REC misión tranquilidad

Caso clínico 5:

USO DE IDARUCIZUMAB EN PACIENTE POLITRAUMATIZADO

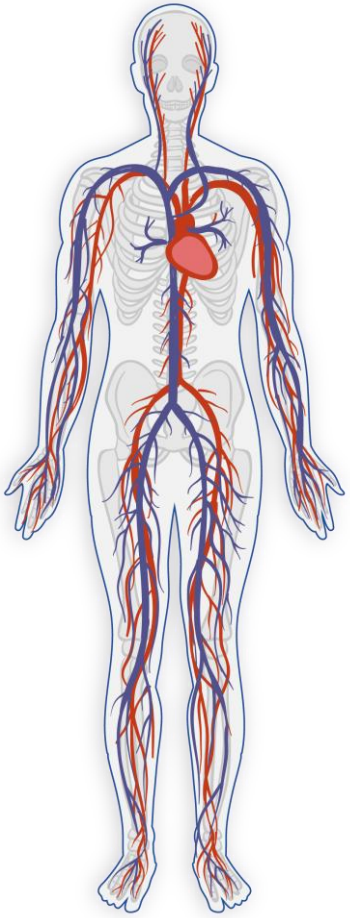
Dra. María Ferreiro
Hospital Montecelo, Pontevedra

Antecedentes

Antecedentes
- HTA
- Dislipemia
- FANV

Tratamiento habitual
- Dabigatrán 150 mg/12 h

Otros antecedentes
- Carcinoma de vejiga (cistectomía radical con derivación tipo Bricker) 5 años antes. Actualmente libre de enfermedad



Varón de 73 años
Insuficiencia cardíaca congestiva

Requiere intervención por múltiples fracturas y hemotórax izquierdo

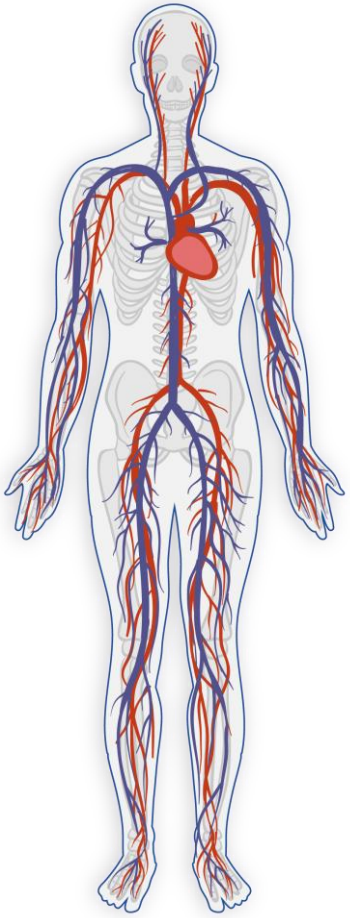
HTA: hipertensión arterial; FANV: fibrilación auricular no valvular

Escenario clínico

Agosto 2016
Accidente taurino (fiestas patronales)

Al ingreso en Urgencias:
- Hemodinámicamente estable
- **Dolor:** hemicuerpo izquierdo (hemitórax, hombro, brazo y rodilla)
- **Erosiones**
- Múltiples **escoriaciones**
- **Hematoma** palpebral izquierdo

PA: 110/70 mmHg;
Sat.O_2: 91%; **taquipnea; Auscultación:** rítmica, sin soplos; **Hipoventilación** pulmonar izquierda; **Ureterostomía derecha (orina clara, no hematuria).**
Glasgow: 15. **Consciente y orientado.**



Hemoglobina: 11,6 g/dl;
Leucocitos: 18,7 x 10^9/L ,
Neutrófilos: 15,37 x 10^9/L;
Linfocitos: 2,62 x 10^9/L;
Plaquetas: 304 x 10^9/L,
Tiempo de protrombina: 15,2 s,
Tiempo de protrombina ratio: 1,36;
Fibrinógeno: 433 mg/dL,
Ácido láctico: 2,20 mmol/L;
pH: 7,32;
PCO_2: 48,30 mmHg;
PO_2: 24 mmHg :
Glucosa: 114 mg/dL;
Creatinina: 1,39 mg/dL;
Sodio: 140 mEq/L

PA: presión arterial; PCO_2: presión parcial de dióxido de carbono; PO_2: presión parcial de oxígeno

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

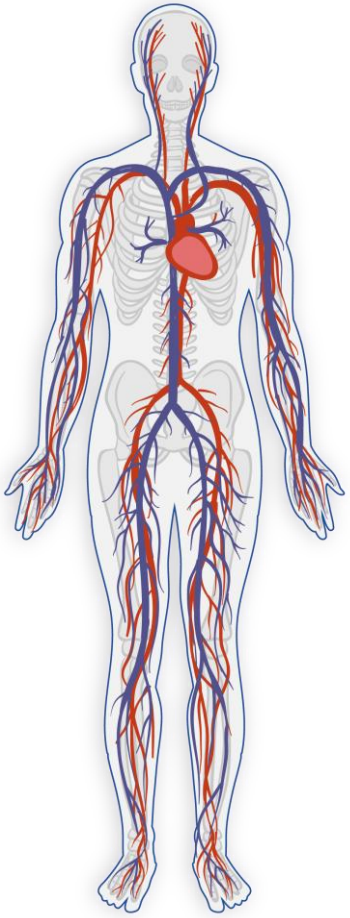
▼Praxbind® idarucizumab

Escenario clínico

Agosto 2016
Accidente taurino (fiestas patronales)

