



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-6622-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 2 de Julio de 2018

Referencia: 1-0047-1110-000305-18-8

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-305-18-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. solicita la autorización de nuevos rótulos y prospecto para la especialidad medicinal denominada PRAXBIND / IDARUCIZUMAB, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, autorizada por el certificado N° 58.355.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgados en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición N° 6077/97.

Que de fojas 158 a 160 obra el Informe Técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. - Autorizanse a la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. los nuevos rótulos y prospecto

presentados para la especialidad medicinal denominada PRAXBIND / IDARUCIZUMAB, forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, autorizada por el certificado N° 58.355.

ARTÍCULO 2º.- Acéptase el texto de rótulos que consta en el Anexo IF-2018-25790114-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- Acéptase el texto de prospecto que consta en el Anexo IF-2018-25789886-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición y Anexos; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-1110-000305-18-8

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.07.02 09:38:00 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUI7
30715117564
Date: 2018.07.02 09:38:03 -0300

Proyecto de Rótulo
Envase secundario
Estuche

ORIGINAL

Boehringer
Ingelheim

000044

Praxbind®
Idarucizumab

2,5 g/50 ml
Solución inyectable
BI Logo

2 viales de 50 ml
VENTA BAJO RECETA
USO INSTITUCIONAL EXCLUSIVO

INDUSTRIA ALEMANA

COMPOSICIÓN:
Cada vial de 50 ml contiene:
2,5 g de Idarucizumab

Excipientes:
Ácido acético glacial, Polisorbato, Acetato de sodio trihidratado, Sorbitol, Agua para inyectables, c.s.p. 50 ml

Indicaciones, posología, contraindicaciones, advertencias e información adicional: ver prospecto adjunto.

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Conservar en heladera entre 2 °C y 8 °C
No congelar.
Mantener en su envase original para proteger de la luz.

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.

En Argentina:

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

En Paraguay:

Importado por Lab. Bagó del Paraguay S.A. - Av. España 1525 - Reg. Q.F. Carolina Delgado. R.P. N° 4599.

Vía de administración: intravenosa

L:
FF:
FV:

IF-2018-25790114-APN-DECDIR#ANMAT

Proyecto de Rótulo
Envase primario
Etiqueta

ORIGINAL



000047

Praxbind®
Idarucizumab

2,5 g/50 ml
Solución inyectable
BI Logo

VENTA BAJO RECETA
USO INSTITUCIONAL EXCLUSIVO

Composición:
Cada vial de 50 ml contiene:
2,5 g de Idarucizumab

Excipientes:
Ácido acético glacial, Polisorbato, Acetato de sodio trihidratado, Sorbitol, Agua para inyectables, c.s.p. 50 ml

Almacenar en heladera entre 2 °C y 8 °C
No congelar.
Conservar en su envase original para proteger de la luz.

Fabricado por Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,
Industria Alemana
Bajo licencia de Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Vía de administración: intravenosa

L:
FF:
FV:

IF-2018-25790114-APN-DECBR#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-25790114-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 30 de Mayo de 2018

Referencia: Rotulos PRAXBIND

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.30 16:47:58 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I

Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.30 16:47:59 -03'00'

ORIGINAL



Boehringer
Ingelheim

000050

Praxbind®

IDARUCIZUMAB

Solución inyectable

VENTA BAJO RECETA
USO INSTITUCIONAL EXCLUSIVO

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 inyectables c.s.p. 50 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidotismo. Reversión rápida de los efectos anticoagulantes de dabigatrán.

CODIGO ATC: V03AB37

INDICACIÓN

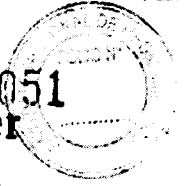
PRAXBIND es un agente reversor específico de dabigatrán, cuyo uso está indicado en pacientes tratados con Pradaxa (dabigatrán etexilato) cuando se requiere una reversión rápida de los efectos anticoagulantes de dabigatrán:

- 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.

IF-2018-25789886-APN-DEC-2018-MAT
Ignacio Nicolás Bonini
Boehringer Ingelheim S.A.
Farmacéutico M.N. 16 551
Co-Director Técnico Apoderado



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 etexilato. 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”).

