

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Ondexxya 200 mg prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 200 mg andeksaneta alfa*.

Nakon rekonstitucije jedan ml otopine sadrži 10 mg andeksaneta alfa.

*Andeksanet alfa proizvodi se tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica lijeka Ondexxya sadrži 2 mg polisorbata 80.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju

Bijeli do gotovo bijeli liofilizirani prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ondexxya je indicirana u odraslih bolesnika liječenih direktnim inhibitorima koagulacijskog faktora Xa (FXa) kada je potrebna reverzija antikoagulacije zbog po život opasnog ili nekontroliranog krvarenja.

4.2 Doziranje i način primjene

Samo za primjenu u bolnici.

Doziranje

Andeksanet alfa primjenjuje se kao intravenski bolus ciljnom brzinom od otprilike 30 mg/min tijekom 15 minuta (niska doza) ili 30 minuta (visoka doza) nakon kojeg slijedi kontinuirana infuzija od 4 mg/min (niska doza) ili 8 mg/min (visoka doza) tijekom 120 minuta (vidjeti Tablicu 1). Doziranje andeksaneta alfa temelji se na farmakokinetičkom/farmakodinamičkom modeliranju i simulacijama (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Tablica 1: Režimi doziranja

	Početni intravenski bolus	Kontinuirana intravenska infuzija	Ukupni broj potrebnih bočica od 200 mg
Niska doza	400 mg s ciljnom brzinom primjene od 30 mg/min	4 mg/min tijekom 120 minuta (480 mg)	5
Visoka doza	800 mg s ciljnom brzinom primjene od 30 mg/min	8 mg/min tijekom 120 minuta (960 mg)	9

Reverzija apiksabana

Preporučeni režim doziranja lijeka Ondexxya temelji se na dozi apiksabana koju bolesnik uzima u trenutku potrebe reverzije antikoagulacije, kao i na vremenu proteklom od posljednje doze apiksabana koju je bolesnik primio (vidjeti Tablicu 2). Ako su jačina posljednje doze antikoagulansa ili interval između primjene posljednje doze i epizode krvarenja nepoznati, ne mogu se dati preporuke za doziranje. Kliničku odluku o početku liječenja treba potkrijepiti izmjerenom početnom razinom anti-FXa (ako je ona dostupna u prihvatljivom vremenskom okviru).

Tablica 2: Sažetak doziranja za reverziju apiksabana

Inhibitor FXa	Posljednja doza	Vrijeme proteklo od posljednje doze prije početka primjene lijeka Ondexxya	
		< 8 sati	≥ 8 sati
Apiksaban	≤ 5 mg	niska doza	niska doza
	> 5 mg	visoka doza	

Reverzija rivaroksabana

Preporučeni režim doziranja lijeka Ondexxya temelji se na dozi rivaroksabana koju bolesnik uzima u trenutku potrebe reverzije antikoagulacije, kao i na vremenu proteklom od posljednje doze rivaroksabana koju je bolesnik primio (vidjeti Tablicu 3). Ako su jačina posljednje doze antikoagulansa ili interval između primjene posljednje doze i epizode krvarenja nepoznati, ne mogu se dati preporuke za doziranje. Kliničku odluku o početku liječenja treba potkrijepiti izmjerenom početnom razinom anti-FXa (ako je ona dostupna u prihvatljivom vremenskom okviru).

Tablica 3: Sažetak doziranja za reverziju rivaroksabana

Inhibitor FXa	Posljednja doza	Vrijeme proteklo od posljednje doze prije početka primjene lijeka Ondexxya	
		< 8 sati	≥ 8 sati
Rivaroksaban	≤ 10 mg	niska doza	niska doza
	> 10 mg	visoka doza	

Ponovno započinjanje antitrombotičke terapije

Nakon primjene lijeka Ondexxya i zaustavljanja većeg krvarenja, potrebno je razmotriti ponovno započinjanje primjene antikoagulantnih lijekova radi prevencije trombotičkih događaja uvjetovanih podležećim zdravstvenim stanjem bolesnika. Antitrombotička terapija može se ponovno započeti čim je to medicinski indicirano nakon liječenja, a ako je bolesnik klinički stabilan i postignuta je odgovarajuća hemostaza. Vrijeme unutar kojega se može očekivati postizanje normalnog stupnja

antikoagulacije uz antitrombotičku terapiju još uvijek nije utvrđeno. Medicinska procjena treba odvagati koristi primjene antikoagulacije i rizika od ponovnog krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije bolesnika

Bolesnici starije životne dobi (65 godina ili stariji): Prilagođavanje doze u bolesnika starije životne dobi nije potrebno (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega: Učinak oštećene funkcije bubrega na izloženost andeksanetu alfa nije ispitan. Na temelju postojećih podataka o klirensu, ne preporučuje se prilagođavanje doze.

Oštećenje funkcije jetre: Na temelju postojećih podataka o klirensu andeksaneta alfa, ne preporučuje se prilagođavanje doze. Sigurnost i djelotvornost u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre nisu ispitane (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija: Sigurnost i djelotvornost andeksaneta alfa u djece i adolescenata nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Intravenska primjena

Nakon što se rekonstituiraju odgovarajući broj bočica lijeka Ondexxya, rekonstituirana otopina (10 mg/ml) se bez dodatnog razrjeđivanja prenese u sterilnu štrcaljku velikog volumena ako se za primjenu koristi infuzijska pumpa sa štrcaljkom ili odgovarajuću praznu vrećicu za intravensku primjenu lijekova načinjenu od poliolefina (PO) ili polivinilklorida (PVC) (vidjeti dio 6.6). Prije primjene intravenskom infuzijom, na infuzijsku liniju mora biti postavljen filter od polietersulfona (PES) s veličinom pora od 0,2 ili 0,22 mikrometra ili ekvivalentan filter s niskim vezanjem proteina.

Ondexxya se primjenjuje kao i.v. bolus ciljanom brzinom od otprilike 30 mg/min tijekom 15 minuta (niska doza) ili 30 minuta (visoka doza) nakon kojeg slijedi kontinuirana infuzija od 4 mg (niska doza) ili 8 mg (visoka doza) u minuti tijekom 120 minuta (vidjeti Tablicu 1).

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Poznata alergijska reakcija na proteine hrčka.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ograničenja u primjeni

Klinička djelotvornost temelji se na reverziji anti-FXa aktivnosti u zdravih dobrovoljaca i postizanju hemostatske djelotvornosti u bolesnika s krvarenjem koji su primili apiksaban ili rivaroksaban. Klinička korist u vidu smanjenog pobola ili smrtnosti nije dokazana (vidjeti dio 5.1). Andeksanet alfa nije prikladan kao pripremna terapija prije hitnih kirurških zahvata. Primjena za reverziju učinka edoksabana ili enoksaparina se ne preporučuje zbog nedostatka podataka. Andeksanet alfa neće poništiti učinak inhibitora koji ne djeluju na FXa (vidjeti dio 5.1).

Praćenje terapije mora se prvenstveno temeljiti na kliničkim parametrima koji su pokazatelji odgovarajućeg odgovora (tj. postizanje hemostaze), nedostatku djelotvornosti (tj. ponovljenom krvarenju) i štetnim događajima (tj. tromboembolijskim događajima). Praćenje terapije andeksanetom alfa ne smije se temeljiti na anti-FXa aktivnosti. Komercijalni testovi anti-FXa aktivnosti nisu primjereni za mjerenje anti-FXa aktivnosti nakon primjene andeksaneta alfa jer ti testovi pokazuju pogrešno povišene razine anti-FXa aktivnosti, što dovodi do preniske procjene reverzne aktivnosti andeksaneta alfa.

Preporuke za doziranje temelje se na podatkovnim modelima dobivenima u zdravih dobrovoljaca. Podaci dobiveni u bolesnika koji krvare ograničeni su i njihovo vrednovanje još nije uspješno provedeno. Podaci upućuju na viši rizik za nastanak tromboze u bolesnika koji primaju višu dozu andeksaneta alfa i bolesnika koji primaju rivaroksaban.

U klinička ispitivanja uključeni su bolesnici s intrakranijalnim krvarenjem (GCS > 7 i volumen hematoma $\leq$ 60 ml). Liječenje andeksanetom alfa u bolesnika s težim intrakranijalnim krvarenjem nije ispitano.

Trombotički događaji

Nakon liječenja andeksanetom alfa prijavljeni su ozbiljni arterijski i venski tromboembolijski događaji, uključujući često prijavljene rane manifestacije (unutar 72 sata) nakon reverzije. Bolesnici s moždanim udarom, infarktom miokarda ili zatajavanjem srca u anamnezi mogli bi biti izloženi većem riziku od trombotičkih događaja (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Bolesnici koji primaju terapiju inhibitorima FXa boluju od osnovne bolesti koja predstavlja predispoziciju za nastanak trombotičkog događaja. Reverzijom terapije inhibitorima FXa ti se bolesnici izlažu riziku od tromboze uzrokovane osnovnom bolešću. Osim toga, dokazan je samostalni prokoagulacijski učinak andeksaneta alfa posredovan inhibicijom inhibitora puta tkivnog faktora (engl. *tissue factor pathway inhibitor*, TFPI), što može predstavljati dodatan rizik za razvoj tromboze. Trajanje ovog učinka u bolesnika koji krvare nije poznato. Laboratorijski parametri, poput anti-FXa aktivnosti, endogenog trombotičkog potencijala (ETP) ili biljega tromboze, mogu biti nepouzdana kao vodiči u liječenju. Da bi se smanjio ovaj rizik, potrebno je razmotriti ponovno uvođenje antikoagulacijske terapije čim to bude medicinski opravdano nakon dovršenja liječenja (vidjeti dio 4.2).

