

# MONOGRAFÍA PRAXBIND®

Anticoagulaci  ON OFF



**Pradaxa®**  
dabigatrán etexilato

**Praxbind®**  
idarucizumab

---

Cerrando el Círculo

# Praxbind® idarucizumab



## IDARUCIZUMAB

SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN O INYECCIÓN EN BOLO, 5 G/DOSIS.  
AGENTE DE REVERSIÓN PARA DABIGATRÁN.

**Idarucizumab** es un agente de reversión específico para dabigatrán y está indicado en pacientes adultos tratados con dabigatrán (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.

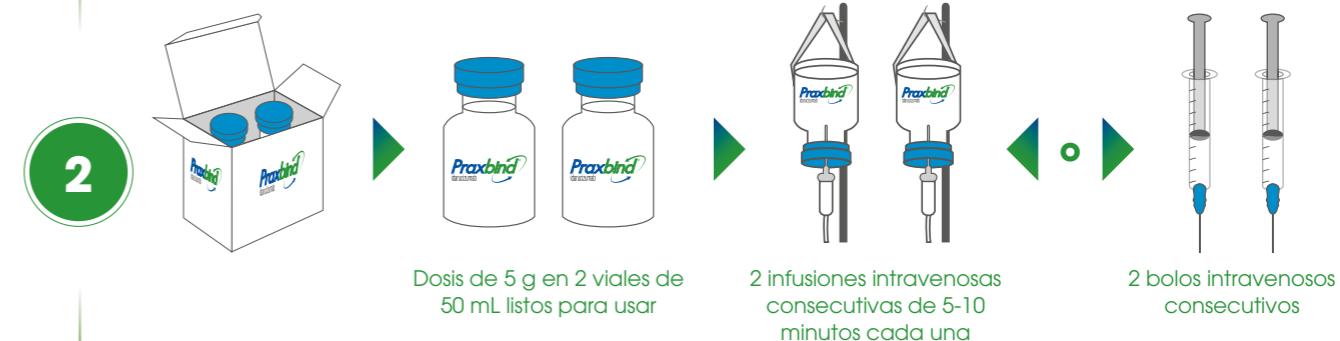
**Idarucizumab** es un agente de reversión específico para dabigatrán y está indicado en pacientes adultos tratados con dabigatrán (dabigatrán etexilato) cuando se necesita una reversión rápida de sus efectos anticoagulantes:

1

- › Para intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes.
- › En el caso de hemorragias potencialmente mortales o no controladas.

**Praxbind®** en caso de intervención o **procedimiento invasivo de urgencia** o **hemorragia** que implique riesgo vital para el paciente

✓ 1 DOSIS INTRAVENOSA



✓ REINICIAR PRADAXA® **24 HORAS DESPUÉS** DE LA ADMINISTRACIÓN DE IDARUCIZUMAB (SIEMPRE Y CUANDO LA HEMOSTASIA ESTÉ ASEGURADA Y EL CUADRO CLÍNICO LO PERMITA)

3

**El agente de reversión, idarucizumab, se une de forma rápida, específica y sostenida a dabigatrán revirtiendo su efecto anticoagulante.**

# PARTE I

## INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES DE LA SALUD

RESUMEN DE LA INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO .....	5
DESCRIPCIÓN .....	5
INDICACIONES Y USO CLÍNICO .....	6
POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN .....	7
SOBREDOSIS .....	9
ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA .....	10
INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS .....	15
TOXICOLOGÍA .....	16
CONTRAINDICACIONES .....	17
ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES .....	17

## PARTE II: INFORMACIÓN CIENTÍFICA

DATOS FARMACÉUTICOS .....	19
ENsayos CLÍNICOS .....	19
REACCIONES ADVERSAS .....	32
CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD .....	33
INSTRUCCIONES ESPECIALES DE MANIPULACIÓN .....	34
FORMAS FARMACÉUTICAS, COMPOSICIÓN Y ACONDICIONAMIENTO .....	34
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	35

**Idarucizumab** es un agente de reversión específico para dabigatrán y está indicado en pacientes adultos tratados con dabigatrán (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.

### RESUMEN DE LA INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO

VÍA DE ADMINISTRACIÓN	FORMA FARMACÉUTICA/ CONCENTRACIÓN	EXCIPIENTES
Intravenosa: infusión o inyección en bolo	Solución estéril 2,5 g por vial (dos viales) Dosis total: 5 g	Acetato de sodio trihidratado, ácido acético, sorbitol, polisorbato 20, agua para inyectables  <i>Consideraciones de interés clínico: contiene 2 g de sorbitol y 25 mg de sodio</i>

### DESCRIPCIÓN

Idarucizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado que se une a dabigatrán inhibiendo su actividad como anticoagulante. Idarucizumab se une a dabigatrán con una gran afinidad, aproximadamente 300 veces más potente que la afinidad de unión de dabigatrán por la trombina.

**El agente de reversión, idarucizumab, se une de forma potente y específica a dabigatrán y sus metabolitos y revierte su efecto anticoagulante.**

## **INDICACIONES Y USO CLÍNICO**

Idarucizumab (idarucizumab) es un agente de reversión específico para dabigatrán y está indicado en pacientes adultos tratados con dabigatrán (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.

## **PACIENTES DE EDAD AVANZADA (>65 AÑOS)**

 Los datos generales de eficacia y seguridad no han mostrado diferencias entre los sujetos ancianos (de 65 años en adelante) y de menor edad (menos de 65 años), ni entre los voluntarios sanos y los pacientes del estudio clínico RE-VERSE AD™ (véase Poblaciones especiales, Pacientes de edad avanzada y Ensayos clínicos).

## **PACIENTES PEDIÁTRICOS (<18 AÑOS)**

 La seguridad y la eficacia de idarucizumab no se han establecido en la población pediátrica.

## **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

**Idarucizumab se presenta en una caja que contiene dos viales de solución acuosa de 50 mL con 2,5 g de idarucizumab cada uno.**

### **Dosis recomendada y ajuste de la dosis**

Limitado únicamente a uso hospitalario.

La dosis recomendada de idarucizumab es de 5 g administrada como dos viales de 2,5 g/50 mL de idarucizumab cada uno.

La dosis completa de 5 g se administra por vía intravenosa, mediante dos infusiones consecutivas de 5 a 10 minutos cada una, o mediante inyección en bolo.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteración renal.

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del tratamiento repetido con idarucizumab (véase Farmacología Clínica). En el estudio fase II en voluntarios sanos, se volvió a administrar idarucizumab a 6 voluntarios tratados con dabigatrán y el grado de reversión obtenido fue similar al de la primera administración.

Hay pocos datos para respaldar la administración de 5 g adicionales de idarucizumab. 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 (véase Farmacología Clínica).

Se puede considerar la administración de una segunda dosis de 5 g de idarucizumab 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) (véase Farmacología Clínica).

No se ha investigado una dosis máxima diaria. La dosis máxima de idarucizumab estudiada en sujetos sanos fue de 8 g ( $n = 6$ ). No se han identificado señales o datos relevantes relacionados con la seguridad en este grupo.

### Reanudación del tratamiento antitrombótico

El tratamiento con dabigatrán puede reanudarse 24 horas después de la administración de idarucizumab, si el paciente está clínicamente estable y se ha alcanzado una hemostasia aceptable.

Tras la administración de idarucizumab, puede comenzarse otro tratamiento antitrombótico (p. ej., heparina de bajo peso molecular) en cualquier momento, si el paciente está clínicamente estable y se ha alcanzado una hemostasia aceptable.

La ausencia de tratamiento antitrombótico expone a los pacientes al riesgo trombótico de su enfermedad o afección de base para la que se prescribió originalmente dabigatrán.

### Consideraciones posológicas

Idarucizumab deberá inspeccionarse visualmente para identificar partículas y cambio de color antes de la administración. No utilice el producto si la solución muestra un aspecto turbio, partículas, cambio de color o fugas.

**Idarucizumab no debe mezclarse con otros medicamentos.** Puede utilizarse una vía intravenosa preexistente para la administración de idarucizumab. La vía debe purgarse con cloruro de sodio estéril 9 mg/mL (0,9%) antes y al final de la infusión. **No deberán administrarse otras infusiones simultáneamente por el mismo acceso intravenoso.**

Idarucizumab es para un solo uso; no contiene conservantes. Deberá extremarse la precaución para garantizar una manipulación aséptica cuando se prepare la infusión.

El tratamiento con idarucizumab puede utilizarse en combinación con medidas complementarias de soporte vital, que deberán considerarse cuando esté indicado desde el punto de vista médico.

### SOBREDOSIS

No hay experiencia clínica con sobredosis de idarucizumab.

### Poblaciones especiales

**Mujeres embarazadas:** no hay datos sobre el uso de idarucizumab en mujeres embarazadas. No se han llevado a cabo estudios de toxicidad para la función reproductora o el desarrollo. Idarucizumab no debería administrarse a mujeres embarazadas, salvo que los beneficios evidentes superen los riesgos potenciales. No hay datos relativos al efecto de idarucizumab sobre la fertilidad.

**Mujeres en período de lactancia:** se desconoce si idarucizumab se excreta en la leche materna. No hay datos sobre los efectos de idarucizumab en los lactantes ni en la producción de leche. Como muchos fármacos se excretan en la leche materna, hay que actuar con precaución cuando se administre idarucizumab a mujeres en período de lactancia.

**Pacientes pediátricos (<18 años):** no se ha establecido la seguridad y la eficacia de idarucizumab en la población pediátrica. No se dispone de datos.

**Pacientes de edad avanzada (>65 años):** según los análisis de farmacocinética poblacional, el sexo, la edad y la raza no parecen tener un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de idarucizumab, por lo que no es necesario un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada de 65 años o más.

**Insuficiencia hepática:** no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

**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.

## ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Código ATC: V03AB

### Mecanismo de acción

Idarucizumab es un agente de reversión específico de dabigatrá. Es un fragmento de anticuerpo (Fab) monoclonal humanizado que se une a dabigatrá con una gran afinidad, aproximadamente 300 veces más potente que la afinidad de unión de dabigatrá por la trombina.

El complejo idarucizumab-dabigatrá se caracteriza por una constante de asociación rápida y una constante de disociación lenta, lo que se traduce en un complejo muy estable y de gran duración.

**El agente de reversión, idarucizumab, se une de forma rápida, específica y sostenida a dabigatrá revirtiendo su efecto anticoagulante.**

### Farmacodinámica

La farmacodinámica de idarucizumab tras la administración de dabigatrá se investigó en sujetos sanos de 45 a 64 años que recibieron una dosis de 5 g mediante infusión intravenosa. La mediana de la exposición máxima a dabigatrá en los sujetos sanos investigados varió entre 191 y 274 ng/mL, lo que se corresponde con lo observado (mediana (P25-P75): 184 (117-275) ng/mL) en pacientes con una administración dos veces al día de 150 mg de dabigatrá.

