

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ondexxya 200 mg prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje andexanetum alfa* 200 mg.

Po rekonstituci jeden ml roztoku obsahuje andexanetum alfa 10 mg.

*Andexanetum alfa se vyrábí technologií rekombinace DNA v buňkách ovárií čínského křečička (CHO).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Pro dospělé pacienty léčené přímo působícím inhibítorem faktoru Xa (FXa) (apixabanem nebo rivaroxabanem), když je zapotřebí zvrátit antikoagulaci kvůli život ohrožujícímu či nekontrolovanému krvácení.

4.2 Dávkování a způsob podání

Omezeno pouze na použití v nemocnici.

Dávkování

Andexanet alfa se podává jako intravenózní bolus s cílovou rychlostí přibližně 30 mg/min po 15 minut (nízká dávka) nebo 30 minut (vysoká dávka), následováno podáním kontinuální infuze 4 mg/min (nízká dávka) nebo 8 mg/min (vysoká dávka) po 120 minut (viz tabulka 1).

Tabulka 1: Režimy dávkování

	Iniciální intravenózní bolus	Kontinuální intravenózní infuze	Celkový počet potřebných 200mg injekčních lahviček
Nízká dávka	400 mg při cílové rychlosti 30 mg/min	4 mg/min po 120 minut (480 mg)	5
Vysoká dávka	800 mg při cílové rychlosti 30 mg/min	8 mg/min po 120 minut (960 mg)	9

Zvrácení účinku apixabanu

Doporučený režim dávkování přípravku Ondexxya je založen na dávce apixabanu, kterou pacient užívá v době zvrácení antikoagulace a dále na době od poslední dávky apixabanu pacienta (viz tabulka 2).

Tabulka 2: Shrnutí dávkování pro zvrácení účinku apixabanu

Inhibitor FXa	Poslední dávka	Načasování poslední dávky před zahájením podávání přípravku Ondexxya	
		< 8 hodin nebo neznámé	≥ 8 hodin
Apixaban	≤ 5 mg	Nízká dávka	Nízká dávka
	> 5 mg/ neznámá	Vysoká dávka	

Zvrácení účinku rivaroxabanu

Doporučený režim dávkování přípravku Ondexxya je založen na dávce rivaroxabanu, kterou pacient užívá v době zvrácení antikoagulace a dále na době od poslední dávky rivaroxabanu pacienta (viz tabulka 3).

Tabulka 3: Shrnutí dávkování pro zvrácení účinku rivaroxabanu

Inhibitor FXa	Poslední dávka	Načasování poslední dávky před zahájením podávání přípravku Ondexxya	
		< 8 hodin nebo neznámé	≥ 8 hodin
Rivaroxaban	≤ 10 mg	Nízká dávka	Nízká dávka
	> 10 mg/ neznámá	Vysoká dávka	

Opakované zahájení antitrombotické léčby

Po podání přípravku Ondexxya a zastavení velkého krvácení je nutno zvážit opakované zahájení antikoagulace, aby se zabránilo trombotickým příhodám kvůli základnímu zdravotnímu stavu pacienta. Antitrombotickou terapii lze znovu zahájit, jakmile to bude medicínsky indikováno po léčbě, pokud bude pacient klinicky stabilní a bylo-li dosaženo adekvátní hemostázy. Lékař by při zvažování měl vyvážit výhody antikoagulace s riziky opakovaného krvácení (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Starší pacienti (ve věku 65 let a starší): U starších pacientů se žádná úprava dávkování nevyžaduje (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin: Vliv poruchy funkce ledvin na úroveň expozice andexanetu alfa nebyl hodnocen. Na základě současných údajů o clearance se nedoporučuje žádná úprava dávky.

Porucha funkce jater: Na základě současných údajů o clearance andexanetu alfa se nedoporučuje žádná úprava dávky. Bezpečnost a účinnost nebyla zkoumána u pacientů s poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

Pediatriká populace: Bezpečnost a účinnost andexanetu alfa u dětí a dospívajících nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Intravenózní podání

Po rekonstituci vhodného počtu injekčních lahviček přípravku Ondexxya se rekonstituovaný roztok (10 mg/ml) bez dalšího ředění převede do sterilních velkoobjemových injekčních stříkaček v případě, že se k podání používá injekční pumpa, nebo do vhodných prázdných intravenózních vaků, které jsou tvořeny polyolefinovým (PO) nebo polyvinylchloridovým (PVC) materiálem (viz bod 6.6). Před podáním i.v. infuzí je nutné použít 0,2 nebo 0,22 mikronový vložený polyethersulfonový (PES) nebo ekvivalentní filtr, který váže nízkomolekulární proteiny.

Přípravek Ondexxya se podává jako i.v. bolus s cílovou rychlostí přibližně 30 mg/min po 15 až 30 minut, následovaný podáním kontinuální infuze 4 mg (nízká dávka) nebo 8 mg (vysoká dávka) za minutu po 120 minut (viz tabulka 1).

Pokyny pro rekonstituci léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Známá alergická reakce na křeččí proteiny.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Omezení použití

Klinická účinnost je založena na zvrácení anti-FXa aktivity u zdravých dobrovolníků, kterým byl podáván apixaban nebo rivaroxaban. Andexanet alfa není vhodný pro předlčení neodkladného chirurgického výkonu. Používání ke zvrácení účinku edoxabanu nebo enoxaparinu se nedoporučuje kvůli nedostatku údajů. Andexanet alfa nezvrátí účinky jiných inhibitorů než inhibitorů FXa (viz bod 5.1).

Monitorování léčby je nutné založit hlavně na klinických parametrech indikujících vhodnou odpověď (tj. dosažení hemostázy), nedostatek účinnosti (tj. opakované krvácení) a nežádoucí příhody (tj. tromboembolické příhody). Monitorování léčby andexanetem alfa se nemá zakládat na anti-FXa aktivitě. Komerční testy anti-FXa aktivity nejsou vhodné pro stanovení anti-FXa aktivity po podání andexanetu alfa, neboť tyto testy vedou k chybně zvýšeným hodnotám anti-FXa aktivity, což vede k značnému podhodnocení reverzní aktivity andexanetu alfa.

Doporučení dávkování je založeno na modelování údajů od zdravých dobrovolníků. Validace nebyla dosud úspěšná. Údaje od krvácejících pacientů jsou omezené. Předběžné údaje naznačují vyšší riziko trombózy u pacientů dostávajících vyšší dávku andexanetu, předchází nižší dávku inhibitoru anti-FXa a u pacientů na rivaroxabanu.

Ve studii ANNEXA-4 byli zahrnuti pacienti s nitrolebním krvácením (ICH) (GCS > 7 a objem hematomu < 60 ml). Léčba pacientů se závažnějším ICH andexanetem alfa nebyla zkoumána.

Trombotické příhody

Trombotické příhody byly hlášeny po léčbě andexanetem alfa (viz body 4.8. a 5.1). Pacienti léčení terapií inhibitorem FXa mají stavy základního onemocnění, které je predisponují pro trombotické příhody. Terapie zvrácení účinku inhibitoru FXa vystavuje pacienty trombotickému riziku jejich základního onemocnění. Navíc nelze vyloučit nezávislý protrombotický účinek andexanetu alfa. Doba trvání tohoto účinku u krvácejících pacientů není známa. Laboratorní parametry, jako je anti-FXa aktivita, endogenní trombotický potenciál (ETP) nebo markery trombózy by nemusely být spolehlivým vodítkem. Pro snížení tohoto rizika je třeba uvažovat o obnovení antikoagulační terapie, co nejdříve to bude medicínsky vhodné po dokončení léčby.

U zdravých dobrovolníků byla pozorována zvýšení koagulačních markerů F1+2, TAT a D-dimeru v závislosti na dávce po podání andexanetu alfa, ale nebyly hlášeny žádné tromboembolické příhody. Tyto markery nebyly měřeny u pacientů zařazených do studie ANNEXA-4, ale byly pozorovány tromboembolické příhody (viz bod 5.1). Proto se důrazně doporučuje sledování zaměřené na známky a příznaky trombózy.