Premda u zdravih dobrovoljaca nakon primjene andeksaneta alfa nisu prijavljeni trombotički događaji, primijećeni su o dozi ovisan porast biljega koagulacije F1+2, TAT i D-dimera i o dozi ovisno sniženje TFPI-ja. Ovi biljezi nisu mjereni u bolesnika uključenih u ispitivanja 14-505 i 18-513, ali su primijećeni tromboembolijski događaji (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Stoga se strogo preporučuje praćenje pojave znakova i simptoma tromboze, koje treba započeti ubrzo nakon liječenja.

Primjena andeksaneta alfa u kombinaciji s drugim potpornim mjerama

Andeksanet alfa se može primjenjivati u kombinaciji sa standardnim hemostatskim potpornim mjerama, koje se smatraju medicinski opravdanim.

Sigurnost andeksaneta alfa nije procjenjivana u bolesnika koji su primili koncentrate protrombinskog kompleksa, rekombinantni faktor VIIa ili punu krv unutar sedam dana prije krvarenja, jer su ti bolesnici bili isključeni iz kliničkih ispitivanja. Liječenje prokoagulantnim faktorima (npr. koncentratom protrombinskog kompleksa (PCC) koji sadrži 3 ili 4 faktora / aktiviranim PCC-om, rekombinantnim faktorom VIIa, svježom smrznutom plazmom) i punu krv potrebno je izbjegavati osim ako to nije apsolutno neophodno, zbog nedostatka podataka o liječenju u kombinaciji s takvom terapijom.

Interakcija s heparinom

Potrebno je izbjegavati primjenu andeksaneta alfa prije heparinizacije, npr. tijekom kirurških zahvata ili medicinskih postupaka budući da andeksanet alfa uzrokuje izostanak odgovora na heparin. Primjena andeksaneta alfa kao antidota za heparin ili heparin niske molekularne težine nije procjenjivana i ne preporučuje se (vidjeti dio 4.5).

Reakcije povezane s infuzijom

U slučaju blage ili umjerene infuzijske reakcije, pažljivo nadziranje bolesnika može biti dovoljno. Kod umjerenih simptoma može se uzeti u obzir kratkotrajni prekid ili usporavanje brzine infuzije, te nastavak infuzije nakon što se simptomi povuku. Može se primijeniti i difenhidramin.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 2 mg polisorbata 80 u jednoj bočici. Polisorbati mogu izazvati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s andeksanetom alfa.

Podaci dobiveni *in vitro* upućuju na interakciju andeksaneta alfa s kompleksom heparin-antitrombin III (ATIII) i neutralizaciju antikoagulantnog učinka heparina. Pri primjeni andeksaneta alfa izvan predviđenih indikacija prije i tijekom kirurških zahvata ili tijekom medicinskih postupaka koji zahtijevaju heparinizaciju primijećeno je da uzrokuje izostanak odgovora na heparin (vidjeti dio 4.4). Primjena andeksaneta alfa kao antidota za heparin ili heparin niske molekularne težine nije procjenjivana i ne preporučuje se.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni andeksaneta alfa u trudnoći. Ispitivanja na životinjama su nedostatna za konačan zaključak o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Andeksanet alfa se ne preporučuje tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se andeksanet alfa u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja andeksanetom alfa.

Plodnost

Nema podataka o učincima andeksaneta alfa na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Andeksanet alfa ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće opažene nuspojave u zdravih dobrovoljaca bile su blage ili umjerene reakcije povezane s infuzijom, koje su uključivale simptome poput navala crvenila, osjećaja vrućine, kašlja, disgeuzije i dispneje koji su se javljali nekoliko minuta do nekoliko sati od početka infuzije. Među ispitivanim zdravim ispitanicima, žene su imale više nuspojava (uglavnom reakcije povezane s infuzijom) nego muškarci.

U kliničkim ispitivanjima u kojima su sudjelovali bolesnici s akutnim velikim krvarenjem koji su se liječili inhibitorom FXa (apiksabanom ili rivaroksabanom) najčešće opažene nuspojave bile su pireksija (8,8 %), ishemijski moždani udar (6,7 %) i infarkt miokarda (4,6 %).

Tablični popis nuspojava

Tablica 4 prikazuje popis nuspojava opaženih u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s krvarenjem liječenih andeksanetom alfa. Nuspojave su klasificirane prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$)

i < 1/100); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 4: Popis nuspojava iz kliničkih ispitivanja u bolesnika s krvarenjem

Klasifikacija organskih sustava	Često $\geq 1/100$ i < 1/10	Manje često $\geq 1/1000$ i < 1/100
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	ishemijski moždani udar ^b	tranzitorna ishemijska ataka
<i>Srčani poremećaji</i>	infarkt miokarda ^c	srčani zastoj
<i>Krvožilni poremećaji</i>	duboka venska tromboza	arterijska embolija ^d
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	plućna embolija	
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	pireksija	
<i>Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije</i>		reakcija povezana s infuzijom ^a

^a Prijavljeni znakovi/simptomi (tresavica, zimica, hipertenzija, smanjena zasićenost kisikom, agitacija i konfuzija) bili su prolazni te blage do umjerene težine.

^b Ishemijski moždani udar uključuje, primjerice, preporučene pojmove: cerebrovaskularni incident, cerebelarni moždani udar i cerebralni infarkt.

^c Infarkt miokarda uključuje, primjerice, preporučeni pojam: akutni infarkt miokarda.

^d Arterijska embolija uključuje, primjerice, preporučene pojmove: okluzija ilijačne arterije, infarkt bubrega i embolija femoralne arterije.

Opis odabranih nuspojava

Trombotički događaji

U kliničkim su ispitivanjima opaženi arterijski i venski trombotički događaji, uključujući ishemijski moždani udar, infarkt miokarda, plućnu emboliju, duboku vensku trombozu, arterijsku sistemsku emboliju i tranzitornu ishemijsku ataku, pri čemu su često prijavljene rane manifestacije (unutar 72 sata) nakon liječenja andeksanetom alfa (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Reverzija terapije inhibitorima FXa bolesnike izlaže riziku od tromboze uzrokovane osnovnom bolešću. Osim toga, prokoagulacijski učinci andeksaneta alfa neovisni o anti-FXa aktivnosti mogu predstavljati dodatan rizik za razvoj tromboze nakon liječenja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema kliničkih iskustava s predoziranjem andeksanetom alfa. Tijekom kliničkih ispitivanja nije primijećena toksičnost koja bi ograničavala dozu.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali terapijski pripravci, antidoti. ATK oznaka: V03AB38

Mehanizam djelovanja

Andeksanet alfa je rekombinantni oblik ljudskog proteina FXa koji je modificiran tako da mu nedostaje enzimatska aktivnost. Serin na aktivnom mjestu zamijenjen je alaninom što onemogućuje molekuli cijepanje protrombina i njegovu aktivaciju, a domena gama-karboksiglutamatne kiseline je odstranjena kako bi se uklonila sposobnost proteina da se ugradi u kompleks protrombinaze, čime se uklanja svaki antikoagulacijski učinak.

Andeksanet alfa je specifični agens za reverziju inhibitora FXa. Mehanizam djelovanja uključuje vezivanje i sekvencijalnu inhibiciju inhibitora FXa. Osim toga, opaženo je da se andeksanet alfa veže na inhibitor puta tkivnog faktora (TFPI) i inhibira ga. Inhibicija aktivnosti TFPI-ja može povećati stvaranje trombina potaknuto tkivnim faktorom, čime se izaziva prokoagulacijski učinak.

Farmakodinamički učinci

Učinci andeksaneta alfa mogu se mjeriti pomoću farmakodinamičkih biljega, uključujući slobodne frakcije raspoloživog inhibitora FXa, kao i pomoću oporavka stvaranja trombina. Osim toga, pokazalo se da andeksanet alfa inhibira aktivnost TFPI-ja.

Komercijalni testovi anti-FXa aktivnosti nisu primjereni za mjerenje anti-FXa aktivnosti nakon primjene andeksaneta alfa. Zbog reverzibilnog vezanja andeksaneta alfa na inhibitor FXa, vrlo razrijeđeni uzorak koji se trenutačno upotrebljava u tim testovima izaziva disocijaciju inhibitora od andeksaneta alfa, što dovodi do otkrivanja pogrešno povišenih razina anti-FXa aktivnosti, a to uzrokuje preniske procjene reverzne aktivnosti andeksaneta alfa.

U prospektivnom, randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju za određivanje doze andeksaneta alfa u zdravih ispitanika, utvrđena je doza i režim doziranja za reverziju anti-FXa aktivnosti i oporavak stvaranja trombina za inhibitore FXa (apiksaban ili rivaroksaban) s pomoću izmijenjenih testova koji nisu komercijalno dostupni.