Se llevó a cabo un estudio prospectivo, de diseño abierto, no aleatorizado, no comparativo (RE-VERSE AD) para investigar el tratamiento de pacientes adultos que presentan un sangrado no controlado o con riesgo de muerte relacionado con el dabigatrán (Grupo A) o que necesitan una cirugía o procedimiento de urgencia (Grupo B). La variable primaria medida es la reversión porcentual máxima del efecto anticoagulante del dabigatrán en las 4 horas posteriores a la administración de idarucizumab, tomando como parámetros el tiempo de trombina diluida (TTd) o el tiempo de coagulación con ecarina (TCE) medidos en el laboratorio central. Una variable secundaria clave también analizada es la restauración de la hemostasia.

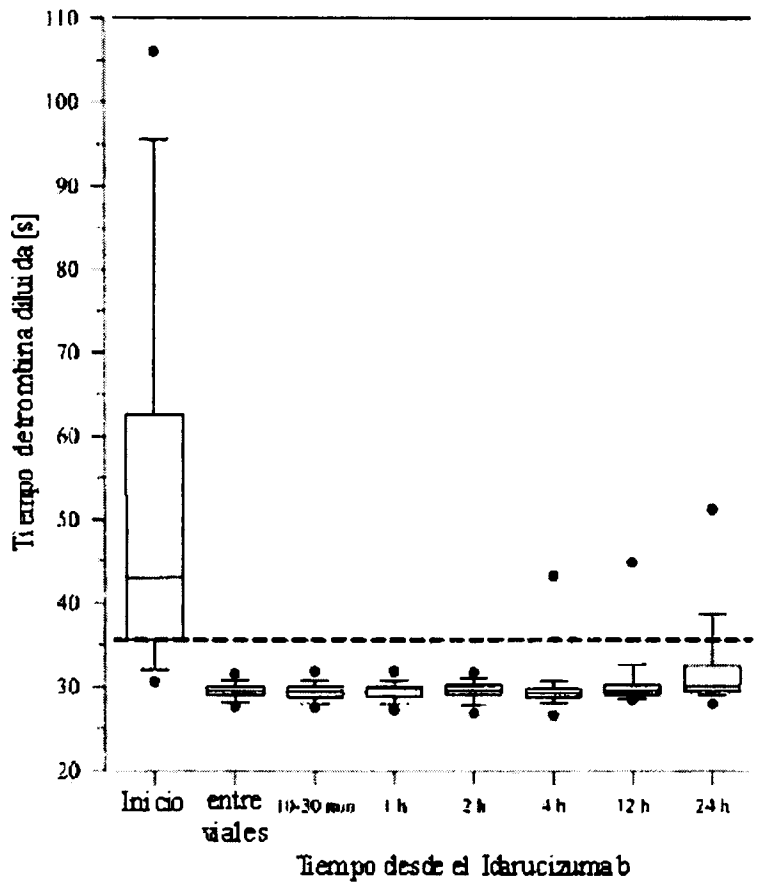
En el estudio RE-VERSE AD se incluyeron datos de 503 pacientes: 301 pacientes presentaron una hemorragia grave (Grupo A) y 202 pacientes requirieron un procedimiento/cirugía de urgencia (Grupo B). Aproximadamente la mitad de los pacientes de cada grupo eran varones. La mediana de la edad fue 78 años y la mediana de la depuración de creatinina fue 52,6 ml/min. El 61,5% de los pacientes del grupo A y el 62,4% de los pacientes del grupo B estaban tratados con dabigatrán 110 mg dos veces por día.

La reversión solo pudo evaluarse en aquellos pacientes que presentaron tiempos de coagulación prolongada antes del tratamiento con idarucizumab. La mayoría de los pacientes, tanto en el Grupo A como el B, logró una reversión total del efecto anticoagulante del dabigatrán (TTd: 98,7%; TCE: 82,2%; aPTT: 92,5% de los pacientes evaluables, respectivamente) en las primeras 4 horas posteriores a la administración de 5 g idarucizumab. La reversión se hizo evidente inmediatamente después de la administración.

