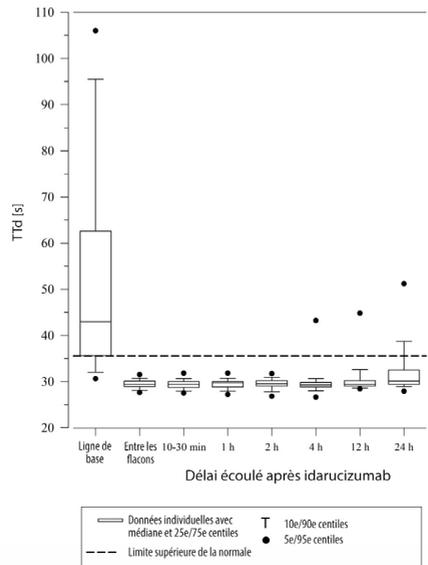


▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Cf. « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** Praxbind 2,5 g/50 mL, solution injectable/pour perfusion. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque mL de solution injectable/pour perfusion contient 50 mg d'idarucizumab. Chaque flacon de 50 mL contient 2,5 g d'idarucizumab. L'idarucizumab est produit par la technologie d'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamsters chinois. **Excipients à effet notoire :** Chaque flacon de 50 mL contient 2 g de sorbitol et 25 mg de sodium (cf. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Pour la liste complète des excipients, cf. « Liste des excipients ». **FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution injectable/pour perfusion. Solution transparente à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. **DONNÉES CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** Praxbind est l'agent de réversion spécifique du dabigatran et est indiqué chez les patients adultes traités par Pradaxa (dabigatran éxétilate) quand une réversion rapide de ses effets anticoagulants est requise : Pour une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes. En cas de saignements menaçant le pronostic vital ou incontrôlés. **Posologie et mode d'administration :** Réservé à l'usage hospitalier. **Posologie :** La dose recommandée de Praxbind est de 5 g (2 x 2,5 g/50 mL). Chez un sous-groupe de patients, la réapparition de concentrations plasmatiques de dabigatran libre et l'allongement concomitant des tests de coagulation ont été constatés jusqu'à 24 heures après l'administration d'idarucizumab (cf. « Propriétés pharmacodynamiques »). L'administration d'une deuxième dose de 5 g de Praxbind peut être envisagée dans les cas suivants : réapparition d'un saignement cliniquement pertinent en même temps qu'un allongement des temps de coagulation, ou lorsqu'un nouveau saignement risque de menacer le pronostic vital et qu'un allongement des temps de coagulation est observé, ou patients nécessitant une deuxième intervention chirurgicale ou des procédures urgentes alors que les temps de coagulation sont allongés. Les paramètres de coagulation pertinents sont le temps de céphaline activé (TCA), le temps de thrombine dilué (TTd) ou le temps d'écarine (ECT) (cf. « Propriétés pharmacodynamiques »). La posologie quotidienne maximale n'a pas été recherchée. **Reprise du traitement antithrombotique :** Le traitement par Pradaxa (dabigatran éxétilate) peut être réintroduit 24 heures après l'administration de Praxbind si l'état du patient est cliniquement stable et si une hémostasie adéquate a été obtenue. Après l'administration de Praxbind, un autre traitement antithrombotique (héparines de bas poids moléculaire, par exemple) peut être commencé à tout moment si l'état du patient est cliniquement stable et si une hémostasie adéquate a été obtenue. L'absence de traitement antithrombotique expose les patients au risque thrombotique lié à leur maladie ou affection sous-jacente. **Patients insuffisants rénaux :** Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. L'atteinte de la fonction rénale n'a pas modifié l'effet de réversion de l'idarucizumab. **Patients insuffisants hépatiques :** Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (cf. « Propriétés pharmacocinétiques »). **Patients âgés :** Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (cf. « Propriétés pharmacocinétiques »). **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Praxbind chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Voie intraveineuse. Praxbind (2 x 2,5 g/50 mL) est administré par voie intraveineuse sous forme de deux perfusions consécutives de 5 à 10 minutes chacune, ou sous forme de bolus. Pour des instructions d'utilisation et de manipulation supplémentaires, se reporter à la rubrique « Précautions particulières d'élimination ». **Contre-indications :** Aucune. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** L'idarucizumab se fixe spécifiquement au dabigatran et reverse son effet anticoagulant. Il ne réversera pas les effets des autres anticoagulants (cf. « Propriétés pharmacodynamiques »). Le traitement par Praxbind peut être utilisé en association avec des mesures thérapeutiques usuelles qui doivent être envisagées en fonction du contexte clinique. **Hypersensibilité :** Le risque lié à l'utilisation de Praxbind chez des patients ayant une hypersensibilité connue (réaction anaphylactoïde, p. ex.) à l'idarucizumab ou à l'un des excipients doit être soigneusement évalué par rapport au bénéfice potentiel d'un tel traitement en urgence. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou de toute autre réaction allergique grave, l'administration de Praxbind doit être immédiatement arrêtée et un traitement approprié doit être instauré. **Intolérance héréditaire au fructose :** La dose recommandée de Praxbind contient 4 g de sorbitol sous forme d'excipient. Chez les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose, l'administration parentérale de sorbitol a été associée à des cas d'hypoglycémie, d'hypophosphatémie, d'acidose métabolique, d'augmentation de l'acide urique, d'insuffisance hépatique aiguë avec altération des