### Efecto de idarucizumab en la exposición y la actividad anticoagulante de dabigatrá

Inmediatamente después de la administración de idarucizumab, la concentración plasmática de dabigatrá libre se redujo en más del 99%. Esta reducción de dabigatrá libre provoca una reversión inmediata, completa y mantenida del efecto anticoagulante provocado por dabigatrá.

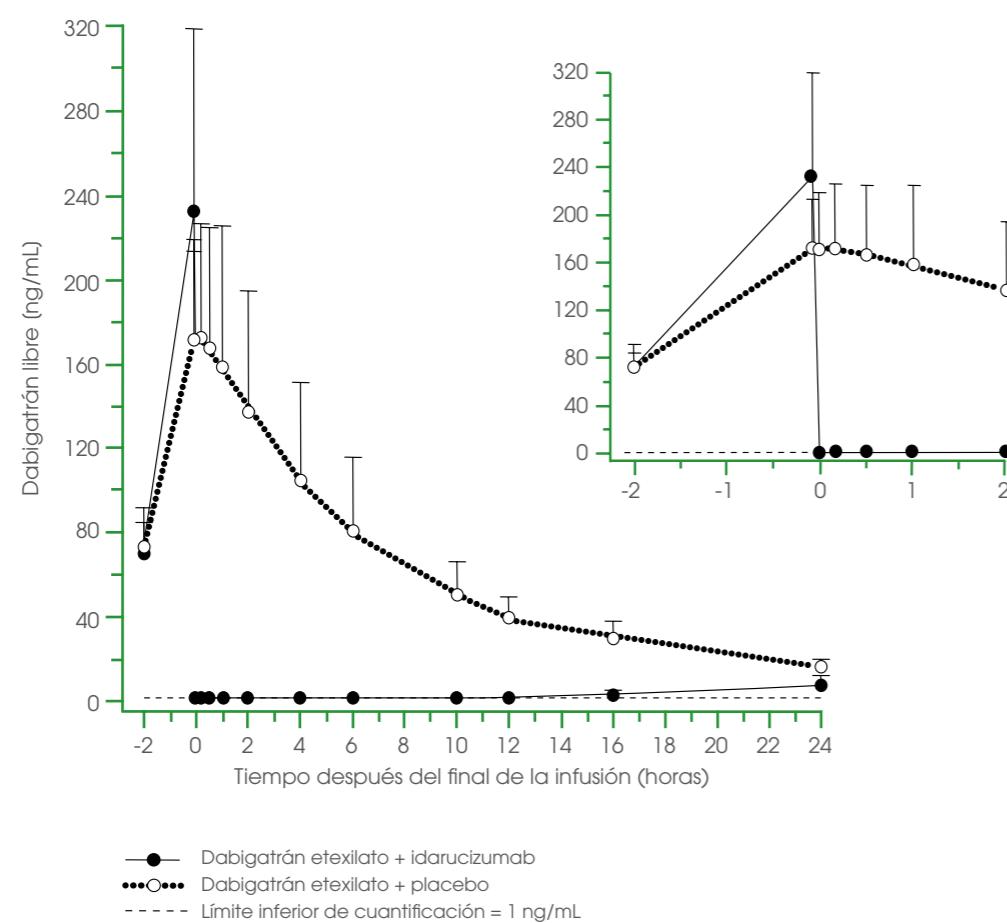
Tras la administración de idarucizumab, las concentraciones plasmáticas de dabigatrá en plasma corresponden a dabigatrá unido y neutralizado por idarucizumab, así como a dabigatrá libre, que se ha redistribuido desde los tejidos periféricos al plasma. El dabigatrá redistribuido se unirá a idarucizumab, mientras haya idarucizumab libre disponible, que lo inactivará.

En algunos casos, la entrada de dabigatrá libre desde los tejidos podría restablecer el efecto anticoagulante de dabigatrá en plasma. En un análisis de los datos clínicos de 90 pacientes, la mayoría de ellos mostró una reversión mantenida de la concentración plasmática de dabigatrá de hasta 12 horas (>90%).

En un subgrupo de pacientes se observó una recuperación de los niveles plasmáticos de dabigatrá libre y una elevación concomitante en el coagulograma, posiblemente debido a una redistribución de dabigatrá. Esto se produjo 1-24 horas después de la administración de idarucizumab, principalmente cuando habían transcurrido ≥12 horas.

**FIGURA 1**

Media de los niveles plasmáticos (+ desviación estándar, DE) de dabigatrán libre en el grupo representativo de sujetos sanos (administración de idarucizumab ( $n = 6$ ) o placebo ( $n = 6$ ) a las 0 h)



#### Reanudación de la administración de dabigatrán

En cuanto a 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.

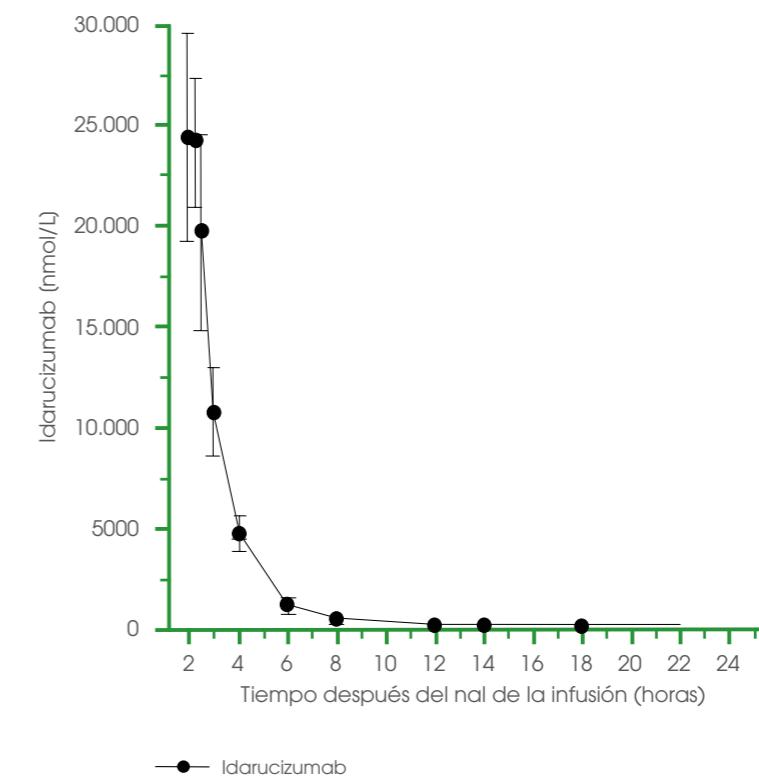
La reanudación de la administración de dabigatrán 24 horas después de la infusión de idarucizumab dio lugar a la actividad anticoagulante esperada.

#### Farmacocinética

La farmacocinética de idarucizumab se investigó mediante un análisis no compartimental en sujetos sanos de 45 a 64 años que recibieron una dosis de 5 g mediante infusión intravenosa durante 5 minutos. El perfil respectivo de la concentración de idarucizumab en el tiempo se muestra en la Figura 1A. Según análisis adicionales de farmacocinética poblacional, el sexo, la edad y la raza no parecen tener un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de idarucizumab.

**FIGURA 1A**

Perfil de la concentración de idarucizumab en el tiempo (media ± DE) en el grupo representativo de 6 sujetos sanos tras la administración de 5 g al grupo idarucizumab mediante infusión durante 5 minutos.



## 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 en moléculas más pequeñas, es decir, péptidos pequeños o aminoácidos que posteriormente se reabsorben y se incorporan en 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%). Despues de la administración intravenosa de 5 g de idarucizumab, se recuperó en orina el 32,1% (gCV 60,0%) de la dosis, con un período 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.

## Poblaciones especiales

### Edad, sexo, raza y peso corporal

En general, las distinciones por sexo (201 varones y 19 mujeres), edad (intervalo: 20-76 años), peso corporal (intervalo: 50-114 kg) y raza blanca ( $n = 158$ ) frente a japoneses ( $n = 61$ ) no parecen tener un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de idarucizumab, según análisis de farmacocinética poblacional de tres estudios de fase I.

## Alteración renal

En estudios de fase I, idarucizumab se ha investigado en sujetos con aclaramiento de creatinina de entre 44 y 213 mL/min. Los sujetos con un aclaramiento de creatinina inferior a 44 mL/min no se han estudiado en la fase I.

Dependiendo del grado de alteración renal, la eliminación total se redujo respecto a la de los sujetos sanos, con el consiguiente aumento de la exposición a idarucizumab.

Basándose en los datos farmacocinéticos de 68 pacientes con diferentes grados de función renal (mediana de aclaramiento de creatinina de 19,2-126 mL/min), se calcula que la media de la exposición a idarucizumab ( $AUC_{0-24\text{ h}}$ ) se incrementa en un 26% en los pacientes con insuficiencia renal leve ( $\text{CrCl} 60-90 \text{ mL/min}$ ), en un 78% con una insuficiencia renal moderada (30-60 mL/min) y en un 199% en la insuficiencia renal grave (0-30 mL/min). Como dabigatrán también se excreta principalmente por vía renal, se observa, asimismo, un aumento de la exposición a dabigatrán al empeorar la función renal.

Teniendo en cuenta estos datos y el alcance de la reversión del efecto anticoagulante de dabigatrán en los pacientes, la alteración renal parece no afectar al efecto de reversión de idarucizumab.

## Función sexual/reproducción

No hay datos sobre el efecto de idarucizumab en la fertilidad.

---

## INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

---

### Descripción general

No se han realizado estudios formales de interacciones con idarucizumab 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.

### Farmacodinámica preclínica

Idarucizumab detuvo la hemorragia y evitó la muerte tras la administración de dabigatrán en un modelo de lesión hepática cerrada de cerdo.

Idarucizumab no interactuó con expansores plasmáticos (p. ej., cristaloides, coloides y retransfusión de eritrocitos lavados) en cerdos. Una hemodilución del 50% con estrategias de reposición de la volemia de uso habitual no influyó en la neutralización de la actividad anticoagulante de dabigatrán. Idarucizumab no revirtió los efectos de otros anticoagulantes.

### TOXICOLOGÍA

No se observaron efectos adversos en macacos de la India y ratas a los que se administró idarucizumab durante un máximo de 2 y 4 semanas, respectivamente. Los hallazgos significativos se limitaron a la actividad farmacológica esperada; los efectos anticoagulantes de dabigatrán etexilate se revirtieron con la administración de idarucizumab en monos.

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutágeno y cancerígeno de idarucizumab.

No se han llevado a cabo estudios para evaluar los posibles efectos de idarucizumab sobre la reproducción y el desarrollo.

No se observó irritación local del vaso sanguíneo tras la administración intravenosa o paravenosa de idarucizumab. La formulación de idarucizumab no produjo hemólisis de la sangre entera humana *in vitro*.