Maksimalna reverzija anti-FXa aktivnosti postignuta je unutar dvije minute od završetka primjene bolusa. Primjena andeksaneta alfa kao bolusa nakon kojeg je slijedila kontinuirana infuzija imala je za posljedicu kontinuirano smanjivanje anti-FXa aktivnosti. Anti-FXa aktivnost vratila se na razine kakve je imala nakon primjene placeba i više otprilike dva sata nakon završetka primjene bolusa ili infuzije, ovisno o dozi.

Kada se andeksanet alfa primjenjivao kao bolus nakon kojega je uslijedila kontinuirana infuzija, maksimalno sniženje razine nevezanih inhibitora FXa bilo je brzo (unutar 2 minute od završetka bolusa) i održalo se tijekom trajanja infuzije te se zatim razina postupno s vremenom povisivala, dosežući svoj maksimum otprilike dva sata nakon završetka infuzije.

Oporavak stvaranja trombina nakon primjene ovisio je o dozi i režimu doziranja i nije korelirao s anti-FXa aktivnosti nakon otprilike četiri sata (vidjeti u nastavku, „oporavak stvaranja trombina“).

Pokazalo se da je nakon primjene bolusa andeksaneta alfa kod zdravih ispitanika aktivnost TFPI-ja u plazmi bila potpuno inhibirana u trajanju od 2 minute do 14,5 sati, a na početne vrijednosti vratila se unutar 3 dana. Stvaranje trombina potaknuto tkivnim faktorom (TF) odmah se povećalo iznad početne vrijednosti (prije antikoagulacije) i ostalo je povećano tijekom > 20 sati za razliku od placeba. Uvjerljivost prokoagulacijskog učinka inhibicije TFPI-ja podupiru susljedne i dugotrajne promjene vrijednosti D-dimera, TAT i F1+2.

Imunogenost

Protutijela na lijek rijetko su utvrđena. Nisu opaženi dokazi utjecaja protutijela na lijek na farmakokinetiku, djelotvornost ili sigurnost. Međutim, podaci su još uvijek ograničeni.

Populacijsko farmakokinetičko/farmakodinamičko modeliranje i simulacija

Populacijsko farmakokinetičko/farmakodinamičko modeliranje i simulacije oslanjaju se na međuođnos farmakokinetike andeksaneta alfa i inhibitora FXa, kao i na odnose između bioloških biljega, u ovom slučaju anti-FXa aktivnosti, aktivnosti TFPI-ja i ETP-a. I dalje postoje nedoumice o različitim učincima antikoagulanasa apiksabana ili rivaroksabana, trajanju učinka reverzije ovisno o anti-TFPI učinku te o potrebi za kontinuiranom infuzijom. Zbog visoke interindividualne varijabilnosti preciznost simulacija kod bolesnika s krvarenjem manja je nego kod zdravih dobrovoljaca.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost andeksaneta alfa procijenjene su u sljedećim ispitivanjima: 1) randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje faze II za određivanje doze u zdravih dobrovoljaca koji su primili inhibitore FXa radi utvrđivanja doze potrebne za reverziju; 2) dva ispitivanja faze III, jedno s apiksabanom i drugo s rivaroksabanom radi potvrđivanja djelotvornosti režima doziranja visokih i niskih doza; 3) globalno, multicentrično, prospektivno, otvoreno ispitivanje faze IIIb/IV (ANNEXA-4) u bolesnika s epizodom velikog akutnog krvarenja koje zahtijeva hitnu reverziju antikoagulacije direktnim inhibitorima FXa; i 4) randomizirano, otvoreno ispitivanje faze IV (ANNEXA-I) u bolesnika s akutnim intrakranijalnim krvarenjem.

Reverzija antikoagulacije u zdravih ispitanika u dobi od 50 do 75 godina (ispitivanja 14-503 i 14-504)

U prospektivnom, randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju u zdravih ispitanika s medijanom dobi od 56,5 godina koji su primali 5 mg apiksabana dva puta dnevno primijenjen je andeksanet alfa (n = 24) u obliku intravenskog bolusa od 400 mg nakon kojega je odmah uslijedila i.v. infuzija brzinom od 4 mg u minuti tijekom 120 minuta (480 mg) ili placebo (n = 8).

U sličnom ispitivanju, ispitanicima s medijanom dobi od 57 godina koji su primali 20 mg rivaroksabana jedanput dnevno primijenjen je andeksanet alfa (n = 26) u obliku intravenskog bolusa od 800 mg nakon kojega je odmah uslijedila i.v. infuzija brzinom od 8 mg u minuti tijekom 120 minuta (960 mg) ili placebo (n = 13).

Smanjenje anti-FXa aktivnosti

Primarna mjera ishoda kako u ispitivanju 14-503 (apiksaban) tako i u ispitivanju 14-504 (rivaroksaban) bila je postotna promjena anti-FXa aktivnosti od početnih vrijednosti do najniže vrijednosti nakon infuzije.

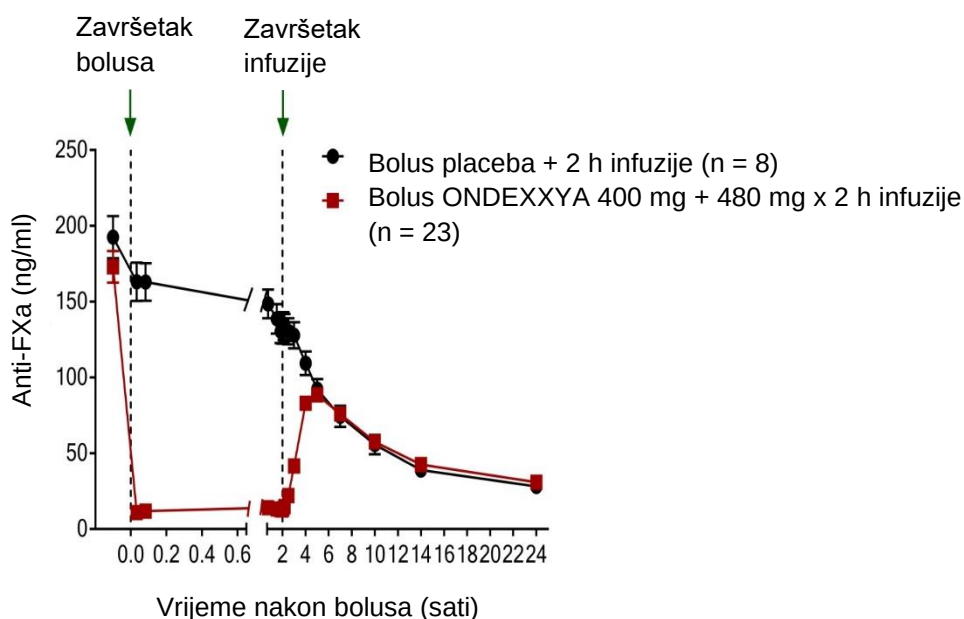
Među ispitanicima koji su primali apiksaban u ispitivanju 14-503, postotna promjena [$\pm$ standardna devijacija (SD)] anti-FXa aktivnosti bila je -92,34 % ($\pm$ 2,809 %) za skupinu koja je primila andeksanet alfa i -32,70% ($\pm$ 5,578%) za skupinu koja je primila placebo (p < 0,0001); potonja vrijednost odražava intrinzični klirens antikoagulansa.

Među ispitanicima koji su primali rivaroksaban u ispitivanju 14-504, postotna promjena ($\pm$ SD) anti-FXa aktivnosti bila je -96,72 % ($\pm$ 1,838 %) za skupinu koja je primila andeksanet alfa i -44,75% ($\pm$ 11,749%) za skupinu koja je primila placebo (p < 0,0001); potonja vrijednost odražava intrinzični klirens antikoagulansa.

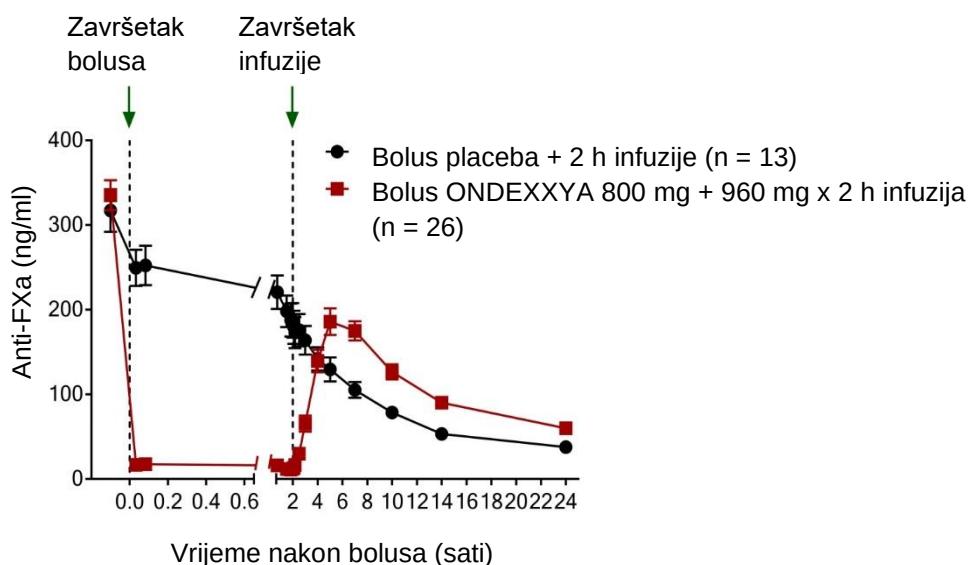
Vremenski tijek anti-FXa aktivnosti prije i nakon primjene andeksaneta alfa prikazan je na [slici 1](#). Smanjenje aktivnosti anti-FXa odgovara oporavku stvaranja trombina. Prag anti-FXa aktivnosti za normalizaciju stvaranja trombina (određen srednjom vrijednosti ETP-a i standardnim devijacijama) procjenjuje se da iznosi 44,2 ng/ml (unutar jedne standardne devijacije normalnog ETP-a) a na temelju objedinjenih podataka iz ispitivanja 14-503 i 14-504.

