

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП № 005017 - 300818
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
Праксбайнд*

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: ПРАКСБАЙНД

Международное непатентованное наименование: идаруцизумаб

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения

Состав на 1 флакон:

Действующее вещество: идаруцизумаб 2,50000 г;

Вспомогательные вещества: уксусная кислота ледяная, полисорбат-20, натрия ацетат тригидрат, сорбитол, вода для инъекций.

Описание

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

Фармакотерапевтическая группа: антидоты

Код АТХ: V03AB37

Фармакологические свойства

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.

Фармакодинамика

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

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.

Фармакокинетика

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.

Выведение

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. Химический состав идаруцизумаба не вызывает гемолиза цельной крови человека *in vitro*.

Показания к применению

Препарат ПРАКСБАЙНД - это специфический антагонист дабигатрана, показанный пациентам, получающим лечение препаратом ПРАДАКСА, в тех ситуациях, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтных эффектов дабигатрана, а именно, при:

- Экстренном хирургическом вмешательстве/неотложной процедуре;
- Жизнеугрожающем или неконтролируемом кровотечении.

Противопоказания

- Возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют);
- Гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным компонентам препарата.

С осторожностью

- Наследственная непереносимость фруктозы (содержит сорбитол);
- Тромбоэмболия;

- Беременность и период грудного вскармливания;
- Почечная недостаточность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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.

Нет данных о выведении идаруцизумаба с грудным молоком.

Способ применения и дозы

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

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.

У ограниченного числа пациентов в течение 24 часов после приема идаруцизумаба наблюдалось восстановление концентрации несвязанного дабигатрана и сопутствующая пролонгация тестов на свертывание.

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

- Возобновление клинически значимого кровотечения вместе с увеличением времени свертывания, или
- Пациент нуждается во второй неотложной операции/срочной процедуре при увеличенном времени свертывания.

Соответствующие параметры коагуляции - активированное частичное тромбопластиновое время (аЧТВ), разведенное тромбиновое время (рТВ) и экариновое время свертывания (ЭВС).

Лекарственные препараты для парентерального введения перед назначением 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. 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.**

До начала использования запечатанный флакон может в течение 48 часов находиться при

комнатной температуре (25°C), если хранится во вторичной упаковке, защищающей от света, и не более 6 часов, если подвергается воздействию света.

При комнатной температуре вне флакона идаруцизумаб теряет свои физические и химические свойства в течение 1 часа.

ПРАКСБАЙНД - препарат для однократного использования и не содержит консервантов.

Возобновление антитромботической терапии

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

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.

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушенной функцией почек коррекции дозы не требуется. Почечная недостаточность не влияет на ингибирующий эффект идаруцизумаба.

Побочное действие

Безопасность препарата ПРАКСБАЙНД была изучена у 224 здоровых добровольцев, а также у 123 пациентов в продолжающемся исследовании III фазы, у которых во время приема препарата ПРАДАКСА развилось неконтролируемое кровотечение или потребовалось экстренное хирургическое вмешательство или инвазивная процедура.

Побочные реакции не выявлены.

Передозировка

Клинические данные о передозировке отсутствуют.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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 и антикоагулянтами, отличными от дабигатрана.

Особые указания

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, анафилактоидные 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.

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, риск назначения препарата ПРАКСБАЙНД пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы должен быть тщательно взвешен с учетом возможной пользы от такого срочного лечения.

Тромбоэмболия

Пациенты, получающие лечение дабигатраном, имеют основное заболевание, предрасполагающее к развитию тромбоэмболических событий. 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.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушенной функцией печени влияние на фармакокинетику идаруцизумаба не предполагается.

Препарат не исследовался у пациентов с печеночной недостаточностью. Установлено, что фрагменты антител выводятся преимущественно путем протеолитического катаболизма в почках.

Пожилый возраст/пол/раса

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

Форма выпуска

Раствор для внутривенного введения, 50 мг/мл.

По 50 мл во флакон из бесцветного стекла (тип I) с этикеткой, снабженной пластиковым держателем, укупороженный пробкой из бутилкаучука с покрытием Флуоротек и В2-40, закатанной алюминиевым колпачком и защитной пластмассовой крышкой.

По 2 флакона с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

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

Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ

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

Производитель

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ

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

Организация, уполномоченная на принятие претензий от потребителей

ООО «Берингер Ингельхайм»

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

Тел: +7 (495) 544 50 44

Факс: +7 (495) 544 56 20

Менеджер по регистрации

ООО «Берингер Ингельхайм»



Лещинер Л.В.