Použití andexanetu alfa ve spojení s jinými podpůrnými opatřeními

Andexanet alfa může být použit ve spojení se standardními hemostatickými podpůrnými opatřeními, které lze považovat za medicínsky vhodné.

Bezpečnost andexanetu alfa nebyla hodnocena u pacientů, kteří dostávali koncentráty protrombinového komplexu, rekombinantní faktor VIIa nebo plnou krev během sedmi dnů před krvácivou příhodou, protože byli vyloučeni z klinických hodnocení. Léčby prokoagulačním faktorem (např. koncentrát 3- nebo 4-faktorů protrombinového komplexu (PCC) / aktivovaného PCC, rekombinantního faktoru VIIa, čerstvě zmrazená plazma) a plnou krví je nutné nepoužívat, pokud to nebude absolutně nutné, kvůli nedostatku údajů v kombinaci s těmito léčbami.

Interakce s heparinem

Podání andexanetu před heparinizací, např. během chirurgického výkonu, je třeba se vyhnout, protože andexanet způsobuje ztrátu reakce na heparin. Podání andexanetu jako antidota pro heparin nebo nízkomolekulární heparin nebylo hodnoceno a nedoporučuje se (viz bod 4.5).

Reakce související s infuzí

V případě mírných nebo středně těžkých infuzních reakcí může být pečlivé sledování dostačující. U středně těžkých příznaků je možné vzít v úvahu krátké přerušování nebo zpomalení infuze s obnovením infuze poté, co příznaky odezní. Je možné podávat difenhydramin.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S andexanetem alfa nebyly prováděny žádné studie interakcí.

Údaje in vitro naznačují interakci andexanetu alfa s komplexem heparinu a antitrombinu III (ATIII) a neutralizaci antikoagulačního efektu heparinu. Bylo hlášeno, že použití andexanetu alfa mimo schválenou indikaci před chirurgickým výkonem se zamýšlenou heparinovou antikoagulací způsobuje ztrátu reakce na heparin (viz bod 4.4). Podání andexanetu jako antidota pro heparin nebo nízkomolekulární heparin nebylo hodnoceno a nedoporučuje se.

Těhotenství

Údaje o podávání andexanetu alfa těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz 5.3). Podávání andexanetu alfa se v těhotenství nebo u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se andexanet alfa vylučuje do mateřského mléka. Riziko pro novorozence /kojence nelze vyloučit. Kojení má být během léčby andexanetem alfa přerušeno.

Fertilita

Údaje o účincích andexanetu alfa na lidskou fertilitu nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Andexanet alfa nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost byla hodnocena v klinických hodnoceních zahrnujících 247 zdravých subjektů, jimž byl podáván inhibitor FXa, dále u 352 pacientů v klinickém hodnocení fáze IIIb/IV (ANNEXA-4), kteří měli akutní velké krvácení a byli léčeni inhibitorem FXa (většinou apixaban a rivaroxaban).

V klinických hodnoceních u zdravých subjektů, jimž byl podáván inhibitor FXa a následně dostávajících andexanet alfa, nebyly hlášeny žádné vážné nebo závažné nežádoucí reakce. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími reakcemi byly mírné nebo středně těžké reakce související s infuzí (viz tabulka 4) zahrnující příznaky, jako je nával horka, pocit horka, kašel, dysgeuzie a dyspnoe vyskytující se během několika minut až několika hodin po infuzi. Mezi hodnocenými zdravými subjekty ženy udávaly více nežádoucí účinků (hlavně reakce související s infuzí) než muži.

V hodnoceních zdravých subjektů byla často pozorována zvýšení > 2x HHN (horní hranice normálních hodnot) v D-dimerech a fragmentech protrombinu F1+2. Tato zvýšení se udržovala v období od několika hodin po několik dnů po podání, ale nebyly hlášeny žádné trombotické příhody. Klinická významnost u cílové populace (pacienti s nekontrolovaným nebo život ohrožujícím krvácením, kteří užívají antikoagulační léčbu kvůli vysokému nebo velmi vysokému riziku trombózy) není známa.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 4 udává seznam nežádoucích účinků z klinických studií se zdravými subjekty léčenými andexanetem alfa. Druhý sloupec uvádí seznam nežádoucích účinků z prozatímních výsledků studie ANNEXA-4 fáze IIIb/IV včetně 352 pacientů s akutním velkým krvácením léčeným andexanetem alfa. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů (SOC) a frekvence pomocí následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), neznámá četnost (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 4: Seznam nežádoucích účinků u zdravých subjektů a krvácejících pacientů

Třída orgánových systémů / preferované termíny	Frekvence u zdravých dobrovolníků	Frekvence u krvácejících pacientů
Poruchy imunitního systému		
Kopřivka	časté	
Poruchy nervového systému		
Mozkový infarkt		méně časté
Cévní mozková příhoda		méně časté
Posturální závrať	časté	
Bolest hlavy	časté	
Ischemická cévní mozková příhoda		časté
Tranzitorní ischemická ataka		méně časté
Srdeční poruchy		
Akutní infarkt myokardu		méně časté
Srdeční zástava		méně časté
Infarkt myokardu		méně časté
Palpitace	časté	

Třída orgánových systémů / preferované termíny	Frekvence u zdravých dobrovolníků	Frekvence u krvácejících pacientů
Cévní poruchy		
Hluboká žilní trombóza		méně časté
Okluze iliakální artérie		méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Kašel	časté	
Dyspnoe	časté	
Plicní embolie		méně časté
Gastrointestinální poruchy		
Diskomfort v břišní krajině	časté	
Bolest v břišní krajině	časté	
Sucho v ústech	časté	
Dysgeuzie	časté	
Nauzea	časté	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		
Pruritus	časté	
Generalizovaný pruritus	časté	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		
Bolest v zádech	časté	
Svalové spasmy	časté	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Návaly	velmi časté	
Pocit horka	velmi časté	
Diskomfort v oblasti hrudníku	časté	
Hyperhidróza	časté	
Pocit chladu v periferních částech	časté	
Pyrexie		časté
Vyšetření		
Přechodná zvýšení D-dimeru a fragmentů F1+2	velmi časté	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Na základě údajů od 352 pacientů ze studie ANNEXA-4, fáze IIIb/IV léčených inhibitorem FXa a udávajících akutní epizodu velkého krvácení, jeden pacient trpěl závažným nebo silným účinkem souvisejícím s infuzí. Třicet šest z 352 pacientů s úplným 30denním sledováním bezpečnosti (10,3 %) mělo trombotické příhody včetně žilního tromboembolismu (VTE), infarktu myokardu (IM) a cévní mozkové příhody. Deset z 36 (27,8 %) pacientů znovu zahájilo antitrombotickou léčbu v době příhody a všech 36 pacientů prošlo antikoagulací kvůli předchozí anamnéze VTE a/nebo atriální fibrilace v době užívání andexanetu alfa (viz body 4.4 a 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměrů přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

S předávkováním andexanetu alfa nejsou žádné klinické zkušenosti. Během klinických studií nebyly pozorovány žádné toxicity omezující dávku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Všechny jiné terapeutické přípravky, antidota. ATC kód: V03AB38

Mechanismus účinku

Andexanet alfa je rekombinantní formou lidského FXa proteinu, který byl upraven tím, že mu chybí enzymatická aktivita FXa. Serin aktivních míst byl nahrazen alaninem, což způsobuje, že molekula není schopna štěpit a aktivovat protrombin, a doména kyseliny gama-karboxyglutamové (Gla) byla odstraněna, aby se eliminovala schopnost proteinu sloučit se do protrombinázového komplexu, čímž se odstraní jakékoliv antikoagulační účinky.