Al ingreso en Urgencias:
- Hemodinámicamente estable
- **Dolor:** hemicuerpo izquierdo (hemitórax, hombro, brazo y rodilla)
- **Erosiones**
- Múltiples **escoriaciones**
- **Hematoma** palpebral izquierdo

PA: 110/70 mmHg;
Sat.O_2: 91%; **taquipnea; Auscultación:** rítmica, sin soplos; **Hipoventilación** pulmonar izquierda; **Ureterostomía derecha (orina clara, no hematuria).**
Glasgow: 15. **Consciente y orientado.**



Hemoglobina: 11,6 g/dl;
Leucocitos: 18,7 x 10^9/L ,
Neutrófilos: 15,37 x 10^9/L;
Linfocitos: 2,62 x 10^9/L;
Plaquetas: 304 x 10^9/L,
Tiempo de protrombina: 15,2 s,
Tiempo de protrombina ratio: 1,36;
Fibrinógeno: 433 mg/dL,
Ácido láctico: 2,20 mmol/L;
pH: 7,32;
PCO_2: 48,30 mmHg;
PO_2: 24 mmHg :
Glucosa: 114 mg/dL;
Creatinina: 1,39 mg/dL;
Sodio: 140 mEq/L

PA: presión arterial; PCO_2: presión parcial de dióxido de carbono; PO_2: presión parcial de oxígeno

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

▼Praxbind® idarucizumab

REC misión tranquilidad

Seguimiento y evolución

Radiografía

Fracturas en:
Acetábulo izquierdo
Tercio medio cúbito izquierdo
Tercio distal de clavícula izquierda y trasfondo acetabular izquierdo

TC toracoabdominopélvica

Fracturas en costillas izquierdas
Neumotórax discreto
Hemotórax moderado
Fractura pala ilíaca
Fractura acetábulo izquierdo con **hematoma** intrapélvico extraperitoneal (3 cm grosor)
Lámina líquido periesplénico

TC craneal, facial y cervical

Fractura malar izquierda
Ocupación seno maxilar izquierdo y esfenoidal

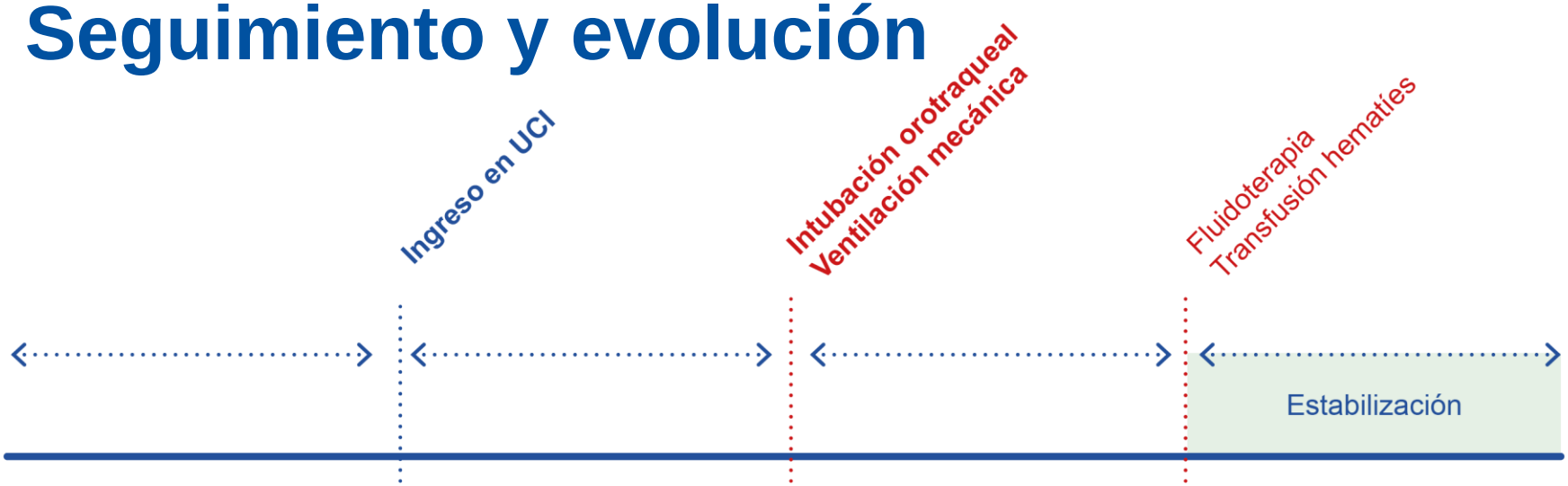
Praxbind® (5 g)

TTPa: 57,7 s
Ratio TTPa: 1,78

Hb: hemoglobina; TTP: tiempo de tromboplastina parcial;
TC: tomografía computarizada

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

Seguimiento y evolución



Glasgow: 15. Somnoliento, reactivo
PA: 85/45 mmHg
FR: 24 // FC: 115 lpm
Sat.O_2: 100% (gafas nasales 3 L)

Náuseas, hipotensión, bradicardia extrema

Drenaje pleural
(300 ml sangre)