### CONTRAINDICACIONES

No está descrita ninguna contraindicación específica.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### Generalidades

Idarucizumab se une específicamente a dabigatrán y revierte su efecto anticoagulante. No revertirá los efectos de otros anticoagulantes (véase Farmacodinámica).

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

#### Hipersensibilidad

El riesgo de utilizar idarucizumab 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 idarucizumab se debe suspender de inmediato e iniciar el tratamiento adecuado.

#### Intolerancia hereditaria a la fructosa

La dosis recomendada de idarucizumab 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, insufi-

ciencia 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 idarucizumab se debe valorar frente al beneficio potencial de este tratamiento de urgencia.

#### Acontecimientos tromboembólicos

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

#### Análisis de proteínas en orina

Idarucizumab 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 2,2 mmol (o 50 mg) de sodio por dosis, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con indicación de restricción de sodio.

## PARTE II

# INFORMACIÓN CIENTÍFICA

## DATOS FARMACÉUTICOS

### Principio activo

Denominación correcta: idarucizumab

Nombre químico: no procede

Fórmula molecular y masa molecular: aproximadamente 47,8 kDa

Fórmula estructural: no procede

Propiedades fisicoquímicas: no procede

### Características del producto

Idarucizumab es un fragmento de anticuerpo (Fab) humanizado generado a partir de un anticuerpo monoclonal de ratón frente a dabigatrán. El anticuerpo monoclonal de ratón se humanizó y la parte Fab de la molécula se expresa directamente en células CHO.

La molécula Fab se compone de los fragmentos de cadena ligera y de cadena pesada (aminoácidos 1-225), unidos mediante enlace covalente por un puente disulfuro entre la cisteína 225 del fragmento de la cadena pesada y la cisteína 219 de la cadena ligera.<sup>1</sup>

## ENSAYOS CLÍNICOS

Se llevaron a cabo tres estudios de fase I aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en 283 individuos sanos (224 tratados con idarucizumab) con el fin de evaluar la seguridad, la eficacia, la tolerabilidad, la farmacocinética y la farmacodinámica de idarucizumab, administrado solo o tras la administración de dabigatrán etexilato.

En julio de 2017 se publicó un estudio de fase III, multicéntrico, prospectivo, abierto y no aleatorizado (RE-VERSE AD™), que evaluó el tratamiento con idarucizumab en pacientes adultos que presentaron una hemorragia no controlada o potencialmente fatal relacionada con dabigatrán (grupo A) o que necesitaron una intervención quirúrgica o procedimiento de urgencia (grupo B).<sup>2</sup>

### Características demográficas y diseño de los ensayos

**TABLA 1**

Resumen de las características demográficas de los pacientes

N.º de estudio	Diseño del ensayo	Dosis, vía de administración y duración	Sujetos del estudio (n = número)	Media de edad (intervalo)	Sexo
1321.1	Estudio de fase I, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y dentro de grupos de dosis	Dosis única ascendente, intravenosa, 0,02 a 8 g	157 (118 tratados con idarucizumab)	32 (19-46 años)	Varones
1321.2	Fase I, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de diseño cruzado con dos vías y de dosis única	1, 2,5 o 5 g, intravenosa	46 (46 tratados con idarucizumab)	64 (45-76 años)	Varones (58,7%) y mujeres (41,3%)
1321.5	Estudio de fase I, aleatorizado, doble ciego, de dosis única ascendente y controlado con placebo (dentro de grupos de dosis)	1, 2, 4, 5 (2,5 + 2,5) u 8 g, intravenosa	80 (60 tratados con idarucizumab)	27 (20-45 años)	Varones, japoneses
1321.3 Estudio REVERSE-AD	Estudio prospectivo, abierto, no aleatorizado y no controlado. Pacientes con sangrado no controlado o potencialmente fatal (grupo A); pacientes que estaban por someterse a una cirugía u otros procedimientos invasivos de urgencia (grupo B)	5 g, intravenosa	503 (301 del grupo A y 202 grupo B)	78 (21-96 años)	Varones y mujeres Total: (54,5% varones y 45,5% mujeres) Grupo A (57,1% varones y 42,9% mujeres) Grupo B (50,5% varones y 49,5% mujeres)

### Voluntarios sanos

Se llevaron a cabo 3 estudios de fase I aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en 283 sujetos (224 tratados con idarucizumab) para evaluar la seguridad, la eficacia, la tolerabilidad, la farmacocinética y la farmacodinámica de idarucizumab, administrado en monoterapia o después de la administración de dabigatrán etexilato. La población investigada incluyó un 6,7% (19/283) de mujeres, un 10,6% (30/283) de sujetos de 65 años o más, y un 6,4% (18/283) de sujetos con alteraciones renales ( $\text{CrCl} < 80 \text{ mL/min}$ ). En estos estudios, las dosis de idarucizumab variaron entre 20 mg y 8 g; 35 sujetos recibieron una dosis total de 5 g.<sup>3,4</sup>

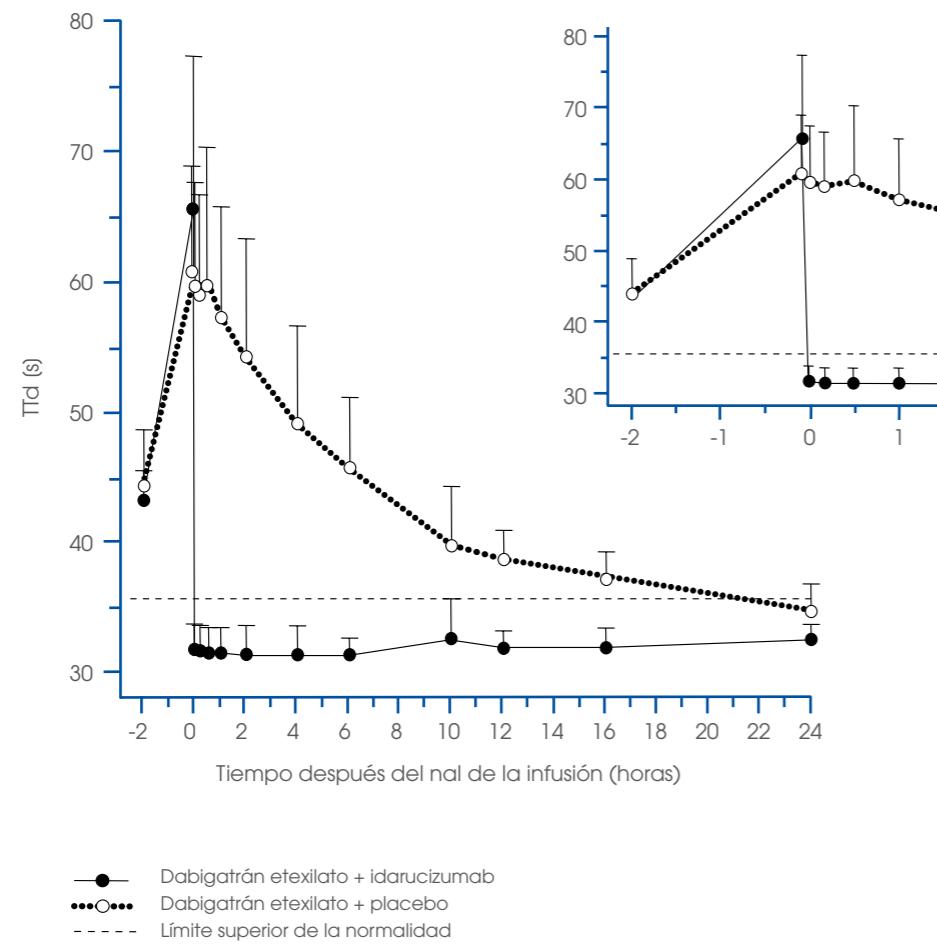
La farmacocinética de idarucizumab se investigó en 224 sujetos y la farmacodinámica de idarucizumab, tras la administración de dabigatrán etexilato, se investigó en 141 sujetos. Se establecieron valores representativos para los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos basados en 6 sujetos sanos con una media de edad (intervalo) de 50 (46-57) años que recibieron una única infusión durante 5 minutos de 5 g de idarucizumab (véase Farmacocinética y Farmacodinámica y la información incluida en este apartado).

Se observó una reversión completa y mantenida de la prolongación del tiempo de coagulación inducida por dabigatrán medida mediante el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), el tiempo de trombina diluido (TTd) y el tiempo de coagulación de ecarina (TCE) inmediatamente después de la infusión de idarucizumab, que se mantuvo a lo largo de todo el período de observación de 24 horas.

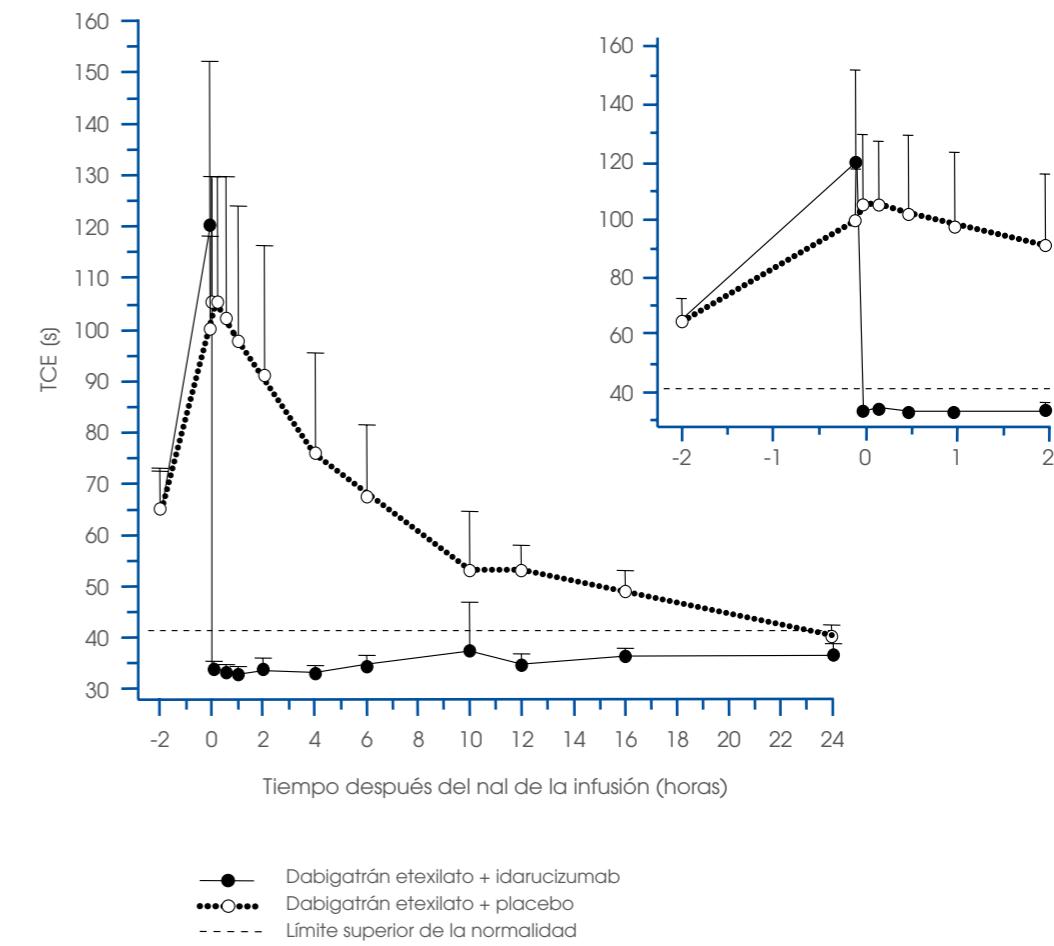
Dabigatrán prolonga el tiempo de coagulación de los marcadores de coagulación, como el tiempo de trombina diluido (TTd), el tiempo de trombina (TT), el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y el tiempo de coagulación de ecarina (TCE), que proporcionan una indicación aproximada de la intensidad 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 período de observación de al menos 24 horas.