Andexanet alfa je specifickou reverzní látkou inhibitorů FXa. Predominantní mechanismus účinku spočívá ve vázání a sekvestraci inhibitoru FXa, ačkoliv tu může být malý příspěvek od inhibice působení inhibitoru dráhy tkáňového faktoru (TFPI) prostřednictvím vazby na TFPI. Interakce mezi andexanetem alfa a TFPI nebyla plně charakterizována. Andexanet alfa se váže přímo na inhibitory FXa s vysokou afinitou, což jim znemožňuje vyvolávat jejich antikoagulační účinky.

Farmakodynamické účinky

Účinky andexanetu alfa mohou být měřeny farmakodynamickými markery včetně volné frakce dostupného inhibitoru FXa a dále prostřednictvím obnovy tvorby trombinu.

Komerční testy anti-FXa aktivity nejsou vhodné pro stanovení anti-FXa aktivity po podání andexanetu alfa. Vzhledem k reverzibilní vazbě andexanetu alfa na inhibitor FXa vede vysoké ředění vzorku, které se v současnosti v těchto testech používá, k disociaci inhibitoru z andexanetu alfa, což vede k detekci chybně zvýšené hodnoty anti-FXa aktivity, a způsobuje tak značné podhodnocení reverzní aktivity andexanetu alfa.

V prospektivních, randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích rozsahu dávky u zdravých subjektů byla stanovena dávka a režim dávkování andexanetu alfa požadované k zvrácení anti-FXa aktivity a obnovení tvorby trombinu pro inhibitory FXa (apixaban nebo rivaroxaban) pomocí modifikovaných testů, které nejsou komerčně dostupné.

Maximálního zvrácení anti-FXa aktivity bylo dosaženo během dvou minut od dokončení podání bolusu. Podání andexanetu alfa jako bolusu následované kontinuální infuzí vedlo k udržitelnému poklesu anti-FXa aktivity. Anti-FXa aktivita se vrátila na úroveň placeba a výše přibližně za dvě hodiny po ukončení bolusu nebo infuze v závislosti na dávkování.

Když byl andexanet alfa podáván jako bolus následovaný kontinuální infuzí, maximální snížení nevázaného inhibitoru FXa bylo rychlé (během dvou minut od konce bolusu) a udrželo se po dobu infuze, poté postupně rostlo v čase a dosáhlo maxima přibližně za dvě hodiny po skončení infuze.

Obnova tvorby trombinu po podání byla závislá na dávce a režimu dávkování a nekorelovala s anti-FXa aktivitou za přibližně čtyři hodiny (viz níže „obnovení tvorby trombinu“).

Ukázalo se, že aktivita TFPI v plazmě byla blokována na 10 až 20 hodin po podání andexanetu alfa. Klinický význam této interakce z hlediska udržení tvorby trombinu a potenciálu protrombotického účinku nebyl plně osvětlen.

FK/FD modelování

Síly bolusu andexanetu alfa, které jsou nezbytné pro dosažení koncentrací průměrného nevázaného apixabanu (400 mg bolus) a nevázaného rivaroxabanu (800 mg bolus) pod očekávanými příslušnými prahovými hodnotami pro žádný antikoagulační účinek byly dvakrát tak vysoké pro rivaroxaban (20 mg jednou denně) v porovnání s apixabanem (5 mg dvakrát denně) díky odlišným FK charakteristikám a úrovním dávky příslušného inhibitoru FXa.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost andexanetu alfa byly hodnoceny v následujících případech: 1) randomizovaná, placebem kontrolovaná klinická hodnocení fáze II s určením rozsahu dávky u zdravých dobrovolníků, jimž byly podávány inhibitory FXa s cílem stanovit dávky požadované pro zvrácení; 2) dvě studie fáze III, jedna s apixabanem a druhá s rivaroxabanem s cílem potvrdit účinnost režimů vysoké a nízké dávky a 3) globální multicentrická, prospektivně definovaná otevřená studie fáze IIIb/IV (ANNEXA-4) u pacientů s akutní epizodou velkého krvácení vyžadující naléhavé zvrácení antikoagulace FXa.

Zvrácení antikoagulace u zdravých subjektů ve věku 50–75 let (Studie 14-503 a 14-504)

V prospektivní, randomizované, placebem kontrolované studii dostávaly zdravé subjekty se středním věkem 56,5 let na apixabanu 5 mg dvakrát denně andexanet alfa (n = 24) podávaný jako 400 mg i.v. bolusu bezprostředně následovaných i.v. infuzí 4 mg za minutu po 120 minut (480 mg) nebo placebo (n = 8).

V podobné studii dostávaly zdravé subjekty se středním věkem 57 let na rivaroxabanu 20 mg denně andexanet alfa (n = 26) podávaný jako 800 mg i.v. bolusu bezprostředně následovaných i.v. infuzí 8 mg za minutu po 120 minut (960 mg) nebo placebo (n = 13).

Snížení anti-FXa aktivity

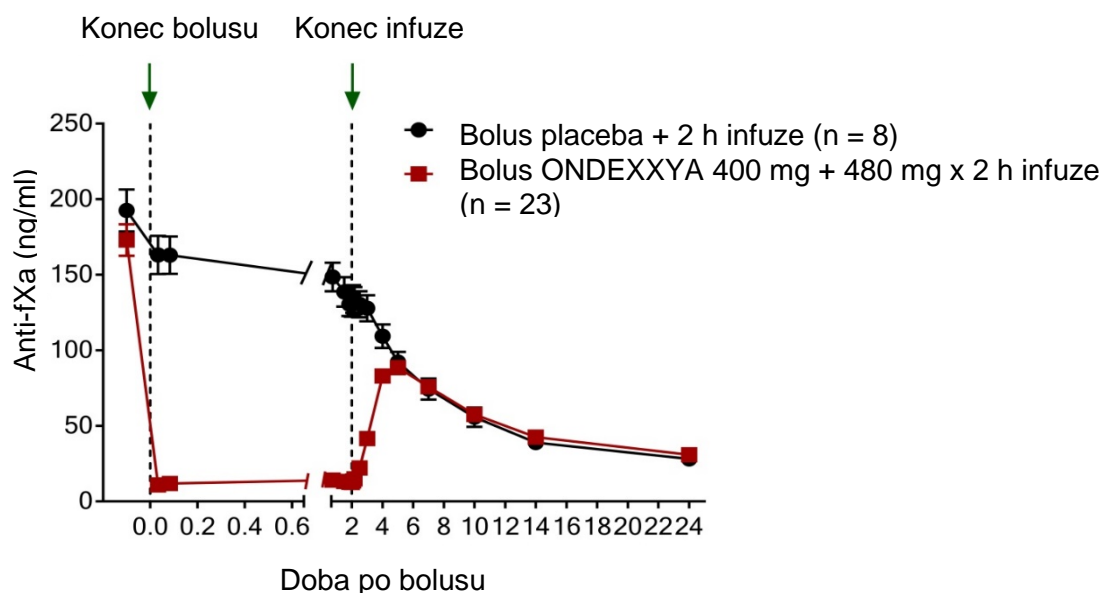
Primárním cílovým parametrem jak pro studii 14-503 (apixaban), tak studii 14-504 (rivaroxaban) byla procentuální změna anti-FXa aktivity od výchozího stavu do nejnižší hodnoty po infuzi.

Mezi subjekty léčenými apixabanem ve studii 14-503 byla procentuální změna anti-FXa aktivity -92,34 % ($\pm 2,809$ %) pro skupinu s andexanetem alfa a -32,70 % ($\pm 5,578$ %) pro skupinu s placebem ($p < 0,0001$), přičemž druhá hodnota odráží vnitřní clearance antikoagulancia.