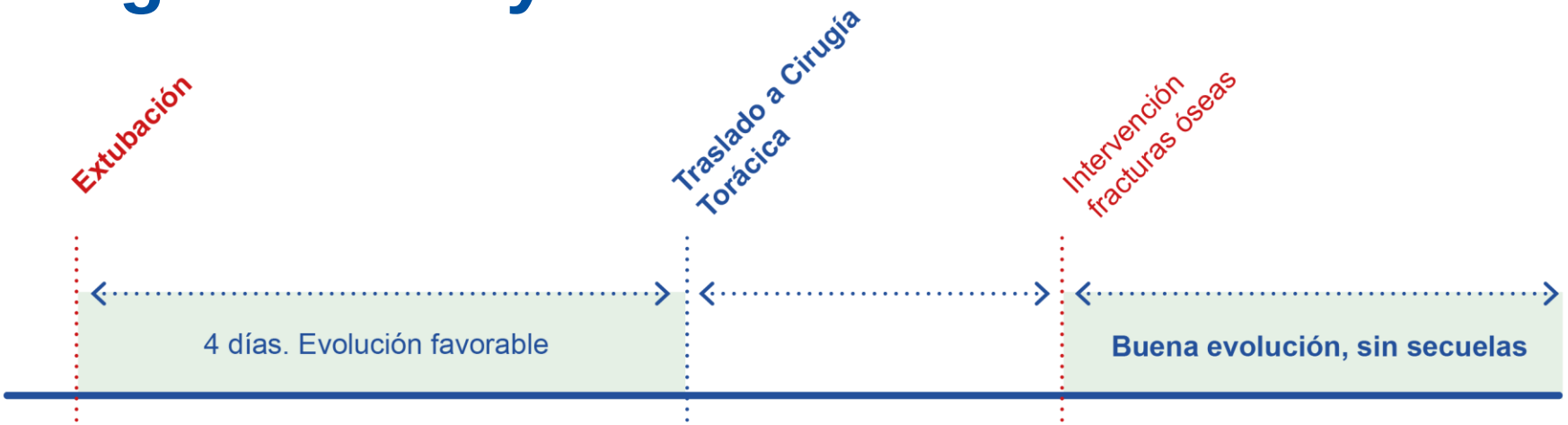
Hemoglobina: 10,30 g/dL; **hematocrito:** 30,30%;
plaquetas: 160 x 109/L; **tiempo de protrombina ratio (INR):** 1,17;
TTPa: 29,9 s; **TTPa (ratio):** 0,92; **dímero D:** 36,266 ng/mL.

PA: presión arterial; FR: frecuencia cardíaca; Hb: hemoglobina; TTP: tiempo de tromboplastina parcial; INR: *index normalized ratio*

