

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**PrPRAXBIND®**

Idarucizumab

Solution pour perfusion

ou pour bolus, 5 g/dose

Norme reconnue

Antidote de Pradaxa®

Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée  
5180 South Service Road  
Burlington (Ontario)  
L7L 5H4

Date d'approbation :  
18 avril 2019

N° de contrôle de la  
présentation : 224109

*Pradaxa® et Praxbind® sont des marques déposées de Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, utilisées sous licence.*

BICL #0296-03

## Table des matières

|   |           |
|---|-----------|
| <b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b> | <b>3</b>  |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....                           | 3         |
| DESCRIPTION.....  | 3         |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....                                      | 3         |
| CONTRE-INDICATIONS .....  | 4         |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....                                     | 4         |
| MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES .....                                       | 6         |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....                                      | 12        |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....  | 12        |
| SURDOSAGE.....  | 13        |
| MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....                           | 14        |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....  | 18        |
| INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....                        | 18        |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....               | 19        |
| <br>  |           |
| <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>                    | <b>20</b> |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....                                    | 20        |
| ESSAIS CLINIQUES .....  | 21        |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....   | 27        |
| TOXICOLOGIE .....   | 27        |
| <br>  |           |
| <b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>          | <b>28</b> |

# PRAXBIND®

Idarucizumab  
Solution pour injection

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration                    | Forme posologique et teneurs                        | Ingrédients non médicinaux d'importance clinique   |
|--|---|--|
| Intraveineuse : en perfusion ou en bolus | Solution stérile<br>2,5 g par fiole<br>5 g par dose | Acide acétique glacial, polysorbate 20, acétate de sodium trihydraté, sorbitol, eau pour injection<br><br><i>Pour la liste complète, voir <a href="#">FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</a>.</i> |

### DESCRIPTION

PRAXBIND est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé qui se lie au dabigatran, inhibant ainsi l'activité anticoagulante de ce dernier. L'idarucizumab se lie au dabigatran avec une très forte affinité, environ 300 fois plus puissante que l'affinité de liaison du dabigatran pour la thrombine. L'antidote, l'idarucizumab, se lie de façon puissante et spécifique au dabigatran et à ses métabolites et neutralise son effet anticoagulant.

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

PRAXBIND (idarucizumab), un antidote spécifique du dabigatran, est indiqué chez les patients adultes traités par PRADAXA® lorsqu'une neutralisation spécifique rapide de l'effet anticoagulant du dabigatran est nécessaire :

- en cas de chirurgie ou d'intervention d'urgence;
- en présence d'hémorragie non maîtrisée ou menaçant le pronostic vital.

#### Personnes âgées (>65 ans) :

Aucune différence globale en termes d'efficacité et d'innocuité n'a été signalée entre les patients âgés (65 ans et plus) et les patients plus jeunes (moins de 65 ans) (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées](#) et [ESSAIS CLINIQUES](#)).

#### Enfants (<18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de PRAXBIND n'ont pas été établies chez les enfants.

## CONTRE-INDICATIONS

- Patients ayant une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation ou composant du contenant. Pour une liste complète, consulter la section [FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) de la monographie.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

PRAXBIND se lie spécifiquement au dabigatran (PRADAXA®) et neutralise son effet anticoagulant. Il ne neutralisera pas l'effet des autres anticoagulants (voir [Pharmacodynamie](#)).

### Manifestations thrombo-emboliques

La neutralisation de l'effet du dabigatran expose les patients au risque thrombotique associé à leur maladie sous-jacente. Afin de réduire ce risque, il faut envisager de reprendre le traitement anticoagulant dès que cela est approprié sur le plan médical (voir [MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES](#) et [ESSAIS CLINIQUES](#)).

### Réactions anaphylactiques et hypersensibilité

Des réactions anaphylactiques (y compris un choc anaphylactique) ont été observées chez des patients ayant reçu PRAXBIND dans le cadre d'un essai clinique. Il n'a pas été possible d'exclure un lien causal.

Des manifestations indésirables possibles d'hypersensibilité, notamment un bronchospasme, une éruption cutanée, une pyrexie, un prurit et une hyperventilation ont été signalées dans le cadre des essais cliniques menés avec PRAXBIND.

Il est nécessaire de peser soigneusement le risque associé à toute hypersensibilité connue (p. ex., réaction anaphylactoïde) à PRAXBIND (idarucizumab) ou à n'importe lequel de ses excipients par rapport aux bienfaits escomptés d'un tel traitement d'urgence.

En cas de réaction anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave, il faut cesser immédiatement l'administration de PRAXBIND et instaurer le traitement approprié.

### Nouvelle élévation des paramètres de coagulation

Chez un nombre limité de patients participant au programme d'essais cliniques, une élévation des paramètres de coagulation (temps de thrombine diluée (TTd), temps de coagulation sous écarine (TCE) ou temps de thromboplastine partielle activée (TTPa) a été observée entre 12 et 24 heures après l'administration de 5 g d'idarucizumab (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

En cas de réapparition d'un saignement pertinent sur le plan clinique et d'une élévation des paramètres de coagulation suivant l'administration de 5 g de PRAXBIND, on peut envisager l'administration d'une dose additionnelle de 5 g de PRAXBIND. De même, les patients qui nécessitent une deuxième chirurgie/intervention d'urgence et qui présentent une élévation des paramètres de coagulation peuvent recevoir une dose additionnelle de 5 g de PRAXBIND.

L'innocuité et l'efficacité d'un traitement répété par PRAXBIND n'ont pas été établies (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### **Risques de manifestations indésirables graves chez des patients présentant une intolérance héréditaire au fructose attribuable à l'excipient sorbitol**

Des manifestations indésirables graves, incluant des réactions mortelles, ont été signalées chez des patients présentant une intolérance héréditaire au fructose et qui avaient reçu du sorbitol par administration parentérale. Ces réactions comprenaient, entre autres, une hypoglycémie, une hypophosphatémie, une acidose métabolique, une augmentation du taux d'acide urique, une atteinte hépatique aiguë accompagnée d'une détérioration des fonctions d'excrétion et de synthèse et le décès. Par conséquent, il est nécessaire de peser le risque associé au traitement par PRAXBIND par rapport au bienfait escompté d'un tel traitement d'urgence chez les patients qui présentent une intolérance héréditaire au fructose. Si PRAXBIND est administré à ces patients, des soins médicaux intensifiés s'avèrent nécessaires pendant l'exposition à PRAXBIND et dans les 24 heures suivant celle-ci.

La dose recommandée de PRAXBIND contient 4 g de sorbitol comme excipient. Lorsque PRAXBIND est prescrit à des patients présentant une intolérance héréditaire au fructose, il faut prendre en considération la charge métabolique quotidienne combinée de sorbitol et de fructose de toutes sources, y compris PRAXBIND et d'autres médicaments contenant du sorbitol. La quantité minimale de sorbitol pouvant causer des manifestations indésirables graves chez ces patients n'est pas connue.

### ***Populations particulières***

#### **Femmes enceintes :**

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de PRAXBIND chez les femmes enceintes. Aucune étude portant sur la toxicité liée à la reproduction ou au développement n'a été menée. PRAXBIND ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits cliniques l'emportent sur les risques possibles.

#### **Femmes qui allaitent :**

On ignore si PRAXBIND est excrété dans le lait maternel. Il n'existe aucune donnée sur les effets de PRAXBIND chez le nourrisson ou sur la production de lait. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il faut user de prudence lorsque PRAXBIND est administré à une femme qui allaite.

#### **Enfants (<18 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité de PRAXBIND n'ont pas été établies chez les enfants.

**Personnes âgées (>65 ans) :**

La majorité des patients (454/503) traités par PRAXBIND dans le cadre d'un essai en série de cas étaient âgés de 65 ans et plus. Aucune différence globale en termes d'efficacité et d'innocuité n'a été signalée entre les patients âgés (65 ans et plus) et les patients plus jeunes (moins de 65 ans) (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)).

**Atteinte hépatique :**

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une atteinte hépatique (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [Atteinte hépatique](#)).

**Atteinte rénale :**

Aucun ajustement posologique n'est requis chez des sujets présentant une atteinte rénale. L'atteinte rénale n'affecte pas l'effet neutralisant de l'idarucizumab (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [Atteinte rénale](#) et [ESSAIS CLINIQUES](#)).

**MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES****Aperçu des manifestations indésirables du médicament**

L'innocuité de l'idarucizumab (PRAXBIND) a été évaluée dans le cadre de trois études à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo menées auprès de 283 sujets en bonne santé (224 traités par l'idarucizumab). Au cours de la période de traitement dans ces études, la fréquence globale de manifestations indésirables était comparable entre les sujets traités par l'idarucizumab (55/224, 25 %) et ceux dans le groupe placebo (26/105, 25 %). Aucune manifestation indésirable grave n'a été signalée sous traitement dans le cadre de ces essais.

Dans le cadre de l'étude en série de cas en mode ouvert à un seul groupe de traitement (REVERSE AD<sup>MC</sup> (*RE-VERSal Effects of idarucizumab on Active Dabigatran*)), 503 patients traités par le dabigatran ont reçu l'idarucizumab, soit parce qu'ils avaient besoin d'une chirurgie ou d'une intervention d'urgence, soit parce qu'ils présentaient une hémorragie non maîtrisée ou menaçant le pronostic vital.

Les manifestations indésirables les plus courantes survenues chez  $\geq 10$  % des patients au cours de la période entière de l'étude étaient l'infection des voies urinaires (57/503, 11,3 %) et la constipation (53/503, 10,5 %). Pendant la période entière de l'étude, aucune manifestation indésirable grave à une fréquence  $\geq 10$  % n'a été observée.

