



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

IDARUCIZUMAB
PRAXBIND 50 mg/mL SOLUCION INYECTABLE PARA PERFUSION INTRAVENOSA
P.B.1.430

2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Todos los demás productos terapéuticos. Antídotos.
Código ATC: V03AB37.

3.1. Farmacodinamia

El idarucizumab es un agente de reversión específico para el dabigatrán. Es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado (Fab) que se une al dabigatrán con una afinidad muy alta, aproximadamente 300 veces más potente que la afinidad de unión del dabigatrán a la trombina. El complejo idarucizumab-dabigatrán se caracteriza por una constante de asociación rápida y una constante de disociación extremadamente lenta, lo que da lugar a un complejo muy estable. El idarucizumab se une de forma potente y específica al dabigatrán y a sus metabolitos y neutraliza su efecto anticoagulante.

Se investigó la farmacodinámica del idarucizumab tras la administración de dabigatrán etexilato en 141 individuos en estudios de fase I, de los cuales se presentan los datos de un subgrupo representativo de 6 individuos sanos de edades comprendidas entre 45 y 64 años que estaban recibiendo una dosis de 5 g en perfusión intravenosa. La mediana de la exposición máxima al dabigatrán en los individuos sanos investigados estaba en el intervalo de una administración dos veces al día de 150 mg de dabigatrán etexilato en pacientes.

Efecto del idarucizumab sobre la exposición y la actividad anticoagulante del dabigatrán

Inmediatamente después de la administración de idarucizumab, las concentraciones plasmáticas de dabigatrán libre se redujeron en más del 99%, lo que dio lugar a niveles sin actividad anticoagulante.

La mayoría de los pacientes mostró una reversión sostenida de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán de hasta 12 horas ($\geq 90\%$). En un subgrupo de pacientes, se observó la recurrencia de niveles plasmáticos de dabigatrán libre y la elevación

concomitante de los tiempos de coagulación, posiblemente debido a la redistribución del dabigatrán desde la periferia. Este hecho se produjo entre 1 y 24 horas tras la administración de idarucizumab, principalmente en tiempos ≥ 12 horas.

3.2. Farmacocinética

Distribución

El idarucizumab mostró una cinética de disposición multifase y una distribución extravascular limitada. Tras la perfusión intravenosa de una dosis de 5 g, la media geométrica del volumen de distribución en el estado estacionario ($V_{d_{ss}}$) fue de 8,9 L (coeficiente de variación geométrica [gCV] 24,8%).

Biotransformación

Se han descrito varias vías que pueden contribuir al metabolismo de los anticuerpos. Todas estas vías implican la biodegradación del anticuerpo a moléculas más pequeñas, es decir, pequeños péptidos o aminoácidos que luego se reabsorben y se incorporan a la síntesis general de proteínas.

Eliminación

El idarucizumab se eliminó rápidamente, con un aclaramiento total de 47,0 mL/min (gCV 18,4%), una semivida ($t_{1/2}$) inicial de 47 minutos (gCV 11,4%) y una $t_{1/2}$ terminal de 10,3 horas (gCV 18,9%). Después de la administración intravenosa de 5 g de idarucizumab, se recuperó en la orina el 32,1% (gCV 60,0%) de la dosis, con un periodo de recogida de 6 horas, mientras que en las 18 horas siguientes se recuperó menos del 1%. Se supone que la parte restante de la dosis se elimina mediante el catabolismo de proteínas, principalmente en el riñón.

Se ha observado proteinuria tras el tratamiento con idarucizumab. La proteinuria transitoria es una reacción fisiológica a la llegada de una concentración elevada de proteínas a nivel renal tras la aplicación rápida (bolo) o a corto plazo de 5 g de idarucizumab por vía intravenosa. La proteinuria transitoria generalmente alcanzó su máximo aproximadamente 4 horas tras la administración de idarucizumab y se normalizó entre las 12 y 24 horas. En casos individuales, la proteinuria transitoria persistió durante más de 24 horas.

Insuficiencia renal

De acuerdo a estos datos y al grado de reversión del efecto anticoagulante del dabigatrán en los pacientes, la insuficiencia renal no tiene impacto en el efecto de reversión del idarucizumab.

Insuficiencia hepática

No se ha observado que la insuficiencia hepática, valorada por la lesión hepática determinada por la elevación en las pruebas funcionales hepáticas, afecte a la farmacocinética del idarucizumab.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Según los análisis farmacocinéticos poblacionales, ni la edad, ni el género, ni la raza tienen un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética del idarucizumab.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas de hasta 4 semanas en ratas y 2 semanas en monos. Los estudios de farmacología de seguridad no han demostrado efectos sobre los sistemas respiratorio, nervioso central o cardiovascular.

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutágeno y carcinógeno del idarucizumab. De acuerdo a su mecanismo de acción y a las características de las proteínas, no se esperan efectos carcinógenos ni genotóxicos.