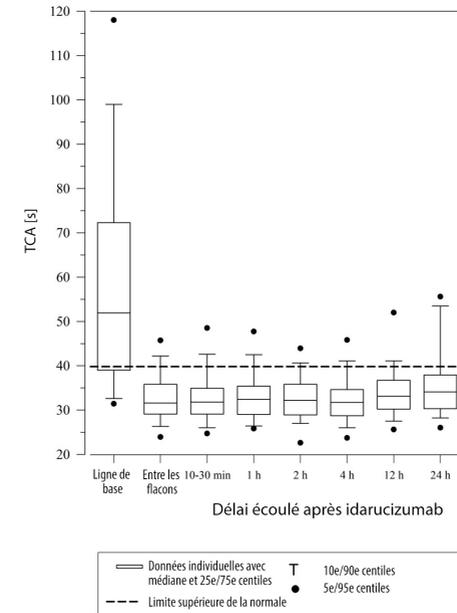
fonctions d'excrétion et de synthèse, et de décès. Par conséquent, le risque lié à l'utilisation de Praxbind chez des patients ayant une intolérance héréditaire au fructose doit être soigneusement évalué par rapport au bénéfice potentiel d'un tel traitement en urgence. Si Praxbind est administré à ces patients, des soins médicaux intensifs durant l'exposition à Praxbind et pendant les 24 heures suivantes sont nécessaires. **Événements thromboemboliques :** Les patients traités par dabigatran ont des pathologies sous-jacentes qui les prédisposent aux événements thromboemboliques. La réversion du traitement par dabigatran expose ces patients au risque thrombotique lié à leur maladie sous-jacente. Pour réduire ce risque, la reprise du traitement anticoagulant doit être considérée dès que cela est médicalement possible (cf. « Posologie et mode d'administration »). **Recherche de protéines urinaires :** Praxbind provoque une protéinurie transitoire en réaction physiologique à la surcharge rénale en protéines après un bolus ou une administration rapide par voie intraveineuse de 5 g d'idarucizumab (cf. « Propriétés pharmacocinétiques »). La protéinurie transitoire n'est pas un signe d'atteinte rénale et celle-ci doit être prise en compte en cas de test urinaire. **Teneur en sodium :** Ce médicament contient 2,2 mmol (ou 50 mg) de sodium par dose : à prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** Aucune étude d'interaction de Praxbind avec d'autres médicaments n'a été réalisée. Compte tenu de ses propriétés pharmacocinétiques et de sa grande spécificité de fixation au dabigatran, des interactions cliniquement pertinentes avec d'autres médicaments sont jugées peu probables. Les études précliniques sur l'idarucizumab ont montré qu'il n'y avait pas d'interactions avec les exposeurs volémiques. Les concentrés de facteurs de coagulation, tels que les concentrés de complexes prothrombiniques (CCP, par exemple avec 3 facteurs et 4 facteurs), les CCP activés (CCPa) et le facteur VIIa recombinant. d'autres anticoagulants (par exemple, inhibiteurs de la thrombine autres que le dabigatran, les inhibiteurs du facteur Xa dont les héparines de bas poids moléculaire, les antagonistes de la vitamine K, l'héparine). Par conséquent, l'idarucizumab ne réversera pas les effets des autres anticoagulants. **Fertilité, grossesse et allaitement : Grossesse :** Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Praxbind chez la femme enceinte. Aucune étude de toxicité sur la reproduction ou le développement du fœtus n'a été réalisée, compte tenu de la nature et de l'utilisation clinique prévue du médicament. Praxbind peut être utilisé au cours de la grossesse si le bénéfice clinique attendu est supérieur aux risques potentiels. **Allaitement :** Aucune donnée n'est disponible sur l'excrétion de l'idarucizumab dans le lait maternel. **Fertilité :** Il n'existe pas de données sur l'effet de Praxbind sur la fertilité (cf. « Données de sécurité préclinique »). **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** Sans objet. **Effets indésirables :** La sécurité d'emploi de Praxbind a été évaluée chez 224 volontaires sains ainsi que chez 123 patients dans un essai de Phase III en cours, présentant des saignements non contrôlés ou nécessitant une intervention chirurgicale ou des procédures d'urgence et qui recevaient un traitement par Pradaxa (dabigatran éxétilate). Aucun effet indésirable n'a été identifié. **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet: [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr). **Surdosage :** Il n'existe pas de données cliniques concernant le surdosage avec Praxbind. La plus forte dose unique de Praxbind étudiée chez le sujet sain était de 8 g. Aucun signal de sécurité n'a été identifié dans ce groupe. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES : Propriétés pharmacodynamiques :** Classe pharmacothérapeutique : non encore attribuée, Code ATC : non encore attribué. **Mécanisme d'action :** Idarucizumab est un agent de réversion spécifique du dabigatran. Il s'agit d'un fragment d'anticorps monoclonal humanisé (Fab) qui se lie au dabigatran avec une très forte affinité, approximativement 300 fois plus puissante que l'affinité du dabigatran pour la thrombine. Le complexe idarucizumab-dabigatran se caractérise par une vitesse de constitution rapide et une vitesse de dégradation extrêmement lente, aboutissant à un complexe très stable. L'idarucizumab se fixe de façon puissante et spécifique au dabigatran et à ses métabolites, et il neutralise leurs effets anticoagulants. **Efficacité et tolérance :** Trois études de phase I randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo ayant inclus 283 sujets (dont 224 traités par idarucizumab) ont été réalisées pour évaluer la sécurité, l'efficacité, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'idarucizumab, administré seul ou après l'administration de