Slika 1: Promjena anti-FXa aktivnosti (ng/ml) u zdravih ispitanika koji su kao antikoagulans primili apiksaban (A) i rivaroksaban (B)

(A)



(B)



Oporavak stvaranja trombina

I u ispitivanju 14-503 i u ispitivanju 14-504 terapija andeksanetom alfa rezultirala je i statistički značajnim porastom stvaranja trombina u zdravih ispitanika koji su kao antikoagulans primili apiksaban ili rivaroksaban u usporedbi s placebo (p < 0,0001). Oporavak stvaranja trombina do vrijednosti unutar normalnog raspona (definirana kao jedna standardna devijacija od početnih vrijednosti) unutar dvije minute i održana tijekom 20 sati postignuta je samo primjenom bolusa i primjenom bolusa i infuzije niske doze andeksaneta alfa u ispitanika koji su primali apiksaban. Za ispitanike koji su primali rivaroksaban, primjena visoke doze andeksaneta alfa (bolus i infuzija) dovela je do povećanog stvaranja trombina iznad dvije standardne devijacije. U ovim ispitivanjima nisu se radile kliničke procjene za ispitanike liječene apiksabanom koji su primili visoke doze andeksaneta alfa, kao ni bolesnika na rivaroksabanu koji su primili nisku dozu andeksaneta alfa.

Promjena koncentracije nevezanog inhibitora FXa od početnih vrijednosti do najniže vrijednosti nakon primjene lijeka

Nakon primjene bolusa andeksaneta alfa, srednja vrijednost koncentracije nevezanog apiksabana iznosila je < 3,5 ng/ml, odnosno 4 ng/ml za rivaroksaban, a održana je sve vrijeme trajanja infuzije.

Reverzija antikoagulacije inhibitorom FXa u bolesnika s velikim akutnim krvarenjem (ispitivanje 14-505)

U ispitivanju 14-505 (ANNEXA-4), međunarodnom, prospektivnom, otvorenom ispitivanju faze IIIb/IV s jednom skupinom, andeksanet alfa primijenjen je u 477 bolesnika koji su primali inhibitore FXa i kod kojih se pojavilo veliko akutno krvarenje, među kojima je njih 419 primalo apiksaban i rivaroksaban. Dvije koprimaryne mjere ishoda bile su: a) postotna promjena anti-FXa aktivnosti od početnih vrijednosti do najniže vrijednosti za period između pet minuta nakon završetka bolusa i vremena završetka infuzije; i b) stopa dobre ili izvrsne (u usporedbi sa slabom ili nikakvom) hemostatske djelotvornosti unutar 12 sati nakon završetka infuzije, kako je to ocijenio neovisni odbor za prosudbu mjera ishoda.

Otprilike polovica bolesnika bili su muškog spola i srednje vrijednosti dobi od 77,9 godina. Većina je bolesnika prethodno primala apiksaban (245/477; 51,4 %) odnosno rivaroksaban (174/477; 36,5 %) ili edoksaban (36/477; 7,5 %) ili enoksaparin (22/477; 4,6 %) i imala je ili intrakranijsko krvarenje (329/477; 69 %) ili krvarenje u gastrointestinalnom traktu (109/477; 22,9 %).

Od 477 bolesnika, njih 381 (79,9 %) primalo je andeksanet alfa u režimu niskih doza, dok ga je 96 bolesnika (20,1 %) primalo u režimu visokih doza, kako je opisano u dijelu 4.2.

Promjena anti-FXa aktivnosti od početne vrijednosti do najniže vrijednosti nakon primjene lijeka
Djelotvornost se mogla procijeniti u 347 (73 %) od 477 uključenih bolesnika, koji su primali dozu andeksaneta alfa zbog potvrđenog velikog krvarenja i imali početnu vrijednost aktivnosti anti-FXa iznad 75 ng/ml. U tih bolesnika medijan početne vrijednosti aktivnosti anti-FXa bio je 147 ng/ml u onih koji su uzimali apiksaban, a 214 ng/ml u onih koji su uzimali rivaroksaban. Medijan (95 % CI) smanjenja od početne vrijednosti do najniže vrijednosti aktivnosti anti-FXa iznosio je -93,3 % (-94,2 %; -92,5 %) za apiksaban, odnosno -94,1 % (-95,1 %; -93,0 %) za rivaroksaban.

Hemostatska djelotvornost

Hemostatski učinak ocijenjen je kao dobar ili odličan u 79 % od 169 bolesnika koji su uzimali apiksaban i 80 % od 127 bolesnika koji su uzimali rivaroksaban.

Analiza ispitivanja 14-505 pokazala je da promjena u aktivnosti anti-FXa (surogata) nije bila prediktivna za postizanje hemostatske djelotvornosti.

Anti-TFPI učinak

Neposredni i održani (tijekom otprilike 3 dana poslije infuzije) prokoagulacijski anti-TFPI učinak dokumentiran je u bolesnika s velikim krvarenjem, što se podudaralo s rezultatima ispitivanja provedenih u zdravih dobrovoljaca (14-503, 14-504, 16-508, 19-514).

Smrtni ishodi

U populaciji bolesnika u kojoj se ispitivala sigurnost primjene lijeka (N = 419) umrlo je 75 (18 %) bolesnika. Stopa smrtnosti bila je 19,0 % (55/289) u bolesnika s intrakranijskim krvarenjem, 14,7 % (14/95) u bolesnika s krvarenjem iz gastrointestinalnog trakta i 17,1 % (6/35) u bolesnika s drugim oblicima krvarenja. Kardiovaskularni uzroci smrti (n = 36) uključivali su: hemoragijski moždani udar (n = 6), ishemijski moždani udar (n = 10), iznenadnu srčanu smrt (uključujući i onu koja je nastupila bez prisutnosti drugih osoba) (n = 6), kardiomehaničko zatajenje srca kao pumpe (n = 4), infarkt miokarda (n = 2), drugo krvarenje isključujući hemoragijski moždani udar (n = 2) i druge kardiovaskularne uzroke (n = 6). Nekardiovaskularni uzroci smrti (n = 39) uključivali su: infekciju/sepsu (n = 11) respiratorno zatajenje (n = 6), nesretni slučaj/traumu (n = 2), rak (n = 2) i druge/nevaskularne uzroke (n = 18). Prosječno vrijeme do smrti iznosilo je 15 dana nakon liječenja. Sve smrti nastupile su prije 44. dana.

Tromboembolijski događaji

U ispitivanju 14-505, 45/419 (11 %) bolesnika imalo je jedan ili više od sljedećih tromboembolijskih događaja: cerebrovaskularni incident (CVI) (19/45; 42 %), duboku vensku trombozu (11/45; 24 %), infarkt miokarda (IM) uključujući akutni infarkt miokarda i ishemiju miokarda (9/45; 20 %), plućnu emboliju (PE) (5/45; 11 %) i tranzitornu ishemijsku ataku (TIA) (1/45; 2 %). Medijan vremena do prvog tromboembolijskog događaja bio je 10 dana. Ukupno 38 % bolesnika s tromboembolijskim događajem (17/45) imalo je tromboembolijski događaj tijekom prva tri dana. Od 419 bolesnika liječenih andeksanetom alfa, 266 bolesnika primilo je najmanje jednu dozu antikoagulansa unutar 30 dana nakon liječenja kao profilaktičku mjeru uvedenu na temelju kliničke prosudbe.

Hemostatska djelotvornost i reverzija anti-FXa aktivnosti u bolesnika s intrakranijalnim krvarenjem (ispitivanje 18-513)

Ispitivanje 18-513 (ANNEXA-I) bilo je randomizirano, otvoreno ispitivanje faze IV sa zaslijepljenom neovisnom ocjenom primarnih mjera ishoda za djelotvornost i sigurnost, provedeno kako bi se utvrdile djelotvornost i sigurnost andeksaneta alfa u odnosu na uobičajeno liječenje u bolesnika s akutnim intrakranijalnim krvarenjem, s volumenom hematoma od $\geq 0,5$ do ≤ 60 ml, unutar 6 sati od nastupa simptoma do početnog snimanja, te unutar 15 sati od primjene oralnog inhibitora FXa.

