

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Ondexxya 200 mg prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 200 mg andexanetu alfa*.

Po rekonštitúcii obsahuje jeden ml roztoku 10 mg andexanetu alfa.

*Andexanet alfa sa vyrába technológiou rekombinantnej DNA v bunkách vaječníkov čínskeho škrečka (*Chinese Hamster Ovary*, CHO).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok

Biely až takmer biely lyofilizovaný prášok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Pre dospelých pacientov liečených priamym inhibítorom faktora Xa (FXa) (apixabán alebo rivaroxabán), keď je potrebné zvrátenie antikoagulačného účinku z dôvodu život ohrozujúceho alebo nekontrolovaného krvácania.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Obmedzené len na používanie v nemocniciach.

Dávkovanie

Andexanet alfa sa podáva intravenóznym bolusom s cieľovou rýchlosťou približne 30 mg/min počas 15 minút (nízka dávka) alebo 30 minút (vysoká dávka), s následným podaním kontinuálnej infúzie 4 mg/min (nízka dávka) alebo 8 mg/min (vysoká dávka) po dobu 120 minút (pozri tabuľku 1). Dávkovanie andexanetu alfa vychádza z FK/FD modelu a simulácie (pozri časti 5.1 a 5.2).

Tabuľka 1: Dávkovacie režimy

	Začiatkový intravenózný bolus	Kontinuálna intravenózna infúzia	Celkový počet potrebných 200 g injekčných liekoviek
Nízka dávka	400 mg pri cieľovej rýchlosti 30 mg/min	4 mg/min po dobu 120 minút (480 mg)	5
Vysoká dávka	800 mg pri cieľovej rýchlosti 30 mg/min	8 mg/min po dobu 120 minút (960 mg)	9

Zvrátenie účinku apixabánu

Odporúčaný dávkovací režim Ondexxye závisí od dávky apixabánu, ktorú pacient užíva v čase zvrátenia antikoagulačného účinku, ako aj času, kedy pacient užil poslednú dávku apixabánu (pozri tabuľku 2). Ak nie je známa sila poslednej dávky antikoagulancia alebo interval medzi poslednou dávkou a epizódou krvácania, odporúčanie pre dávkovanie nie je k dispozícii. Klinické rozhodnutie o začatí liečby má byť podporené stanovením hladiny anti-FXa na začiatku liečby (ak je výsledok stanovenia dostupný v prijateľnom čase).

Tabuľka 2: Súhrn dávkovania pre zvrátenie účinku apixabánu

Inhibitor FXa	Posledná dávka	Čas poslednej dávky pred začiatkom podávania Ondexxye	
		< 8 hodín	≥ 8 hodín
Apixabán	≤ 5 mg	nízka dávka	nízka dávka
	> 5 mg	vysoká dávka	

Zvrátenie účinku rivaroxabánu

Odporúčaný dávkovací režim Ondexxye závisí od dávky rivaroxabánu, ktorú pacient užíva v čase zvrátenia antikoagulačného účinku, ako aj času, kedy pacient užil poslednú dávku rivaroxabánu (pozri tabuľku 3). Ak nie je známa sila poslednej dávky antikoagulancia alebo interval medzi poslednou dávkou a epizódou krvácania, odporúčanie pre dávkovanie nie je k dispozícii. Klinické rozhodnutie o začatí liečby má byť podporené stanovením hladiny anti-FXa na začiatku liečby (ak je výsledok stanovenia dostupný v prijateľnom čase).

Tabuľka 3: Súhrn dávkovania pre zvrátenie účinku rivaroxabánu

Inhibitor FXa	Posledná dávka	Čas poslednej dávky pred začiatkom podávania Ondexxye	
		< 8 hodín	≥ 8 hodín
Rivaroxabán	≤ 10 mg	nízka dávka	nízka dávka
	> 10 mg	vysoká dávka	