dabigatran éxétilate. La population des études était constituée de sujets sains et de sujets présentant des caractéristiques spécifiques de population couvrant l'âge, le poids corporel, l'origine ethnique, le sexe et l'insuffisance rénale. Les doses d'idarucizumab utilisées dans ces études étaient comprises entre 20 mg et 8 g et les durées de perfusion allaient de 5 minutes à 1 heure. Des valeurs représentatives des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont été déterminées à partir de volontaires sains âgés de 45 à 64 ans recevant 5 g d'idarucizumab (cf. « Propriétés pharmacodynamiques » et « Propriétés pharmacocinétiques »). Une étude prospective en ouvert, non randomisée et non contrôlée (RE-VERSE AD) est actuellement en cours pour étudier le traitement de patients adultes qui ont présenté des saignements non contrôlés ou mettant en jeu leur pronostic vital liés au dabigatran (Groupe A) ou qui ont nécessité une urgence chirurgicale ou des procédures urgentes (Groupe B). Le critère d'évaluation principal était le pourcentage maximum de réversion de l'effet anticoagulant du dabigatran dans les 4 heures suivant l'administration d'idarucizumab, évalué par la détermination par le laboratoire central du temps de thrombine dilué (TTd) ou du temps d'écarine (ECT). L'un des principaux critères d'évaluation secondaire était la restauration de l'hémostase. Une analyse intermédiaire de RE-VERSE AD a inclus les données de 123 patients : 66 avec des saignements graves (Groupe A) et 57 nécessitant une procédure d'urgence (Groupe B). Approximativement la moitié des patients de chaque groupe étaient des hommes. L'âge médian était 77 ans et la valeur médiane de la clairance de la créatinine était 61 mL/min. Approximativement 68 % des patients du Groupe A et 63 % des patients du Groupe B avaient été traités par dabigatran à la dose de 110 mg, deux fois par jour. Les résultats des dosages réalisés par un laboratoire central ont été disponibles pour un sous-groupe de 90 patients (51 dans le Groupe A, 39 dans le Groupe B). La plupart des patients (> 89 %), dans les deux Groupes A et B, ont obtenu une réversion complète de l'effet anticoagulant du dabigatran, telle que mesurée par le TTd ou l'ECT dans les 4 premières heures suivant l'administration de 5 g d'idarucizumab. Les effets de la réversion ont été mis en évidence immédiatement après l'administration.

