

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ondexxya 200 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 200 mg andeksanetu alfa*.

Po rekonstytucji jeden ml roztworu zawiera 10 mg andeksanetu alfa.

* Andeksanet alfa jest wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese hamster ovary*, CHO).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka produktu leczniczego Ondexxya zawiera 2 mg polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Liofilizowany proszek w kolorze białym do prawie białego

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dla pacjentów dorosłych leczonych bezpośrednim inhibitorem czynnika krzepnięcia Xa (FXa) (apiksabanem lub rywaroksabanem) w przypadku konieczności odwrócenia działania antykoagulacyjnego z powodu zagrażającego życiu lub niemożliwego do opanowania krwawienia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wyłącznie do użytku szpitalnego.

Dawkowanie

Andeksanet alfa jest podawany w postaci bolusa dożylnego z szybkością docelową wynoszącą około 30 mg/min przez 15 minut (mała dawka) lub 30 minut (duża dawka), po którym następuje podanie ciągłej infuzji z szybkością 4 mg/min (mała dawka) lub 8 mg/min (duża dawka) przez 120 minut (patrz tabela 1). Dawkowanie andeksanetu alfa opiera się na modelowaniu farmakokinetycznym/farmakodynamicznym i ćwiczeniach symulacyjnych (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Tabela 1: Schematy dawkowania

	Początkowy bolus dożylny	Ciągła infuzja dożylna	Łączna liczba potrzebnych fiolek 200 mg
Mała dawka	400 mg z szybkością docelową 30 mg/min	4 mg/min przez 120 minut (480 mg)	5
Duża dawka	800 mg z szybkością docelową 30 mg/min	8 mg/min przez 120 minut (960 mg)	9

Odwrócenie działania apiksabanu

Zalecany schemat dawkowania produktu leczniczego Ondexxya zależy od dawki apiksabanu przyjmowanej przez pacjenta w momencie odwracania działania antykoagulacyjnego oraz od czasu od ostatniej przyjętej przez pacjenta dawki apiksabanu (patrz tabela 2). Jeśli moc ostatniej dawki antykoagulantu lub odstęp pomiędzy ostatnią dawką a epizodem krwawienia są nieznane, zalecenia dotyczące dawkowania nie są dostępne. Decyzja kliniczna o rozpoczęciu leczenia powinna uwzględniać pomiar początkowego poziomu aktywności anty-FXa (jeśli pomiar ten jest dostępny w akceptowalnym przedziale czasowym).

Tabela 2: Podsumowanie dawkowania w celu odwrócenia działania apiksabanu

Inhibitor FXa	Ostatnia dawka	Czas podania ostatniej dawki przed rozpoczęciem stosowania produktu Ondexxya	
		< 8 godzin	≥ 8 godzin
Apiksaban	≤ 5 mg	mała dawka	mała dawka
	> 5 mg	duża dawka	

Odwrócenie działania rywaroksabanu

Zalecany schemat dawkowania produktu leczniczego Ondexxya zależy od dawki rywaroksabanu przyjmowanej przez pacjenta w momencie odwracania działania antykoagulacyjnego oraz od czasu od ostatniej przyjętej przez pacjenta dawki rywaroksabanu (patrz tabela 3). Jeśli moc ostatniej dawki antykoagulantu lub odstęp pomiędzy ostatnią dawką a epizodem krwawienia są nieznane, zalecenia dotyczące dawkowania nie są dostępne. Decyzja kliniczna o rozpoczęciu leczenia powinna uwzględniać pomiar początkowego poziomu aktywności anty-FXa (jeśli pomiar ten jest dostępny w akceptowalnym przedziale czasowym).

Tabela 3: Podsumowanie dawkowania w celu odwrócenia działania rywaroksabanu

Inhibitor FXa	Ostatnia dawka	Czas podania ostatniej dawki przed rozpoczęciem stosowania produktu Ondexxya	
		< 8 godzin	≥ 8 godzin
Rywaroksaban	≤ 10 mg	mała dawka	mała dawka
	> 10 mg	duża dawka	

Wznowienie leczenia przeciwzakrzepowego

Po podaniu produktu leczniczego Ondexxya i ustaniu poważnego krwawienia należy rozważyć wznowienie leczenia przeciwzakrzepowego w celu zapobiegnięcia zdarzeniom zakrzepowym spowodowanym chorobą podstawową pacjenta. Po zastosowaniu niniejszego produktu leczniczego leczenie przeciwzakrzepowe można wznowić, jeśli będzie ono wskazane z medycznego punktu

widzenia, stan kliniczny pacjenta będzie stabilny i zostanie uzyskany odpowiedni poziom hemostazy. Czas, po którym należy oczekiwać prawidłowego poziomu antykoagulacji w wyniku leczenia przeciwzakrzepowego nie został jeszcze ustalony. Przy podejmowaniu decyzji należy kierować się argumentami natury medycznej, biorąc pod uwagę zarówno korzyści związane z leczeniem przeciwzakrzepowym, jak i ryzyko ponownego krwawienia (patrz punkt 4.4).

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starsze): Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek: Nie oceniano wpływu zaburzeń czynności nerek na poziom ekspozycji na andeksanet alfa. Na podstawie istniejących danych dotyczących klirensu nie zaleca się dostosowania dawki.

Zaburzenia czynności wątroby: Na podstawie istniejących danych dotyczących klirensu andeksanetu alfa nie zaleca się dostosowania dawki. Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież: Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności andeksanetu alfa u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie dożylnie

Po rekonstytucji odpowiedniej liczby fiolek produktu leczniczego Ondexxya odtworzony roztwór (10 mg/ml) bez dalszego rozcieńczenia należy przenieść do sterylnych strzykawek o dużej pojemności w przypadku, gdy do podawania stosowana jest pompa strzykawkowa, lub do odpowiednich pustych worków do infuzji dożylnych, wykonanych z poliolefin (PO) lub polichlorku winylu (PCV) (patrz punkt 6.6). Przed podaniem w infuzji dożylnych przez linię naczyniową należy zastosować wbudowany filtr o średnicy porów wynoszącej 0,2 lub 0,22 μ m, wykonany z polieterosulfonu (PES), lub równoważny filtr o niskim stopniu wiązania białek.

Produkt leczniczy Ondexxya podaje się w postaci bolusa dożylnego z szybkością docelową wynoszącą około 30 mg/min przez 15 minut (mała dawka) lub przez 30 minut (duża dawka), po którym następuje podanie ciągłej infuzji z szybkością 4 mg (mała dawka) lub 8 mg (duża dawka) na minutę przez 120 minut (patrz tabela 1).

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stwierdzona reakcja alergiczna na białka chomika.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ograniczenia stosowania

Skuteczność kliniczna opiera się na odwróceniu aktywności anty-FXa u zdrowych ochotników i osiągnięciu skuteczności hemostatycznej u pacjentów z krwawieniem, którym podawano apiksaban lub rywaroksaban. Nie wykazano korzyści klinicznej przejawiającej się zmniejszeniem zachorowalności i śmiertelności (patrz punkt 5.1). Andeksanet alfa jest nieodpowiedni do wstępnego leczenia w operacjach w trybie nagłym. Stosowanie do odwracania działania edoksabanu lub enoksaparyny nie jest zalecane ze względu na brak danych. Andeksanet alfa nie odwraca działania inhibitorów innych niż FXa (patrz punkt 5.1).

Monitorowanie leczenia powinno opierać się głównie na parametrach klinicznych wskazujących na właściwą odpowiedź (tzn. uzyskanie hemostazy), braku skuteczności (tzn. ponowne krwawienie) i działaniach niepożądanych (tzn. zdarzenia zakrzepowo-zatorowe). Leczenia andeksanetem alfa nie należy monitorować na podstawie aktywności anty-FXa. Dostępne w handlu testy aktywności anty-FXa są nieodpowiednie do jej oznaczania po podaniu andeksanetu alfa, ponieważ uzyskane wyniki oznaczenia aktywności anty-FXa są zawyżone, co prowadzi do znacznego niedoszacowania zmiany aktywności andeksanetu alfa.

Zalecenia dotyczące dawkowania zostały oparte na modelowaniu danych uzyskanych w grupie zdrowych ochotników. Dane uzyskane u pacjentów krwawiących są ograniczone, a walidacja nie zakończyła się jeszcze sukcesem. Dane sugerują większe ryzyko wystąpienia zakrzepicy w przypadku pacjentów otrzymujących większą dawkę andeksanetu alfa i pacjentów otrzymujących rywaroksaban.

Do badań klinicznych włączono pacjentów z krwotokiem śródczaszkowym (liczba punktów w skali Glasgow (GCS) >7 i objętość krwiaka ≤ 60 ml). Nie badano leczenia andeksanetem alfa u pacjentów z poważniejszym krwotokiem śródczaszkowym.

Zdarzenia zakrzepowe

Po leczeniu andeksanetem alfa zgłaszano występowanie ciężkich zdarzeń zakrzepowych w obrębie tętnic i żył, w tym często zgłaszano wczesne objawy tych zdarzeń (występujące w ciągu 72 godzin) po odwróceniu działania. Pacjenci z udarem, zawałem mięśnia sercowego lub niewydolnością serca w wywiadzie mogą podlegać większemu ryzyku wystąpienia zdarzeń zakrzepowych (patrz punkty 4.8 i 5.1). U pacjentów poddawanych leczeniu inhibitorem FXa występują choroby podstawowe predysponujące ich do zdarzeń zakrzepowych. Odwrócenie leczenia inhibitorem FXa naraża pacjentów na ryzyko zakrzepicy związane z występującą u nich chorobą podstawową. Ponadto wykazano niezależne działanie prokoagulacyjne andeksanetu alfa, w którym pośredniczy hamowanie inhibitora szlaku czynnika tkankowego (ang. *tissue factor pathway inhibitor*, TFPI), co może stwarzać dodatkowe ryzyko wystąpienia zakrzepicy. Czas utrzymywania się tego działania u pacjentów z krwawieniem jest nieznany. Parametry laboratoryjne, takie jak aktywność anty-FXa, endogenny potencjał zakrzepowy (ang. *endogenous thrombotic potential*, ETP) lub markery zakrzepicy, mogą nie być wiarygodne jako parametry orientacyjne. W celu zmniejszenia tego ryzyka należy rozważyć wznowienie leczenia przeciwzakrzepowego, jak tylko będzie to właściwe z medycznego punktu widzenia po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.2).