Primarna mjera ishoda bila je ocjena učinka andeksaneta alfa naspram uobičajenog liječenja na stopu učinkovite hemostaze, koja se procjenjivala 12 sati nakon randomizacije, a definirala kao kombinacija: povećanja volumena hematoma za ≤ 35 % u odnosu na početnu vrijednost, PLUS promjena početnog rezultata na ljestvici za ocjenu težine moždanog udara Nacionalnog instituta za zdravlje (engl.

National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) za manje od 7 bodova, I BEZ primjene spasonosnih terapija unutar 3 - 12 sati nakon randomizacije. Sekundarna mjera ishoda bila je postotna promjena anti-FXa aktivnosti od početne vrijednosti do najniže vrijednosti tijekom prva 2 sata nakon randomizacije.

U ispitivanju ANNEXA-I pogodni su bolesnici bili randomizirani u omjeru 1:1 za primanje andeksaneta alfa ili uobičajenog liječenja. U ispitivanje je uključeno ukupno 530 bolesnika, od kojih je njih 320 (60,4 %) primalo apiksaban, a 154 (29,1 %) rivaroksaban. Ti su bolesnici činili proširenu populaciju za analize sigurnosti i osjetljivosti. Djelotvornost se ocjenjivala u interim analizi koja je obuhvatila 452 bolesnika (populacija za primarnu ocjenu djelotvornosti), od kojih je 275 (60,8 %) primalo apiksaban, a 129 (28,5 %) rivaroksaban. U proširenoj je populaciji medijan dobi iznosio 80 godina, 52,3 % bolesnika bili su muškarci, a 93,3 % bijelci. Najčešća indikacija za primjenu inhibitora FXa bila je fibrilacija atrijske (84,0 %).

Sveukupno je 76,8 % bolesnika liječenih andeksanetom alfa primilo taj lijek u režimu niskih doza, a njih 21,2 % u režimu visokih doza. U skupini koja je primila uobičajeno liječenje 87,6 % bolesnika primilo je PCC, 10,3 % bolesnika nije primilo nikakvu hemostatsku terapiju (bila je dopuštena primjena trombocita ili koncentrata eritrocita), dok je 0,9 % bolesnika primilo neku drugu terapiju.

Najčešće mjesto krvarenja bilo je intracerebralno krvarenje (91,7 %), većina krvarenja bila je spontana (86,9 %), a medijan (interkvartilni raspon) volumena hematoma na početku ispitivanja iznosio je 9,9 (3,6; 24,5) ml. Medijan vremena od nastupa simptoma do liječenja iznosio je 4,1 sat.

Hemostatska djelotvornost

U populaciji za primarnu ocjenu djelotvornosti andeksanet alfa bio je statistički superioran uobičajenom liječenju u postizanju učinkovite hemostaze nakon 12 sati, u bolesnika s akutnim intrakranijalnim krvarenjem koji su primali direktni oralni inhibitor FXa (67,0 % naspram 53,1 %; razlika: 13,4 % [95 % CI: 4,6 %; 22,2 %], $p=0,0032$).

Promjena anti-FXa aktivnosti od početne vrijednosti do najniže vrijednosti nakon primjene lijeka

U populaciji za primarnu ocjenu djelotvornosti andeksanet alfa bio je statistički superioran uobičajenom liječenju, s obzirom na smanjenje anti-FXa aktivnosti od početne vrijednosti do najniže vrijednosti tijekom prva 2 sata nakon randomizacije, u bolesnika s akutnim intrakranijalnim

krvarenjem koji su primali direktni oralni inhibitor FXa (medijan smanjenja: -94,4 % naspram -27,5 %; $p < 0,0001$). Medijan najniže vrijednosti anti-FXa aktivnosti tijekom liječenja iznosio je 5,1 ng/ml u skupini koja je primila andeksanet alfa, te 80,9 ng/ml u skupini koja je primila uobičajeno liječenje. Medijan (95 % CI) smanjenja anti-FXa aktivnosti od početne vrijednosti do najniže vrijednosti nakon primjene lijeka u skupini koja je primila andeksanet alfa u odnosu na onu koja je primila uobičajeno liječenje iznosio je -94,1 % (-95,1 %; -93,3 %) naspram -20,8 % (-28,4 %; -13,9 %) za bolesnike koji su prethodno uzimali apiksaban te -96,4 % (-97,3 %; -94,9 %) naspram -46,8 % (-60,6 %; -35,5 %) za one koji su prethodno uzimali rivaroksaban.

Trombotički događaji

U ispitivanju ANNEXA-I neovisno potvrđeni trombotički događaji tijekom 30 dana nakon randomizacije prijavljeni su u 26 bolesnika (10,9 %) koji su primili andeksanet alfa te u 13 bolesnika (5,6 %) koji su primili uobičajeno liječenje.

Kad se uzme u obzir podležeća bolest u anamnezi, među bolesnicima liječenima andeksanetom alfa koji su imali moždani udar, infarkt miokarda ili zatajivanje srca u anamnezi, opažena je brojčano veća stopa trombotičkih događaja u usporedbi s bolesnicima bez tih podležećih bolesti. Među 73 bolesnika sa ranijom anamnezom moždanog udara ili infarkta miokarda, trombotički je događaj zabilježen u njih 10 (13,7%), u usporedbi s 16 od 166 bolesnika (9,6%) bez takve medicinske anamneze. Među 40 bolesnika sa zatajivanjem srca u anamnezi trombotički je događaj zabilježen u njih 8 (20,0 %), u usporedbi s 18 od 199 bolesnika (9,0 %) bez takve medicinske anamneze (vidjeti dio 4.4). Takva brojčana povećanja nisu opažena u pripadajućim podskupinama bolesnika koji su primili uobičajeno liječenje.

U bolesnika liječenih andeksanetom alfa u odnosu na one koji su primili uobičajeno liječenje zabilježen je jedan ili više od sljedećih neovisno potvrđenih trombotičkih događaja, redom: ishemijski moždani udar (6,7 % naspram 1,3 %), infarkt miokarda (4,6 % naspram 1,3 %), plućna embolija (0,4 % naspram 2,6 %), arterijska sistemska embolija (1,3 % naspram 0,4 %) i duboka venska tromboza (0,4 % naspram 0,9 %). Medijan vremena do trombotičkog događaja iznosio je 3 dana uz andeksanet alfa te 14 dana uz uobičajeno liječenje. U skupini liječenoj andeksanetom alfa 14 bolesnika doživjelo je trombotički događaj tijekom prva 3 dana, u usporedbi s 1 bolesnikom u skupini s uobičajenim liječenjem. Svi trombotički događaji koji su nastupili unutar prvih 5 dana nakon liječenja bili su arterijski događaji. Nijedan od pogođenih bolesnika nije primio nijednu dozu antikoagulansa prije nastupa trombotičkog događaja. Neovisno potvrđeni trombotički događaji sa smrtnim ishodom prijavljeni su u 6 bolesnika (2,5 %) u skupini liječenih andeksanetom alfa, te u 2 bolesnika (0,9 %) u skupini koja je primila uobičajeno liječenje.

Sveukupno je kod 182 bolesnika (76,2 %) liječena andeksanetom alfa i 168 bolesnika (72,4 %) koji su primili uobičajeno liječenje ponovno uveden bilo koji antikoagulans, unutar 30 dana nakon randomizacije, na temelju kliničke prosudbe.

Smrtnost

Ukupno je 67 bolesnika (28,0 %) u skupini liječenih andeksanetom alfa i 61 bolesnik (26,3 %) u skupini koja je primila uobičajeno liječenje umrlo prije 30. dana nakon randomizacije. Smrt tijekom hospitalizacije zabilježena je u ukupno 54 bolesnika (22,6 %) liječena andeksanetom alfa i 51 bolesnika (22,0 %) koji je primio uobičajeno liječenje. Smrt povezana s krvarenjem unutar 72 sata nakon randomizacije prijavljena je u 12 bolesnika (5,0 %) liječenih andeksanetom alfa i 16 bolesnika (6,9 %) koji su primili uobičajeno liječenje.

Funkcionalni ishodi

Promjena početnog NIHSS rezultata do 72 sata nakon randomizacije bila je brojčano bolja u skupini liječenoj andeksanetom alfa u usporedbi sa skupinom koja je primila uobičajeno liječenje, pri čemu je razlika u prosječnoj vrijednosti tijekom 72 sata iznosila -1,2 (95 % CI: 2,3 %; 0,2 %). Učinci na pogoršanje neurološkog statusa (povećanje NIHSS rezultata za ≥ 4 ili smanjenje GCS rezultata za ≥ 2 boda u 24 sata nakon randomizacije), rezultat na modificiranoj Rankinovoj ljestvici (engl. *modified Rankin Scale*, mRS) i GCS rezultat bili su slični u objema liječenim skupinama. Omjer

izgleda za funkcionalnu neovisnost (mRS rezultat 0 - 3) nakon 30 dana, pri usporedbi andeksaneta alfa u odnosu na uobičajeno liječenje iznosio je 1,23 (95 % CI: 0,78; 1,92), pri čemu je razlika u prosječnim GCS rezultatima tijekom 72 sata iznosila 0,1 (95 % CI: -0,4; 0,6).