**Figure 1** – Réversion de l'allongement du temps de coagulation induit par le dabigatran, déterminée par le TTd chez 90 patients de l'étude RE-VERSE AD

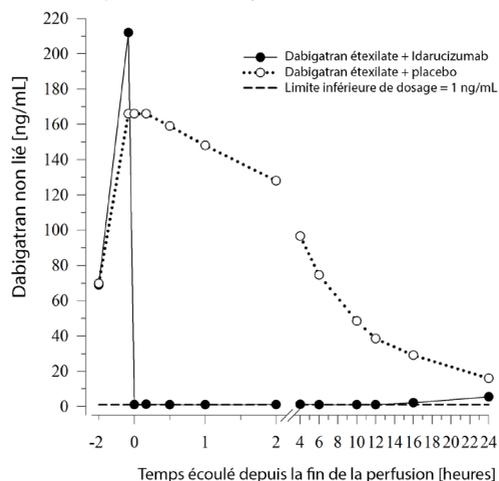


**Figure 2** – Réversion de l'allongement du temps de coagulation induit par le dabigatran et déterminée par le TCA chez 90 patients de l'étude RE-VERSE AD



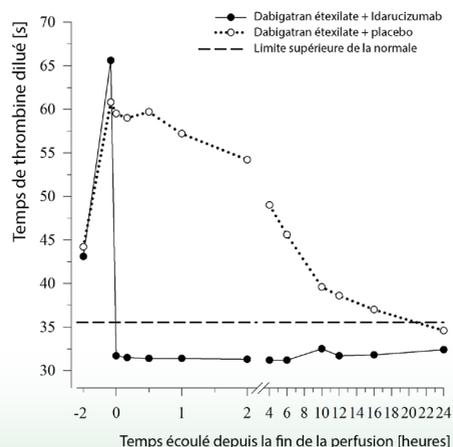
La restauration de l'hémostase a été obtenue chez 91 % des patients évaluables qui présentaient des saignements graves, et une hémostase normale a été observée chez 92 % des patients nécessitant une procédure urgente. Sur un total de 123 patients, 26 patients sont décédés ; chacun de ces décès a pu être attribué à une complication de la cause d'hospitalisation ou associé à des comorbidités. Des événements thrombotiques ont été décrits chez 5 patients, mais aucun d'entre eux ne recevait de traitement antithrombotique au moment de l'événement ; dans chacun de ces cas, l'événement thrombotique a pu être attribué à la pathologie médicale sous-jacente du patient. Des symptômes légers d'hypersensibilité potentielle (fièvre, bronchospasme, hyperventilation, éruption ou prurit) ont été signalés. Il n'a pas été possible d'établir un lien de causalité avec l'idarucizumab. D'autres événements indésirables, signalés chez 5 % ou plus des patients, ont été : hypokaliémie (9/123 ; 7 %), délire (9/123 ; 7 %), constipation (8/123 ; 7 %), fièvre (7/123 ; 6 %), pneumonie (7/123 ; 6 %). **Effets pharmacodynamiques** : Les données pharmacodynamiques de l'idarucizumab après administration de dabigatran éxétilate ont été étudiées chez 141 volontaires au cours des études de phase I, à partir desquelles sont présentées les données d'un sous-groupe représentatif de 6 volontaires sains âgés de 45 à 64 ans recevant une dose de 5 g en perfusion intraveineuse. Le pic médian d'exposition au dabigatran chez ces volontaires sains était du même ordre de grandeur que celui observé après l'administration deux fois par jour de 