*Réactions anaphylactiques et hypersensibilité*

Deux cas de réactions anaphylactiques, y compris un cas de choc anaphylactique, ont été signalés dans le cadre de l'essai en série de cas mené auprès de 503 patients. Il n'a pas été possible d'exclure un lien causal.

Des manifestations indésirables possibles d'hypersensibilité, y compris un bronchospasme, une éruption cutanée, une pyrexie, un prurit et une hyperventilation, ont été signalées chez 11,5 % des patients participant aux essais cliniques portant sur PRAXBIND.

### Événements thrombo-emboliques

Dans le cadre de l'essai RE-VERSE AD, des événements thrombo-emboliques ont été signalés chez 34 patients (23 des 34 patients ne recevaient pas un traitement antithrombotique au moment de la survenue de l'événement). Dans chacun de ces cas, l'événement thrombotique pouvait être attribué au trouble médical sous-jacent du patient (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### Manifestations indésirables du médicament déclarées au cours des essais cliniques

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des manifestations indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les manifestations indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

Le Tableau 1 présente les manifestations indésirables signalées chez des volontaires en bonne santé qui avaient reçu un placebo seul, PRAXBIND seul et chez les sujets qui avaient reçu soit PRAXBIND seul ou PRAXBIND après un traitement par le dabigatran etexilate.

Tableau 1 Manifestations indésirables de tout grade survenues chez  $\geq 1$  % des volontaires en bonne santé

| Classification par système organique dans MedDRA                   | Manifestation indésirable Terme privilégié dans MedDRA | Placebo seul N (%) | IDA seul N (%) | IDA ou IDA + DE N (%) |
|--|--|--------------------|----------------|-----------------------|
| <b>Nombre de patients</b>  |  | 35 (100,0)         | 107 (100,0)    | 224 (100,0)           |
| <b>Infections et infestations</b>                                  | Rhinopharyngite  | 1 (2,9)            | 2 (1,9)        | 3 (1,3)               |
| <b>Troubles du système nerveux</b>                                 | Céphalée   | 2 (5,7)            | 9 (8,4)        | 12 (5,4)              |
|  | Étourdissements  | 1 (2,9)            | 1 (0,9)        | 5 (2,2)               |
| <b>Troubles gastro-intestinaux</b>                                 | Diarrhée   | 0 (0,0)            | 2 (1,9)        | 3 (1,3)               |
|  | Constipation   | 0 (0,0)            | 1 (0,9)        | 3 (1,3)               |
| <b>Troubles généraux et au site d'administration du médicament</b> | Douleur au point d'insertion du cathéter               | 1 (2,9)            | 2 (1,9)        | 3 (1,3)               |
| <b>Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs</b>    | Dorsalgie  | 1 (2,9)            | 4 (3,7)        | 4 (1,8)               |
|  | Raideur musculo-squelettique                           | 0 (0,0)            | 2 (1,9)        | 2 (0,9)               |
| <b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>              | Irritation cutanée                                     | 2 (5,7)            | 3 (2,8)        | 6 (2,7)               |

IDA = idarucizumab (Praxbind); DE = dabigatran etexilate (Pradaxa)

Parmi les sujets traités par l'idarucizumab, la manifestation indésirable signalée chez  $\geq 5$  % des sujets était la céphalée (12/224, 5 %).

Le Tableau 2 présente toutes les manifestations indésirables graves signalées dans le cadre de l'essai RE-VERSE AD pendant la période sous traitement de 5 jours.

Tableau 2 Nombre de patients traités par dabigatran ayant signalé une manifestation indésirable grave pendant la période sous traitement de 5 jours

|  |   | <b>Groupe A*<br/>Hémorragie<br/>N (%)</b> | <b>Groupe B*<br/>Chirurgie<br/>N (%)</b> | <b>Total<br/>N (%)</b> |
|--|---|---|--|------------------------|
| <b>Nombre de sujets</b>  |   | 301 (100,0)                               | 202 (100,0)                              | 503 (100,0)            |
| <b>Nombre total de sujets ayant présenté une manifestation indésirable grave</b> |   | 66 (21,9)                                 | 51 (25,2)                                | 117 (23,3)             |
| <b>Hémorragie</b>  | Hémorragie intracrânienne, hématome sous-dural, traumatisme hémorragique, hémorragie gastro-intestinale, méléna | 11 (3,7)                                  | 1 (0,5)                                  | 12 (2,4)               |
| <b>Événements thrombotiques</b>  | AVC ischémique, infarctus cérébral, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire                             | 6 (2,0)                                   | 3 (1,5)                                  | 9 (1,8)                |
| <b>Infections et infestations</b>  | Septicémie, choc septique   | 4 (1,3)                                   | 10 (5,0)                                 | 15 (2,28)              |
|  | Pneumonie   | 0 (0,0)                                   | 4 (2,0)                                  | 4 (0,8)                |
|  | Péritonite  | 0 (0,0)                                   | 2 (1,0)                                  | 2 (0,4)                |
| <b>Troubles sanguins et du système lymphatique</b>                               | Coagulation intravasculaire disséminée  | 1 (0,3)                                   | 1 (0,5)                                  | 2 (0,4)                |
| <b>Troubles psychiatriques</b>   | Délire  | 7 (2,3)                                   | 4 (2,0)                                  | 11 (2,2)               |
| <b>Troubles cardiaques</b>   | Arrêt cardiaque   | 1 (0,3)                                   | 7 (3,5)                                  | 8 (1,6)                |
|  | Insuffisance cardiaque  | 4 (1,3)                                   | 2 (1,0)                                  | 6 (1,2)                |
|  | Choc cardiogénique  | 1 (0,3)                                   | 2 (1,0)                                  | 3 (0,6)                |
|  | Insuffisance cardiaque congestive   | 2 (0,7)                                   | 0 (0,0)                                  | 2 (0,4)                |
|  | Bradycardie   | 1 (0,3)                                   | 1 (0,5)                                  | 2 (0,4)                |
|  | Infarctus du myocarde   | 1 (0,3)                                   | 1 (0,5)                                  | 2 (0,4)                |
| <b>Troubles vasculaires</b>  | Choc  | 0 (0,0)                                   | 2 (1,0)                                  | 2 (0,4)                |
| <b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>                       | Insuffisance respiratoire   | 3 (1,0)                                   | 3 (1,5)                                  | 6 (1,2)                |
|  | Œdème pulmonaire  | 4 (1,3)                                   | 2 (1,0)                                  | 6 (1,2)                |
|  | Apnée   | 1 (0,3)                                   | 1 (0,5)                                  | 2 (0,4)                |
|  | Hypoxie   | 1 (0,3)                                   | 1 (0,5)                                  | 2 (0,4)                |
| <b>Troubles rénaux et urinaires</b>  | Atteinte rénale aiguë   | 1 (0,3)                                   | 2 (1,0)                                  | 3 (0,6)                |
|  | Anurie  | 2 (0,7)                                   | 0 (0,0)                                  | 2 (0,4)                |
| <b>Troubles généraux et au site d'administration du médicament</b>               | Syndrome de dysfonctionnement organique multiple  | 1 (0,3)                                   | 2 (1,0)                                  | 3 (0,6)                |

\* Les sujets des groupes A et B n'ont pas été répartis aléatoirement.

Le Tableau 3 présente les manifestations indésirables chez les patients traités par le dabigatran etexilate qui ont présenté des hémorragies non maîtrisées ou menaçant le pronostic vital (groupe A) ou ont eu besoin d'une chirurgie ou d'une intervention d'urgence (groupe B).



Tableau 3 Nombre de manifestations indésirables graves signalées chez  $\geq 2$  % des patients traités par dabigatran pendant la période sous traitement de 5 jours

|  | <b>Manifestation indésirable<br/>Terme privilégié de<br/>MedDRA</b> | <b>Groupe* A<br/>Hémorragie<br/>N (%)</b> | <b>Groupe* B<br/>Chirurgie<br/>N (%)</b> | <b>Total<br/>N (%)</b> |
|--|---|---|--|------------------------|
| <b>Nombre de patients</b>  |   | 301 (100,0)                               | 202 (100,0)                              | 503 (100,0)            |
| <b>Patients ayant présenté une<br/>manifestation indésirable</b> |   | 217 (72,1)                                | 133 (65,8)                               | 350 (69,6)             |
| <b>Infections et infestations</b>                                | Infection des voies<br>urinaires                                    | 12 (4,0)                                  | 1 (0,5)                                  | 13 (2,6)               |
|  | Pneumonie   | 6 (2,0)                                   | 7 (3,5)                                  | 13 (2,6)               |
|  | Infection des voies<br>respiratoires inférieures                    | 5 (1,7)                                   | 5 (2,5)                                  | 10 (2,0)               |
| <b>Troubles sanguins et du<br/>système lymphatique</b>           | Anémie  | 9 (3,0)                                   | 7 (3,5)                                  | 16 (3,2)               |
| <b>Métabolisme et nutrition</b>                                  | Hypokaliémie  | 13 (4,3)                                  | 4 (2,0)                                  | 17 (3,4)               |
| <b>Troubles psychiatriques</b>                                   | Délire  | 8 (2,7)                                   | 4 (2,0)                                  | 12 (2,4)               |
|  | Confusion   | 4 (1,3)                                   | 8 (4,0)                                  | 12 (2,4)               |
| <b>Troubles du système nerveux</b>                               | Céphalée  | 17 (5,6)                                  | 3 (1,5)                                  | 20 (4,0)               |
| <b>Troubles cardiaques</b>                                       | Bradycardie   | 9 (3,0)                                   | 5 (2,5)                                  | 14 (2,8)               |
| <b>Troubles vasculaires</b>                                      | Hypotension   | 11 (3,7)                                  | 11 (5,4)                                 | 22 (4,4)               |
|  | Hypertension  | 5 (1,7)                                   | 6 (3,0)                                  | 11 (2,2)               |
| <b>Troubles respiratoires,<br/>thoraciques et médiastinaux</b>   | Épanchement pleural   | 9 (3,0)                                   | 4 (2,0)                                  | 13 (2,6)               |
|  | Dyspnée   | 7 (2,3)                                   | 3 (1,5)                                  | 10 (2,0)               |
| <b>Troubles gastro-intestinaux</b>                               | Constipation  | 18 (6,0)                                  | 15 (7,4)                                 | 33 (6,6)               |
|  | Nausée  | 12 (4,0)                                  | 11 (5,4)                                 | 23 (4,6)               |
|  | Diarrhée  | 4 (1,3)                                   | 8 (4,0)                                  | 12 (2,4)               |
|  | Vomissement   | 8 (2,7)                                   | 4 (2,0)                                  | 12 (2,4)               |
| <b>Troubles généraux et au site<br/>d'administration</b>         | Pyrexie   | 16 (5,3)                                  | 2 (1,0)                                  | 18 (3,6)               |
|  | Œdème périphérique  | 7 (2,3)                                   | 6 (3,0)                                  | 13 (2,6)               |
| <b>Examens</b>   | Baisse du taux<br>d'hémoglobine                                     | 5 (1,7)                                   | 5 (2,5)                                  | 10 (2,0)               |

\* Les sujets des groupes A et B n'ont pas été répartis aléatoirement.