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

▼Praxbind® idarucizumab

Seguimiento y evolución



▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

Conclusiones

Se usó **Praxbind®** para **revertir el tratamiento con dabigatrán** de manera eficaz, segura y rápida en un **paciente con fracturas óseas múltiples y hemotórax izquierdo** tras accidente taurino.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Praxbind 2,5 g/50 ml solución inyectable y para perfusión **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada ml de solución inyectable y para perfusión contiene 50 mg de idarucizumab. Cada vial contiene 2,5 g de idarucizumab en 50 ml. Idarucizumab se produce mediante la tecnología de ADN recombinante en células ováricas de hámster chino. Excipientes con efecto conocido Cada vial de 50 ml contiene 2 g de sorbitol y 25 mg de sodio (ver sección 4.4). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Solución inyectable y para perfusión. Solución de transparente a ligeramente opalescente y de incolora a ligeramente amarilla. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** Praxbind es un agente de reversión específico para dabigatrán y está indicado en pacientes adultos tratados con Pradaxa (dabigatrán etexilato) cuando se necesita una reversión rápida de sus efectos anticoagulantes: • Para intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes. • En el caso de hemorragias potencialmente mortales o no controladas. **4.2 Posología y forma de administración** Limitado únicamente a uso hospitalario. Posología La dosis recomendada de Praxbind es de 5 g (2 x 2,5 g/50 ml). En un subconjunto de pacientes, se ha producido la recurrencia de concentraciones plasmáticas de dabigatrán libre y la prolongación concomitante de las pruebas de coagulación hasta 24 horas después de la administración de idarucizumab (ver sección 5.1). Se puede considerar la administración de una segunda dosis de 5 g de Praxbind en las siguientes situaciones: • recurrencia de sangrado clínicamente relevante junto con tiempos de coagulación prolongados, o • si un posible nuevo sangrado fuese potencialmente mortal y se observa la prolongación de los tiempos de coagulación, o • los pacientes necesitan una segunda intervención quirúrgica de urgencia o procedimiento urgente y presentan prolongación de los tiempos de coagulación. Los principales parámetros de la coagulación son el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), el tiempo de trombina diluido (TTd) o el tiempo de coagulación de ecarina (TCE) (ver sección 5.1). No se ha investigado una dosis máxima diaria. Reinicio del tratamiento antitrombótico El tratamiento con Pradaxa (dabigatrán etexilato) puede reiniciarse 24 horas después de la administración de Praxbind, siempre y cuando el paciente se encuentre clínicamente estable y se haya alcanzado una hemostasia adecuada. Tras la administración de Praxbind, es posible iniciar otro tratamiento antitrombótico (por ejemplo, con heparina de bajo peso molecular) en cualquier momento, siempre y cuando el paciente se encuentre clínicamente estable y se haya alcanzado una hemostasia adecuada. La ausencia de tratamiento antitrombótico expone a los pacientes al riesgo trombótico derivado de su enfermedad o afección subyacentes. Insuficiencia renal No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. La insuficiencia renal no influyó en el efecto de reversión de idarucizumab (ver sección 5.2). Insuficiencia hepática No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2). Pacientes de edad avanzada No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada de 65 años de edad o mayores (ver sección 5.2). Población pediátrica No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Praxbind en niños menores de 18 años. No se dispone de datos. Forma de administración Vía intravenosa. Praxbind (2 x 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). Para consultar instrucciones adicionales sobre el uso y la manipulación, ver sección 6.6. **4.3 Contraindicaciones** Ninguna. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** Idarucizumab se une de forma específica a dabigatrán y revierte su efecto anticoagulante. No revierte los efectos de otros anticoagulantes (ver sección 5.1). El tratamiento con Praxbind se puede utilizar en combinación con otras medidas estándar de soporte, si se considera que estas son médicamente apropiadas. Hipersensibilidad El riesgo de utilizar Praxbind en pacientes con hipersensibilidad conocida (por ejemplo, reacción anafilactoide) a 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, la administración de Praxbind se debe suspender de inmediato 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. Acontecimientos tromboembólicos Los pacientes que estén 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 o afección subyacentes. Para reducir este riesgo, se debe considerar la reanudación del tratamiento anticoagulante tan pronto como sea médicamente apropiado (ver sección 4.2). 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 (ver sección 5.2). 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 2,2 mmol (o 50 mg) de sodio por dosis, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** 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 a dabigatrán, se considera improbable que se produzcan interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos. Las investigaciones preclínicas con idarucizumab han demostrado que no se producen interacciones con: • expansores de volumen. • concentrados de factores de coagulación, tales como concentrados de complejo de protrombina (CCP, por ejemplo, factor 3 y factor 4), CCP activado (CCPa) y factor recombinante VIIa.. • otros anticoagulantes (por ejemplo, inhibidores de la trombina distintos a dabigatrán, inhibidores del factor Xa incluida la heparina de bajo peso molecular, antagonistas de la vitamina K o heparina). Por tanto, idarucizumab no revertirá los efectos de otros anticoagulantes. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia** Embarazo No hay datos relativos al uso de Praxbind en mujeres embarazadas. Dada la naturaleza y el uso clínico previsto del medicamento, no se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción ni el desarrollo. Praxbind se puede utilizar durante el embarazo si los beneficios clínicos esperados superan los riesgos potenciales. Lactancia Se desconoce si idarucizumab se excreta en la leche materna. Fertilidad No hay datos relativos al efecto de Praxbind sobre la fertilidad (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** No procede. **4.8 Reacciones adversas** Se ha evaluado la seguridad de Praxbind en un ensayo de fase III con 503 pacientes que habían presentado una hemorragia no controlada o necesitado una intervención quirúrgica o procedimiento de urgencia y que estaban en tratamiento con Pradaxa (dabigatrán etexilato), así como en 224 voluntarios en ensayos de fase I. No se han identificado reacciones adversas. Notificación de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **4.9 Sobredosis** No existe experiencia clínica con sobredosis de Praxbind. La dosis única más alta de Praxbind estudiada en individuos sanos fue de 8 g. No se han identificado señales de seguridad en este grupo. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS** 5.1 Propiedades farmacodinámicas Grupo farmacoterapéutico: todos los demás productos terapéuticos, antídotos, código ATC: V03AB37 Mecanismo de acción Idarucizumab es un agente de reversión específico para dabigatrán. Es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado (Fab) que se une a dabigatrán con una afinidad muy alta, aproximadamente 300 veces más potente que la afinidad de unión de 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. Idarucizumab se une de forma potente y específica a dabigatrán y a sus metabolitos y neutraliza su efecto anticoagulante. Eficacia clínica y seguridad Se llevaron a cabo tres estudios de fase I aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en 283 individuos (224 tratados con idarucizumab) con el fin de evaluar la seguridad, la eficacia, la tolerancia, la farmacocinética y la farmacodinámica de idarucizumab, administrado solo o tras la administración de dabigatrán etexilato. La población investigada estaba formada por individuos sanos e individuos que presentaban unas características de población específicas que abarcaban la edad, el peso corporal, la raza, el sexo y la insuficiencia renal. En estos estudios, las dosis de idarucizumab oscilaron entre 20 mg y 8 g y la duración de las perfusiones osciló entre 5 minutos y 1 hora. Los valores representativos de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos se establecieron basándose en individuos sanos de edades comprendidas entre 45 y 64 años que recibieron 5 g de idarucizumab (ver secciones 5.1 y 5.2). Se llevó a cabo un estudio prospectivo, abierto, no aleatorizado y no controlado (RE VERSE AD) para investigar el tratamiento de pacientes adultos que presentaron una hemorragia no controlada o potencialmente mortal relacionada con dabigatrán (Grupo A) o que necesitaron una intervención quirúrgica o procedimientos urgentes (Grupo B). El criterio de valoración principal fue el porcentaje máximo de reversión del efecto anticoagulante de dabigatrán en las 4 horas posteriores a la administración de idarucizumab, de acuerdo a la determinación por parte de un laboratorio central del tiempo de trombina diluido (TTd) o el tiempo de coagulación de ecarina (TCE). Un criterio de valoración secundario clave fue la restauración de la hemostasia. El estudio RE-VERSE AD incluyó datos de 503 pacientes: 301 pacientes con sangrado grave (Grupo A) y 202 pacientes que necesitaron un procedimiento/intervención quirúrgica urgente (Grupo B). Aproximadamente la mitad de los pacientes de cada grupo eran varones. La mediana de la edad fue de 78 años y la mediana del aclaramiento de creatinina fue de 52,6 ml/min. El 61,5% de los pacientes del Grupo A y el 62,4% de los pacientes del Grupo B habían sido tratados con 110 mg de dabigatrán dos veces al día. La reversión solo fue evaluable en los pacientes que presentaban tiempos de coagulación prolongados antes del tratamiento con idarucizumab. La mayoría de los pacientes, tanto en el Grupo A como en el B, lograron una reversión completa del efecto anticoagulante de dabigatrán (TTd: 98,7%; TCE: 82,2%; TTPa: 92,5% de los pacientes evaluables, respectivamente) en las primeras 4 horas tras la administración de 5 g de idarucizumab. Los efectos de la reversión fueron evidentes inmediatamente después de la administración.