Po podaniu andeksanetu alfa u zdrowych ochotników przy braku zgłaszania zdarzeń zakrzepowych obserwowano zależne od dawki zwiększenie stężenia markerów układu krzepnięcia F1+2, TAT i D-dimerów oraz zależne od dawki zmniejszenie TFPI. Markerów tych nie oznaczano u pacjentów włączonych do badań 14-505 i 18-513, ale obserwowano u nich występowanie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz punkty 4.8 i 5.1). Z tego powodu zdecydowanie zaleca się monitorowanie pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakrzepicy, które należy rozpocząć wkrótce po zakończeniu leczenia.

Stosowanie andeksanetu alfa w powiązaniu z innymi środkami wspomagającymi

Andeksanet alfa można stosować w połączeniu ze standardowymi hemostatycznymi środkami wspomagającymi, które powinny być uznane jako właściwe z medycznego punktu widzenia.

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania andeksanetu alfa u pacjentów, którzy otrzymywali koncentraty czynników zespołu protrombiny, rekombinowany czynnik VIIa lub krew pełną w ciągu siedmiu dni przed zdarzeniem krwotocznym, ponieważ byli oni wykluczeni z badań klinicznych. Należy unikać leczenia czynnikami prozakrzepowymi (np. koncentrat 3 lub 4 czynników zespołu protrombiny (PCC)/aktywowanego PCC, rekombinowany czynnik VIIa, świeże mrożone osocze) i krwią pełną, chyba że jest to bezwzględnie konieczne, ze względu na brak danych dotyczących skojarzonego stosowania tych produktów.

Interakcje z heparyną

Należy unikać stosowania andeksanetu alfa przed heparynizacją np. podczas operacji chirurgicznych lub zabiegów, ponieważ andeksanet alfa powoduje brak reakcji na heparynę. Nie oceniano i nie zaleca się stosowania andeksanetu alfa jako antidotum dla heparyny lub heparyny drobnocząsteczkowej (patrz punkt 4.5).

Reakcje związane z infuzją

W przypadku łagodnych lub umiarkowanych reakcji związanych z infuzją wystarczająca może być uważna obserwacja. W przypadku umiarkowanych objawów można rozważyć krótkie przerwanie lub spowolnienie infuzji i wznowienie jej po ustąpieniu objawów. Można podać difenhydraminę.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 2 mg polisorbatu 80 w każdej fiole. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji andeksanetu alfa.

Dane *in vitro* wskazują na interakcje między andeksanetem alfa a kompleksem heparyny-antytrombiny III (ATIII) i neutralizację działania antykoagulacyjnego heparyny. Zgłaszano, że stosowanie andeksanetu alfa w niezatwierdzonym wskazaniu przed operacją, śródoperacyjnie lub podczas zabiegów wymagających heparynizacji powoduje brak reakcji na heparynę (patrz punkt 4.4). Nie oceniano i nie zaleca się stosowania andeksanetu alfa jako antidotum dla heparyny lub heparyny drobnocząsteczkowej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania andeksanetu alfa u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Andeksanet alfa nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży lub u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy andeksanet alfa przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Podczas leczenia andeksanetem alfa należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu andeksanetu alfa na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Andeksanet alfa nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi u zdrowych ochotników były łagodne lub umiarkowane reakcje związane z infuzją, obejmujące takie objawy jak nagłe zaczerwienienie twarzy, uczucie gorąca, kaszel, zaburzenia smaku i duszność, i występujące w ciągu kilku minut do kilku

godzin od infuzji. Wśród badanych zdrowych osób u kobiet wystąpiło więcej działań niepożądanych (głównie reakcji związanych z infuzją) niż u mężczyzn.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z ostrym poważnym krwawieniem, którzy byli leczeni inhibitorem FXa (apiksabanem lub rywaroksabanem) najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: gorączka (8,8%), udar niedokrwienny (6,7%) i zawał mięśnia sercowego (4,6%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 4 przedstawiono listę działań niepożądanych występujących w badaniach klinicznych u pacjentów z krwawieniem leczonym andeksanetem alfa. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) lub częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 4: Lista działań niepożądanych występujących w badaniach klinicznych u pacjentów z krwawieniem

Klasyfikacja układów i narządów	Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Udar niedokrwienny mózgu ^b	Przemijający napad niedokrwienny
<i>Zaburzenia serca</i>	Zawał mięśnia sercowego ^c	Zatrzymanie akcji serca
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Zakrzepica żył głębokich	Zatorowość w obrębie tętnic ^d
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Zatorowość płucna	
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Gorączka	
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>		Reakcja związana z infuzją ^a

^a Zgłaszane objawy przedmiotowe/podmiotowe (sztywność mięśni, dreszcze, nadciśnienie, desaturacja, pobudzenie i splątanie) były przemijające i miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

^b Udar niedokrwienny mózgu obejmuje np. preferowane terminy: incydent mózgowo-naczyniowy, udar mózdzku i zawał mózgu.

^c Zawał mięśnia sercowego obejmuje np. preferowany termin: ostry zawał mięśnia sercowego.

^d Zatorowość w obrębie tętnic obejmuje np. preferowane terminy: niedrożność tętnicy biodrowej, zawał nerki i zatorowość tętnicy udowej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zdarzenia zakrzepowe

W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie zdarzeń zakrzepowych w obrębie tętnic i żył, w tym udaru niedokrwiennego, zawału mięśnia sercowego, zatorowości płucnej, zakrzepicy żył głębokich, zatorowości systemowej w obrębie tętnic i przemijającego napadu niedokrwiennego, przy czym często zgłaszano wczesne objawy tych zdarzeń (występujące w ciągu 72 godzin) po leczeniu andeksanetem alfa (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Odwrócenie leczenia inhibitorem FXa naraża pacjentów na ryzyko zdarzeń zakrzepowych związane z występującą u nich chorobą podstawową. Ponadto, prokoagulacyjne działanie andeksanetu alfa niezależne od aktywności anty-FXa może stwarzać dodatkowe ryzyko wystąpienia zakrzepicy po leczeniu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia klinicznego z przedawkowaniem andeksanetu alfa. W czasie badań klinicznych nie stwierdzono działań toksycznych wymagających zmniejszenia dawki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wszystkie pozostałe środki lecznicze, odtrutki. Kod ATC: V03AB38

Mechanizm działania

Andeksanet alfa jest rekombinowaną postacią ludzkiego białka FXa, zmodyfikowanego w taki sposób, że nie wykazuje aktywności enzymatycznej FXa. Seryna w miejscu aktywnym została zastąpiona przez alaninę, wskutek czego cząsteczka nie jest w stanie rozszczepiać ani aktywować protrombiny, a domena kwasu gamma-karboksylutaminowego (Gla) została usunięta w celu wyeliminowania zdolności białka do dołączenia się do kompleksu protrombinazy, usuwając w ten sposób wszelkie działania antykoagulacyjne.

Andeksanet alfa jest swoistym środkiem odwracającym działanie inhibitorów FXa. Mechanizm jego działania obejmuje wiązanie i sekwestrację inhibitora FXa. Ponadto zaobserwowano, że andeksanet alfa wiąże się z inhibitorem szlaku czynnika tkankowego (TFPI) i go hamuje. Hamowanie aktywności TFPI może zwiększać wytwarzanie trombiny inicjowane przez czynnik tkankowy, wywołując efekt prokoagulacyjny.

Działanie farmakodynamiczne

Skutki działania andeksanetu alfa można oceniać ilościowo markerami farmakodynamicznymi, w tym wolną frakcją dostępnego inhibitora FXa, a także przywracaniem wytwarzania trombiny. Ponadto wykazano, że andeksanet alfa hamuje aktywność TFPI.

Dostępne w handlu testy aktywności anty-FXa są nieodpowiednie do oznaczania aktywności anty-FXa po podaniu andeksanetu alfa. Ze względu na odwracalność wiązania andeksanetu alfa do inhibitora FXa, wysoki stopień rozcieńczenia próbki stosowany obecnie w takich testach prowadzi do dysocjacji inhibitora i andeksanetu alfa, co powoduje zawyżone wyniki oznaczenia aktywności anty-FXa, a więc jest przyczyną znacznego niedoszacowania zmiany aktywności andeksanetu alfa.

W prospektywnych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem różnych dawek u zdrowych osób ustalono dawkę i schemat dawkowania andeksanetu alfa, niezbędne do odwrócenia aktywności anty-FXa i przywrócenia wytwarzania trombiny dla inhibitorów FXa (apiksabanu i rywaroksabanu). W tym celu zastosowano niedostępne w handlu, zmodyfikowane testy.

Maksymalne odwrócenie aktywności anty-FXa osiągnięto w ciągu dwóch minut od zakończenia podawania bolusa. Podanie andeksanetu alfa w postaci bolusa, a następnie w postaci ciągłej infuzji prowadziło do trwałego zmniejszenia aktywności anty-FXa. Aktywność anty-FXa powróciła do poziomu stwierdzanego w grupie placebo i powyżej niego po około dwóch godzinach od zakończenia podawania bolusa lub infuzji w zależności od dawkowania.