Les manifestations indésirables les plus courantes survenues pendant la période sous traitement étaient la constipation (6,6 %), les nausées (4,6 %), l'hypotension (4,4 %), la céphalée (4,0 %), et la pyrexie (3,6 %). Les manifestations indésirables les plus courantes survenues pendant la période de l'étude de 90 jours étaient l'infection des voies urinaires (11,3 %), la constipation (10,5 %), la pneumonie (8,0 %) et les nausées (7,8 %).

#### Décès :

Parmi les 503 patients, 101 sont décédés au cours de la période entière de l'étude de 90 jours. Au cours de la période sous traitement de 5 jours, des manifestations indésirables mortelles sont

survenues chez 43 (8,5 %) des 503 patients traités, soit 24 patients sur 301 dans le Groupe A et 19 patients sur 202 dans le Groupe B. Les manifestations ayant entraîné le décès chez au moins 1 % des patients dans le Groupe A ou le Groupe B étaient le choc septique (5 patients), la septicémie (4 patients), l'arrêt cardiaque (3 patients), le syndrome de dysfonctionnement organique multiple (3 patients) et le choc (2 patients). Chacun de ces décès pouvait être attribué soit à une complication de l'événement indexé ou associé aux comorbidités.

En outre, les autres manifestations indésirables graves indiquant une aggravation d'affections sous-jacentes comprenaient la septicémie et autres infections, l'insuffisance ou le choc cardiaque, l'hémorragie intracrânienne et autres événements hémorragiques, le choc, l'insuffisance rénale et l'insuffisance organique multiple.

#### Événements hémorragiques :

Pendant la période sous traitement, 54 événements hémorragiques ont été signalés chez les patients du Groupe A admis en raison d'un saignement non maîtrisé ou menaçant le pronostic vital. Seize de ces événements étaient graves. La majorité de ces événements hémorragiques graves étaient temporairement associés à l'événement indexé, ce qui indique la persévérance ou l'aggravation de l'événement indexé. Dans le Groupe B, un saignement est survenu chez 22 patients.

#### Événements thrombotiques :

Trente-quatre patients ont présenté au moins 1 événement thrombotique pendant l'étude, soit 19 dans le Groupe A et 15 dans le Groupe B. Les manifestations les plus fréquentes étaient l'AVC ischémique (9 patients), l'infarctus du myocarde (7 patients) et la thrombose veineuse profonde (6 patients). Pendant la période sous traitement, 12 patients ont présenté des événements thrombotiques, soit 7 dans le Groupe A et 5 dans le Groupe B. Les événements thrombotiques étaient considérés comme associés au risque sous-jacent de thrombose dans cette population de patients.

#### Réactions anaphylactiques et hypersensibilité :

Dans le cadre d'un essai clinique, 2 cas possibles de réactions anaphylactiques ont été signalés parmi les 503 patients. Les deux patients se sont rétablis après avoir reçu les soins médicaux appropriés.

Des manifestations indésirables d'hypersensibilité légère, y compris un bronchospasme, une éruption cutanée, une pyrexie, un prurit et une hyperventilation, ont été signalées chez 11,5 % des patients admis aux essais cliniques sur PRAXBIND.

#### Atteinte hépatique :

Une élévation du taux des transaminases ou de bilirubine (épreuves de la fonction hépatique) a été signalée comme manifestation indésirable (MI) significative chez 5 des 503 patients (1 %), lesquels faisaient tous partie du Groupe A. Toutes les 5 manifestations sont survenues après le traitement (6 à 90 jours après l'administration de l'idarucizumab).

## Anomalies des résultats d'analyses hématologiques et biochimiques

Tableau 4 Valeurs initiales (valeur médiane et écart interquartile) et anomalies hématologiques significatives sur le plan clinique chez 10 patients ou plus

| Paramètre de laboratoire               | Significatif sur le plan clinique | Groupe A<br>N (%)                    | Groupe B<br>N (%)                    |
|--|-----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Patients traités                       |                                   | 301 (100,0)                          | 202 (100,0)                          |
| Taux initial d'hématocrite             |                                   | 25,9<br>(16,6, 36,7) %               | 34,6<br>(27,5, 42,5) %               |
| Faible taux d'hématocrite              | <32 %                             | 38 (12,6)                            | 44 (21,8)                            |
| Taux initial d'hémoglobine             |                                   | 89<br>(64, 121) g/L                  | 117<br>(91, 134) g/L                 |
| Faible taux d'hémoglobine              | <115 (h);<br><90 (f)              | 43 (14,3)                            | 34 (16,8)                            |
| Numération initiale de globules rouges |                                   | 3,3 (2,4, 4,2) x 10 <sup>12</sup> /L | 4,0 (3,3, 4,7) x 10 <sup>12</sup> /L |
| Faible numération de globules rouges   | <3 x 10 <sup>12</sup> /L          | 38 (12,6)                            | 24 (11,9)                            |
| Numération initiale de plaquettes      |                                   | 185 (153, 229) x10 <sup>9</sup> /L   | 188 (154, 237) x 10 <sup>9</sup> /L  |
| Faible numération de plaquettes        | <75 x 10 <sup>9</sup> /L          | 12 (4,0)                             | 9 (4,5)                              |

Tableau 5 Valeurs initiales (valeur médiane et écart interquartile) et anomalies chimiques significatives sur le plan clinique chez 10 patients ou plus

| Paramètre de laboratoire        | Significatif sur le plan clinique | Groupe A<br>N (%)            | Groupe B<br>N (%)            |
|---------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Patients traités                |                                   | 301 (100,0)                  | 202 (100,0)                  |
| Taux initial d'albumine         |                                   | 30,7<br>(25,0, 36,4) g/L     | 32,1<br>(25,8, 36,4) g/L     |
| Faible taux d'albumine          | <25 g/L                           | 11 (3,7)                     | 26 (12,9)                    |
| Taux sérique initial de glucose |                                   | 6,9<br>(5,6, 9,2) mmol/L     | 6,6<br>(5,2, 8,6) mmol/L     |
| Taux sérique élevé de glucose   | >10 mmol/L                        | 20 (6,6)                     | 17 (8,4)                     |
| Taux initial de créatine kinase |                                   | 135<br>(72, 239) U/L         | 201<br>(120, 482) U/L        |
| Taux élevé de créatine kinase   | >3x LSN                           | 10 (3,3)                     | 19 (9,4)                     |
| Taux total initial de protéines |                                   | 51,5<br>(41,5, 61,1) g/L     | 56,4<br>(48,1, 64,1) g/L     |
| Faible taux total de protéines  | <45 g/L                           | 9 (3,0)                      | 13 (6,4)                     |
| Taux initial de créatinine      |                                   | 105<br>(76, 169) umol/L      | 100<br>(75, 164) umol/L      |
| Taux élevé de créatinine        | >150 umol/L                       | 8 (2,7)                      | 11 (5,4)                     |
| Taux initial d'AST/ALT          |                                   | 17(12, 25)/<br>11(7, 17) U/L | 20(14, 32)/<br>14(9, 24) U/L |
| Taux élevé d'AST/ALT            | >2x LSN                           | 12 (4,0)                     | 28 (13,9)                    |
| Taux initial de bilirubine      |                                   | 11,0                         | 12,1                         |

| Paramètre de laboratoire | Significatif sur le plan clinique | Groupe A<br>N (%)        | Groupe B<br>N (%)        |
|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                          |                                   | (8,0, 15,5) umol/L       | (9,1, 15,7) umol/L       |
| Taux élevé de bilirubine | >17 umol/L                        | 10 (3,3)                 | 5 (2,5)                  |
| Taux initial de calcium  |                                   | 2,2<br>(2,1, 2,3) mmol/L | 2,3<br>(2,1, 2,4) mmol/L |
| Faible taux de calcium   | <1,8 mmol/L                       | 6 (2,0)                  | 8 (4,0)                  |

Une protéinurie a été observée après le traitement par PRAXBIND. La protéinurie transitoire a généralement atteint sa valeur maximale environ 4 heures après l'administration de PRAXBIND et les valeurs se sont normalisées après 12 à 24 heures. Dans certains cas isolés, la protéinurie transitoire a persisté pendant plus de 24 heures.

### **Manifestations indésirables signalées après la commercialisation du produit**

Selon les données de pharmacovigilance limitées disponibles, le profil d'innocuité de PRAXBIND est semblable à celui signalé dans les essais cliniques.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Aucune étude officielle n'a été menée sur les interactions entre PRAXBIND et d'autres médicaments.