150 mg de dabigatran éxétilate chez des patients. **Effet de l'idarucizumab sur l'exposition et l'activité anticoagulante du dabigatran** : Les concentrations plasmatiques de dabigatran non lié ont diminué de 99 % immédiatement après l'administration d'idarucizumab, aboutissant à des taux dépourvus d'activité anticoagulante. La majorité des patients a présenté une réversion des concentrations plasmatiques de dabigatran persistant jusqu'à 12 heures (> 90 %). Chez un sous-groupe de patients, une réapparition de taux plasmatiques de dabigatran libre et l'élévation concomitante des tests de coagulation ont été constatées, possiblement due à une redistribution du dabigatran depuis le compartiment périphérique. Cela est survenu entre 2 et 24 heures après l'administration d'idarucizumab, principalement après la 12<sup>ème</sup> heure.

**Figure 3** – Taux plasmatiques de dabigatran non lié dans le groupe représentatif de volontaires sains (administration d'idarucizumab ou de placebo à H = 0.)

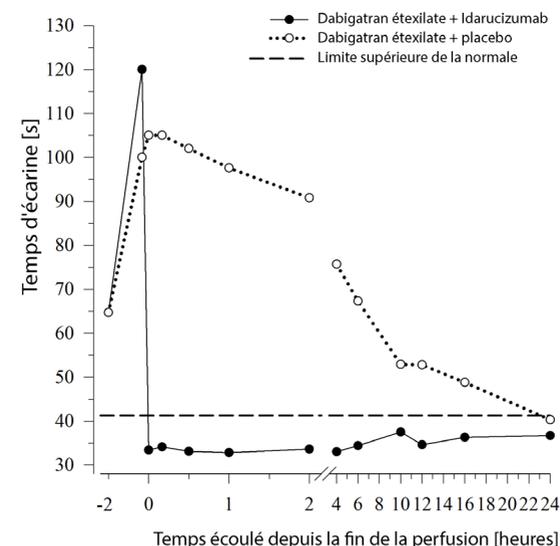


Le dabigatran prolonge le temps de coagulation des marqueurs de la coagulation tels que le temps de thrombine dilué (TTd), le temps de thrombine (TT), le temps de céphaline activé (TCA) et le temps d'écarine (ECT) qui indiquent de façon approximative l'intensité de l'anticoagulation. Une valeur se situant dans l'intervalle de valeurs normales après administration d'idarucizumab indique qu'un patient n'est plus anticoagulé. Une valeur supérieure aux valeurs normales peut être le témoin de la présence résiduelle de dabigatran actif ou d'autres situations cliniques (la présence d'autres médicaments ou d'une coagulopathie transfusionnelle, par exemple). Ces tests ont été utilisés pour évaluer l'effet anticoagulant du dabigatran. Une réversion complète et durable de l'allongement du temps de coagulation induit par le dabigatran a été observée immédiatement après la perfusion d'idarucizumab, et s'est maintenue sur la période d'observation d'au moins 24 heures.