**FIGURA 2**

Reversión de la prolongación del tiempo de coagulación inducida por dabigatrán determinado por el TTd (media + DE) en el grupo representativo de sujetos sanos (administración de idarucizumab ( $n = 6$ ) o placebo ( $n = 6$ ) a las 0 h)

**FIGURA 3**

Reversión de la prolongación del tiempo de coagulación inducida por dabigatrán determinado por el TCE (media + DE) en el grupo representativo de sujetos sanos (administración de idarucizumab ( $n = 6$ ) o placebo ( $n = 6$ ) a las 0 h)

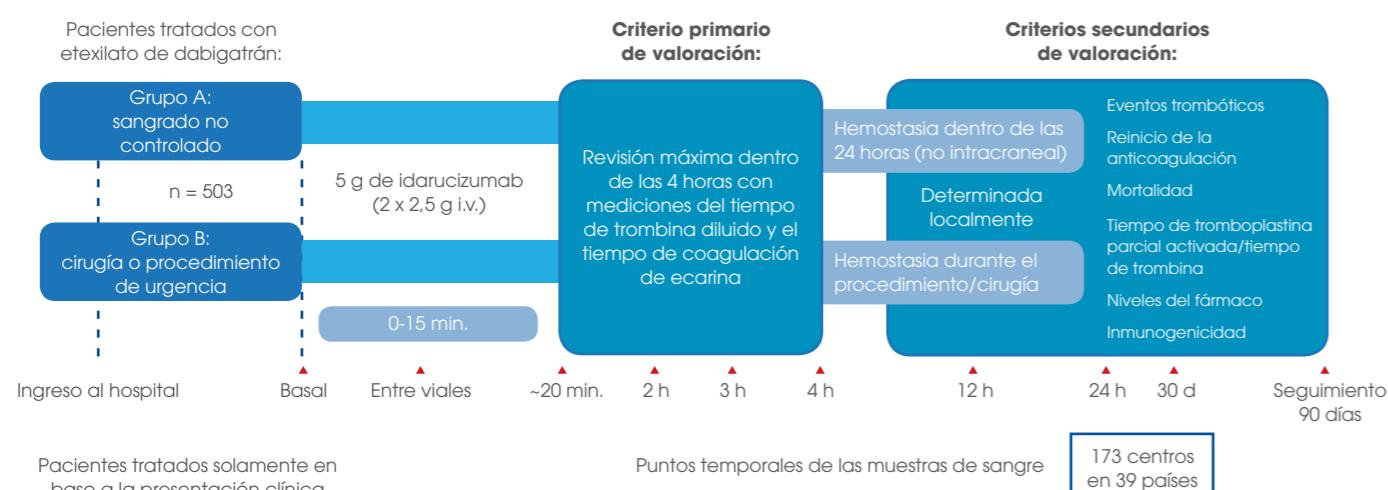


## Ensayo clínico PIVOTAL, estudio REVERSE-AD

Se publicó recientemente un estudio prospectivo, abierto, no aleatorizado y no controlado (RE-VERSE AD™)<sup>2</sup> para investigar el tratamiento de pacientes adultos que presentaron hemorragia potencialmente mortal o no controlada relacionada con dabigatrán (grupo A) o que precisaron cirugía o intervención de urgencia (grupo B). Todos los pacientes recibieron 5 g de idarucizumab intravenoso, administrado en dos infusiones en bolo de 50 mL, cada una con 2,5 g de idarucizumab; ambas infusiones se administraron con no más de 15 minutos de diferencia.

La variable principal de valoración fue el porcentaje de reversión máxima del efecto anticoagulante de dabigatrán en las 4 horas posteriores a la administración de idarucizumab, basándose en la determinación del laboratorio central del tiempo de trombina diluido (TTd) o el tiempo de coagulación de ecarina (TCE). La hemostasia dentro de las 24 horas (grupo A) y hemostasia durante el procedimiento o la cirugía (grupo B), acorde a lo evaluado por el médico tratante, fueron criterios secundarios de valoración (Figura 4). También se obtuvieron datos de los eventos trombóticos, reinicio de la anticoagulación, mortalidad, tiempo de tromboplastina parcial activada, tiempo de trombina, niveles del fármaco e inmunogenicidad.

**FIGURA 4.** Estudio de fase III multicéntrico, prospectivo abierto, de grupo único



Un total de 503 pacientes (301 en el grupo A y 202 en el grupo B) se enrolaron en 173 centros en 39 países. Más del 95% de los pacientes estaban recibiendo dabigatrán para la prevención de accidente cerebrovascular en contexto de fibrilación auricular, la mediana de edad fue de 78 años. La mediana del tiempo informado por el paciente desde la última dosis de dabigatrán hasta la primera infusión de idarucizumab fue 14,6 horas en el grupo A y 18,0 horas en el grupo B.

De los 301 pacientes del grupo A, 137 (45,5%) presentaron sangrado gastrointestinal; 98 (32,6%), hemorragia intracraneal y 78 (25,9%), traumatismo como la causa de sangrado. El sangrado se adjudicó como mayor o potencialmente fatal en el 88,0% de los pacientes y dio lugar a una intervención quirúrgica en el 20,3%, el 37,9% de los pacientes presentaba inestabilidad hemodinámica al momento de la consulta (Cuadro 1).

**CUADRO 1.** Sitio del sangrado índice y severidad (n = 301)

Tipo de sangrado*	N (%)	Severidad del sangrado adjudicado por ISTH
Intracraneal	98 (32,6)	88% sangrado mayor y potencialmente fatal
Subdural 39		
Subaracnideo 26		
Intracerebral 53		
Gastrointestinal	137 (45,5)	
Inferior 47		
Superior 52		
Desconocido 42		
Intramuscular	9 (3,0)	
Retropéritoneal	10 (3,3)	
Intrapericárdico	7 (2,3)	
Intraarticular	5 (1,7)	
Intraocular	1 (0,3)	
Otro	52 (17,3)	
No identificado	4 (1,3)	

Otras características:

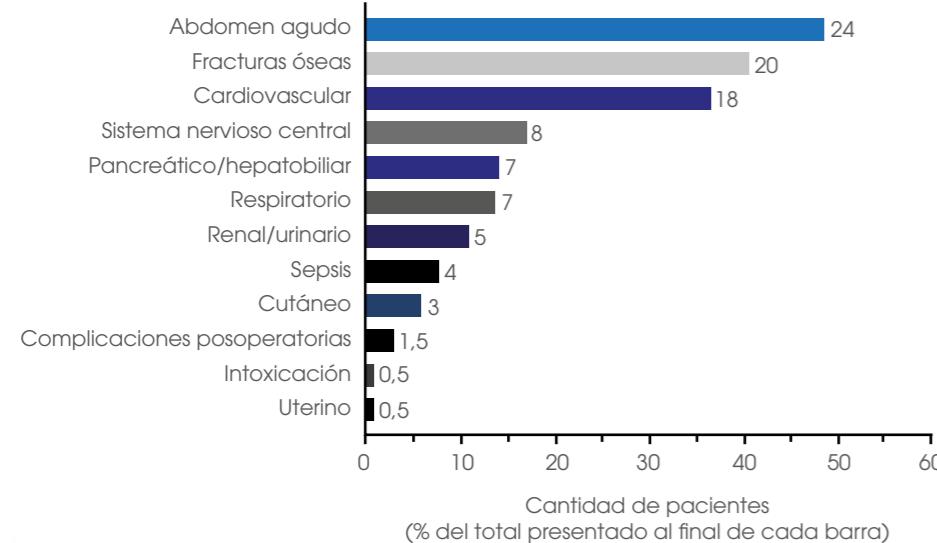
- 38% inestabilidad hemodinámica
- 20% requirió intervención quirúrgica
- 26% relacionado con traumatismo

ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis.

Adaptado de: Pollack CV Jr, N Engl J Med 2017; Jul 11:(Epub ahead of print). DOI: 10.1056/NEJMoa1707278.

El 97,5% de los pacientes del grupo B se sometieron a una cirugía o intervención de urgencia, la indicación más común fue abdomen agudo, seguido por fracturas óseas y afecciones cardiovasculares (Figura 5).