Protrombotički laboratorijski biljezi

U 223 zdrava dobrovoljca koji su primali inhibitore FXa i bili liječeni andeksanetom alfa, zabilježeni su o dozi ovisni porasti razine biljega koagulacije F1+2, TAT i D-dimera nakon primjene andeksaneta alfa; u tih zdravih dobrovoljaca nije bilo tromboembolijskih događaja. F1+2, TAT i D-dimer nisu mjereni u bolesnika uključenih u ispitivanja 14-505 i 18-513, a njihova važnost u bolesnika s krvarenjem nije poznata.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja andeksaneta alfa u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje i prevenciju krvarenja povezanog s inhibicijom FXa (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ispitivanja andeksaneta alfa u prisutnosti direktnih inhibitora FXa u zdravih ispitanika pokazala su jednaku farmakokinetiku proporcionalnu dozi za ciljni terapijski raspon doza procijenjeno za C_{max} i površinu ispod krivulje (AUC). Farmakokinetika andeksaneta alfa zbog neizvedivosti se nije ispitivala kod bolesnika s krvarenjem.

Tablica 5: Farmakokinetički parametri andeksaneta alfa u bolus injekciji od 400 i 800 mg

Farmakokinetički parametar		Bolus 400 mg	Bolus 800 mg
AUC _{0-∞} (h*µg/ml)		61,3 [43,8; 94,9]	127 [57,5; 209]
C _{max} (µg/ml)		61,0 [40,3; 98,5]	118 [50,2; 191]
Klirens (l/h)		6,52 [4,21; 9,13]	6,29 [3,83; 13,9]
T _{1/2} (h)		3,78 [2,59; 6,39]	4,24 [2,47; 6,52]
V _{ss} (l)		9,47 [6,08; 15,3]	8,94 [5,36; 23,1]

Izvor : ispitivanje 19-514

Prikazani podaci su geometrijske srednje vrijednost [min, maks].

Farmakokinetika u posebnim populacijama bolesnika

Starije osobe

U ispitivanju koje je uspoređivalo farmakokinetiku andeksaneta alfa u starijih (65-69 godina) i mlađih (26-42 godina) zdravih ispitanika koji su primili apiksaban, farmakokinetika andeksaneta alfa u starijih ispitanika nije bila statistički drugačija od one u mlađih ispitanika.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetike andeksaneta alfa u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Na temelju dostupnih farmakokinetičkih podataka, andeksanet alfa ima mali do nikakav bubrežni klirens, te stoga nije potrebno prilagođavanje doze za bolesnike s oštećenom funkcijom bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetike andeksaneta alfa u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre. Eliminacija proteinskih lijekova putem žuči i/ili stolice nije poznata kao put eliminacije proteina. Stoga se ne smatra potrebnim prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre.

Spol

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, spol nema klinički značajnog učinka na farmakokinetiku andeksaneta alfa.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika andeksaneta alfa nije ispitana u pedijatrijskih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza do dva tjedna, provedenih na štakorima i majmunima.

Nisu provedena ispitivanja za procjenu mutagenog i kancerogenog potencijala andeksaneta alfa. Na temelju mehanizma djelovanja i karakteristika proteina ne očekuju se kancerogeni ili genotoksični učinci.

Nisu provedena ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti andeksaneta alfa na životinjama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

tris baza
tris hidroklorid
L-argininklorid
saharoza
manitol
polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Bočica (neotvorena)

5 godina čuvana na 2 °C do 8 °C.

Rekonstituirani lijek

Kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituiranog lijeka utvrđena je za razdoblje od 16 sati pri temperaturi od 2 °C do 8 °C u bočici primarnog pakiranja. Ako je potrebno, rekonstituiranu otopinu se nakon prenošenja u vrećicu za intravensku primjenu lijeka može čuvati još dodatnih 8 sati na sobnoj temperaturi. S mikrobiološke točke gledišta, jednom rekonstituirani lijek mora se odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak u bočici od 20 ml (staklo tipa I) s čepom (butilna guma).

Pakiranje s četiri ili pet bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rekonstitucija

Prije početka rekonstitucije potrebno je sljedeće:

- Izračunati broj potrebnih bočica (vidjeti dio 4.2).
- Jednaki broj štrcaljki otapala od 20 ml (ili većih) s iglom od 20 G (ili manjeg promjera, npr. 21 G).
- Alkoholni tupferi.
- Velika sterilna štrcaljka (50 ml ili veća). Ako se za primjenu koristi infuzijska pumpa sa štrcaljkom, potrebno je koristiti više štrcaljki koje sveukupno sadrže konačni volumen rekonstituiranog lijeka.
- Vrećice za intravensku infuziju lijekova od poliolefina (PO) ili polivinilklorida (PVC) (150 ml ili veća) u koje može stati konačni volumen rekonstituiranog lijeka (ako se lijek primjenjuje u obliku infuzije iz vrećice).
- Voda za injekcije.
- In-line filter od polietersulfona (PES) veličine pora od 0,2 ili 0,22 mikrometra ili ekvivalentni filter s niskim vezivanjem proteina.

Andeksanet alfa nije potrebno zagrijati na sobnu temperaturu prije rekonstitucije ili primjene bolesniku. Za vrijeme postupka rekonstitucije potrebno je koristiti aseptičnu tehniku.

Svaka se bočica rekonstituira prema sljedećim uputama:

1. Skinuti poklopac s bočice.
2. Obrisati gumeni čep bočice alkoholnim tupferom.
3. U štrcaljku od 20 ml (ili veću) pomoću igle od 20 G (ili manjeg promjera, npr. 21 G) navući 20 ml vode za injekciju.
4. Probsti iglom štrcaljke sredinu gumenog čepa.
5. Pritiskom na klip štrcaljke polako istisnuti 20 ml vode za injekciju u bočicu, usmjeravajući mlaz prema unutarnjoj stijenci bočice kako bi se smanjilo stvaranje pjene.
6. Nježno kružeći oko uzdužne osi bočice miješati sadržaj sve dok se prašak potpuno ne otopi. NE MUĆKATI bočicu jer to može dovesti do nastanka pjene. Vrijeme otapanja kod svake bočice iznosi otprilike 3 do 5 minuta.
7. Prije primjene potrebno je provjeriti ima li u rekonstituiranoj otopini vidljivih čestica i/ili promjene boje. Ne koristiti ako su prisutne neprozirne čestice i promjena boje.
8. Za najučinkovitiji postupak rekonstitucije potrebne doze i minimiziranja greški, u svaku bočicu uštrcajte 20 ml otopine za injekciju prije prelaska na sljedeći korak.
9. Nakon rekonstitucije, upotrijebiti unutar 8 sati ako se čuva na sobnoj temperaturi.

Primjena pomoću infuzijske pumpe sa štrcaljkom

1. Nakon što je rekonstituiran potreban broj bočica, otopina rekonstituiranog lijeka navlači se iz svake bočice pomoću štrcaljke velikog volumena (50 ml ili veće) s iglom od 20 G (ili manjeg promjera, npr. 21 G).
2. Bolus i infuzija pripremaju se u zasebnim štrcaljkama velikog volumena.
3. Zbog dodanog volumena, bolusi velikog volumena i infuzije moraju se odvojiti u dodatnim štrcaljkama (2 štrcaljke za bolus i 2 štrcaljke za infuziju).
4. Kako bi se spriječilo nehotično uštrcavanje zraka, potrebno je pažljivo držati iglu štrcaljke prema gore i ne spuštati štrcaljku između dva odvojena navlačenja iz bočice.

5. Spojite dodatni pribor (npr. produžne infuzijske linije, in-line filter od polietersulfona (PES) veličine pora od 0,2 ili 0,22 mikrometra ili ekvivalentni filter s niskim vezivanjem proteina, infuzijsku pumpu sa štrcaljkom) i pripremite za primjenu.
6. Rekonstituiranu otopinu primjenjujte odgovarajućom brzinom.
7. Bacite sve upotrijebljene štrcaljke, igle i bočice, uključujući neiskorišteni dio rekonstituirane otopine.

Primjena pomoću vrećice za intravensku infuziju

1. Nakon što su rekonstituirane sve potrebne bočice, navući rekonstituiranu otopinu iz svake bočice pomoću štrcaljke velikog volumena (50 ml ili veće) s iglom od 20 G (ili manjeg promjera, npr. 21 G).
2. Prebaciti rekonstituiranu otopinu iz štrcaljke u odgovarajuću vrećicu za intravensku infuziju.
3. Ponoviti korake 1 i 2 ako je potrebno dok se sav volumen bolusa i infuzije prebaci u PO ili PVC vrećicu za i.v. infuziju.
4. Preporučuje se bolus i infuziju podijeliti u dvije odvojene vrećice za infuziju, radi osiguranja ispravne brzine primjene. Iako je moguće koristiti se jednom PO ili PVC vrećicom za bolus i za infuziju, mora se osigurati ispravna brzina infuzije kada se s bolusa prijeđe na infuziju.
5. Spojite dodatni pribor (npr. produžne infuzijske linije, in-line filter od polietersulfona (PES) veličine pora od 0,2 ili 0,22 mikrometra ili ekvivalentni filter s niskim vezivanjem proteina, infuzijsku pumpu) i pripremite za primjenu.
6. Rekonstituiranu otopinu primjenjujte odgovarajućom brzinom.