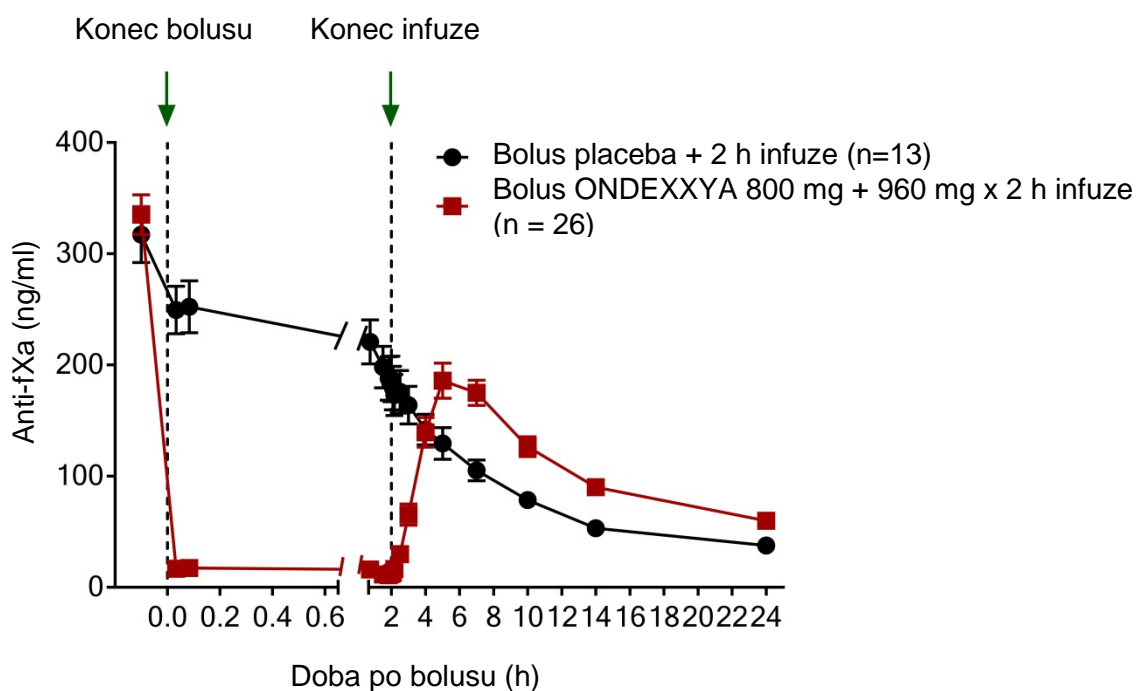
Mezi subjekty léčenými rivaroxabanem ve studii 14-504 byla procentuální změna anti-FXa aktivity -96,72 % ($\pm 1,838$ %) pro skupinu s andexanetem alfa a -44,75 % ($\pm 11,749$ %) pro skupinu s placebem ($p < 0,0001$), přičemž druhá hodnota odráží vnitřní clearance antikoagulancia.

Časové průběhy anti-FXa aktivity před a po podání andexanetu alfa jsou zobrazeny na obrázku 1. Snížení anti-FXa aktivity je v korelaci s obnovou tvorby trombinu. Prahové hodnoty anti-FXa aktivity pro normalizaci tvorby trombinu (definované pomocí ETP a směrodatných odchylek) byly odhadnuty jako 44,2 ng/ml (v rámci jedné směrodatné odchylky od normálního ETP) na základě sdružených dat ze studií 14-503 a 14-504, jak je to vyznačeno na obrázku.

Obrázek 1: Změna anti-FXa aktivity (ng/ml) u zdravých subjektů antikoagulovaných pomocí apixabanu (A) a rivaroxabanu (B)



(A)



(B)

Obnova tvorby trombinu

Jak ve studiích 14-503, tak ve studii 14-504 vedla léčba andexanetem alfa také ke statisticky významnému zvýšení tvorby trombinu u zdravých subjektů antikoagulovaných apixabanem nebo rivaroxabanem v porovnání s placebem ($p < 0,0001$). Obnovy tvorby trombinu v normálních rozmezech (definovaná jako jedna směrodatná odchylka od výchozích hladin) do dvou minut a udržované po 20 hodin bylo dosaženo pouze s bolusem a bolusem plus infuzí pro nízkou dávku andexanetu alfa u subjektů na apixabanu. U subjektů na rivaroxabanu vedla vysoká dávka andexanetu

alfa (bolus plus infuze) ke zvýšené tvorbě trombinu nad dvě směrodatné odchylky. V těchto studiích nebylo prováděno žádné klinické hodnocení subjektů léčených apixabanem s vysokou dávkou andexanetu alfa ani hodnocení subjektů léčených rivaroxabanem s nízkou dávkou andexanetu alfa.

Změna vůči výchozímu stavu u koncentrace volného inhibitoru FXa při nejnižší hodnotě

Průměrné koncentrace nevázaného apixabanu a rivaroxabanu byly < 3,5 ng/ml resp. 4 ng/ml po podání bolusu andexanetu alfa a udržovaly se během kontinuální infuze. Tyto úrovně nevázaného inhibitoru FXa zajišťují malý nebo nulový antikoagulační účinek.

Zvrácení antikoagulace inhibitoru FXa u pacientů s akutním velkým krvácením

V mezinárodní, prospektivní, otevřené studii 14-505 (ANNEXA-4) fáze IIIb/IV s jedním ramenem byl přípravek Ondexxa podáván 352 pacientům na inhibitech FXa, u nichž nastalo akutní velké krvácení. Jsou zde dva koprimary cílové parametry: a) procentuální změna anti-FXa aktivity od výchozího stavu do nejnižší hodnoty v intervalu pěti minut od konce bolusu do konce infuze a b) míra dobré nebo vynikající hemostatické účinnosti (v porovnání se slabou nebo nulovou) během 12 hodin po infuzi, na základě hodnocení nezávislou komisí pro posouzení cílových parametrů.

V aktualizované předběžné analýze byly údaje hodnoceny u 352 pacientů.

Přibližně polovina pacientů byli muži a průměrný věk byl 77,4 roků. Většina pacientů již dříve dostávala buď apixaban (194/352; 55,1 %), nebo rivaroxaban (128/352; 36,4 %) a udávala buď ICH (230/352; 65,3 %), nebo gastrointestinální (GI) krvácení (94/352; 26,7 %). 297/352 pacientů (84,4 %) dostávalo andexanet v režimu nízké dávky, zatímco 55 pacientů (15,6 %) absolvovalo režim vysoké dávky.

Z 352 zařazených pacientů bylo do analýzy účinnosti zařazeno 249 (70,7 %). U těchto pacientů byl medián anti-FXa aktivity ve výchozím stavu 149,7 ng/ml u pacientů užívajících apixaban a 211,8 ng/ml u pacientů užívajících rivaroxaban. Medián změny od výchozí hodnoty k nejnižší hodnotě anti-FXa aktivity byl -93,4 % (95 % CI; -94,3 %; -92,4 %) u apixabanu a -92,5 % (95 % CI; -94,2 %; -90,3 %) u rivaroxabanu.

Hemostatická účinnost byla dobrá až vynikající u 81,9 % z 249 pacientů.

Aktualizovaná předběžná analýza prokázala, že změna anti-FXa aktivity (surogát) nebyl prediktivní pro dosažení hemostatické účinnosti v celkové populaci pacientů.

Úmrtí

Ve studii ANNEXA-4 u pacientů v populaci hodnocení bezpečnosti k ukončení 30 denního sledování (n = 351) zemřelo 54 pacientů (15,4 %). 30denní míry úmrtnosti byly 16,2 % (37/229) u pacientů s ICH, 12,8 % (12/94) při GI krvácení a 17,9 % (5/28) u dalších typů krvácení. 30denní míry úmrtnosti byly 20,1 % (44/219) u pacientů ve věku > 75 let a 7,6 % (10/132) u pacientů ve věku ≤ 75 let. Podle regionu byly úmrtnosti 22,1 % (31/140) u pacientů zařazených v Evropské unii a 10,9 % (23/211) u pacientů zařazených v Severní Americe. V porovnání s pacienty zařazenými v Severní Americe byli pacienti z Evropské unie významně starší (79,0 let v porovnání s 76,3 let), měli častěji ICH jakožto indexovou příhodu (72,9 % v porovnání s 59,0 %) a více ICH bylo intraparenchymálních (54,9 % v porovnání s 34,4 %). Kardiiovaskulární příčiny úmrtí (n = 27) zahrnovaly: hemoragický iktus (n = 6), ischemický iktus (n = 5), náhlé srdeční úmrtí (včetně bez přítomnosti svědků) (n = 5), kardiomechanické selhání/selhání pumpy (n = 4), infarkt myokardu (n = 2), jiné krvácení než hemoragický iktus (n = 1) a jiné kardiiovaskulární příčiny (n = 4). Nekardiiovaskulární úmrtí (n = 27) zahrnovala: respirační selhání (n = 5), infekci/sepsi (n = 5), nehodu/trauma (n = 2), rakovinu (n = 1) a jinou/nevaskulární příčinu (n = 14).