**Figure 4** – Réversion de l'allongement du temps de coagulation induit par le dabigatran et déterminée par le TTd dans le groupe représentatif de volontaires sains (administration d'idarucizumab ou de placebo à t = 0 h)



**Figure 5** – Réversion de l'allongement du temps de coagulation induit par le dabigatran et déterminé par l'ECT dans le groupe représentatif de volontaires sains (administration d'idarucizumab ou de placebo à t = 0 h)



**Paramètres de génération de la thrombine :** Le dabigatran exerce des effets prononcés sur les paramètres du test de génération de thrombine (TGT). Le traitement par idarucizumab a normalisé à la fois le temps de latence de génération de thrombine et le temps d'atteinte du pic, qui sont revenus aux valeurs initiales 0,5 à 12 heures après la fin de la perfusion d'idarucizumab. L'idarucizumab seul n'a pas montré d'effet procoagulant mesuré par le test de génération de thrombine. Cela suggère que l'idarucizumab n'a pas d'effet prothrombotique.

**Ré-administration de dabigatran étexilate :** La ré-administration de dabigatran étexilate, 24 heures après la perfusion d'idarucizumab, a conduit à l'activité anticoagulante attendue.

**Immunogénicité :** Un test de dépistage des anticorps anti-idarucizumab avant et après le traitement a été effectué sur des échantillons sériques de 283 sujets (224 traités par idarucizumab). Des anticorps préexistants ont été détectés après la seconde administration d'idarucizumab ont été détectés chez approximativement 13 % (36/283) des sujets. Aucun impact sur les données pharmacocinétiques ou sur l'effet de réversion de l'idarucizumab ni aucune réaction d'hypersensibilité n'ont été observés chez ces sujets. Des anticorps anti-idarucizumab apparus sous traitement avec de faibles taux ont été observés chez 4 % (9/224) des sujets, suggérant un faible potentiel immunogène de l'idarucizumab. Dans un sous-groupe de 6 sujets, l'idarucizumab était administré une seconde fois, deux mois après la première administration. Aucun anticorps anti-idarucizumab n'a été détecté chez ces sujets avant la seconde administration. Chez un sujet, des anticorps anti-idarucizumab apparus sous traitement ont été détectés après la seconde administration.

**Données pharmacodynamiques précliniques :** Un modèle traumatique chez le cochon a été réalisé après administration de dabigatran, utilisant un traumatisme hépatique pénétrant afin d'obtenir des concentrations supratherapeutiques équivalentes à environ 10 fois les taux plasmatiques humains. L'idarucizumab a réversé efficacement et rapidement le saignement menaçant le pronostic vital dans les 15 minutes suivant l'injection. Tous les porcs ont survécu à des doses d'idarucizumab d'approximativement 2,5 et 5 g. Le taux de mortalité dans le groupe anticoagulé sans idarucizumab était de 100 %. L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études conduites avec Praxbind dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour la prévention et le traitement des hémorragies associées au dabigatran (cf. « Posologie et mode d'administration » pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