Figura 1 - Reversión de la anticoagulación inducida por el dabigatrán en términos del tiempo de trombina diluida (TTd) en pacientes del estudio RE-VERSE AD (N=487).



Boehringer
Ingelheim



— Datos individuales con mediana y percentiles 25 y 75 T Percentiles 10 y 90
--- Limite normal superior • Percentiles 5 y 95

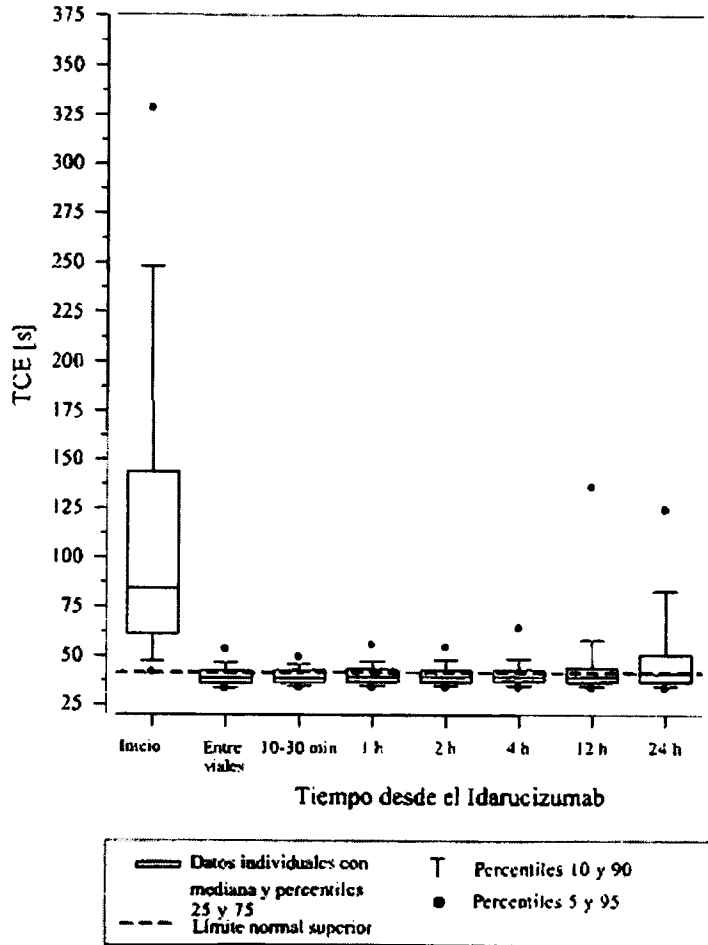
19/2018/2976986/11 APN/DECRR#ANMAT
Boehringer Ingelheim S.A. Pág 3 de 17
Farmacéutico M.N. 16.551
Co-Director Técnico/Apoderado



Boehringer
Ingelheim



Figura 2 - Reversión de la anticoagulación inducida por el dabigatrán en términos del tiempo de coagulación con ecarina (TCE) en pacientes del estudio RE-VERSE AD (N=487)



