утверждения: 08.08.2023

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ПРАКСБАЙНД, 50 мг/мл, раствор для внутривенного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: идаруцизумаб*.

Каждый флакон содержит 2,5 г идаруцизумаба в 50 мл раствора.

*Получено из клеток яичников китайского хомячка (Chinese hamster ovary) по технологии рекомбинантной ДНК.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: каждый флакон содержит 2,0 г сорбитола и 25 мг натрия в 50 мл раствора (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения.

Прозрачный или слегка опалесцирующий раствор от бесцветного до слегка желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат ПРАКСБАЙНД представляет собой специфический антагонист дабигатрана.

Препарат показан к применению взрослым пациентам, получающим лечение препаратом ПРАДАКСА (дабигатрана этексилат), при необходимости быстрого устранения антикоагулянтных эффектов дабигатрана в таких ситуациях, как:

- Экстренное хирургическое вмешательство/неотложная процедура;
- Жизнеугрожающее или неконтролируемое кровотечение.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат ПРАКСБАЙНД предназначен для применения только в условиях стационара.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза идаруцизумаба составляет 5 г (2 флакона по 2,5 г/50 мл).

У отдельных пациентов в течение 24 часов после введения идаруцизумаба наблюдалось восстановление концентрации несвязанного дабигатрана и сопутствующая пролонгация тестов на свертывание крови.

Дата утверждения: 08.08.2023

Возможно применение второй дозы 5 г препарата ПРАКСБАЙНД в следующих ситуациях:

- возобновление клинически значимого кровотечения вместе с увеличением времени свертывания, или
- если потенциальное повторное кровотечение будет угрожать жизни и наблюдается длительное время свертывания крови, или
- пациент нуждается во второй неотложной операции/срочной процедуре при увеличенном времени свертывания.

Показатели коагулограммы, отражающие действие препарата ПРАКСБАЙНД - активированное частичное тромбопластиновое время (аЧТВ), разведенное тромбиновое время (рТВ) и экариновое время свертывания (ЭВС) (см. раздел 5.1.).

Максимальная суточная доза идаруцизумаба не определена.

Возобновление антитромботической терапии

Применение препарата ПРАДАКСА (дабигатрана этексилат) может быть возобновлено через 24 ч после введения препарата ПРАКСБАЙНД при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза.

После введения идаруцизумаба другие антитромботические препараты (например, низкомолекулярные гепарины) могут назначаться в любое время при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза.

Отсутствие антитромботической терапии подвергает пациентов риску тромбообразования вследствие имеющихся у них заболеваний или патологических состояний.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с нарушенной функцией почек коррекции дозы не требуется. Почечная недостаточность не влияет на ингибирующий эффект идаруцизумаба (см. раздел 5.2.).

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Дети

Безопасность и эффективность препарата ПРАКСБАЙНД в педиатрической популяции не установлены. Имеющиеся данные описаны в разделе 5.2.

Дата утверждения: 08.08.2023

Способ применения

Внутривенно.

Препарат (2 флакона по 2,5 г/50 мл) вводится внутривенно в виде двух последовательных инфузий длительностью не более 5–10 мин каждая или в виде болюса.

Лекарственные препараты для парентерального введения перед применением следует проверять на наличие механических включений и изменение цвета.

Препарат ПРАКСБАЙНД не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

Введение препарата может быть осуществлено через ранее установленный венозный катетер. Ранее установленный катетер необходимо промыть стерильным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) до и после инфузии препарата. Одновременное введение других препаратов через тот же венозный доступ не разрешается.

Препарат ПРАКСБАЙНД предназначен для однократного применения и не содержит консервантов.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Наследственная непереносимость фруктозы (содержит сорбитол); тромбоэмболия; беременность и период грудного вскармливания; почечная недостаточность.

Идаруцизумаб специфически связывается с дабигатраном и ингибирует его антикоагулянтный эффект. На действие других антикоагулянтов препарат эффекта не оказывает.

Лечение препаратом ПРАКСБАЙНД может проводиться совместно со стандартной поддерживающей терапией, если этого требует клиническая ситуация.

Гиперчувствительность

Риск назначения препарата ПРАКСБАЙНД пациентам с известной гиперчувствительностью (например, анафилактические реакции) к идаруцизумабу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в его состав, должен быть тщательно взвешен в сравнении с возможной пользой от такого срочного лечения. При развитии анафилактической реакции или других тяжелых аллергических реакций введение препарата должно быть незамедлительно прекращено и следует назначить соответствующую терапию.