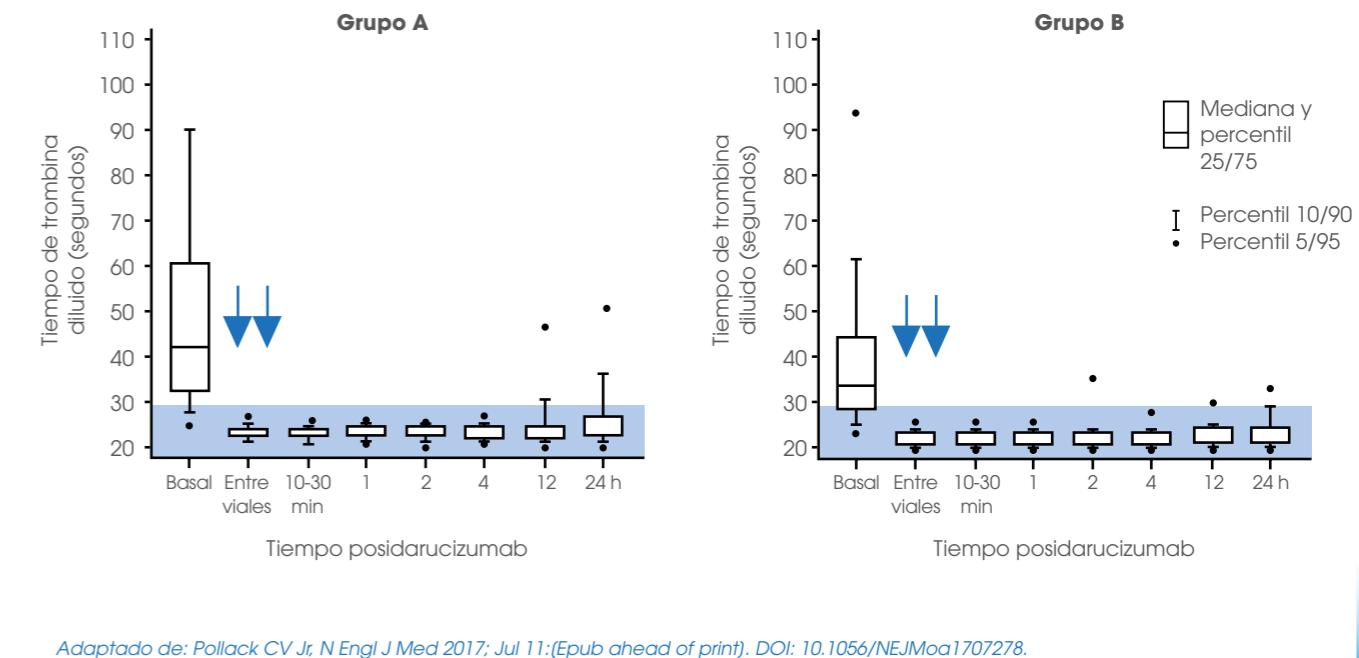
**FIGURA 5.** Grupo B: Indicaciones para cirugía/procedimientos (n = 202)



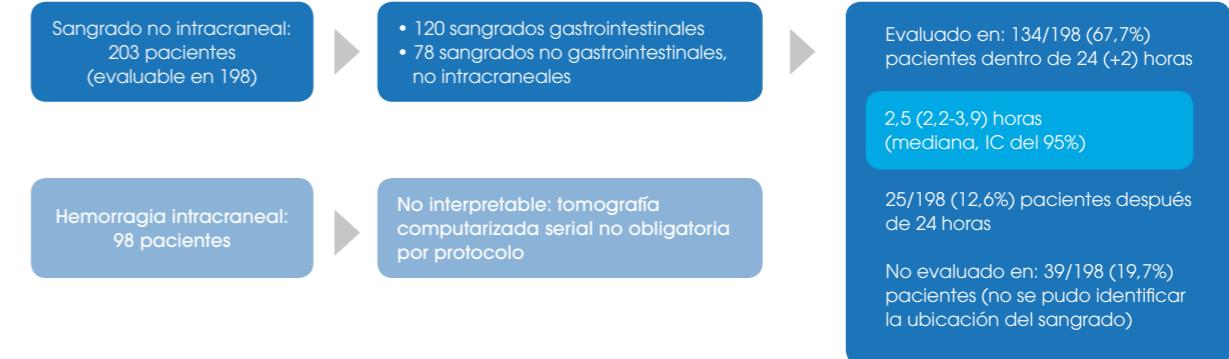
Adaptado de: Pollack CV Jr, N Engl J Med 2017; Jul 11;(Epub ahead of print). DOI: 10.1056/NEJMoa1707278.

La mediana del porcentaje máximo de reversión dentro de las 4 horas posteriores a la administración de idarucizumab fue del 100% (IC del 95%: 100-100), acorde a lo evaluado sobre la base del tiempo de trombina diluido o el tiempo de coagulación de ecarina. El tiempo hasta la interrupción del sangrado no se pudo evaluar en 98 pacientes con sangrado intracraneal debido a la dissociación entre el curso clínico y el grado del sangrado. De los 203 pacientes restantes en el grupo A, 134 (67,7%) confirmaron la interrupción del sangrado dentro de las 24 horas con una mediana del tiempo hasta la hemostasia después de la administración de idarucizumab de 2,5 horas (IC del 95%, 2,2-3,9) (Figura 6 y 7).

**FIGURA 6.** Resultados: Evaluación del tiempo de trombina diluido de la reversión de dabigatrán (criterio de valoración primario)



**FIGURA 7.** Grupo A (n =301): Hemostasia (interrupción del sangrado) en 24 hs

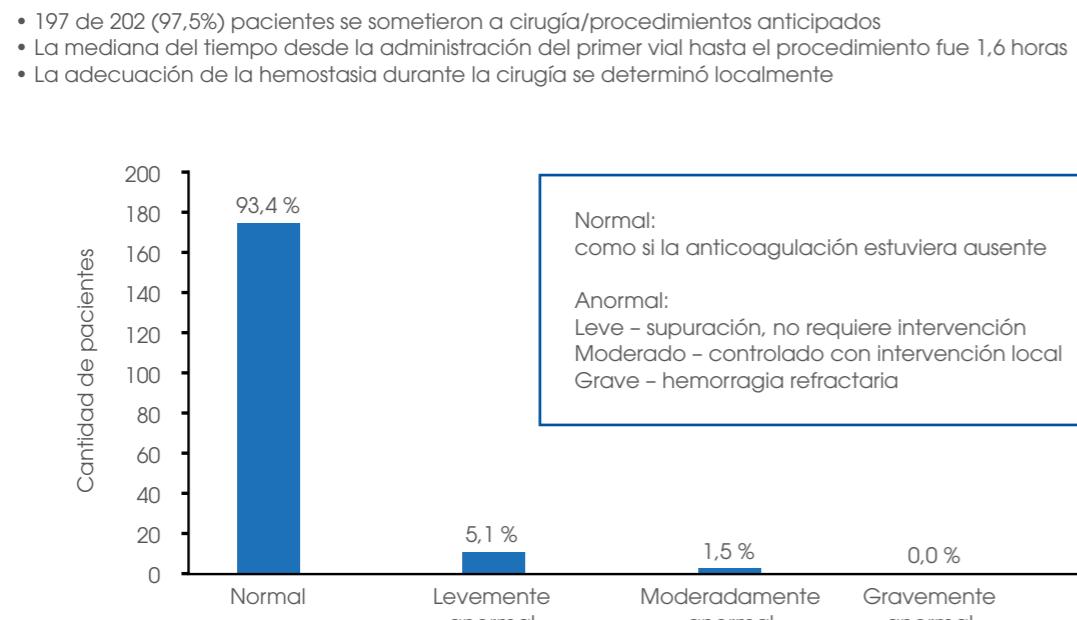


\*Basado en la visualización cuando fuera posible o en cambios en hemoglobina/hematocrito dentro de las 24 horas de la administración de idarucizumab por el investigador local.

Adaptado de: Pollack CV Jr, N Engl J Med 2017; Jul 11;(Epub ahead of print). DOI: 10.1056/NEJMoa1707278.

Entre los 197 pacientes en el grupo B que se sometieron a cirugía o a una intervención, la hemostasia periprocedimiento se evaluó como normal en 184 pacientes (93,4%), levemente anormal en 10 (5,1%), y moderadamente anormal en 3 (1,5%). Ningún paciente tuvo hemostasia anormal grave (Figura 8).

**FIGURA 8.** Grupo B: Hemostasia periprocedimiento



Adaptado de: Pollack CV Jr, N Engl J Med 2017; Jul 11;(Epub ahead of print). DOI: 10.1056/NEJMoa1707278.

En relación a los eventos trombóticos, los mismos ocurrieron en 24 de los 503 pacientes (4,8%; 14 en el grupo A y 10 en el grupo B) dentro de los 30 días después del tratamiento y en 34 pacientes (6,8%; 19 en el grupo A y 15 en el grupo B) dentro de los 90 días (Cuadro 2).

**CUADRO 2.** Eventos trombóticos adjudicados que ocurrieron luego de la reversión

Eventos N (%)	Grupo A (n = 301)	Grupo B (n = 202)	Total (n = 503)
30 días	14 (4,6)	10 (5,0)	24 (4,8)
90 días	19 (6,3)	15 (7,4)	34 (6,8)

- A las 72 horas posteriores a idarucizumab, el 22,9% del grupo A y el 66,8% del grupo B tuvieron reinicio de la anticoagulación o tratamiento antiplaquetario
- A los 90 días, el tratamiento antitrombótico se había reiniciado en el 72,8% de los pacientes del grupo A y en el 90,1% del grupo B
- Pacientes que reiniciaron dabigatran:
  - 28,9% en el grupo A (mediana del tiempo 16 días)
  - 61,4% en el grupo B (mediana del tiempo 6 días)

Adaptado de: Pollack CV Jr, N Engl J Med 2017; Jul 11;(Epub ahead of print). DOI: 10.1056/NEJMoa1707278.

La tasa de mortalidad a 30 días fue del 13,5% en el grupo A y 12,6% en el grupo B, y la correspondiente tasa de mortalidad a 90 días, acorde a lo estimado por el método de Kaplan-Meier, fue 18,8% y 18,9%, respectivamente. La cantidad de muertes que ocurrieron dentro de los 5 días después del tratamiento fue 19 (6,3%) en el grupo A y 16 (7,9%) en el grupo B. La tasa de mortalidad a 30 días fue del 16,4% en los pacientes con hemorragia intracranal, 11,1% con sangrado gastrointestinal y 12,7% con sangrados en otros sitios (Cuadro 3).

### **CUADRO 3. Mortalidad**

- Dentro de los 5 días del tratamiento con idarucizumab, ocurrieron 19 muertes en el grupo A (6,3%) y 16 en el grupo B (7,9%)
- Tasas de Kaplan-Meier a 30 y 90 días:

		Grupo A (n = 301)	Grupo B (n = 202)
<b>30 días</b>	<b>Pacientes en riesgo, n</b>	<b>254</b>	<b>169</b>
	Mortalidad, %	13,5	12,6
<b>90 días</b>	<b>Pacientes en riesgo, n</b>	<b>152</b>	<b>109</b>
	Mortalidad, %	18,8	18,9

Adaptado de: Pollack CV Jr, N Engl J Med 2017; Jul 11;(Epub ahead of print). DOI: 10.1056/NEJMoa1707278.

En algunos pacientes se constató la reaparición de niveles bajos de dabigatránn a las 12-24 horas, por lo general sin consecuencias clínicas. Esto podría deberse a la movilización de dabigatránn de los tejidos o fluido extracelular.

Podemos concluir que en una cohorte de pacientes adultos mayores tratados con etexilate de dabigatránn que se presentaron con sangrado no controlado potencialmente fatal o que requirieron cirugías o intervenciones de urgencia:

- Idarucizumab 5 g provocó la reversión inmediata, completa y sostenida de la anticoagulación de dabigatránn.
- La mediana del tiempo hasta el cese del sangrado extracraneal en el grupo A fue 2,5 horas después de la reversión.
- La mediana del tiempo hasta el procedimiento invasivo después de la reversión fue de 1,6 horas.
- La hemostasia intraoperatoria fue “normal” en el 93% de los pacientes del grupo B.
- El reinicio inmediato del tratamiento antitrombótico posterior al procedimiento fue seguro.
- No se identificaron cuestiones de seguridad.