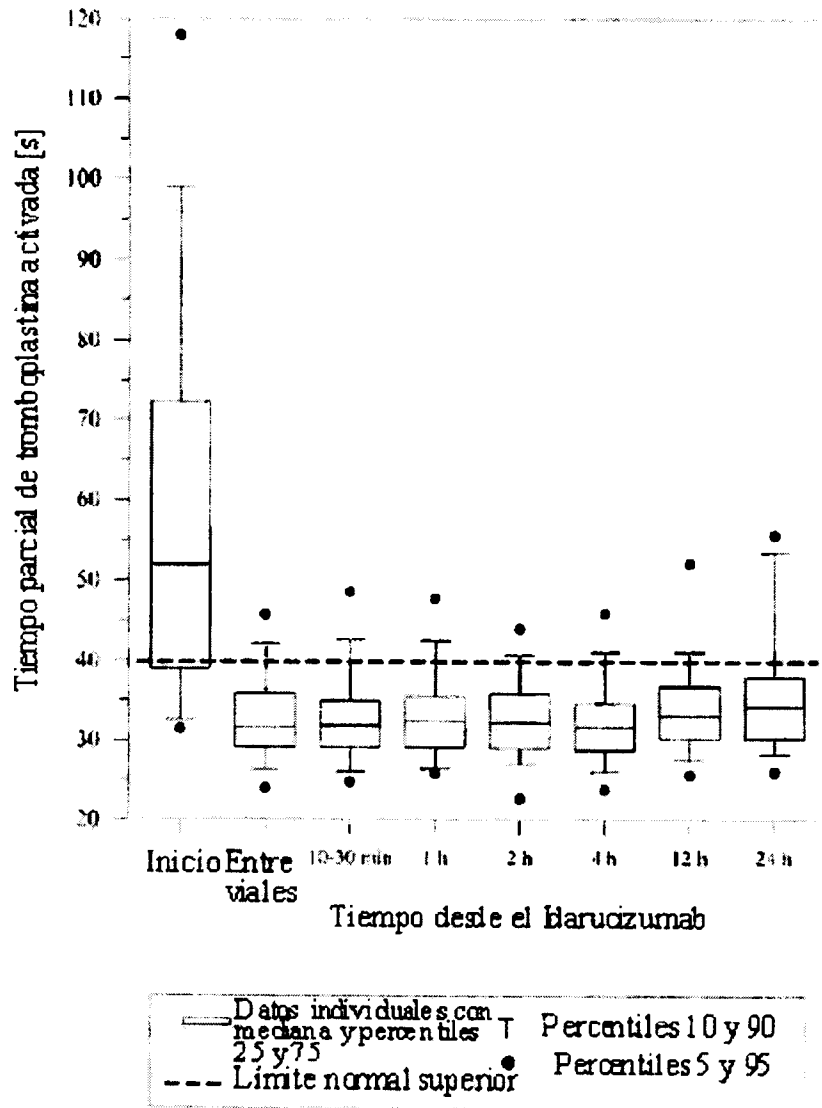
Ignacio Nicolás Spotti
Boehringer Ingelheim APN-DECBR-ANMAT
Farmacéutico M.N. 16.551
Co-Director Técnico Apoderado



Boehringer
Ingelheim

000054

Figura 3 - Reversión de la anticoagulación inducida por el dabigatrán en términos del tiempo de la tromboplastina activada (aPTT) en pacientes del estudio RE-VERSE AD (N=486).

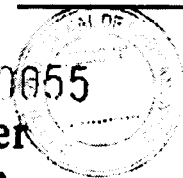


Ignacio Nicolás Rodríguez
Boehringer Ingelheim S.A.
Farmacéutico M.N. 16.551
Co-Director Técnico/Apoderado



Boehringer
Ingelheim

000055



La hemostasia se restauró en el 80,3% de los pacientes evaluables que habían sufrido hemorragias graves; y en el 93,4% de los pacientes que necesitaron procedimientos de urgencia se observó una hemostasia normal.

Del total de pacientes (503) murieron 101; cada una de estas muertes podría atribuirse tanto a una complicación del evento índice o a las comorbilidades asociadas. Se consignaron eventos trombóticos en 34 pacientes, (23 de los 34 pacientes no estaban bajo tratamiento antitrombótico cuando ocurrió el evento); en cada caso, el evento se podría atribuir a la condición médica subyacente. Se consignaron síntomas leves de una posible hipersensibilidad (pirexia, broncoespasmo, hiperventilación, exantema o prurito). No se pudo establecer ninguna relación causal con el idarucizumab.


Farmacodinamia

La farmacodinamia de idarucizumab tras la administración de dabigatrán etexilato 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 etexilato.

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.

La mayoría de los pacientes presentaron una reversión sostenida de hasta 12 horas ($\geq 90\%$) de las concentraciones plasmáticas del dabigatrán. En un subgrupo de pacientes, se observó una reaparición de los niveles plasmáticos de dabigatrán libre y una prolongación concomitante de los tiempos de coagulación, quizás debida a la redistribución del dabigatrán procedente de la periferia. Esto ocurrió entre 1 y 24 horas tras la administración de idarucizumab, y sobre todo en los momentos de medición más allá de las 12 horas.