W przypadku podania andeksanetu alfa w postaci bolusa, a potem w postaci ciągłej infuzji, maksymalne zmniejszenie stężenia niezwiązanych inhibitorów FXa było szybkie (w ciągu dwóch minut od zakończenia podawania bolusa) i utrzymywało się w czasie podawania infuzji, a następnie stopniowo zwiększało się w miarę upływu czasu, osiągając maksymalną wartość po około dwóch godzinach od zakończenia infuzji.

Przywrócenie wytwarzania trombiny po podaniu było zależne od dawki i od schematu dawkowania i nie korelowało z aktywnością anty-FXa po około czterech godzinach (patrz poniżej, „przywrócenie wytwarzania trombiny”).

Wykazano, że całkowite zahamowanie aktywności TFPI w osoczu następuje w czasie od 2 minut do 14,5 godziny po podaniu bolusa andeksanetu alfa zdrowym uczestnikom, a powrót do wartości początkowej następuje w ciągu 3 dni. Wytwarzanie trombiny inicjowane przez czynnik tkankowy (TF) natychmiast wzrastało powyżej wartości wyjściowej (przed leczeniem przeciwzakrzepowym) i pozostawało na podwyższonym poziomie przez ponad 20 godzin, w przeciwieństwie do placebo. Prawdopodobieństwo prokoagulacyjnego efektu hamowania TFPI potwierdzają kolejne i trwałe nachylenia krzywej stężeń D-dimerów, TAT i F1+2.

Immunogenność

Przeciwciała przeciwekowe (ang. *anti-drug antibodies*, ADA) były rzadko wykrywane. Nie obserwowano wpływu ADA na farmakokinetykę, skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania. Jednak dane nadal są ograniczone.

Modelowanie i symulacja farmakokinetyki/farmakodynamiki (PK/PD) populacyjnej

Modelowanie i symulacja PK/PD opierają się na wzajemnych zależnościach pomiędzy farmakokinetyką andeksanetu alfa a inhibitora FXa oraz na związkach pomiędzy biomarkerami, tutaj działaniu anty-FXa, aktywności TFPI oraz ETP. Pozostaje niepewność co do różnego wpływu antykoagulantu apiksabanu lub rywaroksabanu, czasu trwania efektu odwrócenia zależnego od działania anty-TFPI oraz od konieczności ciągłego wlewu. Dokładność symulacji przeprowadzanych u pacjentów z krwawieniem jest mniejsza niż w przypadku zdrowych ochotników z uwagi na dużą zmienność międzypersonalną.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania andeksanetu alfa oceniono w następujących badaniach:

1) randomizowane, kontrolowane placebo badanie fazy II z zastosowaniem różnych dawek u zdrowych ochotników, otrzymujących inhibitory FXa, w celu ustalenia dawek wymaganych do odwrócenia działania; 2) dwa badania fazy III, jedno z apiksabanem, a drugie z rywaroksabanem, w celu potwierdzenia skuteczności schematów stosowania dużych i małych dawek, 3) globalne, wielośrodkowe, prospektywnie zdefiniowane, otwarte badanie fazy IIIb/IV (ANNEXA-4) z udziałem pacjentów z epizodem ostrego poważnego krwawienia, wymagającego pilnego odwrócenia działania przeciwzakrzepowego FXa. oraz 4) randomizowane, otwarte badanie IV fazy (ANNEXA-I) u pacjentów zgłaszających się z ostrym krwotokiem śródczaszkowym (ICrH).

Odwrócenie działania przeciwzakrzepowego u zdrowych osób w wieku 50-75 lat (badania 14-503 i 14-504)

W prospektywnym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu zdrowe osoby z medianą wieku 56,5 lat, otrzymujące apiksaban w dawce 5 mg dwa razy na dobę, otrzymały andeksanet alfa (n = 24), podany w postaci bolusa dożylnego w dawce 400 mg, a niezwłocznie potem infuzję dożylną w dawce 4 mg na minutę przez 120 minut (480 mg) lub placebo (n = 8).

W podobnym badaniu osoby z medianą wieku 57 lat, otrzymujące rywaroksaban w dawce 20 mg na dobę, otrzymały andeksanet alfa (n = 26), podany w postaci bolusa dożylnego w dawce 800 mg, a niezwłocznie potem infuzję dożylną w dawce 8 mg na minutę przez 120 minut (960 mg) lub placebo (n = 13).

Zmniejszenie aktywności anty-FXa

Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu 14-503 (apiksaban) i badaniu 14-504 (rywaroksaban) była zmiana procentowa aktywności anty-FXa od punktu początkowego do nadiru po infuzji.

Wśród osób leczonych apiksabanem w badaniu 14-503 zmiana procentowa [$\pm$ odchylenie standardowe, ang. *standard deviation (SD)*] w zakresie aktywności anty-FXa wynosiła -92,34% ($\pm$ 2,809%) dla grupy otrzymującej andeksanet alfa i -32,70% ($\pm$ 5,578%) dla grupy otrzymującej

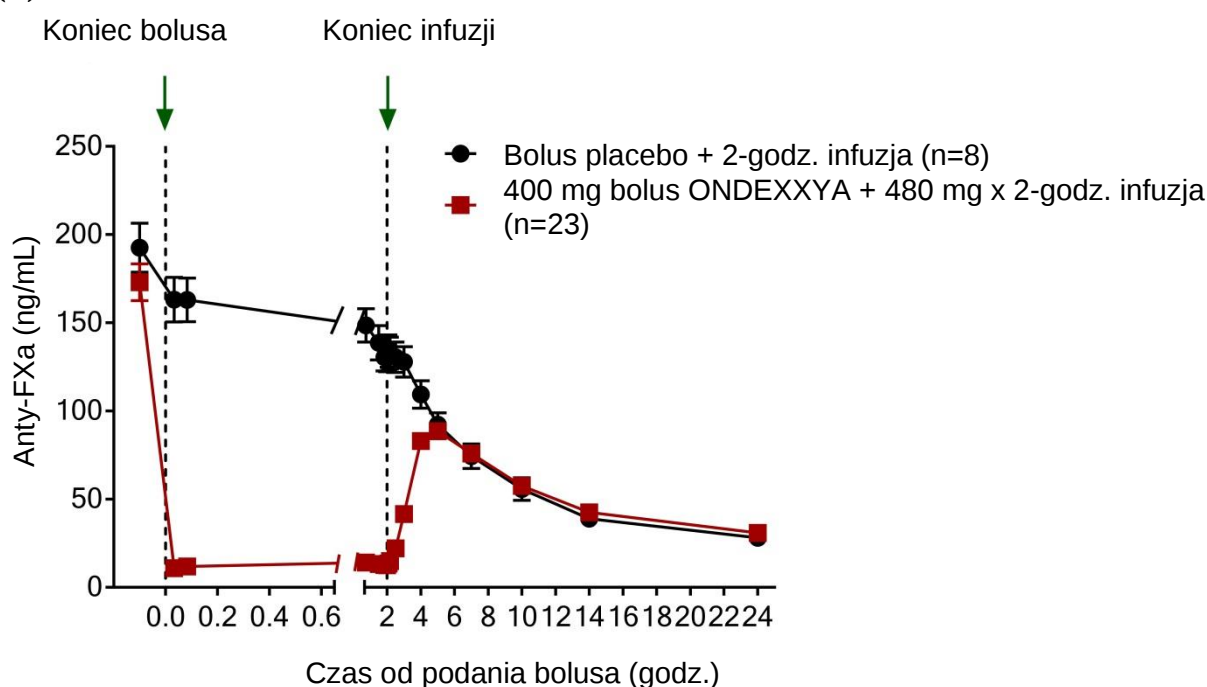
placebo ($p < 0,0001$). Ta ostatnia wartość odzwierciedla klirens wewnętrzny leku przeciwzakrzepowego.

Wśród osób leczonych rywaroksabanem w badaniu 14-504 zmiana procentowa ($\pm$ SD) w zakresie aktywności anty-FXa wynosiła $-96,72\%$ ($\pm 1,838\%$) dla grupy otrzymującej andeksanet alfa i $-44,75\%$ ($\pm 11,749\%$) dla grupy otrzymującej placebo ($p < 0,0001$). Ta ostatnia wartość odzwierciedla klirens wewnętrzny leku przeciwzakrzepowego.