Tromboembolické příhody

Ve studii ANNEXA-4 36 (10,3 %) pacientů uvádělo celkem 42 tromboembolických příhod: cerebrovaskulární příhoda (CVA) (15/42; 35,7 %), hluboká žilní trombóza (13/43; 33,1 %), akutní infarkt myokardu (8/42; 19,0 %), plicní embolie (5/42; 11,9 %) a tranzitorní ischemická ataka (1/42; 2,4 %). Střední doba do příhody byla devět dnů. Celkem 33,3 % pacientů s tromboembolickými

příhodami (12/36) zaznamenalo tromboembolickou příhodu během prvních tří dní. Z 209 pacientů, kteří podstoupili opakovaně antikoagulační léčbu před trombotickou příhodou, 10 (4,8 %) zaznamenalo tromboembolickou příhodu. V době příhody 10/36 (27,8 %) pacientů bylo na antitrombotické terapii. Výskyt tromboembolických příhod byl všeobecně srovnatelný u pacientů > 75 let (11,0 %; 24/219) a ≤ 75 let (9,1 %; 12/132).

Tromboembolické příhody nebyly vůbec pozorovány u 223 zdravých dobrovolníků, kteří dostávali inhibitory FXa a byli léčeni andexanetem alfa. Dávkově závislé nárůsty koagulačních markerů F1+2, TAT a D-dimerů po podání andexanetu alfa byly pozorovány, ale tyto markery nebyly u pacientů zařazených do studie ANNEXA-4 měřeny a jejich význam u krvácejících pacientů není znám.

Imunogenita

345 zdravých subjektů léčených andexanetem alfa bylo testováno na protilátky zkříženě reagující s andexanetem alfa a protilátkami proti faktoru X a FXa. Přibližně u 10 % (35/345) byly detekovány non-neutralizující protilátky proti andexanetu alfa vznikající při léčbě. Tyto protilátky měly všeobecně nízký titer a nebyla pozorována klinická odezva. Nebyly detekovány žádné neutralizující protilátky nebo protilátky proti faktoru X nebo FXa. K dnešnímu dni byl výskyt pozitivních, non-neutralizujících protilátek proti andexanetu alfa po léčbě u pacientů ve studii ANNEXA-4 (8,5 % nebo 20/236 pacientů) podobný výskytu pozorovanému u zdravých subjektů.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s andexanetu alfa u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě a prevenci krvácení spojených s inhibitory FXa (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Podmíněné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. „podmíněného schválení“. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento Souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Studie andexanetu alfa fáze II za přítomnosti přímých inhibitorů FXa prokázaly stejnou farmakokinetiku přímo úměrnou dávce v zamýšleném rozsahu terapeutických dávek jak pro C_{max} , tak pro plochu pod křivkou (AUC) s efektivním poločasem přibližně jedné hodiny. Distribuční objem v ustáleném stavu ($V_{d,ss}$) a distribuční objem (V_d) na subterapeutických úrovních poklesl s dávkou v souladu se saturací kompartmentu o vysoké afinitě, což pravděpodobně odráží vazbu endoteliálních buněk TFPI, jediné endogenní molekuly, o níž je známo, že váže andexanet alfa. Inhibitory FXa neovlivňovaly farmakokinetiku andexanetu alfa na terapeutických úrovních.

Všechny FK studie byly prováděny s použitím dřívější generace lékové substance. FK srovnatelnost s andexanetem alfa v přípravku Ondexxya (2. generace) nebyla dosud prokázána.

Distribuce

V_d pro andexanet alfa je $5,3 \pm 2,6$ l, přibližně rovný objemu krve.

Eliminace

Clearance (l/h) pro andexanet alfa je $4,4 \pm 1,2$ l/h s nízkou renální eliminací. Poločas renální eliminace se pohybuje od čtyř do sedmi hodin. Na základě toho, co je známo o kinetice dispozice nativního FXa, je pravděpodobné, že se andexanet alfa rychle rozkládá v plazmě působením endogenních proteáz v souladu s jeho relativně krátkým efektivním poločasem (jedna hodina).

Farmakokinetika u speciálních skupin pacientů

Starší pacienti

Ve studii porovnávající farmakokinetiku andexanetu alfa u starších (62–69 let) a mladších (26–42 let) zdravých subjektů, kteří dostávali apixaban, nebyla farmakokinetika andexanetu alfa u starších subjektů statisticky odlišná od farmakokinetiky u mladších subjektů.

Porucha funkce ledvin

Nebyla prováděna žádná klinická hodnocení pro zkoumání farmakokinetiky andexanetu alfa u pacientů s poruchou funkce ledvin. Na základě dostupných FK údajů má andexanet alfa malou až nulovou renální clearance, a proto by nevyžadoval úpravu dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater

Nebyla prováděna žádná klinická hodnocení pro zkoumání farmakokinetiky andexanetu alfa u pacientů s poruchou funkce jater. Eliminace žlučí a/nebo stolicí u proteinových terapeutik není známou cestou eliminace proteinů. Proto se úprava dávky u pacientů s poruchou funkce jater nepovažuje za potřebnou.

Pohlaví

Na základě farmakokinetické analýzy populace nemá pohlaví klinicky významný účinek na farmakokinetiku andexanetu alfa.

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů nebyla farmakokinetika andexanetu alfa zkoumána.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity po opakovaném podávání u potkanů a opic v délce až dvou týdnů neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie pro vyhodnocení mutagenního a karcinogenního potenciálu andexanetu alfa nebyly provedeny. Na základě mechanismu účinku přípravku a charakteristik proteinů se neočekávají žádné karcinogenní nebo genotoxické účinky.

Studie reprodukce a vývoje u zvířat nebyly s andexanetem alfa provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trometamol
Trometamol-hydrochlorid
Arginin-hydrochlorid
Sacharóza
Mannitol
Polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Injekční lahvička (neotevřená)

3 roky během uchovávání při 2 °C až 8 °C

Rekonstituovaný léčivý přípravek

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 16 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C v injekční lahvičce primárního balení. Pokud to bude zapotřebí, rekonstituovaný roztok lze po převedení do i.v. vaku uchovávat dalších osm hodin při pokojové teplotě. Z mikrobiologického hlediska je nutné přípravek, jakmile byl rekonstituován, okamžitě použít. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání léčivého přípravku po rekonstituci viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Prášek v 20 ml injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (butylkaučuk).

Velikost balení se čtyřmi injekčními lahvičkami.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rekonstituce

Před zahájením rekonstituce potřebujete následující:

- Vypočítaný počet injekčních lahviček (viz bod 4.2).
- Stejný počet 20 ml (nebo větších) injekčních stříkaček na rozpouštědlo vybavených jehlou o velikosti 20 G (nebo větší).
- Alkoholové tampóny.
- Velká (50 ml nebo větší) sterilní injekční stříkačka. Pokud bude k podání použita injekční pumpa, je nutné použít více injekčních stříkaček, aby obsáhly konečný objem rekonstituovaného přípravku.
- Intravenózní vaky z polyolefinového (PO) nebo polyvinylchloridového (PVC) materiálu (150 ml nebo větší), aby obsáhly konečný objem rekonstituovaného přípravku (pokud se podání provádí s i.v. vaky).
- Voda pro injekci

0,2 nebo 0,22 mikronový vložený polyethersulfonový (PES) nebo ekvivalentní filtr, který váže nízkomolekulární proteiny

Není nutné andexanet alfa před rekonstitucí či podáním pacientovi uvést na pokojovou teplotu. Během rekonstitučního postupu je zapotřebí použít aseptickou techniku.