Opätovné začatie antitrombotickej liečby

Po podaní Ondexxye a zastavení veľkého krvácania sa má zvážiť opätovné podanie antikoagulancií na zabránenie trombotických príhod spôsobených pacientovým základným ochorením. Antitrombotická liečba sa môže opäť začať akonáhle je klinicky indikovaná, po liečbe, ak je pacient klinicky stabilný a dosiahla sa primeraná hemostáza. Lekárskym posúdením sa majú zvážiť prínosy antikoagulačnej liečby oproti rizikám opätovného krvácania (pozri časť 4.4).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a starší): U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek: Účinok poruchy funkcie obličiek na hladiny expozície andexanetu alfa sa nevyhodnocoval. Na základe existujúcich údajov týkajúcich sa klirensu sa neodporúča žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie pečene: Na základe existujúcich údajov týkajúcich sa klírensu andexanetu alfa sa neodporúča žiadna úprava dávky. Bezpečnosť a účinnosť sa u pacientov s poruchou funkcie pečene neskúmali (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia: Bezpečnosť a účinnosť andexanetu alfa u detí a dospelých neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Intravenózne použitie

Po rekonštitúcii príslušného počtu injekčných liekoviek Ondexxye sa rekonštituovaný roztok (10 mg/ml) bez ďalšieho zriedenia prenesie do sterilných veľkoobjemových striekačiek v prípade, že sa na podávanie používa striekačková pumpa, alebo do vhodných prázdnych intravenózných vakov z polyolefinového (PO) alebo polyvinylchloridového (PVC) materiálu (pozri časť 6.6). Pred podaním i.v. infúziou sa má použiť 0,2 alebo 0,22 mikrónový *in-line* filter z polyétersulfónu (PES) alebo zodpovedajúci filter s nízkou väzbou proteínov.

Ondexxya sa podáva i.v. bolusom s cieľovou rýchlosťou približne 30 mg/min počas 15 minút (nízka dávka) alebo 30 minút (vysoká dávka), s následným podaním kontinuálnej infúzie 4 mg (nízka dávka) alebo 8 mg (vysoká dávka) za minútu po dobu 120 minút (pozri tabuľku 1).

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek uvedených v časti 6.1.

Známa alergická reakcie na škrečie proteíny.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Obmedzenia použitia

Klinická účinnosť sa zakladá na zvrátení anti-FXa aktivity u zdravých dobrovoľníkov a pacientov s krvácaním, ktorým sa podával apixabán a rivaroxabán. Andexanet alfa nie je vhodný na predoperačnú liečbu pri núdzových chirurgických zákrokoch. Používanie na zvrátenie účinku edoxabánu alebo enoxaparínu sa z dôvodu chýbajúcich údajov neodporúča. Andexanet alfa nezvráti účinky iných ako FXa inhibítorov (pozri časť 5.1).

Sledovanie liečby sa má zakladať najmä na klinických parametroch naznačujúcich vhodnú odpoveď (t.j. dosiahnutie hemostázy), nedostatočnú účinnosť (t.j. opätovné krvácanie) a nežiaduce udalosti (t.j. tromboembolické príhody). Sledovanie liečby andexanetom alfa sa nemá zakladať na aktivite anti-FXa. Komerčné stanovenia aktivity anti-FXa nie sú vhodné na meranie aktivity anti-FXa po podaní andexanetu alfa, pretože tieto stanovenia vedú k chybným zvýšeným úrovňam aktivity anti-FXa, čo spôsobuje podstatné podhodnotenie reverznej aktivity andexanetu alfa.

Odporúčanie dávkovania sa zakladá na modelových údajoch u zdravých dobrovoľníkov. Validácia doteraz nebola úspešná. Údaje u krvácajúcich pacientov sú obmedzené. Údaje naznačujú vyššie riziko vzniku trombózy u pacientov dostávajúcich vyššiu dávku andexanetu, u pacientov s predchádzajúcou nižšou dávkou inhibítora anti-FXa a u pacientov užívajúcich rivaroxabán.

Do štúdie 14-505 boli zahrnutí pacienti s intrakraniálnym krvácaním (ICH) (GCS > 7 a objem hematómu < 60 ml). Liečba pacientov so závažnejším ICH andexanetom alfa sa neskúmala.

Trombotické príhody

Po liečbe andexanetom alfa sa hlásili trombotické príhody (pozri časti 4.8 a 5.1). Pacienti liečení inhibítorom FXa majú základné ochorenia, ktoré ich predisponujú k trombotickým príhodám.