Дата утверждения: 08.08.2023

Наследственная непереносимость фруктозы

Рекомендованная доза препарата содержит 4 г сорбитола в качестве вспомогательного вещества. У пациентов с наследственной непереносимостью фруктозы парентеральное введение сорбитола может сопровождаться развитием гипогликемии, гипофосфатемии, метаболическим ацидозом, повышением уровня мочевой кислоты, острой почечной недостаточностью с исключением экскреторной и синтетической функций почек и смертью. Таким образом, риски, связанные с применением препарата ПРАКСБАЙНД у пациентов с наследственной непереносимостью фруктозы, должны быть тщательно взвешены с учетом возможной пользы от такого срочного лечения.

Тромбоэмболические осложнения

Пациенты, получающие лечение дабигатраном, имеют основное заболевание, предрасполагающее к развитию тромбоэмболических осложнений. Прекращение терапии дабигатраном повышает риск тромбозов. Для снижения риска тромбоэмболии необходимо возобновить антикоагулянтную терапию, как только это будет возможно с медицинской точки зрения.

Почечная недостаточность

Почечная недостаточность не влияет на ингибирующий эффект идаруцизумаба. Общий клиренс в зависимости от степени нарушения функции почек снижается по сравнению со здоровыми людьми, что приводит к усилению действия идаруцизумаба (см. раздел 4.2.).

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушениями функции печени, которые оценивались на основании изменения биохимических показателей, влияния на фармакокинетику идаруцизумаба не наблюдалось (см. раздел 4.2.).

Определение белка в моче

ПРАКСБАЙНД вызывает транзиторную протеинурию как физиологическую реакцию на переполнение почек белком после болюсного/кратковременного применения 5 г идаруцизумаба внутривенно (см. раздел 5.2.). Транзиторная протеинурия не свидетельствует о повреждении почек, что следует учитывать при анализе мочи.

Пожилой возраст/пол/раса

По данным популяционных фармакокинетических анализов, пол, возраст и раса не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику идаруцизумаба (см. раздел 4.2.).

Отслеживаемость

С целью улучшения контроля за применением биологических лекарственных

Дата утверждения: 08.08.2023

препаратов, в медицинской карте пациента должно быть задокументировано торговое наименование и номер серии применяемого препарата.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит 50 мг натрия на дозу, что эквивалентно 2,5 % от рекомендуемой ВОЗ максимальной суточной дозы 2 г натрия для взрослого.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования по взаимодействию препарата ПРАКСБАЙНД с другими препаратами не проводились.

На основании фармакокинетических свойств и высокой специфичности связывания с дабигатраном можно сделать вывод о низкой вероятности клинически значимых взаимодействий с другими лекарственными препаратами.

Доклинические исследования не выявили взаимодействия с:

- плазмозамещающими средствами;
- концентратами факторов свертывания, такими как концентраты протромбинового комплекса (КПК), например, факторы свертывания крови II, IX и X в комбинации и факторы свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации, активированные КПК (аКПК) и рекомбинантный фактор VIIa;
- другими антикоагулянтами (например, ингибиторы тромбина, отличные от дабигатрана, ингибиторы фактора Ха, включая низкомолекулярные гепарины, антагонисты витамина К, гепарин). Таким образом, идаруцизумаб не прекращает действие других антикоагулянтов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении препарата ПРАКСБАЙНД у беременных женщин отсутствуют.

Исследования по изучению токсического действия препарата на репродукцию и развитие, которые разрешили бы его свободное клиническое применение у беременных женщин, отсутствуют.

Применение при беременности возможно только в случае, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Нет данных о выведении идаруцизумаба с грудным молоком.

Фертильность

Нет данных о влиянии идаруцизумаба на фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Нет данных о влиянии. Препарат применяется в стационаре.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность препарата ПРАКСБАЙНД была изучена в исследовании III фазы у 503 пациентов с неконтролируемыми кровотечениями или необходимостью выполнения экстренного хирургического вмешательства или инвазивной процедуры во время приема препарата ПРАДАКСА, а также у 224 здоровых добровольцев в исследованиях I фазы. Кроме того, 359 пациентов были включены в глобальную программу наблюдения за применением идаруцизумаба для сбора данных о моделях его применения в реальных условиях. Один педиатрический пациент проходил лечение в рамках исследования детской безопасности.