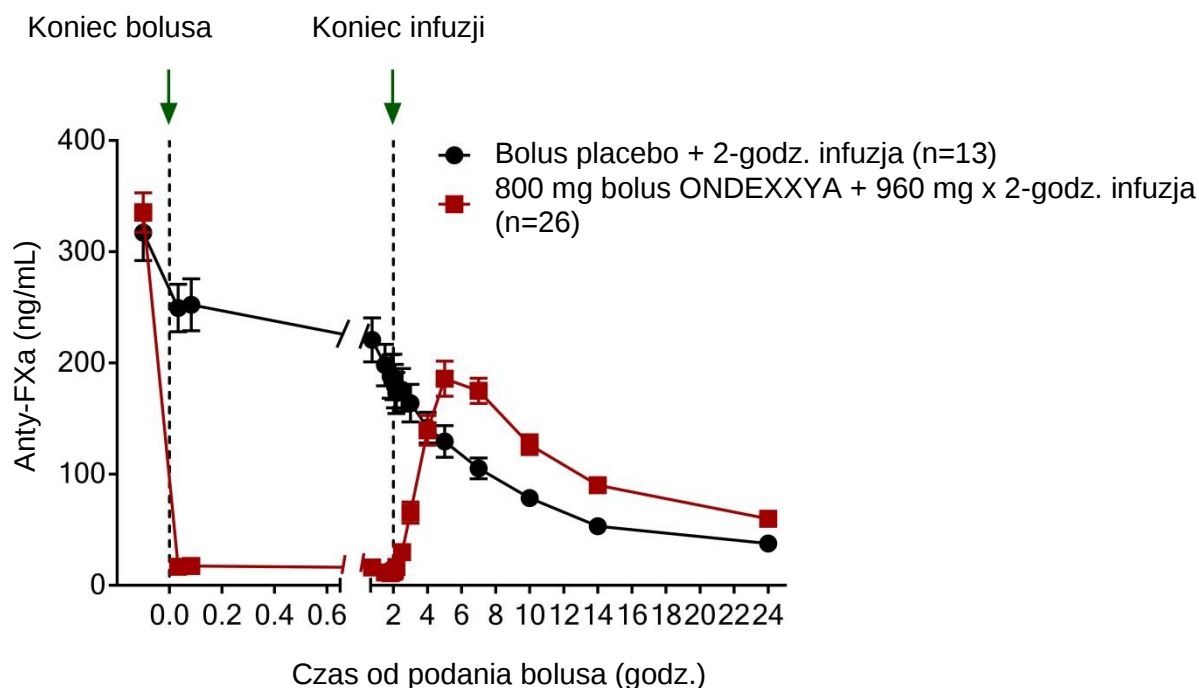
Przebieg aktywności anty-FXa w czasie przed podaniem i po podaniu andeksanetu alfa przedstawiono na ryc. 1. Zmniejszenie aktywności anty-FXa koreluje z przywróceniem wytwarzania trombiny. Próg aktywności anty-FXa do normalizacji wytwarzania trombiny (zdefiniowane na podstawie średniej wartości ETP i odchylenia standardowego) oszacowano na $44,2$ ng/ml (w ramach jednego odchylenia standardowego od wartości prawidłowej ETP) na podstawie zbiorczych danych z badań 14-503 i 14-504.

Ryc. 1: Zmiana aktywności anty-FXa (ng/ml) u zdrowych osób otrzymujących leki przeciwzakrzepowe apiksaban (A) i rywaroksaban (B)

(A)



(B)



Przywrócenie wytwarzania trombiny

W badaniu 14-503 i badaniu 14-504 leczenie andeksanetem alfa prowadziło również do statycznie istotnego zwiększenia wytwarzania trombiny u zdrowych osób otrzymujących leki przeciwzakrzepowe apiksaban lub rywaroksaban w porównaniu z placebo ($p < 0,0001$). Przywrócenie wytwarzania trombiny do zakresu prawidłowego (zdefiniowanego jako jedno odchylenie standardowe od poziomu początkowego) w ciągu dwóch minut i utrzymanie przez 20 godzin osiągnięto tylko przy użyciu bolusa oraz bolusa i infuzji w przypadku andeksanetu alfa w małej dawce u osób otrzymujących apiksaban. W przypadku osób otrzymujących rywaroksaban podanie andeksanetu alfa w dużej dawce (bolus i infuzja) prowadziło do zwiększenia wytwarzania trombiny powyżej dwóch odchyłeń standardowych. Nie przeprowadzono w tych badaniach oceny klinicznej u osób otrzymujących apiksaban w przypadku andeksanetu alfa w dużej dawce ani oceny u osób otrzymujących rywaroksaban w przypadku andeksanetu alfa w małej dawce.

Zmiana stężenia frakcji wolnej inhibitora FXa od punktu początkowego do momentu, w którym stężenie osiągnęło nadir

Średnie stężenie niezwiązanego apiksabanu i rywaroksabanu wynosiło odpowiednio $< 3,5$ ng/ml i 4 ng/ml po podaniu andeksanetu alfa w postaci bolusa i utrzymało się przez czas podawania infuzji ciągłej.

Odwrócenie działania przeciwzakrzepowego inhibitora FXa u pacjentów z ostrym poważnym krwawieniem (badanie 14-505)

W badaniu 14-505 (ANNEXA-4), wielonarodowym, prospektywnym, prowadzonym w grupie pojedynczej, otwartym badaniu fazy IIIb/IV, andeksanet alfa podawano 477 pacjentom otrzymującym inhibitory FXa (z czego 419 otrzymywało apiksaban i rywaroksaban), u których wystąpiło ostre poważne krwawienie. Dwa równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe to: a) zmiana procentowa aktywności anty-FXa od punktu początkowego do nadiru w okresie od pięciu minut od zakończenia podawania bolusa do zakończenia infuzji oraz b) odsetek uczestników z dobrą lub doskonałą (w porównaniu do słabej lub żadnej) skutecznością hemostatyczną uzyskaną w ciągu 12 godzin po infuzji według oceny dokonanej przez niezależną komisję weryfikującą osiągnięcie punktów końcowych (ang. *endpoint adjudication committee*).

Około połowę pacjentów stanowili mężczyźni, a średnia wieku wynosiła 77,9 roku. Większość pacjentów uprzednio otrzymywała odpowiednio apiksaban (245/477; 51,4%) lub rywaroksaban (174/477; 36,5%), lub edoksaban (36/477; 7,5%) lub enoksaparynę (22/477; 4,6%) oraz wystąpił u nich krwotok śródczaszkowy (ICH) (329/477; 69%) lub krwawienie z przewodu pokarmowego (109/477; 22,9%). Małe dawki andeksanetu alfa otrzymywało 381/477 (79,9%) pacjentów, a 96/477 pacjentów (20,1%) otrzymywało duże dawki, zgodnie z punktem 4.2.

Zmiana aktywności anty-FXa od stanu początkowego do nadiru

Spośród 477 włączonych do badania pacjentów, 347 (73%) kwalifikowało się do oceny pod kątem skuteczności, ponieważ otrzymywali andeksanet alfa w związku z potwierdzonym poważnym krwawieniem, a ich wyjściowy poziom aktywności anty-FXa wynosił powyżej 75 ng/ml. Dla tych pacjentów mediana aktywności anty-FXa w punkcie początkowym wynosiła odpowiednio 147 ng/ml w przypadku pacjentów przyjmujących apiksaban oraz 214 ng/ml w przypadku pacjentów przyjmujących rywaroksaban. W przypadku aktywności anty-FXa mediana (95% CI) zmniejszenia od punktu początkowego do najniższej wartości (nadiru) wynosiła -93,3% (-94,2%, -92,5%) dla apiksabanu i -94,1% (-95,1%, -93,0%) dla rywaroksabanu.

Skuteczność hemostatyczna

Skuteczność hemostatyczną oceniono jako dobrą lub doskonałą u 79% spośród 169 pacjentów przyjmujących apiksaban i u 80% spośród 127 pacjentów przyjmujących rywaroksaban.

Analiza cząstkowa badania 14-505 wykazała, że na podstawie zmiany aktywności anty-FXa (surogat) nie można przewidzieć osiągnięcia skuteczności hemostatycznej.

Hamowanie aktywności TFPI

Udokumentowano natychmiastowy i utrzymujący się (przez około 3 dni po infuzji) efekt prokoagulacyjny hamowania TFPI u pacjentów z poważnym krwawieniem, co jest zgodne z odpowiednimi wynikami badań z udziałem zdrowych ochotników (14-503, 14-504, 16-508, 19-514).

Zgony

W populacji poddawanej ocenie bezpieczeństwa (N = 419) zmarło 75 pacjentów (18%). Wskaźnik śmiertelności wyniósł 19,0% (55/289) u pacjentów z krwawieniem śródczaszkowym, 14,7% (14/95) u pacjentów z krwawieniem z przewodu pokarmowego oraz 17,1% (6/35) u pacjentów z innymi rodzajami krwawienia. Sercowo-naczyniowe przyczyny zgonu (n = 36) obejmowały: udar krwotoczny mózgu (n = 6), udar niedokrwienny mózgu (n = 10), nagły zgon sercowy (w tym zgon bez świadków) (n = 6), niewydolność serca z przyczyn mechanicznych/niewydolność funkcji serca pompującej krew (n = 4), zawał mięśnia sercowego (n = 2), krwawienie inne niż udar krwotoczny mózgu (n = 2) i inne przyczyny sercowo-naczyniowe (n = 6). Zgony z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe (n = 39) obejmowały zgony z powodu: zakażenia/sepsy (n = 11), niewydolności oddechowej (n = 6), wypadku/urazu (n = 2), nowotworu złośliwego (n = 2), i innych/nienaczyniowych przyczyn (n = 18). Średni czas do zgonu wynosił 15 dni po leczeniu. Wszystkie zgony nastąpiły przed dniem 44.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

W badaniu 14-505 u 45/419 (11%) pacjentów wystąpiło jedno lub więcej następujących zdarzeń zakrzepowo-zatorowych: incydent mózgowo-naczyniowy (19/45; 42%), zakrzepica żył głębokich (11/45; 24%), zawał mięśnia sercowego, w tym ostry zawał mięśnia sercowego i niedokrwienie mięśnia sercowego (9/45; 20%), zatorowość płucna (PE) (5/45; 11%) i przemijający napad niedokrwienności (TIA) (1/45; 2%). Mediana czasu do pierwszego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego wynosiła 10 dni. U łącznie 38% pacjentów ze zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi (17/45) zdarzenie zakrzepowo-zatorowe wystąpiło w ciągu pierwszych trzech dni. Spośród 419 pacjentów leczonych andeksanetem alfa, 266 otrzymało profilaktycznie co najmniej jedną dawkę leku antykoagulacyjnego w ciągu 30 dni po leczeniu na podstawie osądu klinicznego.