Ignacio 2018-12-25 15:59:06-APN-DECBR#ANMAT
Boehringer Ingelheim S.A.
Farmacéutico M.N. 15.551
Co-Director Técnico Apoderado

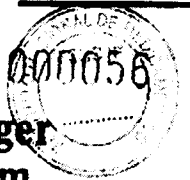
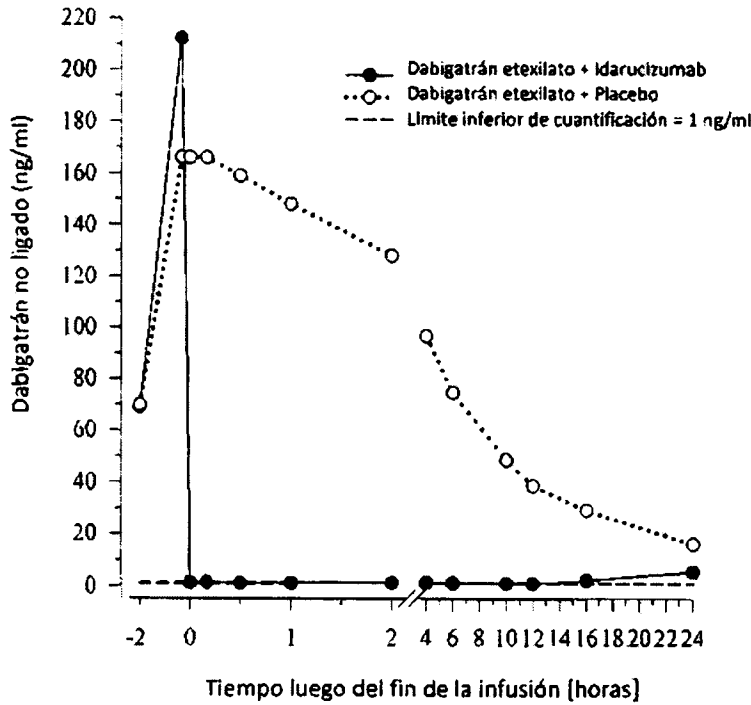


Figura 4 – Niveles plasmáticos de dabigatrán no ligado en el grupo representativo de sujetos sanos (administración de idarucizumab o placebo en el momento correspondiente a las 0 h)



Dabigatrán prolonga los tiempos de coagulación, medidos por pruebas 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 (TCE), las cuales 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 por ejemplo, presencia de otros fármacos o coagulopatía asociada a la 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 de los tiempos de coagulación inducida por dabigatrán, que se mantuvo durante todo el período de observación, que fue de 24 horas como mínimo.



Boehringer
Ingelheim

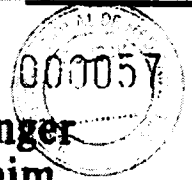


Figura 5 – Reversión de la anticoagulación inducida por dabigatrán, determinada por dTT, en el grupo representativo de sujetos sanos (administración de idarucizumab o placebo en el momento correspondiente a las 0 h)

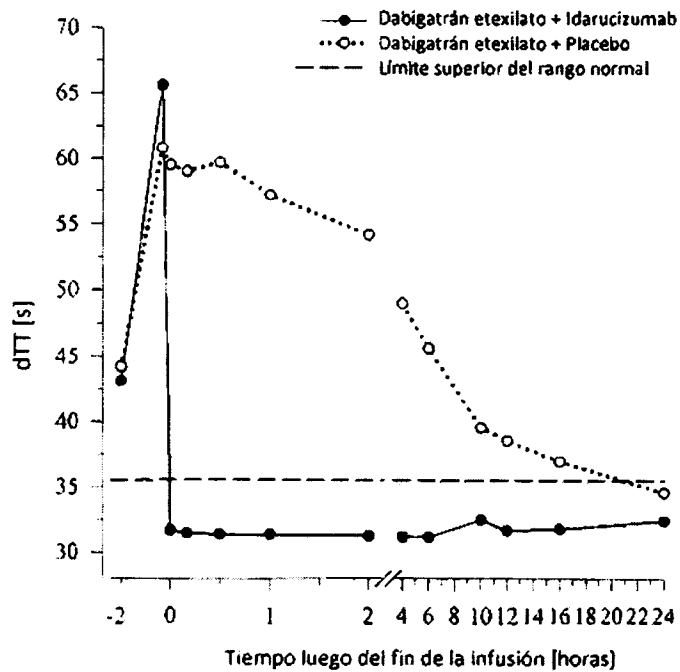
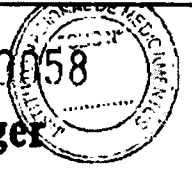