Нежелательные реакции не выявлены.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация:

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: + 7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь:

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Тел./Факс: + 375 17 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

<http://www.rceth.by>

Дата утверждения: 08.08.2023

Республика Казахстан:

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: + 7 7172 78 98 28

Электронная почта: farm@dari.kz

<http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Клинические данные о передозировке отсутствуют.

Максимальная доза препарата ПРАКСБАЙНД, вводимая здоровым добровольцам, составляла 8 г. Проблем с безопасностью не зарегистрировано.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: прочие лечебные средства; антидоты.

Код АТХ: V03AB37

ПРАКСБАЙНД является биологическим лекарственным препаратом.

Механизм действия

Идаруцизумаб – это специфический антагонист дабигатрана, который представляет собой фрагмент человеческого моноклонального антитела (Fab), связывающийся с дабигатраном с высокой аффинностью, превосходящей связывающую способность дабигатрана к тромбину примерно в 300 раз. Комплекс идаруцизумаб - дабигатран характеризуется высокой скоростью образования и крайне низкой скоростью распада, таким образом, он является очень стабильным. Идаруцизумаб прочно и специфично связывается с дабигатраном и его метаболитами и нейтрализует их антикоагулянтный эффект.

Фармакодинамические эффекты

Фармакодинамика идаруцизумаба была изучена у 141 пациента, принимающего дабигатрана этексилат, в исследованиях I фазы, из которых представлены данные репрезентативной подгруппы из 6 здоровых добровольцев в возрасте 45–64 лет, получающих дозу 5 г в виде внутривенной инфузии. Средний пик концентрации дабигатрана у исследуемых здоровых добровольцев был в диапазоне, соответствующем применению дабигатрана этексилата 150 мг 2 раза в день у пациентов.

Влияние идаруцизумаба на эффект и антикоагулянтную активность дабигатрана

Дата утверждения: 08.08.2023

Непосредственно после назначения идаруцизумаба уровень несвязанного дабигатрана в плазме снижается более чем на 99 %, до значений, не указывающих на антикоагулянтную активность. Соответствующие концентрации дабигатрана, связанного с идаруцизумабом, отражают нейтрализацию дабигатрана в плазме, а также поступление дабигатрана с периферии.

Прием дабигатрана сопровождается изменением маркеров коагуляции, в частности, увеличением разведенного тромбинового времени (рТВ), тромбинового времени (ТВ), активированного частичного тромбопластинового времени (аЧТВ) и экаринового времени свертывания (ЭВС), что позволяет приблизительно оценивать антикоагулянтную активность. Нормальные показатели после назначения идаруцизумаба означают, что действие антикоагулянта прекращено. Значения показателей, превышающие норму, могут свидетельствовать об остаточной активности дабигатрана или о других клинических ситуациях, например присутствии других лекарств или трансфузионной коагулопатии. Эти тесты применяются для оценки антикоагулянтного действия дабигатрана. Полная и устойчивая нормализация индуцированного дабигатраном удлинения времени свертывания отмечена сразу же после введения идаруцизумаба, данный эффект сохраняется на протяжении по меньшей мере 24 часов наблюдения.

Параметры генерации тромбина

Дабигатран оказывает выраженное воздействие на параметры эндогенного тромбинового потенциала (ЭТП). Лечение идаруцизумабом нормализует отношения времени запаздывания и времени достижения пика тромбина к исходным уровням спустя 0,5–12 часов после окончания инфузии идаруцизумаба. Идаруцизумаб сам по себе не оказывает прокоагулянтного эффекта, определяемого как ЭТП, что подтверждает отсутствие протромботического эффекта у идаруцизумаба.

Возобновление терапии дабигатрана этексилатом

Возобновление терапии дабигатрана этексилатом через 24 часа после окончания инфузии идаруцизумаба позволяет достичь адекватной антикоагулянтной активности.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность идаруцизумаба также была изучена в открытом когортном исследовании III фазы RE-VERSE AD, в которое были включены 503 пациента, получавшие дабигатрана этексилат, у которых либо развилось неконтролируемое кровотечение (группа А – 301 пациент), либо потребовалось выполнение экстренной хирургической операции или инвазивной процедуры (группа В – 202 пациента). У большинства пациентов (по данным оценки разведенного тромбинового времени – у

Дата утверждения: 08.08.2023

98,7 % пациентов) в обеих группах была продемонстрирована полная нейтрализация антикоагулянтного эффекта дабигатрана в течение первых четырех часов после введения 5 г идаруцизумаба. Эффект нейтрализации наступал немедленно после введения идаруцизумаба.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика идаруцизумаба была изучена у 224 пациентов в исследованиях I фазы, из которых представлены данные репрезентативной подгруппы из 6 здоровых добровольцев в возрасте 45–64 лет, получающих дозу 5 г в виде внутривенной инфузии.