Skuteczność hemostatyczna i odwrócenie aktywności FXa u pacjentów z ICrH (badanie 18-513)

Badanie 18-513 (ANNEXA-I) było randomizowanym, otwartym badaniem IV fazy z zaślepioną weryfikacją pierwszorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w celu określenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania andeksanetu alfa w porównaniu z zazwyczaj stosowanym leczeniem u pacjentów zgłaszających się z ostrym krwotokiem śródczaszkowym (ICrH) i krwiakiem o objętości $\geq 0,5$ do ≤ 60 ml w ciągu 6 godzin od wystąpienia objawów widocznych na wyjściowym badaniu obrazowym i w ciągu 15 godzin od przyjęcia doustnego inhibitora FXa.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena wpływu andeksanetu alfa w porównaniu z zazwyczaj stosowanym leczeniem na odsetek skutecznej hemostazy, który oceniano po 12 godzinach od randomizacji i definiowano jako parametr złożony składający się z $\leq 35\%$ zwiększenia objętości krwiaka w porównaniu ze stanem wyjściowym ORAZ mniej niż 7-punktowej zmiany wyniku punktowego NIHSS w punkcie początkowym ORAZ braku otrzymywania terapii ratunkowych w ciągu 3 do 12 godzin po randomizacji. Drugorzędowym punktem końcowym była procentowa zmiana od wartości wyjściowej do nadiru aktywności anty-FXa w pierwszych 2 godzinach po randomizacji.

W badaniu ANNEXA-I pacjenci spełniający kryteria włączenia zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej andeksanet alfa lub zazwyczaj stosowane leczenie. Do badania włączono ogółem 530 pacjentów, z których 320 (60,4%) otrzymywało wcześniej apiksaban, a 154 (29,1%) otrzymywało wcześniej rywaroksaban. Pacjenci ci stanowili rozszerzoną populację do analizy bezpieczeństwa i wrażliwości. Skuteczność oceniano w analizie cząstkowej obejmującej 452 pacjentów (populacja do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego w zakresie skuteczności), z których 275 (60,8%) otrzymywało wcześniej apiksaban, a 129 (28,5%) otrzymywało wcześniej rywaroksaban. W rozszerzonej populacji badania mediana wieku wyniosła 80 lat, 52,3% stanowili mężczyźni, a 93,3% pacjentów było rasy białej. Najczęstszym wskazaniem do stosowania inhibitorów FXa było migotanie przedsionków (84,0%).

Łącznie 76,8% i 21,2% pacjentów z grupy leczonej andeksanetem alfa otrzymało schemat z zastosowaniem odpowiednio małej i dużej dawki. W grupie otrzymującej zwykle stosowane leczenie 87,6% pacjentów leczono PCC, 10,3% pacjentów nie otrzymywało leczenia hemostatycznego (dozwolone było podanie koncentratu płytek krwi lub krwinek czerwonych), a 0,9% pacjentów otrzymywało inne leczenie.

Najczęstszą lokalizacją krwawienia był krwotok śródmózgowy (91,7%), większość krwawień występowała samoistnie (86,9%), a mediana (IQR) objętości krwiaka w punkcie początkowym wyniosła 9,9 (3,6; 24,5) ml. Mediana czasu od wystąpienia objawów do leczenia wyniosła 4,1 godziny.

Skuteczność hemostatyczna

W populacji do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego andeksanet alfa był statystycznie lepszy od zazwyczaj stosowanego leczenia w osiągnięciu skutecznej hemostazy po 12 godzinach w ostrym ICrH u pacjentów otrzymujących bezpośredni doustny inhibitor FXa (67,0% w porównaniu z 53,1%, różnica 13,4% [95% CI 4,6%; 22,2%], $p=0,0032$).

Zmiana aktywności anty-FXa od stanu początkowego do nadiru

W populacji do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego andeksanet alfa był statystycznie lepszy od zazwyczaj stosowanego leczenia w zmniejszaniu aktywności anty-FXa od stanu początkowego do nadiru w pierwszych 2 godzinach po randomizacji w ostrym ICrH u pacjentów otrzymujących bezpośredni doustny inhibitor FXa (mediana zmniejszenia aktywności: -94,4% w porównaniu z -27,5%, $p < 0,0001$). Mediana nadiru aktywności anty-FXa podczas leczenia wyniosła 5,1 ng/ml w grupie otrzymującej andeksanet alfa i 80,9 ng/ml w grupie otrzymującej zazwyczaj stosowane leczenie. Mediana (95% CI) zmniejszenia aktywności anty-FXa od stanu początkowego do nadiru wyniosła -94,1% (-95,1%; -93,3%) w porównaniu z -20,8% (-28,4%; -13,9%) u pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali apiksaban oraz -96,4% (-97,3%, -94,9%) w porównaniu z -46,8% (-60,6%, -35,5%) dla rywaroksabanu odpowiednio w grupie leczonej andeksanetem alfa i w grupie otrzymującej zazwyczaj stosowane leczenie.

Zdarzenia zakrzepowe

W badaniu ANNEXA-I zweryfikowane zdarzenia zakrzepowe występujące do 30 dni po randomizacji łącznie zostały zgłoszone u 26 pacjentów (10,9%) w grupie otrzymującej andeksanet alfa oraz u 13 pacjentów (5,6%) w grupie otrzymującej zazwyczaj stosowane leczenie.

Po uwzględnieniu historii choroby podstawowej stwierdzono, że pacjenci z grupy otrzymującej andeksanet alfa, u których w wywiadzie występował udar lub zawał mięśnia sercowego, lub niewydolność serca mieli liczbowo większy odsetek zdarzeń zakrzepowych w porównaniu z pacjentami bez tych chorób podstawowych w wywiadzie. Spośród 73 pacjentów z udarem lub zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie u 10 pacjentów (13,7%) wystąpiło zdarzenie zakrzepowe w porównaniu z 16 ze 166 pacjentów (9,6%) bez takiego wywiadu chorobowego. Wśród 40 pacjentów z niewydolnością serca w wywiadzie u 8 pacjentów (20,0%) wystąpiło zdarzenie zakrzepowe w porównaniu do 18 ze 199 pacjentów (9,0%) bez takiego wywiadu chorobowego (patrz punkt 4.4). Tych wzrostów liczbowych nie obserwowano w analogicznych podgrupach z grupy otrzymującej zazwyczaj stosowane leczenie.

U pacjentów z grupy leczonej andeksanetem alfa i u pacjentów otrzymujących zazwyczaj stosowane leczenie wystąpiło odpowiednio jedno lub więcej z następujących zweryfikowanych zdarzeń zakrzepowych: udar niedokrwienny mózgu (6,7% w porównaniu z 1,3%), zawał mięśnia sercowego (4,6% w porównaniu z 1,3%), zatorowość płucna (0,4% w porównaniu z 2,6%), zatorowość systemowa w obrębie tętnic (1,3% w porównaniu z 0,4%) oraz zakrzepica żył głębokich (0,4% w porównaniu z 0,9%). Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia zakrzepowego wyniosła 3 i 14 dni odpowiednio w grupie przyjmującej andeksanet alfa i w grupie otrzymującej zazwyczaj stosowane leczenie. W grupie leczonej andeksanetem alfa u 14 pacjentów wystąpiło zdarzenie zakrzepowe w ciągu pierwszych 3 dni w porównaniu do 1 pacjenta w grupie otrzymującej zazwyczaj stosowane leczenie. Wszystkie zdarzenia zakrzepowe, które wystąpiły w ciągu pierwszych 5 dni po leczeniu były zdarzeniami dotyczącymi tętnic. Żaden z pacjentów z tymi zdarzeniami nie otrzymał dawki leku przeciwzakrzepowego przed wystąpieniem zdarzenia zakrzepowego. Zweryfikowane zdarzenia zakrzepowe prowadzące do zgonu zgłoszono u 6 pacjentów (2,5%) w grupie otrzymującej andeksanet alfa oraz u 2 pacjentów (0,9%) w grupie otrzymującej zazwyczaj stosowane leczenie.

Łącznie 182 pacjentów (76,2%) z grupy leczonej andeksanetem alfa i 168 pacjentów (72,4%) z grupy otrzymującej zazwyczaj stosowane leczenie wznowiło przyjmowanie dowolnego leku przeciwzakrzepowego w ciągu 30 dni po randomizacji w oparciu o osąd kliniczny.

Śmiertelność

Łącznie 67 pacjentów (28,0%) z grupy otrzymującej andeksanet alfa i 61 pacjentów (26,3%) z grupy otrzymującej zazwyczaj stosowane leczenie zmarło przed upływem 30. dnia po randomizacji. Ogółem zgon w szpitalu miał miejsce u 54 pacjentów (22,6%) z grupy otrzymującej andeksanet alfa i 51 pacjentów (22,0%) z grupy otrzymującej zazwyczaj stosowane leczenie. Zgony związane z krwawieniem, które wystąpiły w ciągu 72 godzin po randomizacji zgłoszono u 12 pacjentów (5,0%) w grupie otrzymującej andeksanet alfa oraz u 16 pacjentów (6,9%) w grupie otrzymującej zazwyczaj stosowane leczenie.

Wyniki dotyczące funkcjonowania

Zmiana wyniku punktowego NIHSS od punktu początkowego do 72 godzin po randomizacji była liczbowo lepsza w grupie otrzymującej andeksanet alfa w porównaniu z grupą otrzymującą zazwyczaj stosowane leczenie, przy różnicy wynoszącej -1,2, 95% CI (-2,3%, -0,2%) średnio przez 72 godziny. Wpływ na pogorszenie stanu neurologicznego (zwiększenie wyniku NIHSS ≥ 4 lub zmniejszenie wyniku GCS ≥ 2 po 24 godzinach od randomizacji), wynik mRS oraz wyniki GCS był podobny w obu grupach terapeutycznych. Iloraz szans dla niezależności funkcjonalnej (mRS 0-3) po 30 dniach porównując andeksanet alfa z zazwyczaj stosowanym leczeniem wyniósł 1,23, 95% CI (0,78; 1,92), a różnica w wyniku GCS wyniosła 0,1, 95% CI (-0,4; 0,6) średnio przez 72 godziny.