Zvrátenie liečby inhibítormi FXa vystavuje pacientov trombotickému riziku ich základného ochorenia. Okrem toho sa preukázal prokoagulačný účinok andexanetu alfa, sprostredkovaný inhibíciou aktivity inhibítora cesty tkanivového faktora (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI), ktorý môže byť rizikom pre rozvoj trombózy. Trvanie tohto účinku u krvácajúcich pacientov nie je známe. Laboratórne parametre ako je anti-FXa aktivita, endogénny trombotický potenciál (ETP) alebo markery trombózy nemusia byť ako ukazovatele pre riadenie liečby spoľahlivé. Na zníženie rizika sa má po ukončení liečby zvážiť obnovenie antikoagulačnej liečby tak skoro, ako je to medicínsky vhodné.

U zdravých dobrovoľníkov sa po podaní andexanetu alfa pozorovali zvýšenia koagulačných markerov F1+2, TAT a D-diméru závislé na dávke a pokles TFPI závislý na dávke, nepozorovali sa avšak žiadne tromboembolické príhody. Tieto markery sa nemerali u pacientov zaradených do štúdie 14-505, pozorovali sa však tromboembolické príhody (pozri časti 4.8 a 5.1). Dôrazne sa preto odporúča sledovanie prejavov a príznakov trombózy.

Použitie andexanetu alfa spolu s inými podpornými opatreniami

Andexanet alfa sa môže používať spolu so štandardnými hemostatickými podpornými opatreniami, ktoré sa považujú za medicínsky vhodné.

Bezpečnosť andexanetu alfa sa nehodnotila u pacientov, ktorí dostali koncentráty protrombínového komplexu, rekombinantný faktor VIIa alebo plnú krv do siedmich dní pred krvácajou príhodou, pretože títo pacienti boli z klinických skúšaní vylúčení. Treba sa vyhnúť liečbam prokoagulačnými faktormi (napr. 3. alebo 4. faktor koncentrátu protrombínového komplexu (PCC)/aktivovaný PCC, rekombinantný faktor VIIa, čerstvá zamrazená plazma) a plnou krvou, ak to nie je absolútne potrebné, kvôli chýbajúcim údajom o kombináciách s týmito liečbami.

Interakcie s heparínom

Treba sa vyhnúť používaniu andexanetu pred heparinizáciou, t.j. počas chirurgického zákroku, pretože andexanet vedie k chýbajúcej reakcii na heparín. Používanie andexanetu ako antidota pre heparín alebo pre heparín s nízkou molekulárnou hmotnosťou sa neskúmalo a neodporúča sa (pozri časť 4.5).

Reakcie súvisiace s infúziou

V prípade miernych alebo stredne závažných reakcií súvisiacich s infúziou môže byť dostatočné dôkladné sledovanie. Pri stredne závažných príznakoch sa môže zvážiť krátkodobé prerušenie alebo spomalenie infúzie s obnovením infúzie po ustúpení príznakov. Môže sa podať difenhydramín.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

4.5 Liekové a iné interakcie

S andexanetom alfa sa neuskutočnili žiadne interakčné štúdie.

In vitro údaje naznačujú interakciu andexanetu alfa s komplexom heparínu-antitrombínu III (ATIII) a neutralizáciu antikoagulačného účinku heparínu. Pri používaní andexanetu alfa mimo schválenú indikáciu („*off-label*“) pred chirurgickým zákrokom so zámerom heparínovej antikoagulácie sa hlásila chýbajúca reakcia na heparín (pozri časť 4.4). Používanie andexanetu alfa ako antidota pre heparín alebo heparín s nízkou molekulárnou hmotnosťou sa neskúmalo a neodporúča sa.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití andexanetu alfa u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Andexanet alfa sa neodporúča používať počas gravidity alebo u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa andexanet alfa vylučuje do ľudského materského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Dojčenie má byť počas liečby andexanetom alfa ukončené.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch andexanetu alfa na fertilitu u ľudí.

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Andexanet alfa nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Bezpečnosť andexanetu alfa sa vyhodnocovala v klinických skúšaní zahŕňajúcich 417 zdravých osôb, ktorým sa podával inhibítor FXa, ako aj 419 pacientov v skúšaní fázy IIIb/IV (štúdia 14-505), ktorí mali akútne veľké krvácanie a boli liečení inhibítorom FXa (apixabánom a rivaroxabánom).