No se han realizado estudios para evaluar los potenciales efectos del idarucizumab sobre la reproducción. No se han identificado efectos relacionados con el tratamiento en tejidos reproductores de cualquier sexo durante los estudios de toxicidad intravenosa a dosis repetidas de hasta 4 semanas en ratas y 2 semanas en monos. Además, no se observó ninguna unión del idarucizumab a tejidos reproductores humanos en un estudio de reactividad cruzada en tejidos. Por tanto, los resultados preclínicos no sugieren que exista riesgo para la fertilidad o el desarrollo embrionario.

No se observaron irritaciones locales de los vasos sanguíneos después de la administración intravenosa o paravenosa de idarucizumab. La formulación de idarucizumab no produjo hemólisis de sangre completa humana *in vitro*.

4. INDICACIONES

Reversión rápida de los efectos anticoagulantes de dabigatrán:

- Para cirugía de emergencia /procedimientos de urgencias,
- En cuadros de sangrado no controlado o potencialmente fatal.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

5 g de idarucizumab (2 x 2,5 g/50 mL), por vía intravenosa.

La administración de una segunda dosis de 5 g se podría considerar en las siguientes situaciones:

Recurrencia de sangrado clínicamente relevante asociada a tiempos de coagulación prolongados o necesidad de una segunda cirugía o procedimiento urgente en pacientes que, además, tengan tiempos de coagulación prolongados.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

5.2. Dosis máxima

La dosis señalada. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. La insuficiencia renal no influyó en el efecto de reversión del idarucizumab.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con lesión hepática.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada de 65 años de edad o mayores.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Praxbind en niños menores de 18 años.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Idarucizumab (2 viales de 2,5 g/50 mL) se administra por vía intravenosa en dos perfusiones consecutivas de entre 5 y 10 minutos cada una o en una inyección rápida (bolo).

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia no conocida: Exantema, migraña, eritema en el lugar de la infusión y sensación de calor.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

No se han realizado estudios formales de interacciones con Praxbind y otros medicamentos. De acuerdo a las propiedades farmacocinéticas y a la alta especificidad de la unión al dabigatrán, se considera improbable que se produzcan interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

El idarucizumab se une de forma específica al dabigatrán y revierte su efecto anticoagulante. No revierte los efectos de otros anticoagulantes.

El tratamiento con Praxbind se puede utilizar en combinación con otras medidas estándar de soporte, si se considera que estas son médicamente apropiadas.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Hipersensibilidad

El riesgo de utilizar Praxbind en pacientes con hipersensibilidad conocida (por ejemplo, reacción anafilactoide) al idarucizumab o a alguno de los excipientes se debe valorar cuidadosamente frente al beneficio potencial de este tratamiento de urgencia. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe suspender de inmediato la administración de Praxbind e iniciar el tratamiento adecuado.

Intolerancia hereditaria a la fructosa

La dosis recomendada de Praxbind contiene 4 g de sorbitol como excipiente. En pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, la administración parenteral de sorbitol se ha asociado a casos de hipoglucemia, hipofosfatemia, acidosis metabólica, aumento del ácido úrico, insuficiencia hepática aguda con fracaso de la función excretora y sintética y muerte. Por tanto, en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, el riesgo de administrar tratamiento con Praxbind se debe valorar frente al beneficio potencial de este tratamiento de urgencia. Si se administra Praxbind en estos pacientes, se requiere intensificar la asistencia médica durante la exposición a Praxbind y dentro de las 24 horas tras la exposición al mismo.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Acontecimientos tromboembólicos

Los pacientes que están recibiendo tratamiento con dabigatrán presentan enfermedades subyacentes que les predisponen a los acontecimientos tromboembólicos. La reversión del tratamiento con dabigatrán expone a los pacientes al riesgo trombótico derivado de su enfermedad subyacente. Para reducir este riesgo, se debe considerar la reanudación del tratamiento anticoagulante tan pronto como sea médicamente apropiado.

Análisis de proteínas en orina

Praxbind provoca proteinuria transitoria como reacción fisiológica a la llegada de una concentración elevada de proteínas a nivel renal tras la aplicación rápida (bolo) o a corto plazo de 5 g de idarucizumab por vía intravenosa. La proteinuria transitoria no es indicativa de daño renal, lo que se debe tener en cuenta en los análisis de orina.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene 50 mg de sodio por dosis equivalente a 2,5% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

8.2. Embarazo

No hay datos relativos al uso de idarucizumab en mujeres embarazadas.
No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Se desconoce si el idarucizumab/metabolitos se excretan en la leche materna.
En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

No hay datos relativos al efecto del idarucizumab sobre la fertilidad

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al idarucizumab o a los excipientes del producto.

10. SOBREDOSIS

No existe experiencia clínica con sobredosis de idarucizumab.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

La dosis única más alta de idarucizumab estudiada en individuos sanos fue de 8 g. No se han identificado señales de seguridad en este grupo.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Marzo de 2023