Figura 1: Reversión de la prolongación del tiempo de coagulación inducida por dabigatrán, determinado mediante el TTd en pacientes del estudio RE-VERSE AD (N = 487)

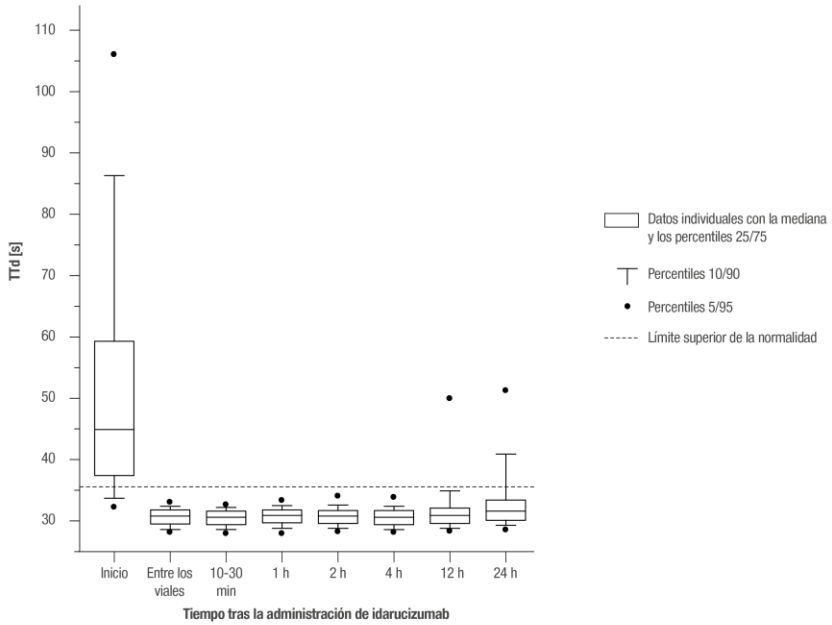


Figura 2: Reversión de la prolongación del tiempo de coagulación inducida por dabigatrán, determinado mediante el TCE en pacientes del estudio RE VERSE AD (N = 487)