Každá injekční lahvička se rekonstruuje podle následujících pokynů:

1. Z každé injekční lahvičky odstraňte odklápěcí uzávěr.
2. Otrete pryžovou zátku každé injekční lahvičky tampónem namočeným v alkoholu.
3. Pomocí 20 ml (nebo větší) injekční stříkačky s jehlou o velikosti 20 G (nebo větší) odeberte 20 ml vody pro injekci.
4. Zasuňte jehlu injekční stříkačky středem pryžové zátky.
5. Zatlačte píst dolů a pomalu injikujte 20 ml vody pro injekci do injekční lahvičky, proud směřujte směrem k vnitřní stěně injekční lahvičky, aby se minimalizovala tvorba pěny.

6. Jemně kružte každou injekční lahvičkou, dokud se všechny prášek úplně nerozpustí. Injekční lahvičky NEPROTŘEPÁVEJTE, protože by tak mohla vzniknout pěna. Doba rozpuštění u každé injekční lahvičky je přibližně tři až pět minut.
7. Rekonstituovaný roztok je třeba před podáním prohlédnout, zda v něm nejsou pevné částice a/nebo nedošlo-li před podáním ke změně barvy. Nepoužívejte za přítomnosti neprůhledných částic nebo změny barvy.
8. Pro nejefektivnější rekonstituci potřebné dávky a pro minimalizaci chyb injikujte do každé potřebné injekční lahvičky 20 ml vody pro injekci předtím, než přistoupíte k dalšímu kroku.
9. Když je budete uchovávat při pokojové teplotě, použijte je do osmi hodin od rekonstituce.

Podání pomocí injekční pumpy

1. Jakmile budou rekonstituovány všechny požadované injekční lahvičky, rekonstituovaný roztok bude odebrán z každé injekční lahvičky pomocí velkoobjemové (50 ml nebo větší) injekční stříkačky vybavené jehlou velikosti 20 G (nebo větší).
2. Bolus a infuze se připravují v samostatných velkoobjemových injekčních stříkačkách.
3. Díky dodatečnému objemu se musí bolus s vysokou dávkou a infuze dále oddělit do dalších injekčních stříkaček (dvě injekční stříkačky zvlášť pro bolus a infuzi).
4. Aby nedošlo k neúmyslnému přenosu vzduchu, opatrně držte injekční stříkačku jehlou nahoru a mezi vícenásobnými odběry z injekčních lahviček nedávejte injekční stříkačku do polohy směrem dolů.
5. Při přípravě k podání upevněte pomocné vybavení (např. prodlužovací hadičku, 0,2 nebo 0,22 mikronový vložený polyethersulfonový (PES) nebo ekvivalentní filtr, který váže nízkomolekulární proteiny, injekční pumpu).
6. Rekonstituovaný roztok podávejte vhodnou rychlostí.
7. Zlikvidujte všechny použité injekční stříkačky, jehly a injekční lahvičky včetně jakékoliv nespotřebované části rekonstituovaného roztoku.

Podání pomocí intravenózních vaků

1. Jakmile budou rekonstituovány všechny požadované injekční lahvičky, odeberte rekonstituovaný roztok z každé injekční lahvičky pomocí velkoobjemové (50 ml nebo větší) injekční stříkačky vybavené jehlou velikosti 20 G (nebo větší).
2. Převedte rekonstituovaný roztok z injekční stříkačky do vhodných i.v. vaků.
3. Opakuje kroky 1 a 2 podle potřeby pro převedení veškerého objemu bolusu a infuze do i.v. PO nebo PVC i.v. vaků.
4. Doporučuje se rozdělit bolus a infuzi do dvou samostatných vaků, aby byla zajištěna správná rychlost podání, I když je rovněž přípustné použít jeden PO nebo PVC i.v. vak pro bolus a infuzi, správná rychlost infuze musí být zajištěna při přechodu z bolusu do infuze.
5. Při přípravě k podání upevněte pomocné vybavení (např. prodlužovací hadičku, 0,2 nebo 0,22 mikronový vložený polyethersulfonový (PES) nebo ekvivalentní filtr, který váže nízkomolekulární proteiny, i.v. pumpu).
6. Rekonstituovaný roztok podávejte vhodnou rychlostí.

Likvidace

Všechny použité injekční stříkačky, jehly a injekční lahvičky včetně jakékoliv nespotřebované části rekonstituovaného roztoku zlikvidujte v souladu s místními předpisy.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/18/1345/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. dubna 2019

Datum posledního prodloužení registrace: 01. dubna 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOSTI USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Jméno a adresa výrobce biologické léčivé látky

Lonza Biologics Porrino, S.L.
C/ La Relba s/n
Porrino
Pontevedra 36410
Španělsko

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company
Alexion Dublin Manufacturing Facility
College Business and Technology Park
Blanchardstown Rd North
Dublin D15 R925
Irsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky na předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakýchkoliv jeho následných aktualizacích zveřejněných na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán na řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významné změně poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOSTI USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO
PODMÍNĚNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněného schválení, a proto podle článku 14(7) nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Pro další odůvodnění korelace biomarkerů (působení proti FXa) s hemostatickou účinností a vyjasnění rizika trombóz a tromboembolických příhod by měl držitel rozhodnutí o registraci předložit výsledky ANNEXA-4, intervenční, nerandomizovaná, multicentrická, prospektivně definovaná, nezaslepená studie v jediné skupině u pacientů s akutním velkým krvácením.	Podání konečné CSR do 30. června 2021
Držitel rozhodnutí o registraci by měl pro další potvrzení dávkování přípravku Ondexxya předložit výsledky komparativní FK studie s 1. generací, proces 3, a materiály s 2. generací (studie 19-514). Je nutné, aby studie byla založena na odsouhlaseném protokolu.	Podání konečné CSR do 31. ledna 2020 Zpráva o imunogenitě do 28. února 2020
Pro odůvodnění korelace biomarkerů (působení proti FXa) s hemostatickou účinností a vyjasnění rizika trombóz a tromboembolických příhod by měl držitel rozhodnutí o registraci předložit výsledky globálního randomizovaného kontrolovaného klinického hodnocení s cílem prozkoumat použití andexanetu v porovnání s léčbou podle standardu péče u pacientů s intrakraniálním krvácením (ICH), užívajících apixaban, rivaroxaban nebo edoxaban (studie 18-513).	Podání konečné CSR do 30. června 2023
Pro další potvrzení účinnosti a bezpečnosti je nutné, aby držitel rozhodnutí o registraci předložil aktualizovaný FK/FD model s použitím všech již dříve začleněných dat (ze studií 11-501, 12-502, 14-503, 14-504 a 14-506) a stejně jako nově začleněných údajů ze studie 16-512 (FK-FD studie andexanetu 2. generace v porovnání s 1. generací), studie 16-508 (FK-FD studie andexanetu u osob japonského etnického původu) a studie 14-505 (ANNEXA-4).	Podání do 30. září 2019

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ondexxya 200 mg prášek pro infuzní roztok
andexanetum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna injekční lahvička obsahuje andexanetum alfa 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: trometamol, trometamol-hydrochlorid, arginin-hydrochlorid, sacharóza, mannitol, polysorbát 80

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro infuzní roztok
4 x 1 injekční lahvička 200 mg

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/18/1345/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Odůvodnění pro nezahrnutí informace v Braillově písmu přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ETIKETA NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ondexxya 200 mg prášek pro infuzní roztok
andexanetum alfa
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE<, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU>

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

200 mg

6. JINÉ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Pouze pro jednorázové použití

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta a uživatele

Ondexxya 200 mg prášek pro infuzní roztok andexanetum alfa

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si, prosím, pozorně tuto příbalovou informaci, protože obsahuje pro vás důležité údaje. Upozorňujeme, že se tento lék používá zejména v nouzových situacích a lékař rozhodne, zda jej budete potřebovat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Ondexxya a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než dostanete přípravek Ondexxya
3. Jak se přípravek Ondexxya používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ondexxya uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Ondexxya a k čemu se používá