Распределение

Кинетика идаруцизумаба соответствует мультифазной модели с ограниченным внесосудистым распределением. После внутривенной инфузии 5 г препарата средний геометрический объем распределения в стабильной фазе (V_{ss}) составляет 8,9 л (геометрический коэффициент вариации (гКВ) 24,8 %). В терминальной фазе объем распределения - 41,8 л (гКВ 22,3 %).

Биотрансформация

Описано несколько путей метаболизма антител. Они включают в себя биodeградацию антител на более мелкие молекулы, например, небольшого размера пептиды или аминокислоты, которые затем реабсорбируются и включаются в общий синтез белка.

Элиминация

Идаруцизумаб быстро выводится почками при общем клиренсе 47 мл/мин (гКВ 18,4 %), начальный период полувыведения составляет 47 мин (гКВ 11,4 %), а конечный период полувыведения – 10,3 ч (гКВ 18,9 %). После внутривенного введения 5 г идаруцизумаба 32,1 % (гКВ 60 %) дозы выводится в чистом виде с мочой в течение 6 ч и менее 1 % – в последующие 18 часов. Остальная часть элиминируется посредством белкового катаболизма, преимущественно в почках.

После терапии идаруцизумабом отмечалась протеинурия. Транзиторная протеинурия – физиологическая реакция на повышенную фильтрацию белка после болюсного/кратковременного внутривенного введения 5 г идаруцизумаба. Транзиторная протеинурия обычно достигала своего максимума к 4 часам после введения идаруцизумаба и проходила в течение 12–24 часов. В отдельных случаях транзиторная протеинурия сохранялась более 24 часов.

При внутривенном введении идаруцизумаба местного повреждения кровеносных сосудов не отмечено. Химические компоненты идаруцизумаба не вызывают гемолиза цельной крови человека *in vitro*.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Дата утверждения: 08.08.2023

Педиатрическая популяция

Один педиатрический пациент был включен в открытое исследование безопасности идаруцизумаба при его однократном внутривенном введении. Фармакокинетика идаруцизумаба и влияние на фармакодинамику соответствовали данным, полученным у взрослых.

Пациенты с почечной недостаточностью

В исследованиях I фазы ПРАКСБАЙНД назначался пациентам с клиренсом креатинина 44–213 мл/мин. Пациенты с клиренсом креатинина ниже 44 мл/мин не были включены в исследования I фазы. Общий клиренс в зависимости от степени почечной недостаточности снижается по сравнению со здоровыми пациентами, что приводит к усилению действия идаруцизумаба.

На основании фармакокинетических данных 347 пациентов с различной степенью нарушения функции почек (медиана клиренса креатинина 21–99 мл/мин) было рассчитано, что среднее воздействие идаруцизумаба ($AUC_{0-24ч}$) увеличивается на 38 % у пациентов с легкой (клиренс креатинина от 50 до < 80 мл/мин), на 90 % – у пациентов со средней (от 30 до < 50 мл/мин) и на 146 % – у пациентов с тяжелой (от 0 до < 30 мл/мин) почечной недостаточностью. Так как дабигатран экскретируется в основном через почки, то при ухудшении функции почек происходит также и увеличение воздействия дабигатрана.

Основываясь на этих данных и степени обратимости антикоагулянтного эффекта дабигатрана у пациентов, выявлено, что почечная недостаточность не влияет на ингибирующий эффект идаруцизумаба.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Влияние печеночной недостаточности, которая оценивалась по повреждению печени, определявшемуся на основании повышенных результатов анализов состояния функции печени, на фармакокинетику идаруцизумаба не наблюдалось. У пациентов с печеночной недостаточностью корректировка дозы не требуется.