V klinických skúšaní u zdravých osôb, ktorým sa podával inhibítor FXa a ktorí potom dostali andexanet alfa, bola frekvencia nežiaducich reakcií podobná v skupine liečenej andexanetom alfa (16,8 %) a v skupine s placebom (12,2 %). Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami boli mierne alebo stredne závažné reakcie súvisiace s infúziou, zahŕňajúce príznaky ako sú sčervenanie, pocit tepla, kašeľ, dysgeúzia a dýchavičnosť, ktoré sa vyskytli do niekoľkých minút až niekoľkých hodín po infúzii. U zdravých osôb sa u žien vyskytlo viac nežiaducich reakcií (hlavne reakcií súvisiacich s infúziou), ako u mužov.

V skúšaní u zdravých osôb sa často pozorovali > 2 x ULN zvýšenia hladín D-diméru a protrombínových fragmentov F1+2. Tieto zvýšenia sa udržali niekoľko hodín až niekoľko dní po podaní, nehlásili sa však žiadne trombotické príhody.

Markery trombózy neboli skúmané u pacientov s veľkým krvácaním, pretože krvácanie môže ovplyvniť výsledky vyšetrenia markerov trombózy. Trombózy a tromboembolické príhody sa zaznamenávali často.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 4 je uvedený zoznam nežiaducich reakcií u pacientov s veľkým krvácaním zo štúdie 14-505 zahŕňajúcej 419 pacientov užívajúcich apixabán a rivaroxabán s akútnym veľkým krvácaním liečených andexanetom alfa. Nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa triedy orgánových systémov a frekvencie, použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) alebo neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 4: Zoznam nežiaducich reakcií vyskytujúcich sa u pacientov s veľkým krvácaním

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$
Poruchy nervového systému		Cerebrovaskulárna príhoda Ischemická mŕtvica	Mozgový infarkt Tranzitorný ischemický atak
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Akútny infarkt myokardu Infarkt myokardu	Zástava srdca
Poruchy ciev		Hlboká žilová trombóza	Oklúzia iliakálnej artérie

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Pľúcna embólia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Horúčka	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			Reakcia súvisiaca s infúziou ^a

^a hlásené znaky/príznaky (zimnica, triaška, hypertenzia, kyslíková desaturácia, agitácia a zmätenosť) boli prechodné a mierne až stredne závažné.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Na základe údajov od 419 pacientov z fázy IIIb/IV štúdie 14-505 liečených apixabánom a rivaroxabánom, u ktorých sa vyskytla epizóda akútneho veľkého krvácania, sa u dvoch pacientov (0,5 %) vyskytla reakcia súvisiaca s infúziou, ktorá ani v jednom prípade nebola vyhodnotená ako závažná (1 stredne závažná; 1 mierna).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Neexistujú žiadne klinické skúsenosti s predávkovaním andexanetom alfa. Počas klinických skúšaní sa nepozorovali žiadne toxicity limitujúce dávku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Všetky ostatné liečivá, antidotá. ATC kód: V03AB38

Mechanizmus účinku

Andexanet alfa je rekombinantnou formou ľudského proteínu FXa, ktorý bol modifikovaný tak, aby nemal enzymatickú aktivitu FXa. Serín na aktívnej pozícii sa substituoval za alanín, čím sa zmenila molekula tak, že nie je schopná rozštiepiť a aktivovať protrombín, a odstránila sa doména kyseliny gamakarboxyglutamovej (Gla) na znemožnenie schopnosti proteínu spojiť sa do protrombinázového komplexu, takže sa tým odstránili antikoagulačné účinky.

Andexanet alfa je špecifická látka na zvrátenie účinku inhibítorov FXa. Hlavným mechanizmom účinku je väzba a odstraňovanie inhibítora FXa. Navyše sa pozorovalo, že andexanet alfa sa viaže na inhibítora cesty tkanivového faktora (TFPI) a inhibuje jeho aktivitu. Inhibícia aktivity TFPI môže zvýšiť tvorbu trombínu vyvolanú tkanivovým faktorom, čo má za následok prokoagulačný efekt.

Farmakodynamické účinky

Účinky andexanetu alfa je možné merať farmakodynamickými markermi, vrátane voľnej frakcie dostupného inhibítora Fxa, ako aj prostredníctvom obnovy tvorby trombínu. Navyše sa u andexanetu alfa preukázala inhibičná aktivita voči TFPI.