Des évaluations précliniques n'ont révélé aucune interaction entre PRAXBIND et des expanseurs de volume, des concentrés de facteurs de coagulation, le FVIIa recombinant et d'autres anticoagulants que le dabigatran (voir [Pharmacodynamie](#)).

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Il faut examiner visuellement PRAXBIND avant de l'administrer afin de déceler la présence de particules ou tout changement de couleur. La solution ne doit pas être utilisée si elle est trouble, si elle contient des particules, si elle a une couleur anormale ou si la fiole fuit.

**PRAXBIND ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.** Une tubulure de perfusion déjà en place peut servir à administrer PRAXBIND. Il faut rincer la tubulure avec une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) avant et après la perfusion. **Aucune autre perfusion ne doit être administrée en parallèle par la même voie d'accès intraveineuse.**

PRAXBIND est réservé à un usage unique et ne contient pas d'agent de conservation. Il faut s'assurer de préparer la perfusion sous des conditions aseptiques.

Le traitement par PRAXBIND peut être administré en concomitance avec les mesures de soutien habituelles jugées appropriées sur le plan médical.

Afin d'améliorer la traçabilité des produits médicaux biologiques, le nom de marque et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement documentés dans le dossier du patient.

### **Dose recommandée et ajustement posologique**

La dose recommandée de PRAXBIND est de 5 g d'idarucizumab fournie en deux fioles contenant chacune 2,5 g/50 mL d'idarucizumab.

La dose complète de 5 g est administrée par voie intraveineuse en deux perfusions consécutives d'une durée de 5 à 10 minutes chacune ou en bolus.

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte rénale ou une atteinte hépatique.

L'innocuité et l'efficacité d'un traitement répété par PRAXBIND n'ont pas été établies (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Les données appuyant l'administration d'une dose additionnelle de 5 g de PRAXBIND sont limitées. L'administration d'une deuxième dose de 5 g de PRAXBIND peut être envisagée dans les situations suivantes :

- récurrence d'un saignement significatif sur le plan clinique en association avec des temps de coagulation prolongés; ou
- patients nécessitant une deuxième chirurgie/intervention d'urgence qui présentent des temps de coagulation prolongés.

Les paramètres de coagulation pertinents sont le temps de thromboplastine partielle activée (TTPa), le temps de thrombine diluée (TTd) ou le temps de coagulation sous écarine (TCE) (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)).

### **Reprise du traitement antithrombotique**

Le traitement par PRADAXA<sup>®</sup> peut être repris 24 heures après l'administration de PRAXBIND si l'état clinique du patient est stable et si l'hémostase est adéquate.

Après l'administration de PRAXBIND, il est possible d'instaurer en tout temps un autre traitement antithrombotique (p. ex., héparine de faible poids moléculaire) si l'état clinique du patient est stable et si l'hémostase est adéquate.

L'absence d'un traitement antithrombotique expose le patient au risque de thrombose associée à la maladie ou à l'état sous-jacent pour lequel PRADAXA a été prescrit à l'origine.

## **SURDOSAGE**

Il n'y a aucune expérience clinique sur le surdosage par PRAXBIND.

Pour la prise en charge d'un surdosage médicamenteux soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

L'idarucizumab est un antidote spécifique de PRADAXA<sup>®</sup>. Il s'agit d'un fragment d'anticorps monoclonal humanisé (Fab) qui se lie au dabigatran avec une très forte affinité, environ 300 fois plus puissante que l'affinité de liaison du dabigatran pour la thrombine. Le complexe idarucizumab-dabigatran est caractérisé par une vitesse d'association rapide et une vitesse de dissociation extrêmement lente, produisant un complexe très stable et durable. L'antidote, l'idarucizumab, se lie fortement et spécifiquement au dabigatran et à ses métabolites et neutralise son effet anticoagulant.

### Pharmacodynamie

La pharmacodynamie de l'idarucizumab après l'administration de PRADAXA a été examinée chez des sujets en bonne santé âgés de 45 à 64 ans recevant une dose de 5 g en perfusion intraveineuse. L'exposition maximale médiane au dabigatran chez les sujets en bonne santé examinés était de l'ordre de 191 à 274 ng/mL, ce qui correspond à l'exposition associée à l'administration biquotidienne de 150 mg de PRADAXA (valeur médiane [P25 à P75] : 184 [117 à 275] ng/mL).

#### Effet de l'idarucizumab sur l'exposition au dabigatran et son activité anticoagulante

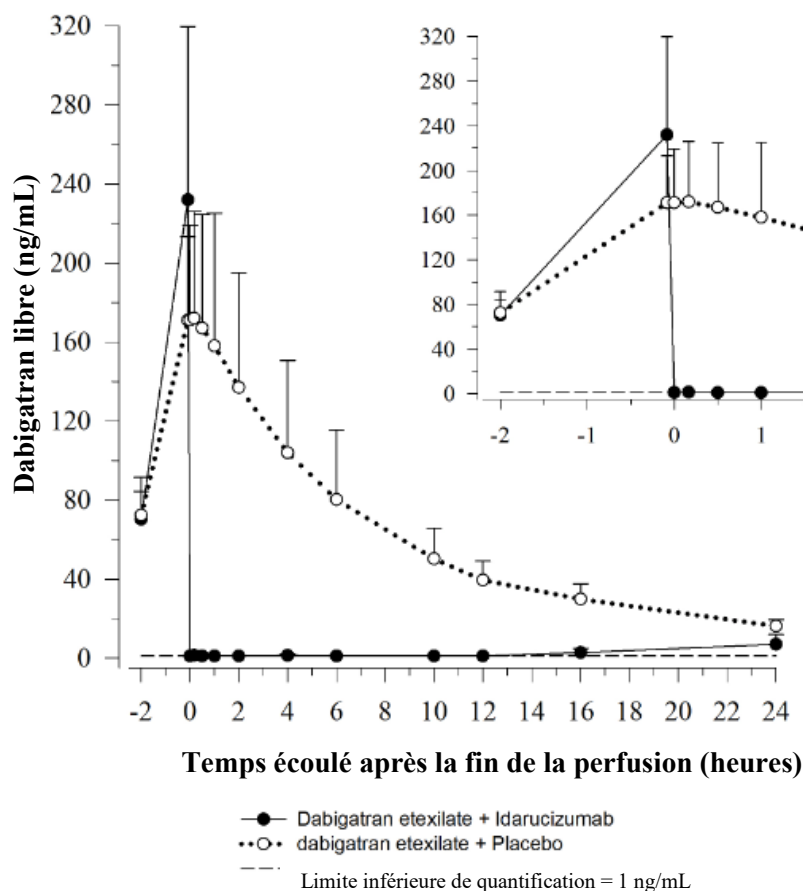
Immédiatement après l'administration de l'idarucizumab, les concentrations plasmatiques du dabigatran libre (non lié) étaient réduites de plus de 99 %. La réduction du dabigatran libre a entraîné une neutralisation immédiate, complète et soutenue de l'effet anticoagulant du dabigatran.

Toute concentration de dabigatran dans le plasma représente le dabigatran lié et neutralisé par l'idarucizumab, ainsi que le dabigatran non lié redistribué par la suite à partir des tissus périphériques vers le plasma. Le dabigatran non lié qui est redistribué est alors fixé et inactivé par l'idarucizumab présent dans le plasma aussi longtemps qu'il reste de l'idarucizumab libre.

Le médecin traitant doit savoir que dans certains cas, la pénétration dans le plasma de dabigatran libre provenant des tissus peut y rétablir l'effet anticoagulant du dabigatran. Toutefois, la majorité des patients a présenté une neutralisation soutenue des concentrations plasmatiques du dabigatran pendant une période pouvant atteindre 12 heures ( $\geq 90$  %).

Dans un sous-groupe de sujets (N=47 sur 497; 9,46 %), une récurrence des concentrations plasmatiques de dabigatran libre et une augmentation concomitante des résultats des tests de coagulation ont été observées, en raison peut-être d'une redistribution du dabigatran. Ceci est survenu de 1 à 24 heures après l'administration de l'idarucizumab, principalement aux évaluations effectuées  $\geq 12$  heures. Chez 10 patients du Groupe A et 0 patient du Groupe B, ces nouvelles élévations ont été associées à un saignement. Chez 3 de ces patients, une dose additionnelle d'idarucizumab a été administrée (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)).

Figure 1 – Taux plasmatiques moyens du dabigatran libre (+ écart-type, ÉT) dans le groupe représentatif de sujets en bonne santé (administration d'idarucizumab [N=6] ou d'un placebo [N=6] au temps 0 h)



### Paramètres de production de la thrombine

Le dabigatran (PRADAXA) exerce un effet prononcé sur les paramètres du potentiel thrombogène endogène (PTE), mais l'idarucizumab (PRAXBIND) lui-même n'a pas un tel effet. Cependant, l'administration intraveineuse de PRAXBIND chez des patients traités par PRADAXA a permis de normaliser autant le rapport du temps de latence que le rapport du temps écoulé avant l'atteinte des valeurs maximales de thrombine, comparativement aux valeurs initiales, ces rapports ayant été déterminés de 0,5 à 12 heures après la fin de la perfusion de l'idarucizumab.