Laboratoryjne markery zakrzepowe

U 223 zdrowych ochotników, którzy otrzymywali inhibitory FXa i byli leczeni andeksanetem alfa, po podaniu andeksanetu alfa obserwowano zależne od dawki zwiększenie stężenia markerów układu

krzepnięcia F1+2, TAT i D-dimerów; nie obserwowano u nich zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Markery F1+2, TAT i D-dimery nie były mierzone u pacjentów włączonych do badania 14-505 i 18-513 i ich znaczenie u pacjentów z krwawieniem jest nieznane.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań andeksanetu alfa w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu i zapobieganiu krwotokom związanym z inhibitorami czynnika Xa (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Dopuszczenie warunkowe

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania andeksanetu alfa w obecności bezpośrednich inhibitorów FXa z udziałem zdrowych ochotników wykazały proporcjonalne do dawki właściwości farmakokinetyczne w zamierzonym zakresie dawek terapeutycznych dla C_{max} i powierzchni pod krzywą (AUC). Farmakokinetyka andeksanetu alfa nie była badana u pacjentów z krwawieniem z przyczyn związanych z wykonalnością takiego badania.

Tabela 5: Parametry farmakokinetyczne dla andeksanetu alfa podanego w bolusie 400 i 800 mg

Parametr PK	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]
Vss - objętość dystrybucji (l)	9,47 [6,08; 15,3]	8,94 [5,36; 23,1]

Źródło: Badanie 19-514

Dane przedstawiono w postaci średniej geometrycznej [min., maks.].

Właściwości farmakokinetyczne w specjalnych grupach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu porównującym farmakokinetykę andeksanetu alfa u zdrowych osób w podeszłym wieku (65-69 lat) i młodszych (26-42 lat), którzy otrzymywali apiksaban, farmakokinetyka andeksanetu alfa u osób w podeszłym wieku nie była statystycznie różna od farmakokinetyki u młodszych osób.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę andeksanetu alfa u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych andeksanetu alfa wykazuje niewielki lub zerowy klirens nerkowy i tym samym nie wymaga dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę andeksanetu alfa u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Produkty lecznicze będące białkami nie ulegają eliminacji z żółcią

i (lub) kałem. Z tego powodu dostosowanie dawki nie jest uznawane za konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Płeć

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej płeć nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę andeksanetu alfa.

Dzieci i młodzież

Nie badano farmakokinetyki andeksanetu alfa u dzieci i młodzieży.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa i badań toksyczności po podaniu wielokrotnym przez okres do dwóch tygodni u szczurów i małp, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie przeprowadzono badań oceniających potencjał mutageny i rakotwórczy andeksanetu alfa. Na podstawie jego mechanizmu działania i właściwościach białek nie przewiduje się działania rakotwórczego ani genotoksycznego.

Nie przeprowadzono badań wpływu andeksanetu alfa na reprodukcję i rozwój u zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tris zasada
Tris chlorowodorek
L-argininy chlorowodorek
Sacharoza
Mannitol
Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Fiolka (nieotwarta)

5 lat w przypadku przechowywania w temperaturze 2°C-8°C.

Produkt leczniczy po rekonstytucji

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przygotowanego produktu w fiolce przez 16 godzin w temperaturze 2°C-8°C. W razie potrzeby roztwór po rekonstytucji można przechowywać po przeniesieniu do worka infuzyjnego przez dodatkowe osiem godzin w temperaturze pokojowej. Pod względem mikrobiologicznym produkt po rekonstytucji należy natychmiast użyć. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, użytkownik odpowiada za czas i warunki przechowywania przed użyciem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek w fiolce o pojemności 20 ml (szkło typu I) z korkiem (guma butylowa).
Opakowanie zawierające 4 fiołki lub 5 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rekonstytucja

Przed rozpoczęciem rekonstytucji potrzebne będą:

- obliczona liczba fiolek (patrz punkt 4.2),
- taka sama liczba strzykawek o pojemności 20 ml (lub większych) z rozpuszczalnikami, wyposażonych w igłę o rozmiarze 20 G (lub o mniejszej średnicy, np. w rozmiarze 21 G),
- waciki nasączone alkoholem,
- duża sterylna strzykawka (o pojemności 50 ml lub większej). Jeśli do podawania używana jest pompa strzykawkowa, należy użyć kilku strzykawek, aby zmieścić końcową objętość odtworzonego produktu,
- worki do infuzji dożylnych wykonane z poliolefin (PO) lub polichlorku winylu (PCV) (o pojemności 150 ml lub większej) do zmieszczenia końcowej objętości odtworzonego produktu (w przypadku podawania z worka infuzyjnego),
- woda do wstrzykiwań,
- wbudowany filtr o średnicy porów wynoszącej 0,2 lub 0,22 μm , wykonany z polieterosulfonu (PES), lub równoważny filtr o niskim stopniu wiązania białek.

Andeksanet alfa nie musi być doprowadzony do temperatury pokojowej przed rekonstytucją lub podaniem pacjentowi. Podczas rekonstytucji należy stosować technikę aseptyczną.

Każdą fiołkę należy rekonstruować zgodnie z poniższą instrukcją:

1. Zdjąć zrywając nakrywkę z każdej fiołki.
2. Przetrzeć gumowy korek każdej fiołki wacikiem nasączonym alkoholem.
3. Przy użyciu strzykawki o pojemności 20 ml (lub większej) i igły o rozmiarze 20 G (lub o mniejszej średnicy, np. w rozmiarze 21 G) pobrać 20 ml wody do wstrzykiwań.
4. Wprowadzić igłę strzykawki przez środek gumowego korka.
5. Wciskając tłok, powoli wstrzyknąć 20 ml wody do wstrzykiwań do fiołki, kierując strumień na ściankę wewnętrzną fiołki, aby zminimalizować powstawanie piany.
6. Delikatnie obracać każdą fiołkę aż do całkowitego rozpuszczenia proszku. NIE WSTRZĄSAĆ fiolek, ponieważ może to prowadzić do powstania piany. Czas rozpuszczania dla każdej fiołki wynosi ok. trzech do pięciu minut.
7. Odtworzony roztwór należy przed podaniem skontrolować na obecność cząstek stałych i (lub) zmiany zabarwienia. Nie używać w przypadku stwierdzenia obecności nieprzezroczystych cząstek stałych lub zmiany zabarwienia.
8. W celu najwydajniejszej rekonstytucji potrzebnej dawki i zminimalizowania błędów należy wstrzyknąć do każdej fiołki 20 ml wody do wstrzykiwań przed przejściem do następnego kroku.
9. Należy zużyć w ciągu ośmiu godzin od rekonstytucji w przypadku przechowywania w temperaturze pokojowej.

Podanie przy użyciu pompy strzykawkowej

1. Po rekonstytucji wszystkich wymaganych fiolek z każdej fiołki należy pobrać odtworzony roztwór przy użyciu strzykawki o dużej pojemności (50 ml lub większej), wyposażonej w igłę o rozmiarze 20 G (lub o mniejszej średnicy, np. w rozmiarze 21 G).
2. Roztwór do wstrzyknięcia w bolusie i do infuzji należy przygotowywać w osobnych strzykawkach o dużej pojemności.

3. Ze względu na dodatkową objętość bolus i infuzję w dużej dawce należy dalej rozdzielić do dodatkowych strzykawk (po dwie strzykawki na bolus i infuzję).
4. Aby zapobiec niezamierzonemu przedostaniu się powietrza, należy zachować ostrożność, aby trzymać strzykawkę z igłą skierowaną do góry i nie ustawiać strzykawki skierowanej do dołu między kilkoma pobraniami z fiolek.
5. Podłączyć sprzęt pomocniczy (tzn. linie przedłużające, wbudowany filtr o średnicy porów wynoszącej 0,2 lub 0,22 μm , wykonany z polieterosulfonu (PES), lub równoważny filtr o niskim stopniu wiązania białek, pompę strzykawkową) w celu przygotowania do podania produktu.
6. Odtworzony roztwór podawać z odpowiednią szybkością.
7. Usunąć wszystkie zużyte strzykawki, igły i fiolki, w tym niewykorzystane resztki odtworzonego roztworu.

Podanie z worków infuzyjnych

1. Po rekonstytucji wszystkich wymaganych fiolek z każdej fiolki należy pobrać odtworzony roztwór przy użyciu strzykawki o dużej pojemności (50 ml lub większej), wyposażonej w igłę o rozmiarze 20 G (lub o mniejszej średnicy, np. w rozmiarze 21 G).
2. Przenieść odtworzony roztwór ze strzykawki do odpowiedniego worka do infuzji dożylniej.
3. W razie potrzeby powtórzyć kroki 1 i 2 w celu przeniesienia całej objętości bolusa i infuzji do worków infuzyjnych wykonanych z PO lub PCV.
4. Zaleca się podzielenie bolusa i infuzji na dwa oddzielne worki, aby zapewnić prawidłową szybkość podawania. Chociaż dopuszczalne jest również stosowanie jednego worka infuzyjnego wykonanego z PO lub PCV do podania bolusa i infuzji, konieczne jest zapewnienie prawidłowej szybkości infuzji w przypadku zmiany z bolusa na infuzję.
5. Podłączyć sprzęt pomocniczy (tzn. linie przedłużające, wbudowany filtr o średnicy porów wynoszącej 0,2 lub 0,22 μm , wykonany z polieterosulfonu (PES), lub równoważny filtr o niskim stopniu wiązania białek, pompę dożylną) w celu przygotowania do podania produktu.
6. Odtworzony roztwór podawać z odpowiednią szybkością.