Zbrinjavanje

Sve upotrijebljene štrcaljke, igle i bočice, uključujući neiskorišteni dio rekonstituirane otopine potrebno je zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1345/001 4 bočice
EU/1/18/1345/002 5 bočica

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. travnja 2019.
Datum posljednje obnove odobrenja: 4. travnja 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Alexion Pharma International Operations Limited
Alexion Dublin Manufacturing Facility
College Business and Technology Park
Blanchardstown Rd North
Dublin D15 R925
Irska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na Europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
<i>Specifična obveza 1:</i> Kako bi se dodatno opisale sigurnost lijeka Ondexxya, primjerenost njegova doziranja i farmakodinamičke interakcije između lijeka Ondexxya i enoksaparina nakon infuzije, nositelj odobrenja mora podnijeti rezultate randomiziranog, jednostruko slijepog, placebo kontroliranog ispitivanja faze 1 u zdravih dobrovoljaca prethodno liječenih rivaroksabanom ili apiksabanom.	Podnošenje konačnog izvješća o kliničkom ispitivanju do prosinca 2026.
<i>Specifična obveza 2:</i> Uzimajući u obzir rezultate obveznog jednostruko slijepog, placebo kontroliranog ispitivanja faze 1, nositelj odobrenja mora provesti randomizirano kontrolirano kliničko ispitivanje kako bi ocijenio hemostatski učinak i rizik od tromboembolijskih događaja uz lijek Ondexxya, u bolesnika liječenih direktnim inhibitorom faktora Xa (FXa) (apiksabanom ili rivaroksabanom) u slučajevima kad je reverzija antikoagulacije nužna zbog životno ugrožavajućeg ili nekontroliranog krvarenja, u skladu s dogovorenim planom ispitivanja.	Podnošenje plana ispitivanja unutar 3 mjeseca od izvršenja specifične obveze 1 Podnošenje konačnog izvješća o kliničkom ispitivanju do prosinca 2031.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Ondexxya 200 mg prašak za otopinu za infuziju
andeksanet alfa

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna bočica sadrži 200 mg andeksaneta alfa.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: tris baza, tris hidroklorid, L-argininklorid, saharoza, manitol, polisorbat 80

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za otopinu za infuziju
4 x1 bočica od 200 mg
5 x1 bočica od 200 mg

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1345/001 4 bočice

EU/1/18/1345/002 5 bočica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Ondexxya 200 mg prašak za otopinu za infuziju
andeksanet alfa
Intravenski

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

200 mg

6. DRUGO

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Samo za jednokratnu primjenu.
AstraZeneca AB

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika i korisnika

Ondexxya 200 mg prašak za otopinu za infuziju andeksanet alfa

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke. Imajte na umu da se ovaj lijek uglavnom koristi u hitnim slučajevima i liječnik će odlučiti je li Vam potreban.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ondexxya i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite lijek Ondexxya
3. Kako primjenjivati lijek Ondexxya
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Ondexxya
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ondexxya i za što se koristi

Ondexxya sadrži djelatnu tvar andeksanet alfa. Ona poništava djelovanje nekih lijekova protiv zgrušavanja krvi koji se nazivaju inhibitori faktora Xa (apiksaban ili rivaroksaban). Inhibitori faktora Xa daju se radi sprječavanja nastanka ugruška u krvnim žilama. Vaš liječnik može odlučiti dati Vam lijek Ondexxya radi brzog poništavanja učinka lijeka protiv zgrušavanja krvi u slučaju po život opasnog ili nekontroliranog krvarenja.

2. Što morate znati prije nego primite lijek Ondexxya

Nemojte primjenjivati lijek Ondexxya

- ako ste alergični na andeksanet alfa ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste alergični na proteine hrčka.
- ako primete heparin.

Upozorenja i mjere opreza

Poništavanje djelovanja inhibitora faktora Xa primjenom lijeka Ondexxya može povećati rizik za nastanak krvnih ugrušaka. Nakon primitka lijeka Ondexxya Vaš će liječnik odlučiti kada ponovo započeti s terapijom protiv zgrušavanja krvi.

Neovisan prokoagulacijski učinak andeksaneta alfa može predstavljati dodatni rizik od razvoja tromboze.

Ako razvijete nuspojave dok primete lijek Ondexxya u infuziji, Vaš liječnik može odlučiti usporiti brzinu primjene ili privremeno prekinuti infuziju. Liječnik Vam može dati antihistaminik koji će Vam olakšati nuspojave (pogledajte dio 4).

Ako ste predviđeni za kirurški zahvat pri kome je potrebna antikoagulacija heparinom, primjenu lijeka Ondexxya se mora izbjegavati.

Djeca i adolescenti

Nema podataka o primjeni lijeka Ondexxya u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Ondexxya

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ovaj je lijek osmišljen samo za poništavanje djelovanja inhibitora faktora Xa. Nije vjerojatno da će Ondexxya utjecati na učinak drugih lijekova ili da će drugi lijekovi utjecati na lijek Ondexxya.

Potrebno je izbjegavati liječenje lijekom Ondexxya ako postoji mogućnost da će primjena heparina biti neophodna. Ondexxya uzrokuje izostanak odgovora na heparin.

Trudnoća i dojenje

Obavijestite liječnika ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete.

Primjena lijeka Ondexxya se ne preporučuje tijekom trudnoće ili ako postoji mogućnost da zatrudnite, a ne koristite kontracepciju.

Dok primate ovaj lijek nemojte dojit. Nije poznato izlučuje li se andeksanet alfa u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će ovaj lijek utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Ondexxya sadrži polisorbata 80

Ovaj lijek sadrži 2 mg polisorbata 80 u jednoj bočici, što odgovara koncentraciji od 0,1 mg/ml. Polisorbati mogu izazvati alergijske reakcije. Obavijestite liječnika ako imate bilo kakve poznate alergije.

3. Kako primjenjivati lijek Ondexxya

Ovo je lijek samo za primjenu u bolnici.

Liječnik ili medicinska sestra dat će Vam lijek u venu u obliku injekcije ili infuzije.

Liječnik ili medicinska sestra izračunat će dozu lijeka koja Vam je potrebna. To će ovisiti o specifičnom lijeku protiv zgrušavanja krvi koji uzimate, kao i o dozi i vremenu kad ste posljednji puta uzeli lijek protiv zgrušavanja.

Nakon što ste primili lijek Ondexxya liječnik će odrediti kada ćete ponovno započeti s uzimanjem terapije protiv zgrušavanja krvi.

Detaljne upute za liječnika ili medicinsku sestru kako primjenjivati lijek Ondexxya nalaze se na kraju ove upute o lijeku (pogledajte „Upute za rukovanje“).

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Popis nuspojava zabilježenih u osoba s krvarenjem

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- moždani udar
- srčani udar
- krvni ugrušci u nozi, ruci, plućima ili mozgu
- vrućica

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- mini moždani udar
- srčani zastoj
- znakovi/simptomi reakcija povezanih s infuzijom, kao što su zimica, visok krvni tlak, nedostatak zraka, smetenost ili uznemirenost

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Ondexxya

Ovaj će se lijek čuvati u bolnici i ove su upute namijenjene samo bolničkom osoblju.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza oznake „EXP“.

Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Nakon rekonstitucije Ondexxya se mora odmah primijeniti.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ondexxya sadrži

- Djelatna tvar je andeksanet alfa.
- Drugi sastojci su: tris baza, tris hidroklorid, L-argininklorid, saharoza, manitol i polisorbat 80.

Kako Ondexxya izgleda i sadržaj pakiranja

Ondexxya se isporučuje u staklenim bočicama kao bijeli do gotovo bijeli prašak za otopinu za infuziju, koji se rekonstituira (otapa) prije uporabe. Rekonstituirana otopina je bistra, bezbojna ili žućkasta otopina.

Jedno pakiranje sadrži četiri ili pet bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvođač

Alexion Pharma International Operations Limited
Alexion Dublin Manufacturing Facility
College Business and Technology Park
Blanchardstown Rd North
Dublin D15 R925
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf.: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Za andeksanet alfa nije se pokazalo da je djelotvoran kod, i nije indiciran za liječenje krvarenja povezanog s primjenom drugih inhibitora FXa osim rivaroksabana ili apiksabana. Također on neće poništiti učinke ne-FXa inhibitora.

Doziranje i primjena

Andeksanet alfa se primjenjuje kao intravenski (i.v.) bolus brzinom od otprilike 30 mg/min tijekom 15 (niska doza) ili 30 minuta (visoka doza), nakon čega odmah slijedi kontinuirana infuzija od 4 mg (niska doza) ili 8 mg (visoka doza) u minuti tijekom 120 minuta (vidjeti Tablicu 1).

Tablica 1: Režimi doziranja

	Početni intravenski bolus	Kontinuirana intravenska infuzija	Ukupni broj potrebnih bočica od 200 mg
Niska doza	400 mg s ciljnom brzinom primjene od 30 mg/min	4 mg/min tijekom 120 minuta (480 mg)	5
Visoka doza	800 mg s ciljnom brzinom primjene od 30 mg/min	8 mg/min tijekom 120 minuta (960 mg)	9

Preporuke o doziranju određene su na temelju učinaka andeksaneta alfa u zdravih dobrovoljaca koji su primili direktni inhibitor FXa i na temelju njegove sposobnosti da poništi razinu anti-FXa aktivnosti. Ta se doza koristila u ispitivanjima u bolesnika s velikim akutnim krvarenjem.