Komerčné stanovenia aktivity anti-FXa nie sú vhodné na meranie aktivity anti-FXa po podaní andexanetu alfa. V dôsledku reverzibilnej väzby andexanetu alfa na inhibítora FXa vedie vysoké riedenie vzoriek, ktoré sa v súčasnosti používa pri týchto stanoveniach, k oddeleniu inhibítora od andexanetu alfa, a tým k detekcii chybné zvýšenej úrovne aktivity anti-FXa, čo spôsobuje podstatné podhodnotenie reverznej aktivity andexanetu alfa.

V prospektívnej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií s určovaním rozsahu dávok u zdravých osôb sa stanovili dávka a dávkovací režim andexanetu alfa potrebné na zvrátenie aktivity anti-FXa a obnovenie tvorby trombínu pre inhibítory FXa (apixabán alebo rivaroxabán) pomocou upravených stanovení, ktoré nie sú komerčne dostupné.

Maximálne zvrátenie anti-FXa aktivity sa dosiahlo do dvoch minút od ukončenia podávania bolusu. Po podaní andexanetu alfa vo forme bolusu nasledovala kontinuálna infúzia vedúca k trvalému zníženiu anti-FXa aktivity. Anti-FXa aktivita sa vrátila na placebo hodnoty a vyššie približne dve hodiny po ukončení podávania bolusu alebo infúzie, v závislosti od dávkovania.

Keď sa andexanet alfa podával ako bolus, po ktorom nasledovala kontinuálna infúzia, bolo maximálne zníženie hladín nenaviazaných inhibítorov FXa rýchle (do dvoch minút od ukončenia podávania bolusu) a udržalo sa počas priebehu infúzie a potom sa časom postupne zvyšovalo, s dosiahnutím maximálnej hodnoty približne dve hodiny po ukončení podávania infúzie.

Obnovenie tvorby trombínu po podaní bolo závislé od dávky a dávkovacieho režimu a nekorelovalo s anti-FXa aktivitou po približne štyroch hodinách (pozri nižšie „Obnovenie tvorby trombínu“).

Preukázalo sa, že aktivita plazmatického TFPI sa po podaní bolusu andexanetu alfa zdravým osobám úplne inhibuje po dobu od 2 minút až do 14,5 hodiny a vracia sa do východiskovej hodnoty v priebehu 3 dní. Tvorba trombínu vyvolaná tkanivovým faktorom (*tissue-factor*, TF) sa oproti placebo okamžite zvýšila nad východiskovú hodnotu (hodnotu pred podaním antikoagulancia) a zostala zvýšená počas > 20 hodín. Hodnovernosť prokoagulačného účinku inhibície TFPI je podporovaná následným a trvalým stúpaním hladín D-dimérov, TAT a F1+2.

Populačný farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) model a simulácia

FK/FD model a simulácie sú založené na farmakokinetickej interakcii medzi andexanetom alfa a inhibítorom FXa a na vzťahoch medzi biomarkermi, v tomto prípade aktivitou FXa, aktivitou TFPI a ETP. Stále pretrvávajú nejasnosti týkajúce sa rozdielneho účinku antikoagulancií apixabánu alebo rivaroxabánu, trvania reverzného účinku závislého na anti-TFPI účinku a nevyhnutnosti kontinuálnej infúzie. Presnosť simulácií u pacientov s krvácaním je nižšia ako u zdravých dobrovoľníkov z dôvodu vysokej interindividuálnej variability.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť andexanetu alfa sa hodnotili v nasledujúcich: 1) randomizované, placebom kontrované skúšanie fázy II s určovaním rozsahu dávky u zdravých dobrovoľníkov, ktorým sa podávali inhibítory FXa na určenie dávok pre zvrátenie účinku, 2) dve štúdie fázy III, jedna s apixabánom a druhá s rivaroxabánom na potvrdenie účinnosti režimov s vysokou a s nízkou dávkou a 3) globálna, multicentrická, prospektívne definovaná, otvorená štúdia 14-505 fázy IIIb/IV u pacientov s epizódou akútneho veľkého krvácania vyžadujúceho bezodkladné zvrátenie antikoagulačného účinku na FXa.

Zvrátenie antikoagulačného účinku u zdravých osôb vo veku 50 - 75 rokov (štúdie 14-503 a 14-504)

V prospektívnej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií dostávali zdravé osoby s mediánom veku 56,5 rokov užívajúce 5 mg apixabánu dvakrát denne andexanet alfa (n = 24) podávaný ako 400 mg i.v. bolus, po ktorom okamžite nasledovala i.v. infúzia s rýchlosťou 4 mg za minútu po dobu 120 minút (480 mg) alebo placebo (n = 8).