Figura 6 – Reversión de la prolongación del tiempo de coagulación inducida por dabigatrán, determinada por ECT, en el grupo representativo de sujetos sanos (administración de idarucizumab o placebo en el momento correspondiente a las 0 h)

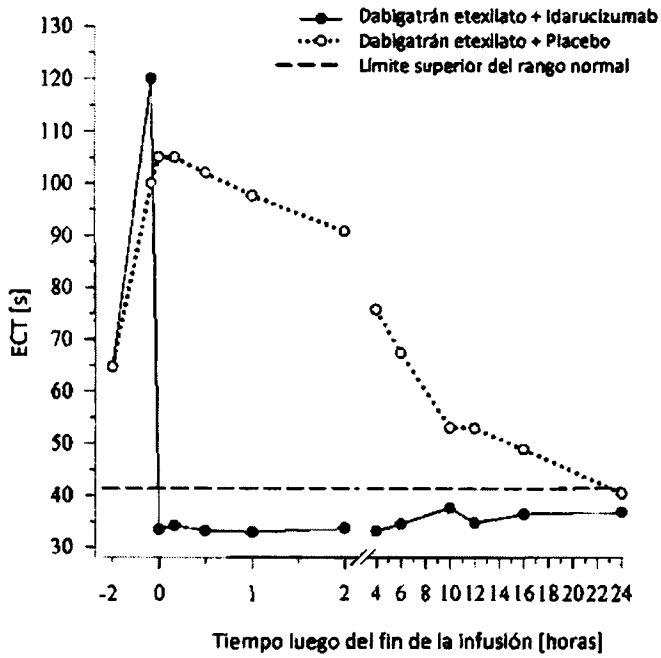
Ignacio Nicolini 80411
Boehringer Ingelheim S.A.
Farmaceutica M.N. 16.551
C.O. Director Técnico/Apoderado

IF-2018-25729836-APN-DECBR#ANMAT
Pag 8 de 17

000058



**Boehringer
Ingelheim**





Boehringer
Ingelheim

000059

Parámetros de generación de trombina

Dabigatrán 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 dabigatrán etexilato

A las 24 horas de finalizada la infusión de idarucizumab, la readministración de dabigatrán etexilato presentó la actividad anticoagulante que es factible de esperar.

Inmunogenicidad

Muestras de suero de 283 sujetos en estudios de Fase I (224 voluntarios tratados con idarucizumab) y 501 pacientes 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 de Fase I y el 3,8% (19/501) de los pacientes. No se observó ninguna repercusión en la farmacocinética ni en el efecto de reversión del idarucizumab, y tampoco reacciones de hipersensibilidad.

Se observó la presencia de anticuerpos asociados con el tratamiento y potencialmente persistentes contra idarucizumab en titulaciones bajas en el 4 % (10/224) de los sujetos de Fase I y el 1,6% (8/501) de los pacientes, lo que sugiere un bajo potencial inmunogénico de idarucizumab. En un subgrupo de 6 sujetos de Fase I, 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 asociados con el tratamiento luego de la segunda administración. A nueve pacientes se les readministró idarucizumab. Todos ellos recibieron una segunda dosis de idarucizumab dentro de los 6 días posteriores a la primera. Ninguno de los pacientes a los que se readministró idarucizumab dio positivo en los análisis para la detección de anticuerpos contra idarucizumab.