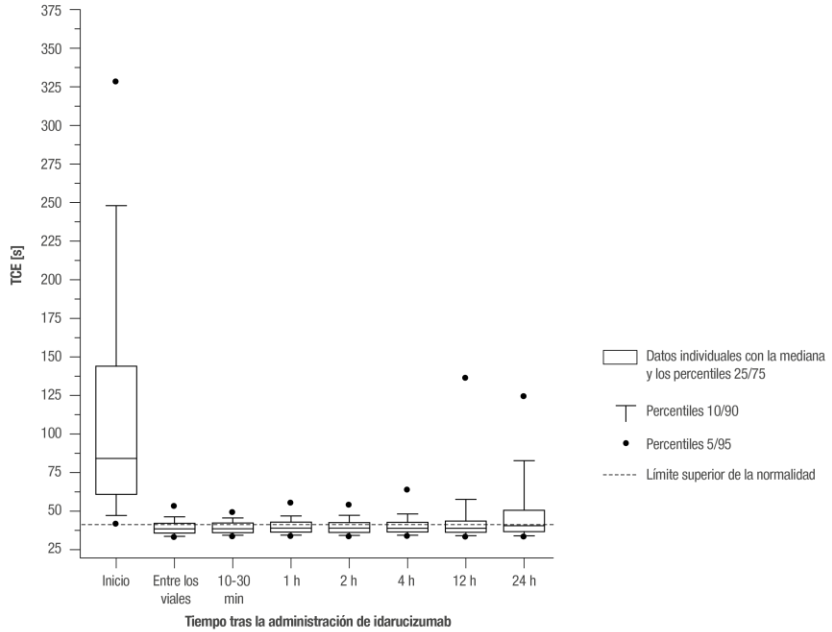
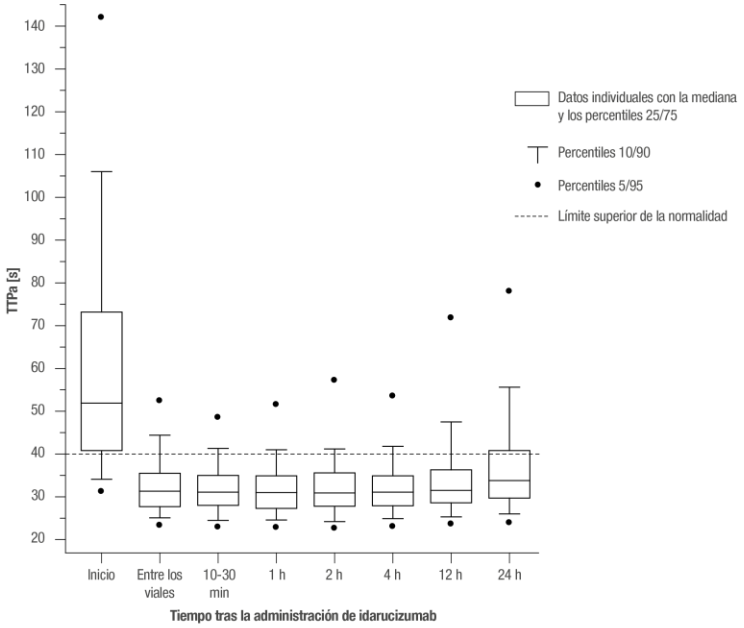
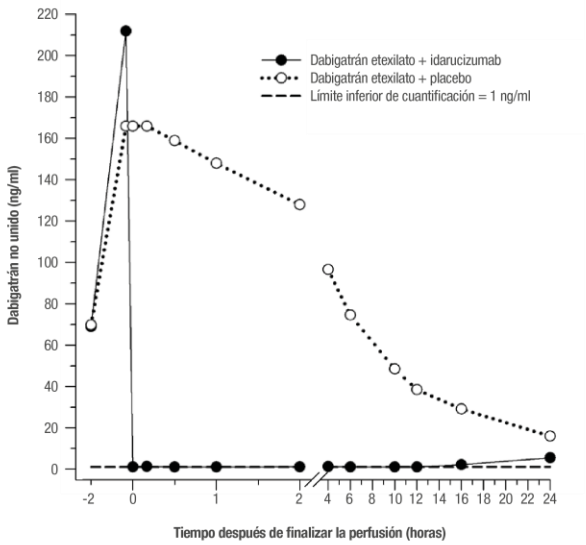


Figura 3: Reversión de la prolongación del tiempo de coagulación inducida por dabigatrán, determinado mediante el TTPa en pacientes del estudio RE VERSE AD (N = 486)



La restauración de la hemostasia se alcanzó en el 80,3% de los pacientes evaluables que presentaron sangrado grave y se observó una hemostasia normal en el 93,4% de los pacientes que necesitaron un procedimiento urgente. Del total de 503 pacientes, 101 pacientes murieron. Cada una de las muertes pudo atribuirse a una complicación del evento por el que ha entrado en el ensayo o asociarse a comorbilidades. Se notificaron acontecimientos trombóticos en 34 pacientes (23 de los 34 pacientes no se encontraban en tratamiento antitrombótico en el momento del acontecimiento). En cada uno de estos casos, el acontecimiento trombótico pudo atribuirse al trastorno médico subyacente del paciente. Se notificaron síntomas leves de hipersensibilidad potencial (pirexia, broncoespasmo, hiperventilación, erupción cutánea o prurito). No pudo establecerse una relación causal con idarucizumab. Efectos farmacodinámicos Se investigó la farmacodinámica de 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 a dabigatrán en los individuos sanos investigados estaba en el rango de una administración dos veces al día de 150 mg de dabigatrán etexilato en pacientes. *Efecto de idarucizumab sobre la exposición y la actividad anticoagulante de 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 (≥90%). En un subgrupo de pacientes, se observado la recurrencia de concentraciones plasmáticas de dabigatrán libre y la elevación concomitante de las pruebas de coagulación, posiblemente debido a la redistribución de dabigatrán desde la periferia. Este hecho se produjo entre 1 y 24 horas tras la administración de idarucizumab, principalmente en tiempos ≥12 horas.

Figura 4: Niveles plasmáticos de dabigatrán libre en el grupo representativo de individuos sanos (administración de idarucizumab o placebo a las 0 h)



Dabigatrán prolonga el tiempo de coagulación de los marcadores de coagulación, como el tiempo de trombina diluido (TTd), el tiempo de trombina (TT), el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y el tiempo de coagulación de ecarina (TCE), que proporcionan una indicación aproximada de la intensidad de la anticoagulación. Un valor en el rango normal después de la administración de idarucizumab indica que el paciente ya no está anticoagulado. Un valor por encima del rango normal puede reflejar la existencia de dabigatrán residual activo u otros cuadros clínicos, como la presencia de otros fármacos o una coagulopatía por transfusión. Estas pruebas se utilizaron para evaluar el efecto anticoagulante de dabigatrán. Inmediatamente después de la perfusión de idarucizumab, se observó una reversión completa y sostenida de la prolongación del tiempo de coagulación inducida por dabigatrán, que se mantuvo durante todo el periodo de observación de al menos 24 horas.