### **Inmunogenicidad e hipersensibilidad**

Cabe destacar que fueron reportados por el investigador tres posibles eventos de hipersensibilidad relacionados con las drogas, los cuales ocurrieron dentro de los 5 días después de la administración de idarucizumab. Dichos eventos fueron: una erupción que duró 1 día en un paciente polimedicado, un episodio de vómitos y pérdida de conciencia en un paciente que tenía hemorragia intracraneal y un cuadro de hipotensión durante la infusión de idarucizumab que se informó como una reacción anafiláctica.

## REACCIONES ADVERSAS

### Resumen de las reacciones adversas al medicamento

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Esto permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

#### Reacciones adversas al medicamento en ensayos clínicos

La frecuencia de efectos adversos en voluntarios sanos fue similar entre los sujetos tratados con idarucizumab (55/224; 25%) y los tratados con placebo (16/105; 25%); no se notificaron efectos adversos graves en ningún ensayo de fase I. En la **Tabla 2** se presentan los efectos adversos notificados en voluntarios sanos tratados con placebo solo, idarucizumab solo y aquellos tratados con idarucizumab solo o con idarucizumab después de tratamiento previo con dabigatrán etexilato.

**TABLA 2.** Efectos adversos (N/%) en voluntarios sanos  
(valor corte de los datos 1%)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Efecto adverso PT del MedDRA	Placebo en monoterapia N (%)	IDA en monoterapia N (%)	IDA o IDA+DE N (%)
Número de pacientes		35 (100,0)	107 (100,0)	224 (100,0)
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	1 (2,9)	2 (1,9)	3 (1,3)
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareo	2 (5,7) 1 (2,9)	9 (8,4) 1 (0,9)	12 (5,4) 5 (2,2)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estreñimiento	0 (0,0) 0 (0,0)	2 (1,9) 1 (0,9)	3 (1,3) 3 (1,3)
Trastornos generales y alteraciones en el punto de administración	Dolor en el punto de entrada de un catéter	1 (2,9)	2 (1,9)	3 (1,3)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda Rigidez musculoesquelética	1 (2,9) 0 (0,0)	4 (3,7) 2 (1,9)	4 (1,8) 2 (0,9)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Irritación de la piel	2 (5,7)	3 (2,8)	6 (2,7)

IDA - idarucizumab (idarucizumab), DE - dabigatrán etexilato (dabigatrán)

En el análisis intermedio del ensayo RE-VERSE AD™ (efectos de reversión de idarucizumab en dabigatrán activo, 1321.3), se evidenciaron efectos adversos dentro de los 5 días después de la administración de idarucizumab en 117 pacientes (23,3%): 66 en el grupo A (21,9%) y 51 en el grupo B (25,2%). La mayoría de los eventos parecían ser generados por empeoramiento del evento índice o una condición coexistente. En el grupo A, el evento más frecuente fue el delirio (ocurrió en el 2,3% de los pacientes); en el grupo B, los eventos más frecuentes fueron paro cardíaco y shock séptico (que ocurrió en 3,5% y 3,0% de los pacientes, respectivamente).

#### Resultados hematológicos y de bioquímica clínica anómalos

Tras el tratamiento con idarucizumab se ha observado proteinuria. Por lo general, la proteinuria transitoria alcanzó su valor máximo aproximadamente 4 horas después de la administración de idarucizumab y se normalizó en 12-24 horas. En casos aislados, la proteinuria transitoria persistió durante más de 24 horas.

#### Reacciones adversas al medicamento posteriores a la comercialización

Datos no disponibles al momento.

## CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD

#### Período de validez:

30 meses. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica en la etiqueta del producto.

#### Vial sin abrir:

Conservar idarucizumab en la heladera (de 2 °C a 8 °C) hasta su uso o hasta la fecha de caducidad. Conservar los viales en el envase original para protegerlos de la luz.

#### NO CONGELAR NI EXPOSER LOS VIALES AL CALOR DIRECTO

Si un vial se congela o está expuesto a calor directo, deberá desecharse. Antes del uso, puede conservarse a temperatura ambiente (25 °C) durante un máximo de 48 horas, si se conserva en el envase original para protegerlo de la luz, o hasta 6 horas si está expuesto a la luz.

#### **Vial abierto:**

Un vial abierto puede conservarse fuera de la heladera (de 15 °C a 25 °C) durante un máximo de 1 hora alejado de la luz y el calor directos mientras la temperatura no supere los 25 °C.

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.

Los viales de idarucizumab son de un solo uso exclusivamente; no contiene conservantes.

#### **INSTRUCCIONES ESPECIALES DE MANIPULACIÓN**

No procede (véase Conservación y Estabilidad).

#### **FORMAS FARMACÉUTICAS, COMPOSICIÓN Y ACONDICIONAMIENTO**

##### **Composición**

Idarucizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado con una masa molecular de aproximadamente 47,8 kDa.

##### **Forma farmacéutica**

Idarucizumab se suministra como solución estéril para administración intravenosa (inyección en bolo o infusión) en viales de vidrio de 2,5 g de idarucizumab en 50 ml de un vehículo acuoso (véase Posología y Administración). La administración del contenido de dos (2) viales constituye una dosis completa.

##### **Excipientes**

Ácido acético glacial, polisorbato 20, acetato de sodio trihidrato, sorbitol, agua para inyectables.

##### **Naturaleza y contenido del envase**

Cada caja contiene una dosis (2 viales) de idarucizumab, 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.

#### **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Antes de su administración, los medicamentos parenterales, como idarucizumab, se deben someter a una inspección visual para ver si presentan partículas o decoloración.

Idarucizumab no se debe mezclar con otros medicamentos. Para su administración 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. Idarucizumab es para un solo uso y no contiene conservantes. No se han observado incompatibilidades entre idarucizumab y equipos de perfusión de cloruro de polivinilo, polietileno o poliuretano, ni tampoco con jeringas de polipropileno.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:** **1.** Schiele F, van Ryn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*. 2013;121(18):3554-62. **2.** Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017;377:431-441. **3.** Glund S, Moschetti V, Norris S, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost*. 2015;113(5):943-51. **4.** Glund S, Stangier J, Schmohl M, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet*. 2015;386(9994):680-90. **5.** Ficha técnica Praxbind®.