V podobnej štúdií dostávali osoby s mediánom veku 57 rokov užívajúce 20 mg rivaroxabánu denne andexanet alfa (n = 26) podávaný ako 800 mg i.v. bolus, po ktorom okamžite nasledovala i.v. infúzia s rýchlosťou 8 mg za minútu po dobu 120 minút (960 mg) alebo placebo (n = 13).

Zníženie anti-FXa aktivity

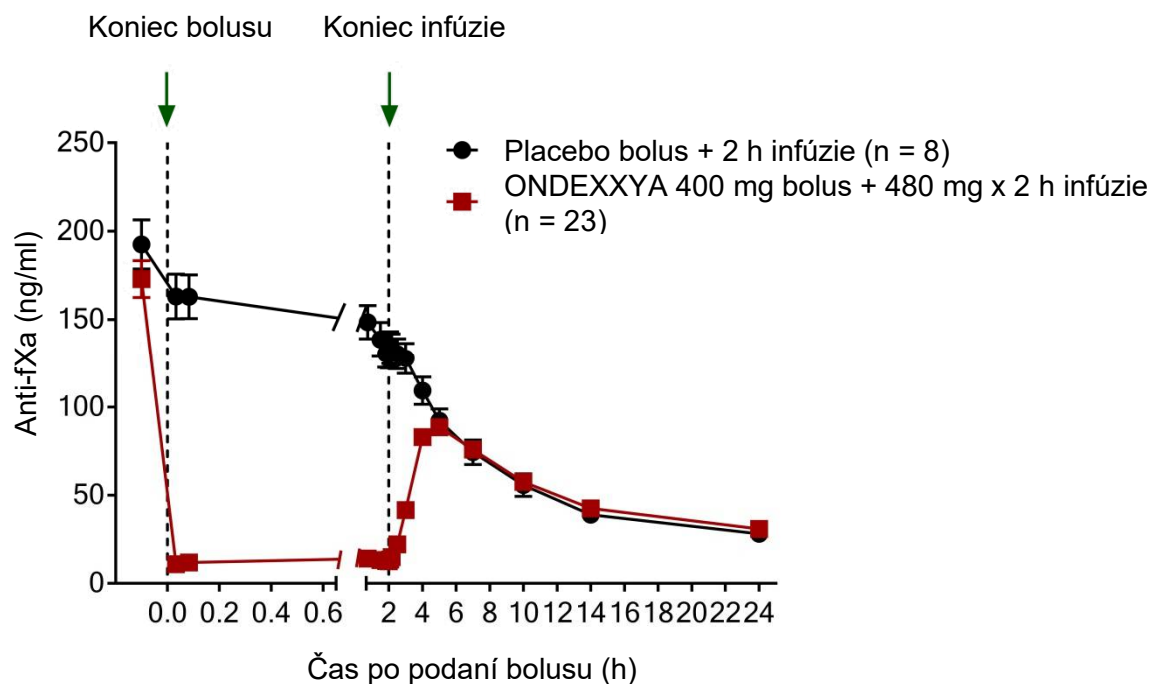
Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie 14-503 (apixabán) aj štúdie 14-504 (rivaroxabán) bola percentuálna zmena anti-FXa aktivity od počiatočného stavu do najnižšej hodnoty (nadir) po infúzií.

U osôb, ktoré dostávali apixabán v štúdiu 14-503, bola percentuálna zmena [\pm štandardná odchýlka (SD)] anti-FXa aktivity -92,34 % (\pm 2,809 %) pre skupinu s andexanetom alfa a -32,70 % (\pm 5,578 %) pre skupinu s placebom ($p < 0,0001$), pričom táto zmena odzrkadľovala prirodzený klírens antikoagulancia.