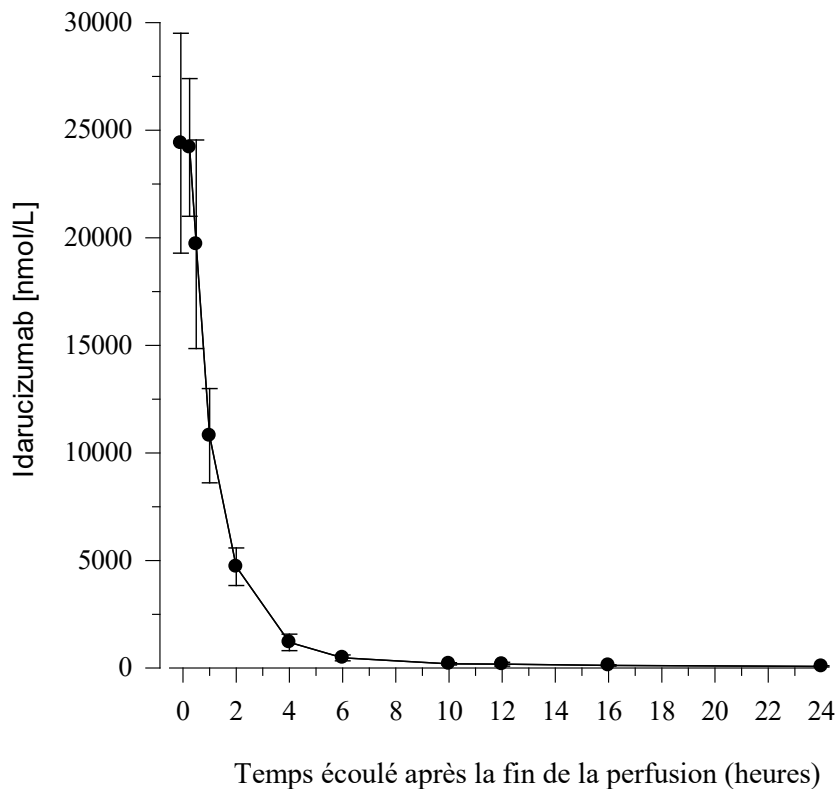
### Reprise de l'administration de dabigatran etexilate

Vingt-quatre heures après la perfusion d'idarucizumab, la reprise de l'administration de PRADAXA a produit l'activité anticoagulante escomptée.

## Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'idarucizumab a été étudiée à l'aide d'une analyse non compartimentale chez des sujets en bonne santé âgés de 45 à 64 ans recevant une dose de 5 g en perfusion intraveineuse de 5 minutes. La courbe de la concentration de l'idarucizumab en fonction du temps est présentée dans la Figure 1a. Selon les résultats d'autres analyses pharmacocinétiques de populations, le sexe, l'âge et la race ne semblent pas associés à aucun effet d'importance clinique sur la pharmacocinétique de l'idarucizumab.

Figure 1a – Courbe de la concentration de l'idarucizumab en fonction du temps (moyenne  $\pm$  ÉT) dans le groupe représentatif de six sujets en bonne santé après l'administration d'une dose de 5 g d'idarucizumab en perfusion de 5 minutes



## Distribution

Après la perfusion intraveineuse d'une dose de 5 g à des volontaires en bonne santé (N = 6) ayant un poids moyen de 76,0 kg, la moyenne du volume de distribution à l'état d'équilibre ( $V_{ss}$ ) était de 9,1 L (coefficient de variation [CV] de 23,6 %). Dans la phase terminale, le volume de distribution ( $V_z$ ) était de 42,7 L (CV de 22,6 %). La demi-vie de la phase de distribution était de 47 minutes (CV de 11,7 %).

## Biotransformation

Plusieurs voies pouvant contribuer à la biotransformation des anticorps ont été décrites. Toutes ces voies comprennent la biodégradation de l'anticorps en molécules plus petites, soit de petits



peptides ou des acides aminés, qui sont ensuite réabsorbés et incorporés dans la synthèse protéique générale.

### Élimination

L'idarucizumab a été rapidement éliminé à une vitesse d'élimination totale de 47,7 mL/min (N = 6; CV de 17,9 %), avec une demi-vie terminale de 10,4 h (N = 6; CV de 18,1 %). Après l'administration intraveineuse de 5 g d'idarucizumab, 36,1 % (N = 6; CV de 50,7 %) de la dose a été récupérée dans l'urine pendant une période de collecte de 6 heures, et une fraction inférieure à 1 %, dans les 18 heures suivantes.

### **Populations particulières**

#### Âge, sexe, race et poids corporel

Dans l'ensemble, les différences quant au sexe (201 hommes et 19 femmes), à l'âge (plage : 20 à 76 ans), au poids corporel (plage : 50 à 114 kg) ainsi qu'à la race (caucasienne [n = 158] vs japonaise [n = 61]) n'ont eu aucun effet d'importance clinique sur la pharmacocinétique de l'idarucizumab, selon les analyses pharmacocinétiques de populations comprenant des données provenant de 220 volontaires et 486 patients.

#### Atteinte hépatique

Un total de 58 patients admis aux essais cliniques sur l'idarucizumab présentait une atteinte hépatique déterminée par une élévation des valeurs aux épreuves de la fonction hépatique. Comparativement aux 272 patients sans atteinte hépatique, l'ASC médiane de l'idarucizumab avait changé de -6 %, de 37 % et de 10 % chez les patients présentant une élévation du taux d'AST/ALT de 1 à <2 fois la limite supérieure de la normale (LSN) (N=34), de 2 à <3x LSN (N=3) et de >3x LSN (N=21), respectivement. Selon les données pharmacocinétiques de 12 patients atteints d'une maladie du foie, l'ASC de l'idarucizumab avait augmenté de 10 % comparativement aux patients sans maladie du foie.

#### Atteinte rénale

Dans le cadre des études de phase I, PRAXBIND a été étudié chez des sujets ayant une clairance de la créatinine (ClCr) variant de 44 à 213 mL/min. Aucune étude de phase I n'a été menée chez des sujets présentant une clairance de la créatinine inférieure à 44 mL/min.

Selon le degré d'atteinte rénale, une réduction de la clairance totale a été observée comparativement aux sujets en bonne santé, ce qui a entraîné une exposition accrue à l'idarucizumab.

D'après les données pharmacocinétiques recueillies chez 347 patients présentant différents degrés d'atteinte rénale (clairance de la créatinine médiane : 21 à 99 mL/min), l'exposition moyenne à l'idarucizumab estimée ( $ASC_{0-24h}$ ) augmente de 38 % chez les patients présentant une atteinte rénale légère (ClCr de 50 à <80 mL/min), de 90 % chez les patients présentant une atteinte rénale modérée (de 30 à <50 mL/min) et de 146 % chez les patients présentant une atteinte rénale grave (de 0 à <30 mL/min). Étant donné que le dabigatran est également excrété principalement par les reins, une augmentation de l'exposition au dabigatran est aussi observée en présence d'une aggravation du dysfonctionnement rénal.

D'après ces données et le degré de neutralisation de l'effet anticoagulant du dabigatran chez les patients, l'atteinte rénale n'a pas d'impact sur l'effet neutralisant de l'idarucizumab.

#### Fonction sexuelle et reproduction

Il n'existe aucune donnée relative à l'effet de PRAXBIND sur la fertilité.

### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

#### **Fiole non ouverte**

PRAXBIND doit être conservé au réfrigérateur (à une température de 2 à 8 °C) jusqu'à son utilisation ou jusqu'à sa date de péremption. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué sur l'étiquette du produit. Il faut garder les fioles dans leur emballage original afin de les protéger de la lumière.

**NE PAS CONGELER LES FIOLES NI LES EXPOSER À UNE SOURCE DE CHALEUR DIRECTE.** Si une fiole est exposée au gel ou à une source de chaleur directe, elle doit être jetée.

Avant l'usage, la fiole non ouverte peut être gardée jusqu'à 48 heures à la température ambiante (15 à 30 °C), si elle est dans son emballage original, à l'abri de la lumière.

#### **Fiole ouverte**

Une fiole ouverte peut être gardée non réfrigérée (à une température de 15 à 30 °C) pendant 6 heures au maximum à l'abri des sources directes de chaleur et de lumière, tant et aussi longtemps que la température ne dépasse pas 30 °C. La solution ne doit pas être exposée à la lumière pendant plus de 6 heures.

Les fioles de PRAXBIND sont réservées à un usage unique; elles ne contiennent pas d'agent de conservation.

### **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Sans objet (voir [ENTREPOSAGE ET STABILITÉ](#)).

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Forme posologique :

PRAXBIND est présenté sous forme de solution stérile pour une administration intraveineuse (bolus ou perfusion) dans des fioles de verre, chacune contenant 2,5 g d'idarucizumab dans 50 mL d'un excipient aqueux (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). L'administration du contenu de deux (2) fioles représente une dose complète.

Composition :

PRAXBIND est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé dont le poids moléculaire est d'environ 47,8 kDa.

Excipients :

Acide acétique glacial, polysorbate 20, acétate de sodium trihydraté, sorbitol, eau pour injection.

Chaque boîte contient une dose (2 fioles) de PRAXBIND.

## **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES**

### **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

#### **Substance pharmaceutique**

Dénomination commune : idarucizumab

Nom chimique : sans objet

Formule moléculaire et masse moléculaire : environ 47,8 kDa

Formule développée : sans objet

Propriétés physicochimiques : sans objet

#### **Caractéristiques du produit**

L'idarucizumab est un fragment d'anticorps humanisé (Fab) produit à partir d'un anticorps monoclonal murin dirigé contre le dabigatran. Cet anticorps monoclonal murin a ensuite été humanisé et la portion Fab de la molécule est directement exprimée dans des cellules CHO (cellules ovariennes de hamster).

La molécule Fab est composée d'un fragment de la chaîne légère et d'un fragment de la chaîne lourde (acides aminés 1-225), assemblés par une liaison disulfure covalente entre la cystéine 225 du fragment de la chaîne lourde et la cystéine 219 du fragment de la chaîne légère.