**Propriétés pharmacocinétiques :** Les données pharmacocinétiques de l'idarucizumab ont été étudiées chez 224 volontaires au cours des études de phase I, à partir desquelles les données d'un sous-groupe représentatif de 6 volontaires sains âgés de 45 à 64 ans recevant une dose de 5 g sous forme de perfusion intraveineuse sont présentées. **Distribution :** L'idarucizumab a présenté une cinétique multiphasique et une distribution extravasculaire limitée. Après la perfusion intraveineuse d'une dose de 5 g, la moyenne géométrique du volume de distribution à l'état d'équilibre ( $V_{ss}$ ) était de 8,9 L (coefficient de variation géométrique (CVg) : 24,8 %). **Biotransformation :** Plusieurs voies pouvant contribuer au métabolisme des anticorps ont été décrites. Toutes ces voies impliquent la biodégradation de l'anticorps en molécules plus petites, c'est-à-dire en petits peptides ou acides aminés qui sont ensuite réabsorbés et incorporés dans la synthèse générale des protéines. **Élimination :** L'idarucizumab était rapidement éliminé avec une clairance totale de 47,0 mL/min (CVg 18,4 %), une demie-vie initiale de 47 minutes (CVg 11,4 %) et une demie-vie terminale de 10,3 h (CVg 18,9 %). Après administration intraveineuse de 5 g d'idarucizumab, 32,1 % (CVg 60,0 %) de la dose ont été récupérés dans l'urine sur une durée de recueil de 6 heures et moins de 1 % au cours des 18 heures suivantes. Le reste est supposé avoir été éliminé par catabolisme protéique, principalement dans les reins. Une protéinurie a été observée après le traitement par idarucizumab. La protéinurie transitoire est une réaction physiologique à la surcharge rénale en protéines après un bolus ou une administration rapide par voie intraveineuse de 5 g d'idarucizumab. Le pic de protéinurie transitoire est généralement survenu environ 4 h après l'administration d'idarucizumab et a été normalisée dans les 12 à 24 heures suivantes. Dans quelques cas isolés, la protéinurie transitoire a persisté pendant plus de 24 heures. **Patients insuffisants rénaux :** Praxbind a été étudié dans des études de phase I chez des patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 44 et 213 mL/min. Les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 44 mL/min n'ont pas été étudiés au cours de la phase I. En fonction du degré d'insuffisance rénale, la clairance totale a été diminuée par rapport à des volontaires sains, entraînant une augmentation de l'exposition à l'idarucizumab. D'après les données pharmacocinétiques de 68 patients ayant différents degrés de fonction rénale (valeur médiane de la clairance de la créatinine 19,2 - 126 mL/min), on estime que l'exposition moyenne à l'idarucizumab ( $ASC_{0-24h}$ ) augmente de 26 % chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (ClCr 60 à 90 mL/min), de 78 % en cas d'insuffisance rénale modérée (30 à 60 mL/min) et de 199 % en cas d'insuffisance rénale sévère (0 à 30 mL/min). Dans la mesure où le dabigatran est principalement excrété par les reins, des augmentations de l'exposition au dabigatran sont également observées en cas d'altération de la fonction rénale. Compte tenu de ces données et de l'étendue de la réversion de l'effet anticoagulant du dabigatran chez les patients, l'insuffisance rénale ne semble pas avoir de conséquences sur l'effet de réversion de l'idarucizumab, bien que la conclusion concernant les patients ayant une insuffisance rénale sévère ne soit établie qu'à partir d'un petit sous-groupe de patients. **Patients insuffisants hépatiques :** Praxbind n'a pas été étudié chez des patients insuffisants hépatiques. Les fragments d'anticorps sont principalement éliminés par catabolisme protéolytique dans les reins. Aucun impact de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'idarucizumab n'est attendu. **Patients âgés/Sexe/Origine ethnique :** Selon les analyses pharmacocinétiques de populations, le sexe, l'âge et l'origine ethnique n'ont eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'idarucizumab. **Données de sécurité préclinique :** Les données précliniques issues des études de toxicologie en administration répétée d'une durée allant jusqu'à quatre semaines sur des rats et deux semaines chez des singes n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'homme. Les études pharmacologiques de sécurité d'emploi ont démontré l'absence d'effets sur le système respiratoire, le système nerveux central et l'appareil cardiovasculaire. Aucune étude évaluant le potentiel mutagène et carcinogène de l'idarucizumab n'a été réalisée. Compte tenu de son mécanisme d'action et des caractéristiques des protéines, aucun effet carcinogène ou génotoxique n'est attendu. Aucune étude évaluant les effets potentiels de l'idarucizumab