Usuwanie

Wszystkie zużyte strzykawki, igły i fiolki, w tym niewykorzystane resztki odtworzonego roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1345/001 4 fiolki

EU/1/18/1345/002 5 fiolek

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 kwietnia 2019

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 kwietnia 2025

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO
WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA
WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE
DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 Rozporządzenia (WE) Nr 507/2006, zgodnie z którym, podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy.

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
<i>SOB 1:</i> W celu dalszego scharakteryzowania bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ondexxya, adekwatności dawkowania oraz interakcji farmakodynamicznych pomiędzy produktem leczniczym Ondexxya a enoksaparyną po infuzji, podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wyniki randomizowanego, kontrolowanego placebo badania I fazy przeprowadzonego metodą pojedynczo ślepej próby z udziałem zdrowych ochotników, którzy otrzymali wcześniej leczenie rywaroksabanem lub apiksabanem.	Przedłożenie końcowego CSR do grudnia 2026
<i>SOB 2:</i> Biorąc pod uwagę wyniki narzuconego kontrolowanego placebo badania I fazy przeprowadzonego metodą pojedynczo ślepej próby, w celu oceny działania hemostatycznego i ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych po zastosowaniu produktu leczniczego Ondexxya, podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną u pacjentów leczonych bezpośrednim inhibitorem czynnika krzepnięcia Xa (FXa) (apiksabanem lub rywaroksabanem) w sytuacjach wymagających odwrócenia działania przeciwzakrzepowego z powodu zagrażającego życiu lub niekontrolowanego krwawienia, według uzgodnionego protokołu.	Przedłożenie odpowiedniego o protokołu badania do oceny przez EMA w ciągu 3 miesięcy od zakończenia SOB1. Przedłożenie końcowego CSR do grudnia 2031

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ondexxa 200 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
andeksanet alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 200 mg andeksanetu alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: Tris zasada, Tris chlorowodorek, L-argininy chlorowodorek, sacharoza, mannitol, polisorbat 80

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji
4 x 1 fiolka zawierająca 200 mg
5 x 1 fiolka zawierająca 200 mg

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Tylko do jednorazowego użycia.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1345/001 4 fiołki
EU/1/18/1345/002 5 fiolek

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA FIOŁKI**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Ondexxa 200 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
andeksanet alfa
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

200 mg

6. INNE

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Tylko do jednorazowego użycia.
AstraZeneca AB

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Ondexxya 200 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji andeksanet alfa

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta. Należy zauważyć, że lek ten jest stosowany głównie w sytuacjach nagłych, a lekarz zdecydował, że pacjent go potrzebuje.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Ondexxya i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem Ondexxya
3. Jak stosować Ondexxya
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Ondexxya
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ondexxya i w jakim celu się go stosuje

Lek Ondexxya zawiera substancję czynną andeksanet alfa. Odwraca on działanie niektórych leków przeciwzakrzepowych nazywanych inhibitorami czynnika Xa (apiksaban lub rywaroksaban). Inhibitory czynnika Xa są podawane w celu zapobiegania tworzeniu się zakrzepów w naczyniach krwionośnych. Lekarz może zdecydować o podaniu pacjentowi leku Ondexxya w celu szybkiego odwrócenia działania leku przeciwzakrzepowego w przypadku zagrażającego życiu lub niemożliwego do opanowania krwawienia.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem Ondexxya

Kiedy nie stosować leku Ondexxya

- jeśli pacjent ma uczulenie na andeksanet alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent ma uczulenie na białka chomika.
- jeśli pacjent otrzymuje heparynę.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Odwrócenie działania inhibitora czynnika Xa lekiem Ondexxya może zwiększać ryzyko wystąpienia zakrzepów krwi. Po leczeniu lekiem Ondexxya lekarz zdecyduje, kiedy należy ponownie rozpocząć leczenie przeciwzakrzepowe.

Niezależne prokoagulacyjne działanie andeksanetu alfa może stwarzać dodatkowe ryzyko wystąpienia zakrzepicy.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych po podaniu leku Ondexxya w postaci infuzji (w kroplówce) lekarz może zdecydować o spowolnieniu lub przerwaniu podawania tego leku. Lekarz może podać pacjentowi lek przeciwhistaminowy, aby pomóc pacjentowi w przypadku wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4).

W przypadku zaplanowanej operacji wymagającej antykoagulacji heparyną należy unikać stosowania leku Ondexxya.

Dzieci i młodzież

Nie ma informacji dotyczących stosowania leku Ondexxya u dzieci i młodzieży.

Lek Ondexxya a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lek ten jest przeznaczony wyłącznie do odwracania działania leków zawierających inhibitory czynnika Xa. Jest mało prawdopodobne, aby lek Ondexxya miał wpływ na inne leki lub inne leki wpływały na lek Ondexxya.

Należy unikać leczenia lekiem Ondexxya, jeśli może być konieczna antykoagulacja heparyną. Lek Ondexxya powoduje brak reakcji na heparynę.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Lek Ondexxya nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży lub u pacjentki w wieku rozrodczym i niestosującej antykoncepcji.

Nie karmić dziecka piersią w czasie stosowania tego leku. Nie wiadomo, czy andeksanet alfa przenika do mleka ludzkiego.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek ten miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ondexxya zawiera polisorbát 80

Ten lek zawiera 2 mg polisorbátu 80 w każdej fiołce, co odpowiada stężeniu 0,1 mg/ml. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane uczulenia.

3. Jak stosować Ondexxya

Lek ten jest przeznaczony tylko do stosowania w szpitalu.

Lekarz lub pielęgniarka podają ten lek pacjentowi w postaci zastrzyku lub wlewu do żyły.

Lekarz lub pielęgniarka ustalają dawkę tego leku potrzebną pacjentowi. Zależy to od konkretnego leku przeciwzakrzepowego, który pacjent przyjmuje, oraz od dawki i czasu od ostatniej dawki leku przeciwzakrzepowego.

Po otrzymaniu leku Ondexxya lekarz decyduje, kiedy należy ponownie rozpocząć leczenie przeciwzakrzepowe.

Szczegółowe instrukcje dla lekarza lub pielęgniarki dotyczące sposobu podawania leku Ondexxya są podane na końcu tej ulotki (patrz „Instrukcja użycia”).

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Lista działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów z krwawieniem

Często (mogą występować u nie częściej niż 1 na 10 osób)

- udar
- zawał
- zakrzep w nodze, ręce, płucu lub mózgu
- gorączka

Niezbyt często (mogą występować u nie częściej niż 1 na 100 osób)

- miniudar
- zatrzymanie akcji serca
- objawy przedmiotowe/podmiotowe związane z infuzją takie jak dreszcze, wysokie ciśnienie tętnicze, duszność, splątanie lub pobudzenie

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Ondexxya

Lek ten będzie przechowywany w szpitalu i instrukcje te są przeznaczone wyłącznie dla personelu szpitala.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: „EXP”.

Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Nie zamrażać.

Po rekonstytucji lek Ondexxya jest przeznaczony do natychmiastowego użycia.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ondexxya

- Substancją czynną leku jest andeksanet alfa.
- Pozostałe składniki to: Tris zasada, Tris chlorowodorek, L-argininy chlorowodorek, sacharoza, mannitol i polisorbat 80.

Jak wygląda lek Ondexxa i co zawiera opakowanie

Lek Ondexxa jest dostarczany w szklanych fiolkach w postaci białego do prawie białego proszku do sporządzania roztworu do infuzji, który należy rekonstruować (rozpuścić) przed użyciem. Odtworzony roztwór jest przejrzystym, bezbarwnym lub lekko żółtawym roztworem.

Każde opakowanie zawiera cztery fiolki lub pięć fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

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

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <https://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego.

Nie wykazano skuteczności andeksanetu alfa ani nie jest on wskazany do stosowania w leczeniu krwawień związanych z jakimkolwiek inhibitorem FXa innym niż rywaroksaban lub apiksaban. Nie odwróci również działania inhibitorów innych niż FXa.

Dawkowanie i sposób podania

Andeksanet alfa jest podawany w postaci bolusa dożylnego (iv.) z szybkością docelową wynoszącą około 30 mg/min przez 15 (mała dawka) lub 30 minut (duża dawka), po którym następuje niezwłocznie podanie infuzji ciągłej z szybkością 4 mg (mała dawka) lub 8 mg (duża dawka) na minutę przez 120 minut (patrz tabela 1).

Tabela 1: Schematy dawkowania

	Początkowy bolus dożylny	Ciągła infuzja dożylna	Łączna liczba potrzebnych fiolek 200 mg
Mała dawka	400 mg z szybkością docelową 30 mg/min	4 mg/min przez 120 minut (480 mg)	5
Duża dawka	800 mg z szybkością docelową 30 mg/min	8 mg/min przez 120 minut (960 mg)	9

Zalecenia dotyczące dawkowania zostały określone na podstawie efektów działania andeksanetu alfa u zdrowych ochotników, którym podawano bezpośredni inhibitor FXa oraz na podstawie zdolności do odwracania aktywności anty-FXa. Dawkowanie zastosowano w badaniach u pacjentów z ostrym poważnym krwawieniem.