Přípravek Ondexxya obsahuje léčivou látku andexanet alfa. Obrací účinky určitých antikoagulancií nazývaných inhibitory faktoru Xa (apixaban nebo rivaroxaban). Inhibitory faktoru Xa se podávají, aby zabránily tvorbě krevních sraženin v cévách. Lékař může rozhodnout, že Vám podá přípravek Ondexxya, aby rychle zvrátil účinky antikoagulancia v případě život ohrožujícího nebo nekontrolovaného krvácení.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než dostanete přípravek Ondexxya

Nepoužívejte přípravek Ondexxya:

- jestliže jste alergický(á) na andexanet alfa nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste alergický(á) na křeččí bílkoviny
- jestliže dostáváte heparin

Upozornění a opatření

Zvrácení účinků inhibitoru faktoru Xa přípravkem Ondexxya může zvýšit riziko vzniku krevních sraženin. Po léčbě přípravkem Ondexxya lékař rozhodne, kdy znovu zahájí antikoagulační léčbu.

Jestliže trpíte nežádoucími účinky při podání přípravku Ondexxya infuzí (kapačka), lékař může rozhodnout, že rychlost podání zpomalí nebo léčbu pozastaví. Lékař Vám může podat anihistaminový lék, který Vám pomůže s jakýmkoli nežádoucími účinky (viz bod 4).

Jestliže se plánuje chirurgický výkon, který vyžaduje antikoagulaci heparinem, přípravek Ondexxya nemá být podáván.

Děti a dospívající

Pro podávání přípravku Ondexxya u dětí a mladistvých nejsou žádné informace.

Další léčivé přípravky a přípravek Ondexxya

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Tento léčivý přípravek je navržen pouze ke zvrácení účinků léčivých přípravků obsahujících inhibitor faktoru Xa. Je nepravděpodobné, že přípravek Ondexxya ovlivní účinek jiných léčivých přípravků nebo že jiné léčivé přípravky ovlivní léčivý přípravek Ondexxya.

Léčbu přípravkem Ondexxya je nutné vysadit v případě, že by se antikoagulace heparinem mohla stát nezbytnou. Přípravek Ondexxya způsobuje ztrátu reakce na heparin.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, kojíte, nebo se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem.

Přípravek Ondexxya se během těhotenství nedoporučuje a totéž platí i v případě, že můžete otěhotnět a nepoužíváte antikoncepci.

Během užívání tohoto léku nekojte. Není známo, zda se andexanet alfa vylučuje do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento léčivý přípravek pravděpodobně neovlivní Vaši schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek Ondexxya používá

Tento léčivý přípravek je určen pouze k použití v nemocnici.

Lékař nebo zdravotní sestra Vám podá tento léčivý přípravek injekcí nebo infuzí do žíly.

Lékař nebo zdravotní sestra určí dávku tohoto léčivého přípravku, kterou potřebujete. Je to založeno na specifickém antikoagulačním léčivém přípravku, který užíváte, a dále na dávce a době od Vaší poslední dávky antikoagulačního léčivého přípravku.

Poté, co dostanete přípravek Ondexxya, lékař rozhodne, kdy znovu zahájí Vaši antikoagulační léčbu.

Podrobné pokyny pro lékaře nebo sestru o tom, jak přípravek Ondexxya podávat, jsou uvedeny na konci této příbalové informace (viz „Pokyny pro nakládání s přípravkem“).

Máte-li jakékoliv další otázky k používání tohoto léčivého přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejčastější nežádoucí účinky spojené s přípravkem Ondexxya v klinických hodnoceních se zdravými lidmi byly reakce související s infuzí s obvykle mírnými příznaky, jako je nával horka, pocit horka

(velmi časté nežádoucí účinky, které mohou postihnout více než 1 osobu z 10). Bolest hlavy, kašel nebo dušnost (časté nežádoucí účinky, které mohou postihnout až 1 osobu z 10), k nimž došlo během několika minut až několika hodin po infuzi. V klinických hodnoceních pacientů s život ohrožujícím krvácením, může horečka a cévní mozková příhoda postihnout až 1 osobu z 10, tranzitorní ischemická ataka (TIA), srdeční záchvat, a krevní sraženiny v dolních končetinách nebo plicích mohou postihnout až 1 osobu ze 100(méně časté nežádoucí účinky).

Seznam možných nežádoucích účinků

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- nával horka nebo pocit horka
- účinky na markery krevní srážlivosti: některé markery, které ovlivňují srážení krve, byly na krátkou dobu zvýšené, pak se vrátily na normální úroveň. U těchto zdravých osob se neobjevily krevní sraženiny.

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- kopřivka
- závrať
- rychlý nebo nepravidelný srdeční rytmus
- bolest břicha nebo nepříjemný pocit v oblasti žaludku
- sucho v ústech
- změněná chuť
- pocit na zvracení
- nepříjemný pocit v oblasti hrudníku
- pocit chladu
- nadměrné pocení
- svědění
- bolest v zádech
- svalové křeče

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoliv nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Ondexxya uchovávat

Tento léčivý přípravek bude uchováván v nemocnici a tyto pokyny jsou určeny pouze pro nemocniční pracovníky.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Tento přípravek nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na injekční lahvičce a na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Po rekonstituci je přípravek Ondexxya určen k okamžitému použití.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Ondexxya obsahuje

- Léčivou látkou je andexanetum alfa.
- Dalšími složkami jsou trometamol, trometamol-hydrochlorid, arginin-hydrochlorid, sacharóza, mannitol a polysorbát 80.

Jak přípravek Ondexxya vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Ondexxya je dodáván ve skleněných injekčních lahvičkách jako bílý až téměř bílý prášek pro přípravu injekčního roztoku, který se před použitím rekonstituuje (rozpustí). Rekonstituovaný roztok je čirý, bezbarvý nebo slabě nažloutlý.

Jedno balení obsahuje čtyři injekční lahvičky.

Držitel rozhodnutí o registraci

Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Francie

Výrobce

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company
Alexion Dublin Manufacturing Facility
College Business and Technology Park
Blanchardstown Rd North
Dublin D15 R925
Irsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněné schválení. To znamená, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivu jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace je určena pouze pro zdravotníky.

Nebylo prokázáno, že je andexanet účinný pro léčbu krvácení souvisejících s jakýmkoliv jiným FXa inhibitorem než rivaroxabanem nebo apixabanem a není pro ni ani indikován. Také nebude obracet účinek jiných inhibitorů než FXa.

Dávkování a podání

Andexanet alfa se podává jako intravenózní (i.v.) bolus s cílovou rychlostí přibližně 30 mg/min po 15 (nízká dávka) nebo 30 minut (vysoká dávka), bezprostředně následovaný podáním kontinuální infuze 4 mg (nízká dávka) nebo 8 mg (vysoká dávka) za minutu po 120 minut (viz tabulka 1).

Tabulka 1: Režimy dávkování

	Iniciální intravenózní bolus	Kontinuální intravenózní infuze	Celkový počet potřebných 200 mg injekčních lahviček
Nízká dávka	400 mg při cílové rychlosti 30 mg/min	4 mg/min po 120 minut (480 mg)	5
Vysoká dávka	800 mg při cílové rychlosti 30 mg/min	8 mg/min po 120 minut (960 mg)	9

Dávková doporučení byla definována z účinků andexanetu alfa u zdravých dobrovolníků, jimž byl podáván přímý inhibitor FXa, a ze schopnosti zvrátit úroveň anti-FXa aktivity. Dávkování bylo potvrzeno ve studii u pacientů s akutním velkým krvácením.

Zvrácení účinku apixabanu

Doporučený režim dávkování andexanetu alfa je založen na dávce apixabanu, kterou pacient užívá v době zvrácení antikoagulace a dále na době od poslední dávky apixabanu pacienta (viz tabulka 2).