##### **Titular de la autorización de comercialización**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania

##### **Número(s) de autorización de comercialización**

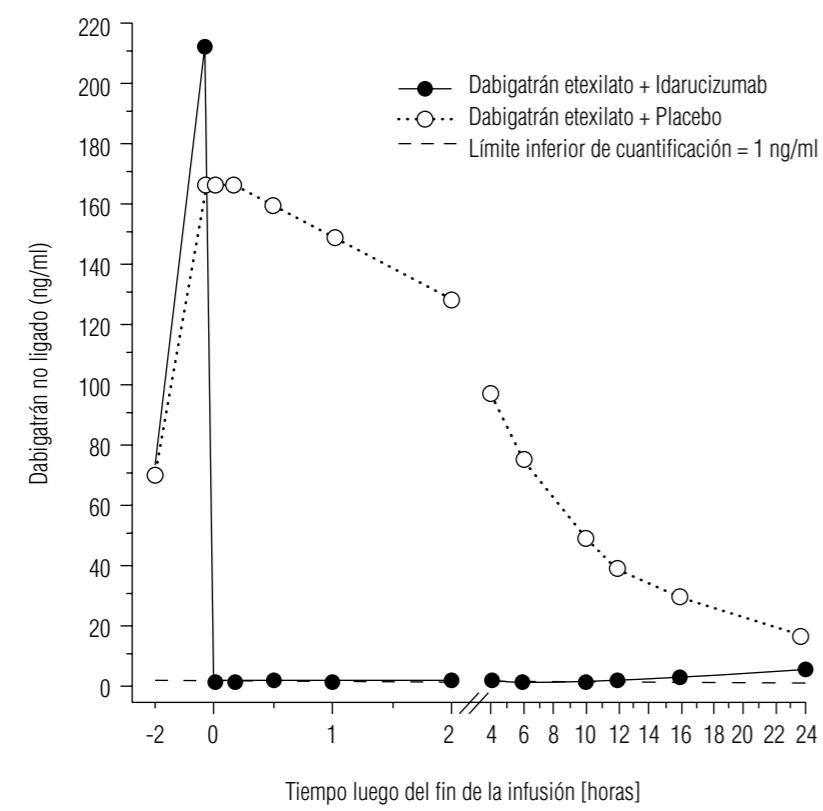
EU/1/15/1056/001

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

Este folleto ha sido elaborado por Boehringer Ingelheim

Última revisión: septiembre de 2017

**PRAXBIND®. IDARUCIZUMAB.**<sup>5</sup> Solución inyectable. VENTA BAJO RECETA. INDUSTRIA ALEMANA. COMPOSICIÓN. Cada vial de 50 ml contiene: Idarucizumab 2,5 g. Excipientes: Ácido acético glacial, Polisorbato 20, Acetato de sodio trihidratado, Sorbitol, Agua para inyectiones c.s.p. 50 ml. ACCIÓN TERAPÉUTICA. Anti-dotismo. Reversión rápida de los efectos anticoagulantes de dabigatrán. CÓDIGO ATC: V03AB37. INDICACIÓN. Praxbind® es un agente reversor específico de dabigatrán, cuyo uso está indicado en pacientes tratados con Pradaxa® (dabigatrán etexilate) cuando se requiere una reversión rápida de los efectos anticoagulantes de dabigatrán: - Para cirugías de emergencia/procedimientos de urgencia. - En cuadros de sangrado no controlado o potencialmente fatal. ACCIÓN FARMACOLÓGICA. Idarucizumab es un agente reversor específico sobre dabigatrán. Se trata de un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado (Fab) que se une al dabigatrán con una afinidad muy elevada, que es aproximadamente 300 veces más potente que la afinidad de unión del dabigatrán por la trombina. El complejo idarucizumab-dabigatrán se caracteriza por una velocidad de asociación rápida y una velocidad de disociación sumamente lenta, lo cual hace de éste un complejo muy estable. Idarucizumab se une en forma potente y específica al dabigatrán y a sus metabolitos y neutraliza su efecto anticoagulante. Ensayos clínicos. Se llevaron a cabo tres estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de Fase I en 283 sujetos (224 tratados con idarucizumab) para evaluar la seguridad, la eficacia, la tolerabilidad, la farmacocinética y la farmacodinamia de idarucizumab, administrado solo o bien tras la administración de dabigatrán etexilate. La población que fue objeto de esta investigación estuvo conformada por sujetos sanos y sujetos con características poblacionales específicas en términos de edad, peso corporal, raza, sexo y deterioro de la función renal. En estos estudios, las dosis de idarucizumab utilizadas fueron de 20 mg a 8 g, y los tiempos de infusión fueron de entre 5 minutos y 1 hora. Los valores representativos para los parámetros de farmacocinética y farmacodinamia se establecieron sobre la base de los datos obtenidos de sujetos sanos de 45 a 64 años de edad que recibieron 5 g de idarucizumab (véanse las secciones "Farmacocinética" y "Farmacodinamia"). En este momento se está llevando a cabo un estudio prospectivo, de diseño abierto, no aleatorizado, no comparativo (RE-VERSE AD) para investigar el tratamiento de pacientes adultos que están recibiendo tratamiento con dabigatrán etexilate y requieren de procedimientos o cirugía de emergencia que implican la posibilidad de un sangrado excesivo o que presentan un cuadro de sangrado relacionado con dabigatrán que no pudo ser controlado o que implica un riesgo de muerte y que, a criterio del médico tratante, requiere de tratamiento con un agente reversor específico sobre dabigatrán. El propósito de este estudio es investigar el efecto de 5 g de idarucizumab en la reversión del efecto anticoagulante de dabigatrán. La reversión se determinará sobre la base de una evaluación de laboratorio mediante pruebas de parámetros tales como tiempo parcial de tromboplastina activada (activated Partial Thromboplastin Time, aPTT), tiempo de coagulación con Ecarina (Ecarin Clotting Time, ECT) o tiempo de trombina diluida (diluted Thrombin Time, dTT) y otras pruebas de coagulación. Los resultados preliminares de los casos individuales indican resultados en los marcadores de coagulación similares a los observados en los estudios con sujetos sanos (véase la sección "Farmacodinamia"), y sugieren que idarucizumab revierte el efecto anticoagulante de dabigatrán en las poblaciones de pacientes definidas. Se identificaron casos de reversión parcial con la evaluación de laboratorio antes mencionada. Farmacodinamia. La farmacodinamia de idarucizumab tras la administración de dabigatrán etexilate se investigó en sujetos sanos de entre 45 y 64 años de edad que recibieron una dosis de 5 g como una infusión intravenosa. La mediana de la exposición máxima (pico) a dabigatrán en los sujetos sanos investigados, se ubicó dentro del rango de la administración en dos tomas diarias de 150 mg de dabigatrán etexilate. Efecto de idarucizumab sobre la exposición al dabigatrán y su actividad anticoagulante. Inmediatamente después de la administración de idarucizumab, las concentraciones plasmáticas de dabigatrán libre (no ligado) se redujeron más de un 99 %, lo que se tradujo en niveles ausentes de actividad anticoagulante. Las concentraciones plasmáticas correspondientes de dabigatrán ligado a idarucizumab reflejan la neutralización del dabigatrán presente en el plasma, así como también del dabigatrán redistribuido desde la periferia. Figura 1 – Niveles plasmáticos de dabigatrán no ligado en el grupo representativo de sujetos sanos (administración de idarucizumab o placebo en el momento correspondiente a las 0 h).



Dabigatrán prolonga el tiempo de coagulación de marcadores de coagulación como el tiempo de trombina diluida (dTT), el tiempo de trombina (TT), el tiempo parcial de trombina activada (aPTT) y el tiempo de coagulación con Ecarina (ECT), que brindan una estimación aproximada de la intensidad de la anticoagulación. Un valor dentro del rango normal tras la administración de idarucizumab indica que el paciente ya no está anticoagulado. Un valor superior al rango normal puede reflejar una acción residual del dabigatrán u otras afecciones clínicas, como ser presencia de otros fármacos o coagulopatía asociada a transfusión. Estas pruebas se utilizaron para evaluar el efecto anticoagulante de dabigatrán. Inmediatamente después de la infusión 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 período de observación, que fue de 24 horas como mínimo. Figura 2 – Reversión de la prolongación del tiempo de coagulación inducida por dabigatrán, determinada por dTT, en el grupo representativo de sujetos sanos (administración de idarucizumab o placebo en el momento correspondiente a las 0 h).

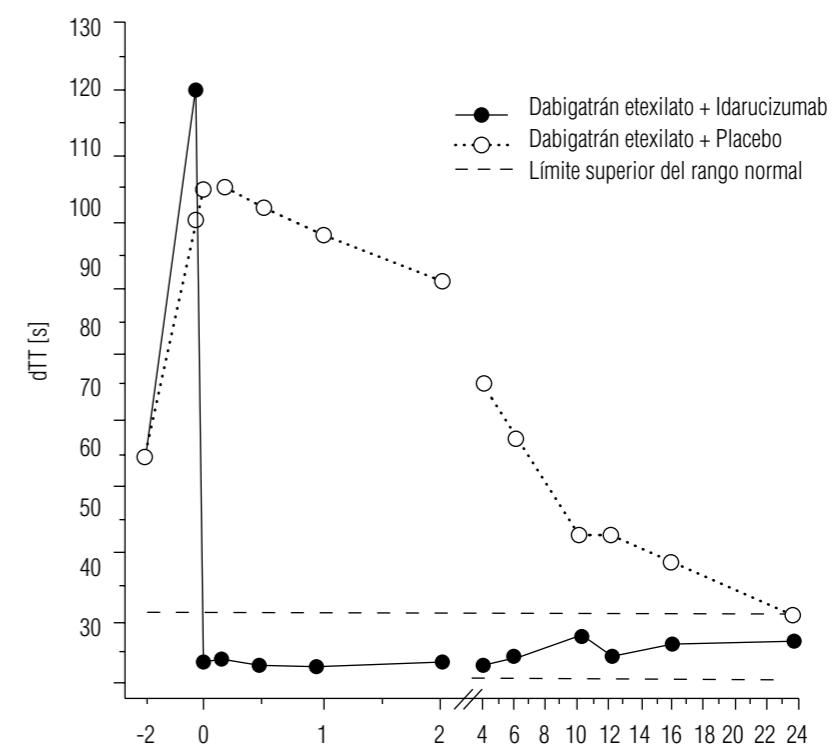
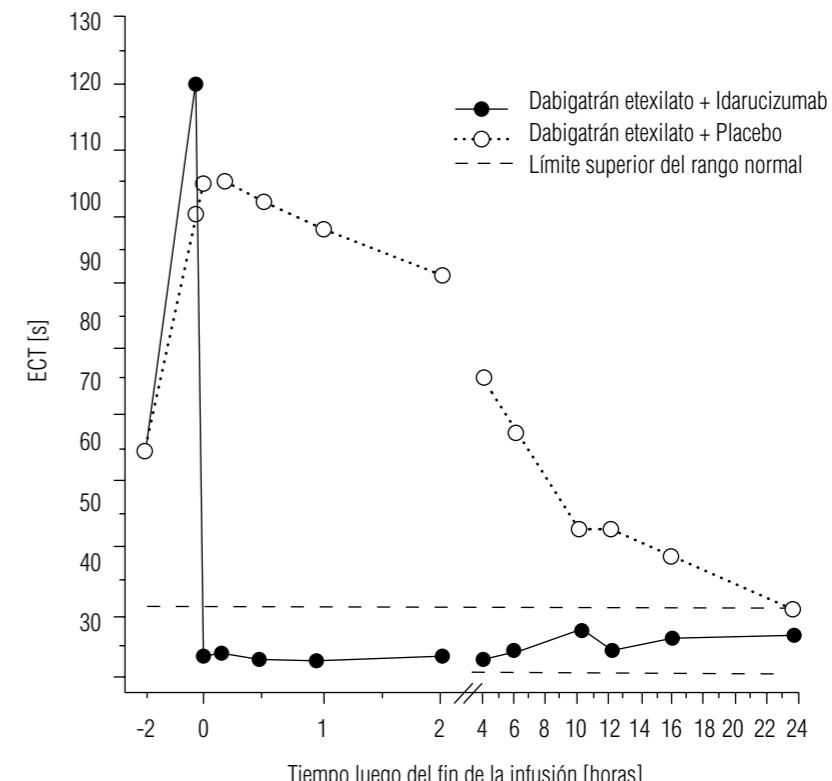


Figura 3 – Reversión de la prolongación del tiempo de coagulación inducida por dabigatrán, determinada por ECT, en el grupo representativo de sujetos sanos (administración de idarucizumab o placebo en el momento correspondiente a las 0 h).