Odwrócenie działania apiksabanu

Zalecany schemat dawkowania andeksanetu alfa zależy od dawki apiksabanu przyjmowanej przez pacjenta w momencie odwracania działania antykoagulacyjnego oraz od czasu od ostatniej przyjętej przez pacjenta dawki apiksabanu (patrz tabela 2). Jeśli moc ostatniej dawki antykoagulantu lub odstęp pomiędzy ostatnią dawką a epizodem krwawienia są nieznane, zalecenia dotyczące dawkowania nie są dostępne. Decyzja kliniczna o rozpoczęciu leczenia powinna uwzględniać pomiar początkowego poziomu aktywności anty-FXa (jeśli pomiar ten jest dostępny w akceptowalnym przedziale czasowym).

Tabela 2: Podsumowanie dawkowania do odwrócenia działania apiksabanu

Inhibitor FXa	Ostatnia dawka inhibitora FXa	Czas od podania ostatniej dawki inhibitora FXa do rozpoczęcia podawania andeksanetu alfa	
		< 8 godzin	≥ 8 godzin
Apiksaban	≤ 5 mg	mała dawka	Mała dawka
	> 5 mg	duża dawka	

Odwrócenie działania rywaroksabanu

Zalecany schemat dawkowania andeksanetu alfa zależy od dawki rywaroksabanu przyjmowanej przez pacjenta w momencie odwracania działania antykoagulacyjnego oraz od czasu od ostatniej przyjętej przez pacjenta dawki rywaroksabanu (patrz tabela 3). Jeśli moc ostatniej dawki antykoagulantu lub odstęp pomiędzy ostatnią dawką a epizodem krwawienia są nieznane, zalecenia dotyczące dawkowania nie są dostępne. Decyzja kliniczna o rozpoczęciu leczenia powinna uwzględniać pomiar początkowego poziomu aktywności anty-FXa (jeśli pomiar ten jest dostępny w akceptowalnym przedziale czasowym).

Tabela 3: Podsumowanie dawkowania w celu odwrócenia działania rywaroksabanu

Inhibitor FXa	Ostatnia dawka inhibitora FXa	Czas od podania ostatniej dawki inhibitora FXa do rozpoczęcia podawania andeksanetu alfa	
		< 8 godzin:	≥ 8 godzin
Rywaroksaban	≤ 10 mg	mała dawka	mała dawka
	> 10 mg	duża dawka	

U pacjentów poddawanych leczeniu inhibitorem FXa występują choroby podstawowe predysponujące do zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Odwrócenie leczenia inhibitorem FXa naraża pacjentów na ryzyko zakrzepicy związane z występującą u nich chorobą podstawową. W celu zmniejszenia tego ryzyka należy rozważyć wznowienie leczenia przeciwzakrzepowego, jak tylko będzie to właściwe z medycznego punktu widzenia.

Instrukcja użycia

Andeksanet alfa należy rekonstruować, a następnie należy przenieść 10 mg/ml roztwór bez dalszego rozcieńczenia do sterylnych strzykawek o dużej pojemności w przypadku, gdy do podawania stosowana jest pompa strzykawkowa, lub do odpowiednich pustych worków infuzyjnych, wykonanych z poliolefin (PO) lub polichlorku winylu (PCV). Przed podaniem w infuzji dożylną przez linię naczyniową należy zastosować wbudowany filtr o średnicy porów wynoszącej 0,2 lub 0,22 µm wykonany z polieterosulfonu (PES) lub równoważny filtr o niskim stopniu wiązania białek.

Dla odtworzonych roztworów chemiczna i fizyczna stabilność w użyciu była wykazana dla co najmniej 8 godzin w temperaturze 25°C. Pod względem mikrobiologicznym produkt po otwarciu należy natychmiast użyć. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, użytkownik odpowiada za czas i warunki przechowywania przed użyciem.

Rekonstrukcja

Przed rozpoczęciem rekonstrukcji potrzebne będą:

- obliczona liczba fiolek zgodnie z tabelą 1,
- taka sama liczba strzykawek o pojemności 20 ml (lub większych) z rozpuszczalnikami, wyposażonych w igłę o rozmiarze 20 G (lub o mniejszej średnicy, np. w rozmiarze 21 G),
- waciki nasączone alkoholem,
- duża sterylna strzykawka (o pojemności 50 ml lub większej). Jeśli podanie jest przeprowadzane przy użyciu pompy strzykawkowej, należy użyć kilku strzykawek, aby zmieścić końcową objętość odtworzonego produktu,
- worki do infuzji dożylną wykonane z poliolefin (PO) lub polichlorku winylu (PCV) (o pojemności 150 ml lub większej) do zmieszczenia końcowej objętości odtworzonego produktu (w przypadku podawania z worka infuzyjnego),
- woda do wstrzykiwań,
- wbudowany filtr o średnicy porów wynoszącej 0,2 lub 0,22 µm, wykonany z polieterosulfonu (PES), lub równoważny filtr o niskim stopniu wiązania białek.

Andeksanet alfa nie musi być doprowadzony do temperatury pokojowej przed rekonstrukcją lub podaniem pacjentowi. Podczas rekonstrukcji należy stosować technikę aseptyczną.

Każdą fiolkę należy rekonstruować zgodnie z poniższą instrukcją:

1. Zdjąć zrywaną nakrywkę z każdej fiołki.
2. Przetrzeć gumowy korek każdej fiołki wacikiem nasączonym alkoholem.
3. Przy użyciu strzykawki o pojemności 20 ml (lub większej) i igły o rozmiarze 20 G (lub o mniejszej średnicy, np. w rozmiarze 21 G) pobrać 20 ml wody do wstrzykiwań.
4. Wprowadzić igłę strzykawki przez środek gumowego korka.

5. Wciskając tłok, powoli wstrzyknąć 20 ml wody do wstrzykiwań do fiolki, kierując strumień na ściankę wewnętrzną fiolki, aby zminimalizować powstawanie piany.
6. Delikatnie obracać każdą fiolkę aż do całkowitego rozpuszczenia proszku. NIE WSTRZĄSAĆ fiolek, ponieważ może to prowadzić do powstania piany. Czas rozpuszczania dla każdej fiolki wynosi ok. trzech do pięciu minut.
7. Odtworzony roztwór należy przed podaniem skontrolować na obecność cząstek stałych i (lub) zmiany zabarwienia. Nie używać w przypadku stwierdzenia obecności nieprzezroczystych cząstek stałych lub zmian zabarwienia.
8. W celu najwydajniejszej rekonstytucji potrzebnej dawki i zminimalizowania błędów należy wstrzyknąć do każdej fiolki 20 ml wody do wstrzykiwań przed przejściem do następnego kroku.
9. Andeksanet alfa należy zużyć w ciągu ośmiu godzin od rekonstytucji w przypadku przechowywania w temperaturze pokojowej.

Podanie przy użyciu pompy strzykawkowej

1. Po rekonstytucji wszystkich wymaganych fiolek z każdej fiolki należy pobrać odtworzony roztwór przy użyciu strzykawki o dużej pojemności (50 ml lub większej), wyposażonej w igłę o rozmiarze 20 G (lub o mniejszej średnicy, np. w rozmiarze 21 G).
2. Roztwór do wstrzyknięcia w bolusie i do infuzji należy przygotowywać w osobnych strzykawkach o dużej pojemności.
3. Ze względu na dodatkową objętość bolus i infuzję w dużej dawce należy dalej rozdzielić do dodatkowych strzykawk (po dwie strzykawki na bolus i infuzję).
4. Aby zapobiec niezamierzonemu przedostaniu się powietrza, należy zachować ostrożność, aby trzymać strzykawkę z igłą skierowaną do góry i nie ustawiać strzykawki skierowanej do dołu między kilkoma pobraniami z fiolek.
5. Podłączyć sprzęt pomocniczy (tzn. linie przedłużające, wbudowany filtr o średnicy porów wynoszącej 0,2 lub 0,22 μm , wykonany z polieterosulfonu (PES), lub równoważny filtr o niskim stopniu wiązania białek, pompę strzykawkową) w celu przygotowania do podania produktu.
6. Odtworzony roztwór podawać z odpowiednią szybkością.
7. Usunąć wszystkie zużyte strzykawki, igły i fiolki, w tym nieużyte części odtworzonego roztworu.

Podanie z worków infuzyjnych

1. Po rekonstytucji wszystkich wymaganych fiolek z każdej fiolki należy pobrać odtworzony roztwór przy użyciu strzykawki o dużej pojemności (50 ml lub większej), wyposażonej w igłę o rozmiarze 20 G (lub o mniejszej średnicy, np. w rozmiarze 21 G).
2. Przenieść odtworzony roztwór ze strzykawki do odpowiednich worków do infuzji dożylniej.
3. W razie potrzeby powtórzyć kroki 1 i 2 w celu przeniesienia całej objętości bolusa i infuzji do worków infuzyjnych wykonanych z PO lub PCV.
4. Zaleca się podzielenie bolusa i infuzji na dwa oddzielne worki, aby zapewnić prawidłową szybkość podawania. Chociaż dopuszczalne jest również stosowanie jednego worka infuzyjnego wykonanego z PO lub PCV do podania bolusa i infuzji, konieczne jest zapewnienie prawidłowej szybkości infuzji w przypadku zmiany z bolusa na infuzję.
5. Podłączyć sprzęt pomocniczy (tzn. linie przedłużające, wbudowany filtr o średnicy porów wynoszącej 0,2 lub 0,22 μm , wykonany z polieterosulfonu (PES), lub równoważny filtr o niskim stopniu wiązania białek, pompę dożylną) w celu przygotowania do podania produktu.
6. Odtworzony roztwór podawać z odpowiednią szybkością.

Usuwanie

Wszystkie zużyte strzykawki, igły i fiolki, w tym nieużyte części odtworzonego roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.