sur la reproduction n'a été réalisée. Aucun effet lié au traitement n'a été identifié sur les tissus reproducteurs des deux sexes au cours des études de toxicité en administration intraveineuse répétée d'une durée allant jusqu'à quatre semaines chez le rat et deux semaines chez le singe. En outre, aucune liaison de l'idarucizumab à des tissus reproducteurs chez l'homme n'a été observée au cours d'une étude de réactivité tissulaire croisée. En conséquence, les résultats non cliniques ne suggèrent aucun risque pour la fertilité ou le développement embry-foetal. Aucune irritation locale des vaisseaux sanguins n'a été observée après administration intraveineuse ou paraveineuse d'idarucizumab. La formulation de l'idarucizumab n'a pas provoqué d'hémolyse de sang humain total *in vitro*. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES : Liste des excipients :** acétate de sodium trihydraté, acide acétique, sorbitol, polysorbate 20, eau pour préparations injectables. **Incompatibilités :**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. **Durée de conservation :** 2 ans. Après ouverture du flacon, la stabilité physico-chimique de la solution a été démontrée pendant 1 heure à température ambiante. Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, sauf dans l'éventualité où la technique d'ouverture exclue le risque de contamination microbienne. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur. **Précautions particulières de conservation :** À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Avant utilisation, le flacon non ouvert peut être conservé à température ambiante (25°C) pendant un maximum de 48 heures, s'il est conservé dans son emballage d'origine à l'abri de la lumière ou pendant un maximum de 6 heures s'il est exposé à la lumière. Pour les conditions de conservation du médicament après ouverture, cf. « Durée de conservation ». **Nature et contenu de l'emballage extérieur :** 50 mL en flacon (verre de type I) avec bouchon en caoutchouc butylique, une capsule en aluminium et une étiquette avec crochet de suspension intégrée. Les boîtes contiennent 2 flacons. **Précautions particulières d'élimination :** Les médicaments pour administration parentérale tels que Praxbind doivent être inspectés visuellement afin de détecter des particules en suspension ou un changement de couleur avant l'administration. Praxbind ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Une tubulure de perfusion intraveineuse préexistante peut être utilisée pour l'administration de Praxbind. La tubulure doit être rincée avec une solution de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) pour injection avant et à la fin de la perfusion. Aucune autre perfusion ne doit être administrée parallèlement par la même voie d'accès intraveineuse. Praxbind est réservé à un usage unique exclusivement et ne contient pas de conservateurs (cf. « Durée de conservation »). Aucune incompatibilité entre Praxbind et des dispositifs de perfusion en chlorure de polyvinyle, polyéthylène ou polyuréthane ou des seringues en polypropylène n'a été observée. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/15/1056/001 – CIP 34009 550 136 9 3. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :** Liste I – Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R. 5121-96 du code de la santé publique. Non remb. Séc. Soc. et non agréé collect (demande en cours). Inscrit sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et de divers services publics à titre dérogatoire post-ATU pré-inscription. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION :** 20 novembre 2015. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 20 novembre 2015. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Allemagne. Représentant local : Boehringer Ingelheim France, 14 rue Jean Antoine de Baïf – 75013 Paris, France. **Centre d'informations :** 03.26.50.45.33. **Pharmacovigilance :** 03.26.50.47.70. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Praxbind2,5g/50mL-MLC-201115-v1.doc

*Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. En application des articles 38 et suivants de la loi du 6 août 2004 modifiant la Loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'opposition, d'accès ou de rectification sur les données à caractère personnel vous concernant, auprès de Boehringer Ingelheim France, Centre d'Informations, 12 rue André Huet, CS 20031, 51 721 REIMS CEDEX.*

*Vous pouvez faire part de votre appréciation sur la qualité de la visite médicale auprès du Centre d'Informations de Boehringer Ingelheim au numéro suivant : 03.26.50.45.33 ou à l'adresse suivante : [centre.informations@boehringer-ingelheim.com](mailto:centre.informations@boehringer-ingelheim.com)*