Figura 5: Reversión de la prolongación del tiempo de coagulación inducida por dabigatrán, determinado mediante el TTd en el grupo representativo de individuos sanos (administración de idarucizumab o placebo a las 0 h)

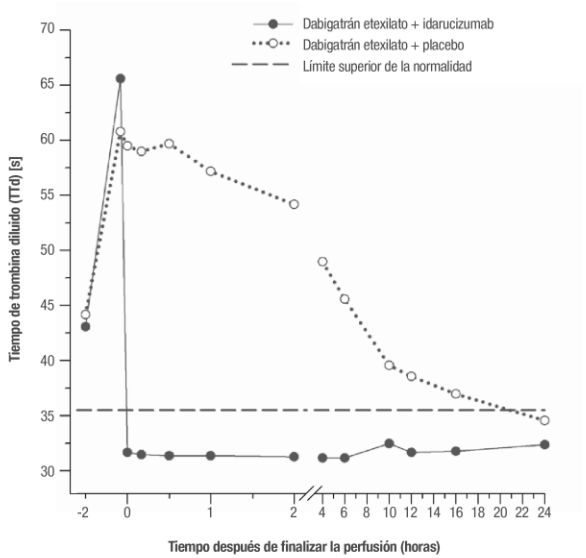
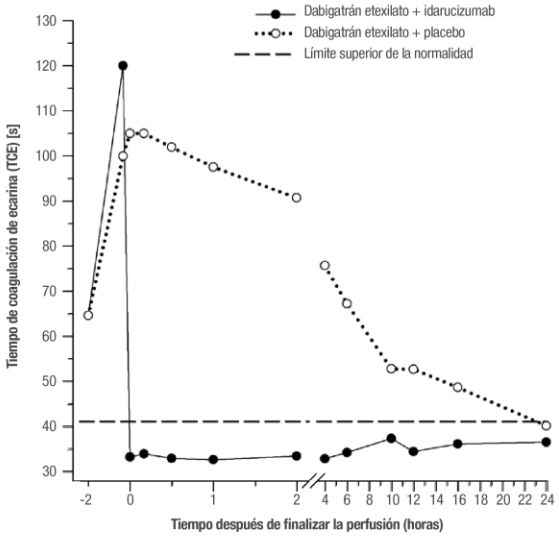


Figura 6: Reversión de la prolongación del tiempo de coagulación inducida por dabigatrán, determinado mediante el TCE en el grupo representativo de individuos sanos (administración de idarucizumab o placebo a las 0 h)