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 dabigatrán orientada al logro de concentraciones supratrapéuticas 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 protrombínico (*prothrombin complex concentrates*, PCC; p. ej., de 3 factores y 4 factores), PCC activados (*activated PCCs*, aPCC) y factor VIIa recombinante.
- Otros anticoagulantes (p. ej., inhibidores de la trombina distintos de dabigatrán, inhibidores del factor Xa, incluyendo las heparinas 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 multifásica y con distribución extravascular limitada. 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_{ss}) fue 8,9 L (coeficiente de variación geométrica, *geometric coefficient of variation* [gCV] 24,8 %). En la fase terminal, el volumen de distribución (V_z) fue 41,8 L (gCV 22,3 %).

Biotransformación

Se han descrito 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.

Tras el tratamiento con idarucizumab, se observó proteinuria. La proteinuria transitoria es una reacción fisiológica a la sobrecarga de proteínas tras la aplicación de 5 g de idarucizumab intravenoso como un bolo o infusión rápida. La proteinuria transitoria en general alcanzó su máximo unas 4 h después de la administración de idarucizumab; los valores normales se recuperaron entre 12 y 24 horas después. En casos aislados, la proteinuria transitoria persistió más de 24 horas.



Boehringer
Ingelheim



POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de Praxbind® es 5 g.(2 x 2,5 g/50 ml).

Praxbind® (2 x 2,5 g/50 ml) se administra por vía intravenosa, como dos infusiones consecutivas de 5 a 10 minutos de duración cada una, o como una inyección en bolo.

En un número limitado de pacientes, se observó un rebote en las concentraciones plasmáticas de dabigatrán libre y una prolongación concomitante de las pruebas de coagulación hasta 24 horas después de administrar idarucizumab (ver la sección Propiedades farmacológicas).

En este sentido, la administración de una segunda dosis de 5 mg de Praxbind® se podría considerar en las siguientes situaciones:

- recurrencia de una hemorragia clínicamente relevantes asociada a tiempos de coagulación prolongados, o
- necesidad de una segunda cirugía o procedimiento urgente en pacientes que, además, tengan tiempos de coagulación prolongados.

Los parámetros de coagulación relevantes son el tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT), el tiempo de trombina diluida (TTd) y el tiempo de coagulación con ecarina (TCE) (ver la sección Propiedades farmacológicas).

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 repercutió sobre el efecto de reversión de idarucizumab.

En los estudios de Fase I, PRAXBIND se ha investigado en sujetos con un 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.



Boehringer
Ingelheim

000062

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.

Según datos farmacocinéticos de 347 pacientes con diferentes grados de funcionamiento renal (mediana de la depuración de creatinina 21-99 ml/min), se estima que la exposición media al idarucizumab (ABC_{0-24h}) aumenta 38% en pacientes con alteración leve de la función renal (depuración de creatinina: 50-<80 ml/min), 90% en pacientes con alteración moderada (depuración de la creatinina: 30-<50 ml/min) y 146% en pacientes con alteración grave (depuración de la creatinina: 0-<30 ml/min). Dado que dabigatrán también se excreta principalmente por vía renal, con el empeoramiento de la función renal también se observa un aumento en la exposición a dabigatrán.

En base a esta información y al grado de reversión del efecto anticoagulante de dabigatrán observado en los pacientes, la alteración renal no influye en el efecto reversor del idarucizumab.

Insuficiencia hepática

No se ha observado que la insuficiencia hepática, evaluada en función del daño hepático determinado por resultados elevados en las pruebas de función hepática, repercute sobre la farmacocinética de idarucizumab. No se requieren ajustes de la dosis en los pacientes con daño hepático.

Idarucizumab se ha estudiado en 58 pacientes con diferentes grados de insuficiencia hepática. En comparación con 272 pacientes sin insuficiencia hepática, la mediana del AUC de idarucizumab se alteró en un -6%, un 37% y un 10% en pacientes con elevaciones de AST/ALT de 1 a <2x ULN (N=34), 2 a <3x ULN (N=3) y >3x ULN (N=21), respectivamente. Según datos farmacocinéticos de 12 pacientes con enfermedad hepática, el AUC de idarucizumab se incrementó en un 10% en comparación con pacientes sin enfermedad hepática.