Parámetros de generación de trombina. Dabigatran ejerce efectos pronunciados sobre los parámetros del potencial de trombina endógeno (endogenous thrombin potential, ETP). El tratamiento con idarucizumab normalizó tanto el cociente del tiempo de latencia de la trombina como el cociente del tiempo hasta la concentración máxima, que retornaron a los valores basales, según lo determinado entre las 0,5 y 12 horas después del final de la infusión de idarucizumab. Idarucizumab administrado solo no evidenció ningún efecto procoagulante, según lo determinado en función del ETP. Este sugiere que el idarucizumab no ejerce ningún efecto protrombótico. Readministración de dabigatran etexilate. A las 24 horas de finalizada la infusión de idarucizumab, la readministración de dabigatran etexilate presentó la actividad anticoagulante que es factible de esperar. Inmunogenicidad. Muestras de suero de 283 sujetos (224 tratados con idarucizumab) fueron analizadas para la detección de anticuerpos contra idarucizumab antes y después del tratamiento. Se detectaron anticuerpos preexistentes con reactividad cruzada al idarucizumab en aproximadamente el 13% (36/283) de los sujetos. No se observó ninguna repercusión en la farmacocinética ni en el efecto de reversión del idarucizumab, y tampoco reacciones de hipersensibilidad, en dichos sujetos. Se observó la presencia de anticuerpos contra idarucizumab en titulaciones bajas en el 4% (9/224) de los sujetos, lo que sugiere un bajo potencial inmunogénico de idarucizumab. En un subgrupo de 6 sujetos, idarucizumab se administró por segunda vez, dos meses después de la primera administración. No se detectaron anticuerpos contra idarucizumab en estos sujetos antes de la segunda administración. En uno de los sujetos, se detectaron anticuerpos contra idarucizumab luego de la segunda administración. Farmacodinamia preclínica. Se generó un modelo de traumatismo en cerdos, utilizando una lesión hepática inducida por golpe con un objeto contundente, tras la administración de dabigatran orientada al logro de concentraciones supraterapéuticas aproximadamente 10 veces más altas que los niveles plasmáticos humanos. Idarucizumab revirtió eficaz y rápidamente el sangrado con riesgo de muerte dentro de los 15 minutos posteriores a la inyección. Todos los cerdos sobrevivieron con dosis de idarucizumab de aproximadamente 2,5 y 5 g. Sin idarucizumab, la mortalidad en el grupo con anticoagulación fue del 100%. Las investigaciones preclínicas con idarucizumab no han indicado interacciones con: - Expansores de volumen. - Concentrados de factor de coagulación, tales como concentrados de complejo protrombíntico (prothrombin complex concentrates, PCC; p. ej., factor 3 y factor 4), PCC activados (activated PCCs, aPCC) y factor VIIa recombinante. - Otros anticoagulantes (p. ej., inhibidores de la trombina que no sean dabigatran, inhibidores del factor Xa, lo que incluye heparina de bajo peso molecular, antagonistas de la vitamina K, heparina). Por lo tanto, idarucizumab no revertirá los efectos de otros anticoagulantes. FARMACOCINÉTICA. La farmacocinética de idarucizumab se investigó en sujetos sanos de 45 a 64 años de edad que recibieron una dosis de 5 g en infusión intravenosa. Distribución. Idarucizumab evidenció una cinética de disposición bicompartimental. Tras la infusión intravenosa de una dosis de 5 g, la media geométrica del volumen de distribución en estado de equilibrio dinámico (volume at steady state, V<sub>ss</sub>) fue 8,9 L (coeficiente de variación geométrico, geometric coefficient of variation [gCV] 24,8%). En la fase terminal, el volumen de distribución (V<sub>t</sub>) fue 41,8 L (gCV 22,3%). Biotransformación. Se han descripto varias vías que podrían contribuir al metabolismo de los anticuerpos. Todas estas vías involucran la biodegradación del anticuerpo y su transformación en moléculas más pequeñas, es decir, aminoácidos o péptidos pequeños que luego se reabsorben y se incorporan al proceso general de síntesis de proteínas. Eliminación. Idarucizumab fue eliminado rápidamente, con una depuración total de 47,0 ml/min (gCV 18,4%), una vida media inicial de 47 minutos (gCV 11,4%) y una vida media terminal de 10,3 h (gCV 18,9%). Tras la administración intravenosa de 5 g de idarucizumab, el 32,1% (gCV 60,0%) de la dosis se recuperó dentro de un período de recolección de 6 horas, y menos del 1% se recuperó dentro de las 18 horas subsiguientes. Se cree que el resto de la dosis se elimina a través del catabolismo de las proteínas, principalmente por vía renal. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN. La dosis recomendada de Praxbind® es 5 g. Dos viales de 50 ml (2 x 2,5 g) conforman una dosis completa. La dosis completa de 5 g se administra por vía intravenosa, como dos infusiones consecutivas de 5 a 10 minutos de duración cada una, o como una inyección en bolo. Reanudación de la terapia antitrombótica. El tratamiento con Pradaxa® puede reiniciarse 24 horas después de la administración de Praxbind®, en tanto el paciente esté clínicamente estable y se haya logrado una hemostasia adecuada. Tras la administración de Praxbind®, puede iniciarse otra terapia antitrombótica (p. ej., heparina de bajo peso molecular) en cualquier momento, en tanto el paciente esté clínicamente estable y se haya logrado una hemostasia adecuada. La ausencia de una terapia antitrombótica expone al paciente al riesgo de trombosis de su afección o enfermedad de base. USO EN POBLACIONES ESPECIALES. Insuficiencia renal. No se requieren ajustes de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. La insuficiencia renal no repercute sobre el efecto de reversión de idarucizumab. En los estudios de Fase I, Praxbind® se ha investigado en sujetos con una clearance de creatinina entre 44 y 213 ml/min. No se han estudiado sujetos con una clearance de creatinina inferior a 44 ml/min en la Fase I. Dependiendo del grado de insuficiencia renal, se observó una reducción de la depuración total, en comparación con los sujetos sanos, que condujo a una mayor exposición al idarucizumab. Insuficiencia hepática. No es esperable que la insuficiencia hepática repercuta sobre la farmacocinética de idarucizumab. Praxbind® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Se sabe que los fragmentos del anticuerpo se eliminan principalmente por catabolismo proteolítico en el riñón. Pacientes geriátricos/sexo/raza. Sobre la base de lo determinado a partir de los análisis de farmacocinética poblacional, el sexo, la edad y la raza no tienen ninguna influencia clínicamente significativa sobre la farmacocinética de idarucizumab. Pacientes pediátricos. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Praxbind® en la población pediátrica. INSTRUCCIONES DE USO / MODO DE EMPLEO. Los productos para administración parenteral deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y cambios de color antes de su administración. Praxbind® no debe mezclarse con otros productos medicinales. Puede usarse una vía intravenosa preexistente para la administración de Praxbind®. La vía debe enjuagarse con solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) antes de la infusión y al final de la misma. No debe administrarse ninguna otra infusión en paralelo a través del mismo acceso intravenoso. Antes del uso, el vial cerrado puede conservarse a temperatura ambiente (25 °C) durante un lapso de hasta 48 horas, si se mantiene en su envase original para protegerlo de la luz, o bien durante un máximo de 6 horas si el producto está expuesto a la luz. Una vez que la solución se ha extraído del vial, la estabilidad química y física de idarucizumab durante el uso está asegurada para un lapso de 1 hora a temperatura ambiente. Praxbind® es un producto para uso único, y no contiene conservantes. No se han observado incompatibilidades entre Praxbind® y los sets para infusión de policloruro de vinilo, polietileno o poliuretano o las jeringas de polipropileno. TOXICOLOGÍA. Los datos preclínicos no revelaron ningún peligro especial para los seres humanos sobre la base de los estudios de toxicidad de dosis repetidas con una duración de hasta cuatro semanas en ratas y dos semanas en monos. Los estudios de farmacología de seguridad han demostrado la ausencia de efectos sobre el sistema respiratorio, el sistema nervioso central y el sistema cardiovascular. No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico y carcinogénico de idarucizumab. Sobre la base de su mecanismo de acción y las características de las proteínas, no se anticipan efectos carcinogénicos o genotóxicos. No se han llevado a cabo estudios para evaluar los potenciales efectos de idarucizumab sobre la reproducción. No se ha identificado ningún efecto relacionado con el tratamiento en los tejidos del aparato reproductor de ninguno de los sexos durante los estudios de toxicidad de dosis repetidas intravenosas de hasta cuatro semanas en ratas y dos semanas en monos. Además, no se observó unión de idarucizumab a los tejidos del aparato reproductor humano en un estudio de reactividad cruzada tisular. Por ende, los resultados preclínicos no sugieren un riesgo para la fertilidad ni para el desarrollo embriofetal. No se observó irritación local del vaso sanguíneo tras la administración endovenosa de idarucizumab. La formulación de idarucizumab no produjo hemólisis de la sangre total humana *in vitro*. CONTRAINDICACIONES: Ninguna. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES: Idarucizumab se une específicamente al dabigatran, y revierte su efecto anticoagulante. Carece de todo efecto de reversión sobre los demás anticoagulantes (véase la sección "Farmacodinamia"). El tratamiento con Praxbind® puede usarse en conjunción con medidas de soporte estándar, las cuales deben considerarse en función de lo que sea médicaamente apropiado. Hipersensibilidad. El riesgo del uso de Praxbind® en pacientes con hipersensibilidad (p. ej., reacción anafilactoide) conocida al idarucizumab o a cualquiera de sus excipientes debe sopesarse con precaución frente al potencial beneficio de un tratamiento de emergencia con este producto. En el caso de producirse una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, debe suspenderse de inmediato la administración de Praxbind® e iniciarse la terapia apropiada. Intolerancia hereditaria a la fructosa. La dosis recomendada de Praxbind® contiene 4 g de sorbitol entre sus excipientes. En los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, la administración parenteral de sorbitol se ha asociado con cuadros reportados de hipoglucemia, hipofosfatemia, acidosis metabólica, elevación del ácido úrico, insuficiencia hepática aguda con colapso de las funciones de excreción y síntesis, y muerte. Por lo tanto, en los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, el riesgo del tratamiento con Praxbind® debe sopesarse frente al potencial beneficio de un tratamiento de emergencia con este producto. INTERACCIONES: No se han llevado a cabo estudios formales de interacción entre Praxbind® y otros productos medicinales. Sobre la base de sus propiedades farmacocinéticas y la alta especificidad de

su unión al dabigatran, se considera improbable que se produzcan interacciones clínicamente relevantes con otros productos medicinales. Las investigaciones preclínicas no han indicado ninguna interacción con los expansores de volumen, los concentrados de factor de coagulación y otros anticoagulantes fuera del dabigatran (véase la sección "Farmacodinamia"). Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo. No existen datos sobre el uso de Praxbind® en mujeres embarazadas. No se han llevado a cabo estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo, dada la naturaleza del producto medicinal y el uso clínico previsto. Praxbind® puede usarse durante el embarazo en tanto el beneficio clínico previsto supere los riesgos potenciales. Lactancia. Se desconoce si Praxbind® se excreta en la leche humana. Fertilidad. No existen datos sobre el efecto de Praxbind® en la fertilidad. REACCIONES ADVERSAS: La seguridad de Praxbind® se ha evaluado en 224 sujetos sanos y en un número limitado de pacientes en un estudio de Fase III que actualmente se encuentra en curso, que tenían un sangrado no controlado o que requerían procedimientos o una cirugía de emergencia y estaban recibiendo tratamiento con Pradaxa®. No se han identificado reacciones adversas. SOBREDOSIFICACIÓN. No existe experiencia clínica en torno a la sobredosis de Praxbind®. La dosis más alta de Praxbind® estudiada en sujetos sanos fue 8 g. No se ha identificado ningún indicio de problemas de seguridad en dicho grupo. "Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648. CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO: Almacenar en heladera entre 2 °C y 8 °C. No congelar. Conservar en su envase original para proteger de la luz. PRESENTACIONES: Envases con dos viales de 50mg/ml. Fabricado por Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Birkendorfer Str. 65 (88397) Biberach, Alemania. Bajo licencia de Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania. "Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234". Importado por Boehringer Ingelheim S.A. Juana Azurduy 1534 C.A.B.A. Tel.: (011) 4704-8333. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.355. Dir. Téc.: Marcelo Ostrower. Farmacéutico y Bioquímico. Fecha de última revisión: 24 de Abril 2017. NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS.



*Cerrando el Círculo*

Septiembre 2017 - 51009724

**Boehringer Ingelheim**

ARGENTINA: Juana Azurduy 1534, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4704-8600. Para mayor información, consultar al Departamento Médico de Boehringer Ingelheim S.A. Web: [www.sudamerica.boehringer-ingelheim.com](http://www.sudamerica.boehringer-ingelheim.com). URUGUAY: Importado y distribuido por Boehringer Ingelheim S.A. Bv. Artigas 417, 7º piso, Montevideo. Tel.: 2711-9834. Dir. Téc.: Q.F. A. Guerra, Aut. por el M.S.P. N° 42.226, Aut. M.S.P. N° 384, 690 y 458, Ley 15.443. Venta bajo receta profesional. PARAGUAY: Importado por: Lab. Bagó del Paraguay S.A. Av. España 1525, Reg. Q.F. Carolina Delgado. R.P. N° 4599. Distribuido por: Intercom Farmacéutica S.A. Tte. Rómulo Ríos, Depósito N° 6. Tel.: 021-614-661. Venta aut. por la D.N.V.S. del M.S.P. y B.S. Reg. Sanitario N° 16272-01-EF. Venta bajo receta.