Идаруцизумаб был изучен у 58 пациентов с различными степенями печеночной недостаточности. По сравнению с 272 пациентами без печеночной недостаточности медиана AUC идаруцизумаба изменилась на -6 %, 37 % и 10 % у пациентов с повышением АСТ/АЛТ от 1 до < 2 раз ВГН (N = 34), от 2 до < 3 раз ВГН (N = 3) и > 3 раз ВГН (N = 21), соответственно. Исходя из фармакокинетических данных по 12 пациентам с патологией печени, AUC идаруцизумаба увеличилась по сравнению с пациентами без болезней печени на 10 %.

Пожилые пациенты/пол/раса

Дата утверждения: 08.08.2023

По данным популяционных фармакокинетических анализов пол, возраст и раса не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику идаруцизумаба.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные не выявили особых рисков для человека согласно результатам исследований токсичности при многократном применении до 4 недель у крыс и 2 недель у обезьян. В фармакологических исследованиях безопасности не было выявлено влияния на дыхательную, центральную нервную или сердечно-сосудистую систему.

Исследований по оценке мутагенного и канцерогенного потенциала идаруцизумаба не проводили. С учетом механизма действия и характеристик белков канцерогенные или генотоксические эффекты маловероятны.

Исследований по оценке потенциального влияния идаруцизумаба на репродуктивную функцию не проводили. В тканях органов репродуктивной системы животных обоего пола не было обнаружено обусловленных препаратом эффектов во время исследований токсичности при многократном внутривенном введении (до 4 недель у крыс и 2 недель у обезьян). Кроме того, идаруцизумаб не связывался с тканями половой системы человека в исследовании тканевой перекрестной реактивности. Таким образом, результаты доклинических исследований не выявили риска для фертильности или для развития зародыша или плода.

После в/в или паравенозного введения идаруцизумаба местное раздражающее действие на кровеносные сосуды отсутствовало. Лекарственная форма идаруцизумаба не вызывала гемолиза цельной крови человека *in vitro*.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Уксусная кислота ледяная

Полисорбат-20

Натрия ацетат тригидрат

Сорбитол

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

После вскрытия флакона идаруцизумаб сохраняет физическую и химическую стабильность в течение 6 часов при комнатной температуре (до 30 °С).

Дата утверждения: 08.08.2023

С микробиологической точки зрения, если метод вскрытия (восстановления, разведения) не препятствует микробной контаминации, препарат подлежит немедленному введению. Если препарат не введен немедленно, хранение готового к применению препарата и обеспечение условий до введения является ответственностью пользователя.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре 2–8°C в картонной пачке для защиты от света.

Не замораживать!

До начала применения запечатанный флакон может в течение 48 часов находиться при комнатной температуре (до 30°C), если хранится во вторичной упаковке, защищающей от света.

Раствор не должен оставаться на свету более чем на 6 часов (в запечатанном флаконе и/или во время введения).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 50 мл во флакон из бесцветного стекла (тип I) с этикеткой, снабженной пластиковым держателем, укупороженный пробкой из бутилкаучука с покрытием Флуоротек и RB2-40, закатанной алюминиевым колпачком и защитной пластмассовой крышкой.

По 2 флакона с препаратом вместе с листком-вкладышем и общей характеристикой лекарственного препарата помещают в картонную пачку, на которой допускается наличие контроля первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмБХ

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне

Тел: + 49 6132 77 0

Факс: + 49 6132 72 0

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Берингер Ингельхайм»

125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр.3

Дата утверждения: 08.08.2023

Тел: + 7 495 544 50 44

Факс: + 7 495 544 56 20

Электронная почта: info.ru@boehringer-ingelheim.com

Республика Беларусь

Представительство партнерства с ограниченной ответственностью «EUROMARSH CORPORATION LP» (Великобритания) в Республике Беларусь

220123, г. Минск, ул. В. Хоружей, 22-1402

Тел: + 375 17 242 16 33

Факс: + 375 17 242 16 40

Электронная почта: pv@euromarsh-corporation.com

Республика Казахстан

Филиал «Берингер Ингельхайм Фарма Геселлшафт м.б.Х»

050008, г. Алматы, пр. Абая, 52, БЦ «Innova Tower», 7 этаж

Тел.: + 7 727 250 00 77

Факс: + 7 727 244 51 77

Электронная почта: PV_local_Kazakhstan@boehringer-ingelheim.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001910)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 09.03.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

08/2023

Общая характеристика лекарственного препарата ПРАКСБАЙНД доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <http://eec.eaeunion.org/>.

Дата утверждения: 08.08.2023