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

Ignacio Nicolás Spotti
Boehringer Ingelheim S.A.
Farmacéutico M.N. 16.551
Co-Director Técnico/Apostrado

TE 2018-2578986-ABN-DECBR#ANMAT
Pag 13 de 17



Boehringer
Ingelheim

000063

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 (30 °C) durante un lapso de hasta 48 horas, si se mantiene en su envase original para protegerlo de 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. La solución no debe estar expuesta a la luz durante más de 6 horas.

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:

Ignacio 20180165/85886-APN-DECBR#ANMAT
Boehringer Ingelheim S.A. Pág 14 de 17
Farmacéutico M.N. 16.551
Co-Director Técnico/Apoderado

Idarucizumab se une específicamente al dabigatrán, y revierte su efecto anticoagulante. Carece de todo efecto de reversión sobre los demás anticoagulantes (véase la sección “Farmacodinamia”).

El tratamiento con PRAXBIND junto a las medidas de soporte estándar, las cuales deben considerarse en función de lo que sea médicamente 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 la 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.

Eventos tromboembólicos

Los pacientes tratados con dabigatrán padecen enfermedades que los predisponen a padecer eventos tromboembólicos. Al revertir los efectos del dabigatrán, los pacientes vuelven a quedar expuestos al riesgo de trombosis propio de la enfermedad subyacente. Para reducir este riesgo, hay que considerar la posibilidad de reanudar el tratamiento anticoagulante lo más pronto posible, siempre que sea aconsejable desde un punto de vista médico (ver la sección Posología y forma de administración).

Sodio

Este producto medicinal contiene 2,2 mmol (o 50 mg) de sodio por dosis. Esto debe ser tomado en consideración en los pacientes que tienen una dieta con restricción de sodio.

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 dabigatrán, se considera improbable que se produzcan interacciones clínicamente relevantes con otros productos medicinales.



000065
Boehringer
Ingelheim

Las investigaciones preclínicas no han evidenciado ninguna interacción con los expansores de volumen, los concentrados de factor de coagulación y otros anticoagulantes fuera del dabigatrán (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 Idarucizumab se excreta en la leche humana.

Fertilidad

No existen datos sobre el efecto de PRAXBIND en la fertilidad.

REACCIONES ADVERSAS:

En un estudio de Fase III, se ha evaluado la seguridad de Praxbind™ en 503 pacientes que se presentaron con un sangrado no controlado o que requerían un procedimiento o cirugía de emergencia y estaban recibiendo tratamiento con Pradaxa, así como en 224 voluntarios en estudios de Fase I.

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.

En Argentina "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."

En Paraguay En caso de sobredosis acudir al hospital más cercano o comunicarse con el Hospital de Emergencias Médicas – Centro Nacional de Toxicología – Tel. 220-418 – Gral. Santos y Teodoro Mongelos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Almacenar en heladera entre 2 °C y 8 °C

No congelar.

Conservar en su envase original para proteger de la luz.



PRESENTACION

Envases con dos viales de 2,5g/50ml .

Fabricado por Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,
Birkendorfer Str. 65 (88397) Biberach, Alemania.
Industria Alemana.

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"*

Argentina:

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.

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.

Fecha de última revisión:

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-25789886-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 30 de Mayo de 2018

Referencia: Prospecto PRAXBIND

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by GESTIÓN DOCUMENTAL ELECTRÓNICA - GDE
DN: cn=GESTIÓN DOCUMENTAL ELECTRÓNICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACIÓN,
ou=SECRETARÍA DE MODERNIZACIÓN ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.30 16:47:16 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I

Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTIÓN DOCUMENTAL ELECTRÓNICA -
GDE
DN: cn=GESTIÓN DOCUMENTAL ELECTRÓNICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACIÓN, ou=SECRETARÍA DE
MODERNIZACIÓN ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.30 16:47:24 -03'00'