## ESSAIS CLINIQUES

L'innocuité et l'efficacité de PRAXBIND (idarucizumab) ont été étudiées dans le cadre d'essais pharmacocinétiques et pharmacodynamiques menés chez des volontaires en bonne santé et d'un essai portant sur une série de cas d'une seule cohorte de patients traités par PRADAXA ayant présenté une hémorragie non maîtrisée ou menaçant le pronostic vital, ou encore qui avaient nécessité une chirurgie ou une intervention d'urgence (RE-VERSE AD, étude 1321.3).

### Données démographiques et plan des études

Tableau 6 Résumé des données démographiques des patients participant aux études cliniques suivant l'indication

| N° de l'étude | Plan de l'étude   | Dose, voie d'administration et durée                                  | Nombre de participants à l'étude (n = nombre) | Âge moyen (min.-max.) | Sexe                               |
|---------------|---|---|---|-----------------------|------------------------------------|
| 1321.1        | Étude de phase I à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, groupes recevant diverses doses   | Doses uniques croissantes, de 0,02 à 8 g, voie intraveineuse          | 157 (118 traités par l'idarucizumab)          | 32 ans (19 à 46 ans)  | Hommes                             |
| 1321.2        | Étude de phase I à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et à permutation double portant sur l'administration d'une dose unique                         | Dose de 1, de 2,5 ou de 5 g, voie intraveineuse                       | 46 (46 traités par l'idarucizumab)            | 64 ans (45 à 76 ans)  | Hommes (58,7 %) et femmes (41,3 %) |
| 1321.5        | Étude de phase I à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, portant sur l'administration de doses uniques croissantes (groupes recevant diverses doses) | Dose de 1, de 2, de 4, de 5 (2,5 + 2,5) ou de 8 g, voie intraveineuse | 80 (60 traités par l'idarucizumab)            | 27 ans (20 à 45 ans)  | Hommes japonais                    |

| N° de l'étude | Plan de l'étude  | Dose, voie d'administration et durée | Nombre de participants à l'étude (n = nombre) | Âge moyen (min.-max.) | Sexe  |
|---------------|--|--------------------------------------|---|-----------------------|---|
| 1321.3        | Étude de série de cas, à groupe unique et en mode ouvert | Dose de 5 g, voie intraveineuse      | 503   | 77 ans (21 à 96 ans)  | Hommes et femmes<br>Total :<br>(hommes : 54,4 %, femmes : 45,5 %)<br>Groupe A (hommes : 57,1 %, femmes : 42,9 %)<br>Groupe B (hommes : 50,5 %, femmes : 49,5 %) |

#### *Volontaires en bonne santé*

Trois études de phase I à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo ont été menées chez 283 sujets (224 traités par l'idarucizumab) afin d'évaluer l'innocuité, l'efficacité, la tolérabilité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'idarucizumab, administré seul ou après l'administration de dabigatran etexilate. La population étudiée comprenait 6,7 % (19/283) de femmes, 10,6 % (30/283) de sujets âgés de 65 ans et plus et 6,4 % (18/283) de sujets atteints d'atteinte rénale (ClCr < 80 mL/min). Dans le cadre de ces études, les doses d'idarucizumab variaient de 20 mg à 8 g; 35 sujets ont reçu une dose totale de 5 g.

La pharmacocinétique de l'idarucizumab a été étudiée chez 224 sujets et la pharmacodynamie de l'idarucizumab après l'administration du dabigatran etexilate a été étudiée chez 141 sujets. Les valeurs représentatives des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques étaient établies sur la base de six sujets en bonne santé âgés de 46 à 57 ans (âge moyen de 50 ans) ayant reçu une dose unique de 5 g d'idarucizumab en perfusion de 5 minutes (voir [Pharmacocinétique](#) et [Pharmacodynamie](#), et les renseignements inclus dans cette section).

Une neutralisation totale et soutenue de la prolongation du temps de coagulation induite par le dabigatran et mesurée par le temps de céphaline activée (TCa), le temps de thrombine diluée (TTd), et le temps de coagulation sous écarine (TCE), a été observée immédiatement après la perfusion d'idarucizumab, et cet effet s'est maintenu pendant toute la période d'observation de 24 heures.

Figure 2 – Neutralisation de la prolongation du temps de coagulation induite par le dabigatran déterminée par le TTd (moyenne + ÉT) dans le groupe représentatif de sujets en bonne santé (administration d'idarucizumab [N = 6] ou du placebo [N = 6] au temps 0 h)

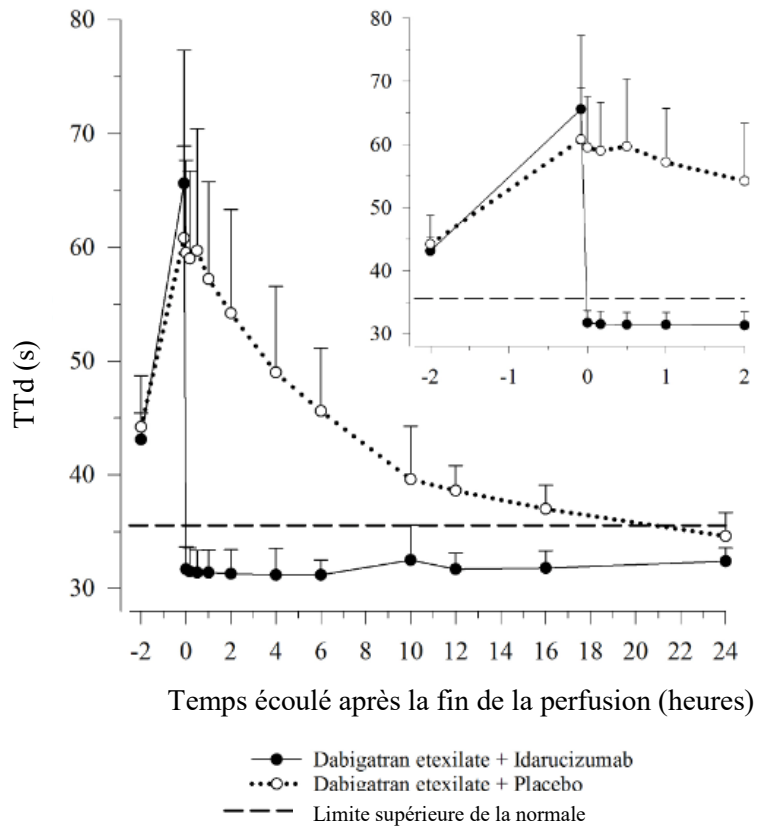
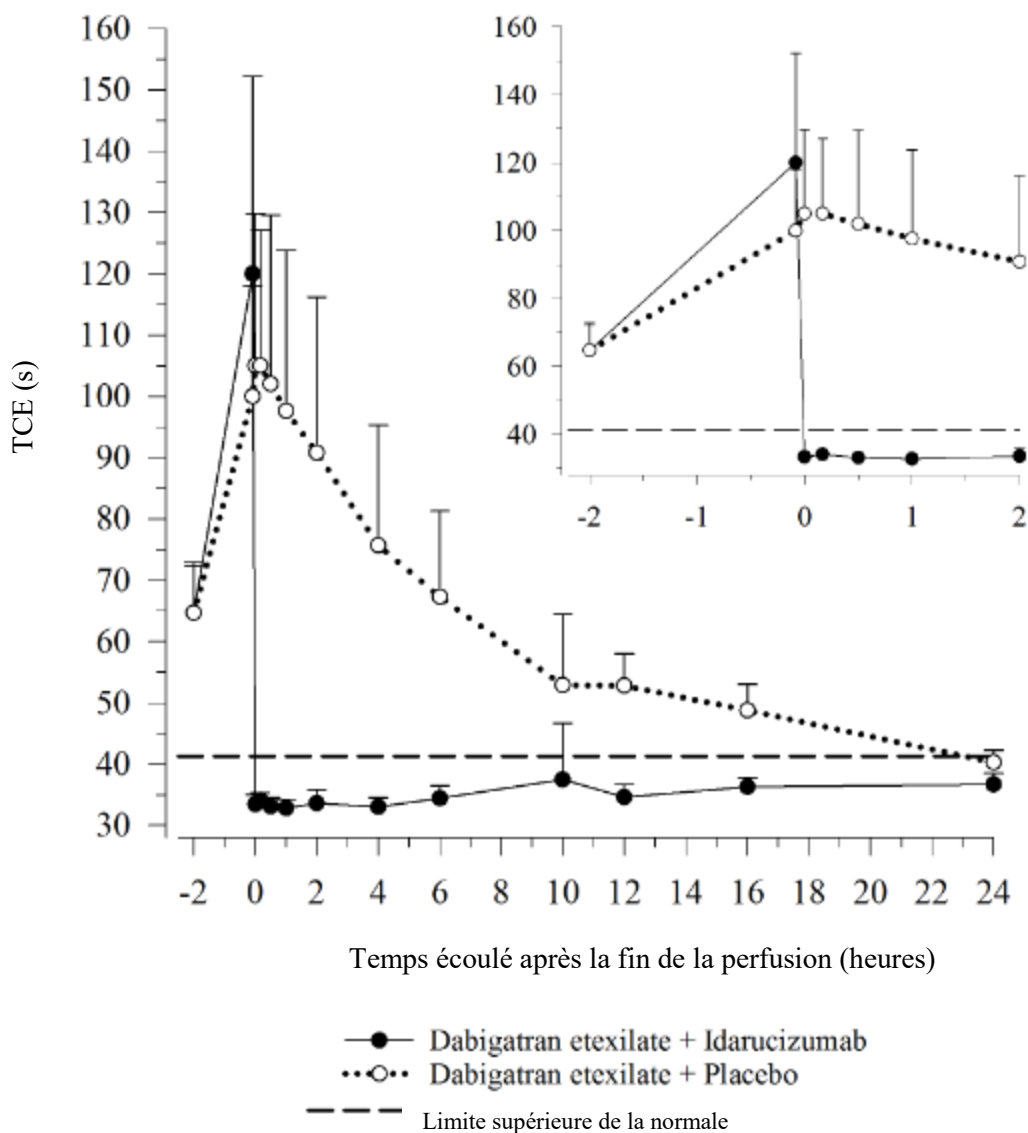


Figure 3 – Neutralisation de la prolongation du temps de coagulation induite par le dabigatran déterminée par le TCE dans le groupe représentatif de sujets en bonne santé (administration d'idarucizumab [N = 6] ou du placebo [N = 6] au temps 0 h)



#### Étude de série de cas comportant un seul groupe de patients

Une étude ouverte, prospective, sans répartition aléatoire et non contrôlée (RE-VERSE AD, étude 1321.3) a été menée en vue d'évaluer le traitement de patients adultes qui présentaient une hémorragie liée au dabigatran non maîtrisée ou menaçant le pronostic vital (groupe A) ou qui avaient besoin d'une chirurgie ou d'une intervention d'urgence (groupe B). Le paramètre d'évaluation principal était le pourcentage maximal de neutralisation de l'effet anticoagulant du dabigatran dans les 4 heures suivant l'administration d'idarucizumab, mesuré au moyen du temps de thrombine diluée (TTd) ou du temps de coagulation sous écarine (TCE) dans un laboratoire central.