Parámetros de generación de trombina Dabigatrán ejerce efectos pronunciados sobre los parámetros del potencial endógeno de la trombina (PET). El tratamiento con idarucizumab normalizó ambos, el índice de tiempo de latencia de la trombina y el índice de tiempo hasta el valor máximo a los niveles basales, según se determinó de 0,5 a 12 horas después de finalizar la perfusión de idarucizumab. Idarucizumab solo no ha mostrado ningún efecto procoagulante medido como PET. Eso sugiere que idarucizumab no tiene efecto protrombótico. *Readministración de dabigatrán etexilato* 24 horas después de la perfusión de idarucizumab, la readministración de dabigatrán etexilato dio lugar a la actividad anticoagulante esperada. *Inmunogenicidad* Se evaluaron muestras de suero de 283 individuos en ensayos de fase I (224 voluntarios tratados con idarucizumab) y de 501 pacientes para buscar anticuerpos frente a idarucizumab antes y después del tratamiento. Se detectaron anticuerpos preexistentes con reactividad cruzada frente a idarucizumab en aproximadamente el 12% (33/283) de los individuos de los ensayos de fase I y el 3,8% (19/501) de los pacientes. No se observó ningún impacto sobre la farmacocinética ni sobre el efecto de reversión de idarucizumab, ni tampoco reacciones de hipersensibilidad. Se observaron títulos bajos de anticuerpos antiidarucizumab posiblemente persistentes relacionados con el tratamiento en el 4% (10/224) de los individuos de los ensayos de fase I y el 1,6% (8/501) de los pacientes, lo que sugiere un bajo potencial inmunógeno de idarucizumab. En un subgrupo de 6 individuos de los ensayos de fase I, idarucizumab se administró por segunda vez, dos meses después de la primera administración. No se detectaron anticuerpos antiidarucizumab en estos individuos antes de la segunda administración. En un individuo, se detectaron anticuerpos antiidarucizumab relacionados con el tratamiento después de la segunda administración. Nueve pacientes recibieron una segunda dosis de idarucizumab. Los 9 pacientes recibieron la segunda dosis en los 6 días siguientes a la primera dosis de idarucizumab. Ninguno de los pacientes que recibió una segunda dosis de idarucizumab mostró un resultado positivo para anticuerpos antiidarucizumab. *Farmacodinámica preclínica* Se realizó un modelo traumático en cerdos utilizando una lesión hepática contusa después de administrar dabigatrán con el fin de alcanzar concentraciones supraterapéuticas de aproximadamente 10 veces los niveles plasmáticos humanos. Idarucizumab revirtió de forma rápida y eficaz la hemorragia potencialmente mortal durante los 15 minutos siguientes a la inyección. Todos los cerdos sobrevivieron a dosis de idarucizumab de aproximadamente 2,5 y 5 g. Sin idarucizumab, la mortalidad en el grupo anticoagulado fue del 100%. La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Praxbind en uno o más grupos de la población pediátrica en la prevención y el tratamiento de las hemorragias asociadas a dabigatrán (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). **5.2 Propiedades farmacocinéticas** La farmacocinética de idarucizumab se investigó en 224 individuos sanos en estudios de fase I, de los cuales se presentan datos de un subgrupo representativo de 6 individuos sanos entre 45 y 64 años de edad que recibieron una dosis de 5 g en perfusión intravenosa. Distribución 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_{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 Idarucizumab se eliminó rápidamente, con un aclaramiento total de 47,0 ml/min (gCV 18,4%), una semivida inicial de 47 minutos (gCV 11,4%) y una semivida 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 o a corto plazo de 5 g de idarucizumab por vía intravenosa. La proteinuria transitoria suele alcanzar su máximo aproximadamente 4 horas tras la administración de idarucizumab y se normaliza entre las 12 y 24 horas. En casos individuales, la proteinuria transitoria persistió durante más de 24 horas. Pacientes con insuficiencia renal Se ha investigado Praxbind en estudios de fase I en individuos con un aclaramiento de creatinina comprendido entre 44 y 213 ml/min. Los individuos con un aclaramiento de creatinina inferior a 44 ml/min no se han estudiado en la fase I. Dependiendo del grado de insuficiencia renal, el aclaramiento total se redujo en comparación con los individuos sanos, dando lugar a un aumento de la exposición de idarucizumab. De acuerdo a los datos farmacocinéticos de 347 pacientes con diferentes grados de función renal (aclaramiento medio de creatinina entre 21 y 99 ml/min), se estima que la exposición media a idarucizumab ($AUC_{0-24\,h}$) se incrementa en un 38% en los pacientes con insuficiencia renal leve (AcCr 50-<80 ml/min), en un 90% en los pacientes con insuficiencia renal moderada (30-<50 ml/min) y en un 146% en los pacientes con insuficiencia renal grave (0-<30 ml/min). Puesto que dabigatrán también se excreta principalmente a través de los riñones, también se observan incrementos en la exposición a dabigatrán con el empeoramiento de la función renal. De acuerdo a estos datos y al grado de reversión del efecto anticoagulante de dabigatrán en los pacientes, la insuficiencia renal no tiene impacto en el efecto de reversión de idarucizumab. Pacientes con 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 de idarucizumab. Idarucizumab se ha estudiado en 58 pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática. En comparación con 272 pacientes sin insuficiencia hepática, la mediana del AUC de idarucizumab varió en un 6%, 37% y 10% en pacientes con elevaciones de AST/ALT de 1 a <2 x LSN (N = 34), 2 a <3 x LSN (N = 3) y >3 x LSN (N = 21), respectivamente. De acuerdo con los datos farmacocinéticos de 12 pacientes con enfermedad hepática, el AUC de idarucizumab aumentó en un 10% en comparación con pacientes sin enfermedad hepática. Personas de edad avanzada/Sexo/Raza Según los análisis farmacocinéticos poblacionales, ni el sexo, ni la edad ni la raza tienen un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de idarucizumab. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad** Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas de hasta cuatro semanas en ratas y dos 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 de 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 de 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 cuatro semanas en ratas y dos semanas en monos. Además, no se observó ninguna unión de 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 embriofetal. 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. **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1 Lista de excipientes** acetato de sodio trihidrato. ácido acético. sorbitol. polisorbato 20. agua para preparaciones inyectables. 6.2 Incompatibilidades Este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3 Periodo de validez** 3 años. Tras la apertura del vial, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de idarucizumab durante 6 horas a temperatura ambiente. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe utilizar inmediatamente después de abrirlo. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario. **6.4 Precauciones especiales de conservación** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Antes de su uso, el vial puede mantenerse a temperatura ambiente (hasta 30 °C) hasta 48 horas, si se conserva en el embalaje original para protegerlo de la luz. La solución no debe exponerse a la luz durante más de 6 horas (en el vial sin abrir y/o en uso). Para las condiciones de conservación tras la apertura del medicamento, ver sección 6.3. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** 50 ml de solución en un vial de vidrio (vidrio tipo I), con un tapón de goma butílica, una cápsula de aluminio y una etiqueta con un colgador integrado. Tamaño del envase de 2 viales. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** Antes de su administración, los medicamentos parenterales como Praxbind se deben someter a una inspección visual para ver si presentan partículas o decoloración. Praxbind no se debe mezclar con otros medicamentos. Para la administración de Praxbind se puede utilizar una vía intravenosa preexistente. Dicha vía debe aclararse con una solución inyectable de 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9%) antes y al final de la perfusión. No se debe administrar ninguna otra perfusión en paralelo a través del mismo acceso intravenoso. Praxbind es para un solo uso y no contiene conservantes (ver sección 6.3). No se han observado incompatibilidades entre Praxbind y equipos de perfusión de cloruro de polivinilo, polietileno o poliuretano, ni tampoco con jeringas de polipropileno. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Boehringer Ingelheim International GmbH. Binger Str. 173. D 55216 Ingelheim am Rhein. Alemania. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/15/1056/001 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 20 de noviembre de 2015 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 09/11/2017 **11. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN** Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso hospitalario. PVP IVA: 3.178,15 €. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.