Tabulka 2: Shrnutí dávkování pro zvrácení účinku apixabanu

Inhibitor FXa	Poslední dávka inhibitoru FXa	Načasování poslední dávky inhibitoru FXa před zahájením podávání andexanetu alfa	
		< 8 hodin nebo neznámé	≥ 8 hodin
Apixaban	≤ 5 mg	Nízká dávka	Nízká dávka
	> 5 mg/ neznámá	Vysoká dávka	

Zvrácení účinku rivaroxabanu

Doporučený režim dávkování andexanetu alfa je založen na dávce rivaroxabanu, kterou pacient užívá v době zvrácení antikoagulace a dále na době od poslední dávky rivaroxabanu (viz tabulka 3).

Tabulka 3: Shrnutí dávkování pro zvrácení účinku rivaroxabanu

Inhibitor FXa	Poslední dávka inhibitoru FXa	Načasování poslední dávky inhibitoru FXa před zahájením podávání andexanetu alfa	
		< 8 hodin nebo neznámé	≥ 8 hodin
Rivaroxaban	≤ 10 mg	Nízká dávka	Nízká dávka
	> 10 mg/ neznámá	Vysoká dávka	

Pacienti léčení terapií inhibitory FXa mají stavy základního onemocnění, které je predisponují pro tromboembolické příhody. Terapie zvrácení účinku inhibitoru FXa vystavuje pacienty trombotickému riziku jejich základního onemocnění. Pro snížení tohoto rizika je třeba uvažovat o antikoagulační terapii, co nejdříve to bude medicínsky vhodné.

Pokyny pro nakládání s přípravkem

Andexanet alfa je zapotřebí rekonstituovat a roztok 10 mg/ml následně převést bez dalšího ředění do sterilních velkoobjemových injekčních stříkaček v případě, že se k podání používá injekční pumpa, nebo do vhodných i.v. vaků, které jsou tvořeny polyolefinovým (PO) nebo polyvinylchloridovým (PVC) materiálem. Před podáním intravenózní infuzí je nutné použít 0,2 nebo 0,22 mikronový vložený polyethersulfonový (PES) nebo ekvivalentní filtr, který váže nízkomolekulární proteiny.

U rekonstituovaných roztoků byla chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím prokázána na dobu osm hodin při teplotě 25 °C. Z mikrobiologického hlediska je nutné přípravek po otevření okamžitě použít. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Rekonstituce

Před zahájením rekonstituce potřebujete následující:

- Vypočítaný počet injekčních lahviček, jak jej uvádí tabulka 1.
- Stejný počet 20 ml (nebo větších) injekčních stříkaček na rozpouštědlo vybavených jehlou o velikosti 20 G (nebo větší).
- Alkoholové tampóny.
- Velká (50 ml nebo větší) sterilní injekční stříkačka. Pokud se podání provede injekční pumpou, je nutné použít více injekčních stříkaček, aby obsáhly konečný objem rekonstituovaného přípravku.
- Intravenózní vaky z polyolefinového (PO) nebo polyvinylchloridového (PVC) materiálu (150 ml nebo větší), aby obsáhly konečný objem rekonstituovaného přípravku (pokud se podání uskuteční s i.v. vaky).
- Voda pro injekci
- 0,2 nebo 0,22 mikronový vložený polyethersulfonový (PES) nebo ekvivalentní filtr, který váže nízkomolekulární proteiny

Není nutné andexanet alfa před rekonstitucí či podáním pacientovi uvést na pokojovou teplotu. Během rekonstitučního postupu použijte aseptickou techniku.

Každou injekční lahvičku rekonstruuje podle následujících pokynů:

1. Z každé injekční lahvičky odstraňte odklápěcí uzávěr.
2. Otrete pryžovou zátku každé injekční lahvičky tampónem namočeným v alkoholu.
3. Pomocí 20 ml (nebo větší) injekční stříkačky s jehlou o velikosti 20 G (nebo větší) odeberte 20 ml vody pro injekci.
4. Zasuňte jehlu injekční stříkačky středem pryžové zátky.
5. Zatlačte píst dolů a pomalu injikujte 20 ml vody pro injekci do injekční lahvičky, proud směrujte směrem k vnitřní stěně injekční lahvičky, aby se minimalizovala tvorba pěny.
6. Jemně kružte každou injekční lahvičkou, dokud se všechny prášek úplně nerozpustí. Injekční lahvičky NEPROTŘEPÁVEJTE, protože by tak mohla vzniknout pěna. Doba rozpuštění u každé injekční lahvičky je přibližně tři až pět minut.
7. Rekonstituovaný roztok je třeba před podáním prohlédnout, zda v něm nejsou pevné částice a/nebo nedošlo-li před podáním ke změně barvy. Nepoužívejte za přítomnosti neprůhledných částic nebo změny barvy.
8. Pro nejefektivnější rekonstituci potřebné dávky a pro minimalizaci chyb injikujte do každé potřebné injekční lahvičky 20 ml vody pro injekci předtím, než přistoupíte k dalšímu kroku.
9. Když je budete uchovávat při pokojové teplotě, použijte andexanet alfa do osmi hodin od rekonstituce.

Podání pomocí injekční pumpy

1. Jakmile budou rekonstituovány všechny požadované injekční lahvičky, odeberte rekonstituovaný roztok z každé injekční lahvičky pomocí velkoobjemové (50 ml nebo větší) injekční stříkačky vybavené jehlou velikosti 20 G (nebo větší).
2. Bolus a infuze připravte v samostatných velkoobjemových injekčních stříkačkách.

3. Díky dodatečnému objemu musíte bolus s vysokou dávkou a infuze dále oddělit do dalších injekčních stříkaček (dvě injekční stříkačky zvlášť pro bolus a infuzi).
4. Aby nedošlo k neúmyslnému přenosu vzduchu, opatrně držte injekční stříkačku jehlou nahoru a mezi vícenásobnými odběry z injekčních lahviček nedávejte injekční stříkačku do polohy směrem dolů.
5. Při přípravě k podání upevněte pomocné vybavení (např. prodlužovací hadičku, , 0,2 nebo 0,22 mikronový vložený polyethersulfonový (PES) nebo ekvivalentní filtr, který váže nízkomolekulární proteiny, injekční pumpu).
6. Rekonstituovaný roztok podávejte vhodnou rychlostí.
7. Zlikvidujte všechny použité injekční stříkačky, jehly a injekční lahvičky včetně jakékoliv nespotřebované části rekonstituovaného roztoku.

Podání pomocí intravenózních vaků

1. Jakmile budou rekonstituovány všechny požadované injekční lahvičky, odeberte rekonstituovaný roztok z každé injekční lahvičky pomocí velkoobjemové (50 ml nebo větší) injekční stříkačky vybavené jehlou velikosti 20 G (nebo větší).
2. Převeďte rekonstituovaný roztok z injekční stříkačky do vhodných i.v. vaků.
3. Opakuje kroky 1 a 2 podle potřeby pro převedení veškerého objemu bolusu a infuze do i.v. PO nebo PVC vaků.
4. Doporučuje se rozdělit bolus a infuzi do dvou samostatných vaků, aby byla zajištěna správná rychlost podání, I když je rovněž přípustné použít jeden PO nebo PVC i.v. vak pro bolus a infuzi, správná rychlost infuze musí být zajištěna při přechodu z bolusu do infuze..
5. Při přípravě k podání upevněte pomocné vybavení (např. prodlužovací hadičku, 0,2 nebo 0,22 mikronový vložený polyethersulfonový (PES) nebo ekvivalentní filtr, který váže nízkomolekulární proteiny, i.v. pumpu).
6. Rekonstituovaný roztok podávejte vhodnou rychlostí.

Likvidace

Všechny použité injekční stříkačky, jehly a injekční lahvičky včetně jakékoliv nespotřebované části rekonstituovaného roztoku zlikvidujte v souladu s místními předpisy.