L'étude RE-VERSE AD incluait les données recueillies chez 503 patients : 301 patients (172 hommes et 129 femmes) ayant présenté une hémorragie grave (groupe A) et 202 patients (102 hommes et 100 femmes) ayant eu besoin d'une intervention/chirurgie d'urgence (groupe B). L'âge médian des patients était de 78 ans (plage : 21 à 96 ans) et la clairance médiane de la créatinine était de 52,6 mL/min (11 à 193 mL/min). Les patients traités par le dabigatran à une dose de 110 mg deux fois par jour représentaient 61,5 % des patients du groupe A et 62,4 % des patients du groupe B.

La neutralisation n'a pu être évaluée que chez les patients ayant montré des temps de coagulation prolongés avant le traitement par idarucizumab (396/503, 78,7 %, pour le TTd, 461/503, 91,7 %, pour le TCE et 373/503, 74,2 %, pour le TTPa). La plupart des patients, autant dans le groupe A que dans le groupe B, ont obtenu une neutralisation complète de l'effet anticoagulant du dabigatran (TTd : 98,7 %; TCE : 82,2 %; TTPa : 92,5 % des patients évaluables, respectivement) dans les 4 premières heures suivant l'administration de 5 g d'idarucizumab. Les effets neutralisants étaient manifestes immédiatement après l'administration.

Figure 4 – Neutralisation de la prolongation du temps de coagulation induite par le dabigatran déterminée par le TTd chez les patients de l'étude RE-VERSE AD (N=487)

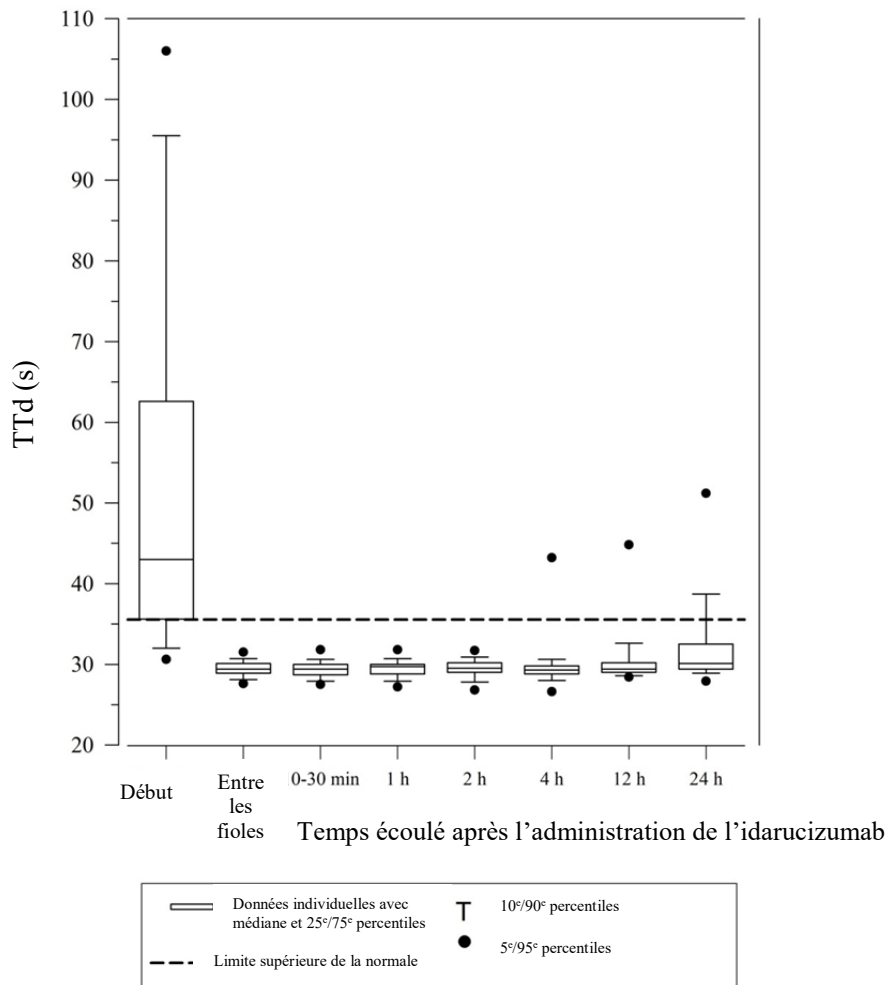
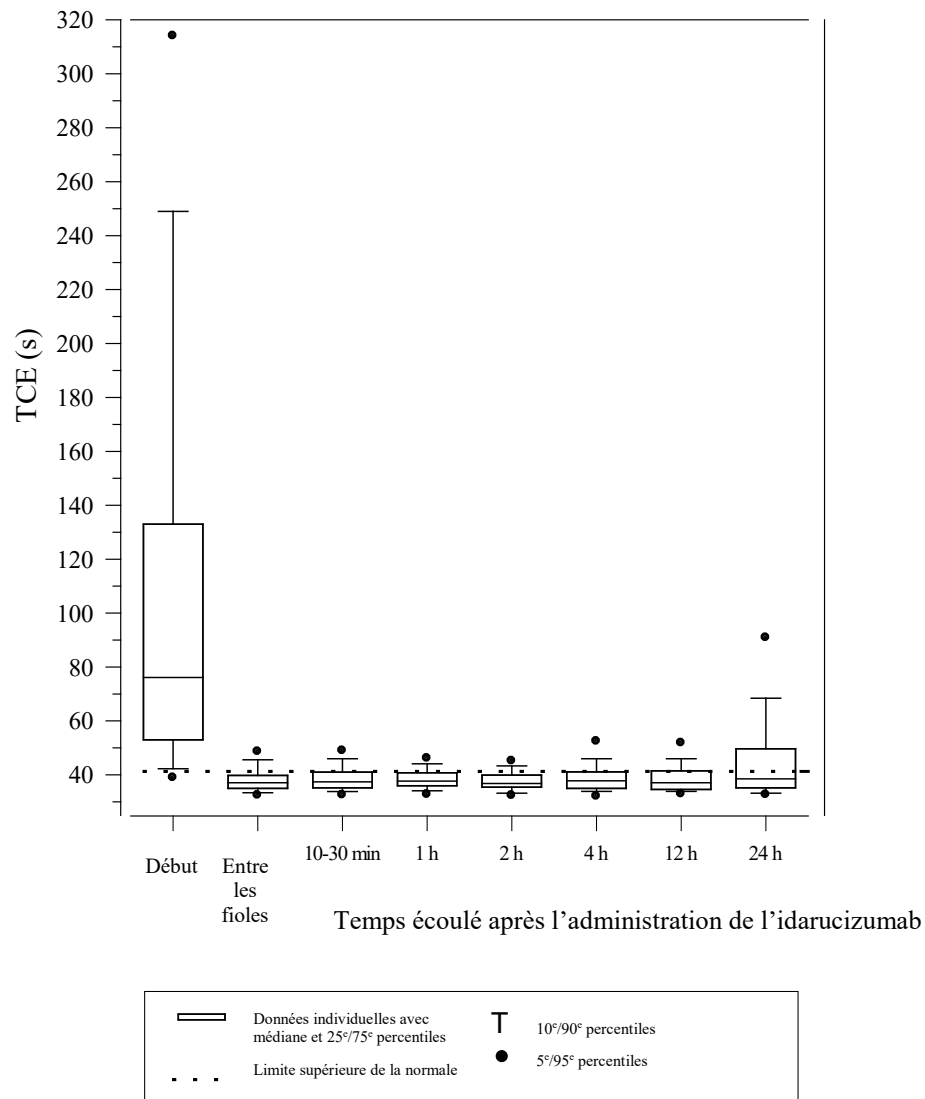


Figure 5 – Neutralisation de la prolongation du temps de coagulation induite par le dabigatran déterminée par le TCE chez les patients de l'étude RE-VERSE AD (N=487)



Les résultats du temps de prothrombine activée (TTa) mesuré dans un laboratoire central corroboraient ceux de l'analyse primaire.

### Immunogénicité

Des échantillons de sérum prélevés chez 283 sujets participant aux essais de Phase I (224 volontaires traités par l'idarucizumab) et 501 patients ont été soumis à des tests de dépistage des anticorps anti-idarucizumab avant et après le traitement.