Reverzija apiksabana

Preporučeni režim doziranja andeksaneta alfa temelji se na dozi apiksabana koju bolesnik uzima u trenutku potrebe reverzije antikoagulacije, kao i na vremenu proteklom od posljednje doze apiksabana koju je bolesnik primio (vidjeti Tablicu 2). Ako su jačina posljednje doze antikoagulansa ili interval između primjene posljednje doze i epizode krvarenja nepoznati, ne mogu se dati preporuke za doziranje. Kliničku odluku o početku liječenja treba potkrijepiti izmjerenom početnom razinom anti-FXa (ako je ona dostupna u prihvatljivom vremenskom okviru).

Tablica 2: Sažetak doziranja za reverziju apiksabana

Inhibitor FXa	Posljednja doza inhibitora FXa	Vrijeme proteklo od posljednje doze inhibitora FXa prije početka primjene andeksaneta alfa	
		< 8 sati	≥ 8 sati
Apiksaban	≤ 5 mg	niska doza	niska doza
	> 5 mg	visoka doza	

Reverzija rivaroksabana

Preporučeni režim doziranja andeksaneta alfa temelji se na dozi rivaroksabana koju bolesnik uzima u trenutku potrebe reverzije antikoagulacije, kao i na vremenu proteklom od posljednje doze rivaroksabana koju je bolesnik primio (vidjeti Tablicu 3). Ako su jačina posljednje doze antikoagulansa ili interval između primjene posljednje doze i epizode krvarenja nepoznati, ne mogu se dati preporuke za doziranje. Kliničku odluku o početku liječenja treba potkrijepiti izmjerenom početnom razinom anti-FXa (ako je ona dostupna u prihvatljivom vremenskom okviru).

Tablica 3: Sažetak doziranja za reverziju rivaroksabana

Inhibitor FXa	Posljednja doza inhibitora FXa	Vrijeme proteklo od posljednje doze inhibitora FXa prije početka primjene andeksaneta alfa	
		< 8 sati	≥ 8 sati
Rivaroksaban	≤ 10 mg	niska doza	niska doza
	> 10 mg	visoka doza	

Bolesnici koji primaju terapiju inhibitorima FXa boluju od osnovne bolesti koja predstavlja predispoziciju za nastanak tromboembolijskog događaja. Reverzijom terapije inhibitorima FXa ti se bolesnici izlažu riziku od tromboze uzrokovane osnovnom bolešću. Da bi se smanjio ovaj rizik, ponovno uvođenje antikoagulacijske terapije potrebno je razmotriti čim to bude medicinski opravdano.

Upute za rukovanje

Andeksanet alfa je potrebno rekonstituirati i potom otopinu s koncentracijom 10 mg/ml bez dodatnog razrjeđivanja prenijeti u sterilnu štrcaljku velikog volumena ako se za primjenu koristi infuzijska pumpa sa štrcaljkom ili u odgovarajuću vrećicu za primjenu i.v. infuzije načinjenu od poliolefina (PO) ili polivinilklorida (PVC). Prije primjene intravenskom infuzijom, na infuzijsku liniju mora biti postavljen filter od polietersulfona (PES) veličine pora od 0,2 ili 0,22 mikrometra ili ekvivalentni filter s niskim vezanjem proteina.

Kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituirane otopine u primjeni utvrđena je za razdoblje od najmanje 8 sati pri temperaturi od 25 °C. S mikrobiološke točke gledišta, nakon otvaranja lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene odgovornost su korisnika.

Rekonstitucija

Prije početka rekonstitucije potrebno je sljedeće:

- Izračunati broj bočica kako je navedeno u Tablici 1.
- Jednaki broj štrcaljki otapala od 20 ml (ili većih) s iglom od 20 G (ili manjeg promjera, npr. 21 G).
- Alkoholni tupferi.
- Velika sterilna štrcaljka (50 ml ili veća). Ako se primjenjuje pomoću infuzijske pumpe sa štrcaljkom, potrebno je koristiti više štrcaljki koje sveukupno sadrže konačni volumen rekonstituiranog lijeka.
- Vrećice za intravensku infuziju od poliolefina (PO) ili polivinilklorida (PVC)(150 ml ili veća) u koje može stati konačni volumen rekonstituiranog lijeka (ako se lijek primjenjuje u obliku i.v. infuzije pomoću vrećica).
- Voda za injekcije
- In-line filter od polietersulfona (PES) veličine pora od 0,2 ili 0,22 mikrometra ili ekvivalentni filter s niskim vezivanjem proteina.

Lijek Ondexxa nije potrebno zagrijati na sobnu temperaturu prije rekonstitucije ili primjene bolesniku. Koristite aseptičnu tehniku tijekom postupka rekonstitucije.

Svaku bočicu rekonstituirajte prema sljedećim uputama:

1. Skinite poklopac s bočice.
2. Obrišite gumeni čep bočice alkoholnim tupferom.
3. Pomoću štrcaljke od 20 ml (ili veće) i igle od 20 G (ili manjeg promjera, npr. 21 G) navucite 20 ml vode za injekciju.
4. Iglom štrcaljke probodite sredinu gumenog čepa.
5. Pritiskom na klip štrcaljke polako istisnite 20 ml vode za injekciju u bočicu, usmjeravajući mlaz prema unutarnjoj stijenci bočice kako bi se smanjilo stvaranje pjene.
6. Nježno kružeći oko uzdužne osi bočice miješati sadržaj sve dok se prašak potpuno ne otopi. NEMOJTE MUČKATI bočicu jer to može dovesti do nastanka pjene. Vrijeme otapanja kod svake bočice iznosi otprilike 3 do 5 minuta.
7. Prije primjene potrebno je provjeriti ima li u rekonstituiranoj otopini vidljivih čestica i/ili promjene boje. Ne koristiti ako su prisutne neprozirne čestice i promjena boje.
8. Za najučinkovitiji postupak rekonstitucije potrebne doze i minimiziranja greški, u svaku bočicu uštrcajte 20 ml otopine za injekciju prije prelaska na sljedeći korak.
9. Nakon rekonstitucije, upotrijebite andeksanet alfa unutar 8 sati ako se čuva na sobnoj temperaturi.

Primjena pomoću infuzijske pumpe sa štrcaljkom

1. Nakon što je rekonstituiran potreban broj bočica, navucite rekonstituiranu otopinu iz svake bočice pomoću štrcaljke velikog volumena (50 ml ili veće) s iglom od 20 G (ili manjeg promjera, npr. 21 G).
2. Bolus i infuziju pripremite u zasebnim štrcaljkama velikog volumena.
3. Zbog dodanog volumena, bolusi velikog volumena i infuzije morat će se odvojiti u dodatne štrcaljke (2 štrcaljke za bolus i 2 štrcaljke za infuziju).
4. Kako bi se spriječilo nehotično uštrcavanje zraka, potrebno je pažljivo držati iglu štrcaljke prema gore i ne spuštati štrcaljku između dva odvojena navlačenja iz bočice.
5. Spojite dodatni pribor (npr. produžne infuzijske linije, in-line filter od polietersulfona (PES) veličine pora od 0,2 ili 0,22 mikrometra ili ekvivalentni filter s niskim vezivanjem proteina, infuzijsku pumpu sa štrcaljkom) i pripremite za primjenu.
6. Rekonstituiranu otopinu primjenjujte odgovarajućom brzinom.

7. Bacite sve upotrijebljene štrcaljke, igle i bočice, uključujući neiskorišteni dio rekonstituirane otopine.

Primjena pomoću vrećice za intravensku infuziju

1. Nakon što su rekonstituirane sve potrebne bočice, navucite rekonstituiranu otopinu iz svake bočice pomoću štrcaljke velikog volumena (50 ml ili veće) s iglom od 20 G (ili manjeg promjera, npr. 21 G).
2. Prebacite rekonstituiranu otopinu iz štrcaljke u odgovarajuću PO ili PVC vrećicu za i.v. infuziju.
3. Ponovite korake 1 i 2 ako je potrebno dok se sav volumen bolusa i infuzije ne prebaci u vrećicu za i.v. infuziju.
4. Preporučuje se bolus i infuziju podijeliti u dvije odvojene vrećice za infuziju, radi osiguranja ispravne brzine primjene. Iako je moguće koristiti se jednom PO ili PVC vrećicom za bolus i za infuziju, mora se osigurati ispravna brzina infuzije kada se s bolusa prijeđe na infuziju.
5. Spojite dodatni pribor (npr. produžne infuzijske linije, in-line filter od polietersulfona (PES) veličine pora od 0,2 ili 0,22 mikrometra ili ekvivalentni filter s niskim vezivanjem proteina, infuzijsku pumpu) i pripremite za primjenu.
6. Rekonstituiranu otopinu primjenjujte odgovarajućom brzinom.

Zbrinjavanje

Sve upotrijebljene štrcaljke, igle i bočice, uključujući neiskorišteni dio rekonstituirane otopine potrebno je zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.