Des anticorps préexistants présentant une réactivité croisée à l'idarucizumab ont été détectés chez 12 % (33/283, 244 traités par l'idarucizumab) des sujets en bonne santé et 3,8 % (19/501) des patients. Des anticorps anti-idarucizumab produits en cours de traitement ont été détectés chez 4 % (10/224) des sujets en bonne santé et 1,6 % (9/501) des patients. La majorité des anticorps préexistants étaient détectés à de faibles titres. Aucune influence sur la pharmacocinétique, l'effet de neutralisation de l'idarucizumab ou les réactions d'hypersensibilité n'a été observée chez ces sujets. Neuf patients ont reçu une autre dose dans les 6 jours suivant la première dose d'idarucizumab. Aucun de ces patients n'a reçu un résultat positif au test de dépistage des anticorps anti-idarucizumab.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Études pharmacodynamiques précliniques

L'idarucizumab a arrêté l'hémorragie et prévenu la mortalité à la suite de l'administration de dabigatran dans un modèle porcin de traumatisme au foie par un objet contondant.

Aucune interaction n'a été observée entre l'idarucizumab et les agents d'expansion du volume (p. ex., cristalloïdes, colloïdes et retransfusion de globules rouges lavés) chez les porcs. Cinquante pour cent (50 %) des cas d'hémodilution traités au moyen des stratégies de remplacement volumique utilisées couramment n'ont pas influé sur la neutralisation de l'activité anticoagulante du dabigatran. L'idarucizumab n'a pas neutralisé les effets d'autres anticoagulants.

## TOXICOLOGIE

Aucune manifestation indésirable n'a été observée chez les macaques rhésus ni chez les rats qui avaient reçu l'idarucizumab pendant une période pouvant atteindre deux et quatre semaines, respectivement. Les observations importantes ont été limitées à l'activité pharmacologique prévue; les effets anticoagulants du dabigatran etexilate ont été neutralisés par l'administration d'idarucizumab chez les singes.

Aucune étude n'a été menée pour évaluer le pouvoir mutagène et cancérigène de l'idarucizumab.

Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets possibles de l'idarucizumab sur la reproduction ou les effets sur le développement.

Aucune irritation locale des vaisseaux sanguins n'a été observée après l'administration intraveineuse ou paraveineuse d'idarucizumab. *In vitro*, la préparation d'idarucizumab n'a pas entraîné l'hémolyse du sang humain entier.

# VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### PrPraxbind® (Präcks-bīnd)

Idarucizumab, solution pour injection

Veillez lire attentivement ce dépliant avant de commencer à prendre **PRAXBIND** et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Ce dépliant sert de résumé et, par conséquent, ne contient pas tous les renseignements disponibles au sujet de ce médicament. Veuillez discuter de votre affection médicale et de votre traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sont disponibles au sujet de **PRAXBIND**.

#### **Pourquoi utilise-t-on PRAXBIND?**

PRAXBIND ne doit être administré qu'à des patients adultes qui prennent un anticoagulant nommé Pradaxa® (dabigatran etexilate).

PRAXBIND est utilisé en situations d'urgence lorsqu'un médecin décide que la neutralisation rapide de l'effet de Pradaxa® est nécessaire :

- En cas de chirurgie ou d'intervention d'urgence;
- En présence d'hémorragie non maîtrisée ou menaçant le pronostic vital.

#### **Comment PRAXBIND agit-il?**

PRAXBIND renferme de l'idarucizumab, une sorte de protéine spéciale nommée anticorps monoclonal.

PRAXBIND doit être administré dans une veine par un professionnel de la santé pour faire effet. Une fois dans la circulation sanguine, PRAXBIND se lie immédiatement et solidement à Pradaxa® pour neutraliser son effet anticoagulant. Le complexe PRAXBIND - Pradaxa® est ensuite éliminé par les reins.

#### **Quels sont les ingrédients de PRAXBIND?**

Ingrédient médicamenteux : idarucizumab

Ingrédients non médicinaux : acide acétique glacial, polysorbate 20, acétate de sodium trihydraté, sorbitol, eau pour injection

#### **PRAXBIND est offert sous forme de :**

PRAXBIND est fourni sous forme d'une solution stérile pour injection intraveineuse administrée en deux fioles de 50 mL; chaque fiole contient 2,5 g d'idarucizumab. Deux fioles équivalent à une dose.

#### **N'utilisez pas PRAXBIND si vous :**

- êtes allergique (hypersensible) à l'idarucizumab ou à l'un des ingrédients non médicinaux de PRAXBIND (voir la section « **Quels sont les ingrédients de PRAXBIND?** » ci-dessus).

**Avant de prendre PRAXBIND, communiquez avec votre professionnel de la santé afin d'éviter les effets secondaires et d'assurer l'utilisation appropriée du médicament.**

**Mentionnez tous les problèmes de santé que vous avez, y compris si vous :**

- avez une maladie génétique nommée intolérance héréditaire au fructose ou une allergie au sorbitol; le sorbitol contenu dans ce médicament peut causer des réactions indésirables graves.

**Autres mises en garde importantes :**

PRAXBIND sert uniquement à neutraliser l'effet de Pradaxa®. Il ne neutralisera pas l'effet d'autres médicaments utilisés pour prévenir la formation de caillots de sang.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments obtenus sur présentation d'une ordonnance ou en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.**

Des études précliniques n'ont révélé aucune interaction entre PRAXBIND et des expanseurs de volume, des concentrés de facteurs de coagulation et des anticoagulants autres que Pradaxa®.

Étant donné les propriétés et la spécificité élevée de liaison au dabigatran, les interactions cliniquement pertinentes avec d'autres produits médicinaux sont peu probables.

**Grossesse**

Aucune information relative à l'utilisation de PRAXBIND chez les femmes enceintes n'est disponible. Veuillez aviser votre médecin si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir (*vous planifiez avoir un bébé*). Le médecin évaluera les bienfaits de la prise de PRAXBIND par rapport aux risques pendant votre grossesse.

**Allaitement**

On ne sait pas si les ingrédients de PRAXBIND peuvent passer dans le lait maternel chez l'humain. Si vous allaitez, veuillez en informer le médecin.

**Comment prendre PRAXBIND :**

PRAXBIND doit être administré dans une veine par un professionnel de la santé. PRAXBIND sera préparé à l'hôpital et administré sous forme de perfusion (goutte à goutte) pendant plusieurs minutes ou sous forme d'une injection (avec une seringue).

**Dose habituelle :**

La dose habituelle de PRAXBIND est de 5 g fournie sous forme de deux fioles de 50 mL contenant 2,5 g chacune. Deux fioles équivalent à une dose.

**Surdosage :**

Il n'y a aucune expérience clinique sur le surdosage par PRAXBIND.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PRAXBIND?**

Si vous présentez des effets secondaires quelconques tels que des symptômes d'hypersensibilité ou de réaction allergique après l'administration de PRAXBIND, veuillez en aviser votre professionnel de la santé.

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant après l'administration de PRAXBIND qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Lors d'études chez des patients très malades, l'aggravation d'états évolutifs comme un choc, une insuffisance organique ou un saignement dans le cerveau est survenue. Ces manifestations ne sont pas en lien avec le traitement par PRAXBIND. Les traitements utilisés comprennent l'administration de liquides, une transfusion sanguine ou même la chirurgie.

Des symptômes de choc anaphylactique (chute soudaine de la tension artérielle) et d'autres réactions d'hypersensibilité possibles (fièvre, difficulté à respirer ou respiration sifflante, fréquence accrue de respiration rapide, éruption cutanée ou démangeaisons) ont également été signalés chez des patients. Les manifestations indésirables signalées chez au moins 5 % des patients comprenaient : difficulté à aller à la selle (7 %). Ces manifestations ont été signalées dans le cadre d'un essai clinique et peuvent ne pas être directement reliées à PRAXBIND.

Après le traitement par PRAXBIND, on a observé une concentration de protéines dans l'urine excessive temporaire.

L'arrêt du traitement par l'anticoagulant Pradaxa® peut augmenter le risque qu'un caillot de sang se forme dans un vaisseau sanguin important des poumons ou du cœur, ce qui pourrait possiblement causer une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral. Il pourrait être nécessaire de réinstaurer un traitement au moyen de médicaments utilisés pour dissoudre les caillots sanguins dès qu'il est jugé approprié sur le plan médical.

| <b>Effets secondaires possibles* et mesure à prendre</b> |  |              |
|--|--|--------------|
| Symptôme ou effet  | Communiquez avec votre professionnel de la santé |              |
|  | Cas graves seulement                             | Tous les cas |
| <b>Hypersensibilité :</b>                                |  |              |
| Fièvre   | ✓  |              |
| Difficulté à respirer ou respiration sifflante           |  | ✓            |
| Fréquence accrue de respiration rapide                   |  | ✓            |
| Éruption cutanée   | ✓  |              |
| Démangeaisons  | ✓  |              |

\* Ces effets secondaires ont été signalés dans le cadre d'un essai clinique et peuvent ne pas être directement reliés à PRAXBIND.

## Reprise de l'administration de Pradaxa® (dabigatran etexilate)

Votre médecin peut envisager la reprise de Pradaxa® 24 heures après l'administration de PRAXBIND.

### Déclaration d'effets secondaires

Vous pouvez déclarer tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits pour la santé à Santé Canada :

- En visitant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour obtenir de l'information sur la manière de faire une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements au sujet de la prise en charge d'effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne vise pas à fournir des conseils d'ordre médical.*

### Entreposage :

PRAXBIND sera entreposé à l'hôpital à une température entre 2 et 8 °C.

### Pour en savoir plus sur PRAXBIND :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), sur le site Web du fabricant (<https://www.boehringer-ingenelheim.ca>) ou en communiquant avec le fabricant, Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée, au 1-800-263-5103, poste 84633.

Ce dépliant a été préparé par Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée. Les renseignements contenus dans ce dépliant étaient à jour à la date de révision indiquée ci-dessous. Toutefois, le fabricant peut disposer de renseignements plus récents.

Dernière révision : 18 avril 2019