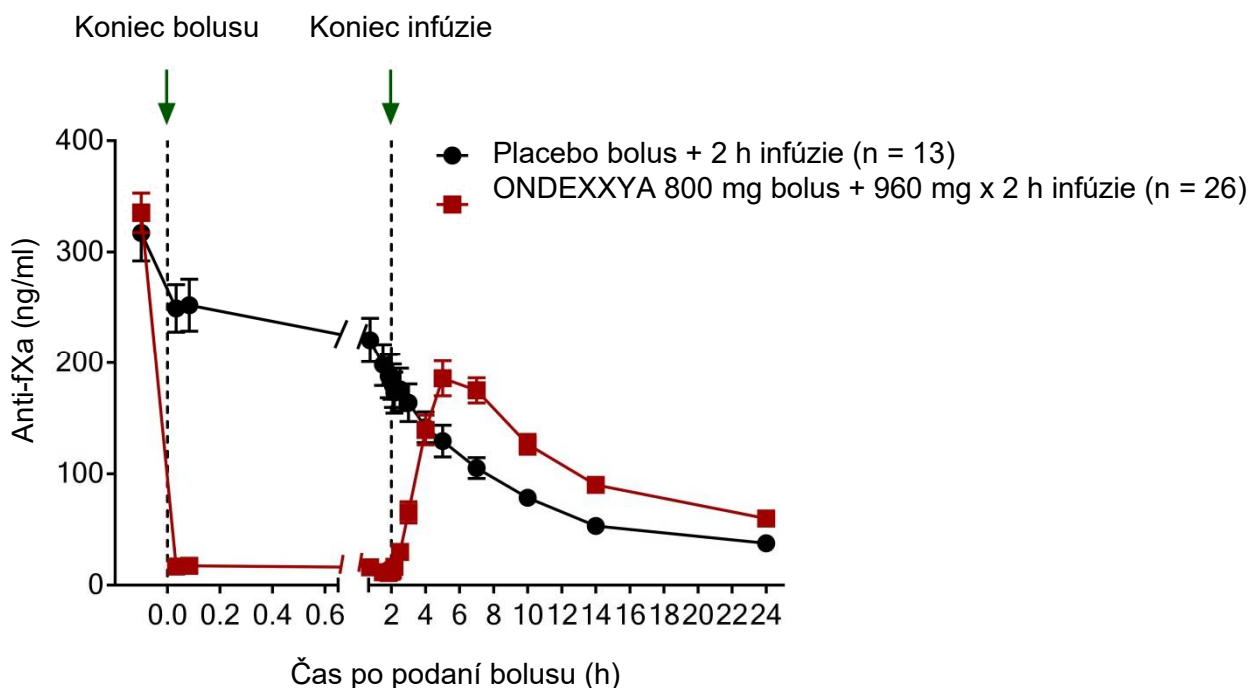
U osôb, ktoré dostávali rivaroxabán v štúdiu 14-504, bola percentuálna zmena (\pm SD) anti-FXa aktivity -96,72 % (\pm 1,838 %) pre skupinu s andexanetom alfa a -44,75 % (\pm 11,749 %) pre skupinu s placebom ($p < 0,0001$), pričom táto zmena odzrkadľovala prirodzený klírens antikoagulancia.

Časové priebehy anti-FXa aktivity pred a po podaní andexanetu alfa sú ukázané na obrázku 1. Zníženie anti-FXa aktivity koreluje s obnovením tvorby trombínu. Hraničné hodnoty anti-FXa aktivity pre normalizáciu tvorby trombínu (definované priemernou hodnotou ETP a štandardnými odchýlkami) sa stanovili na 44,2 ng/ml (v rámci štandardnej odchýlky normálnej hodnoty ETP) na základe súhrnných údajov zo štúdií 14-503 a 14-504, ako je označené na obrázku.

Obrázok 1: Zmena anti-FXa aktivity (ng/ml) u zdravých osôb, u ktorých bol antikoagulačný účinok vyvolaný apixabánom (A) a rivaroxabánom (B)



(A)



(B)

Obnovenie tvorby trombínu

V štúdií 14-503 aj v štúdií 14-504 viedlo podanie andexanetu alfa aj ku štatisticky významnému zvýšeniu tvorby trombínu u zdravých osôb, u ktorých bol antikoagulačný účinok vyvolaný apixabánom alebo rivaroxabánom, oproti placebo ($p < 0,0001$). U osôb užívajúcich apixabán sa obnovenie tvorby trombínu na hodnoty v rámci normálneho rozsahu (definované ako jedna štandardná

odchýlka od počiatočných hladín) do dvoch minút a udržanie po dobu 20 hodín dosiahlo podaním bolusu samotného a bolusu s infúziou nízkej dávky andexanetu alfa. U osôb užívajúcich rivaroxabán viedla vysoká dávka andexanetu alfa (bolus s infúziou) k zvýšenej tvorbe trombínu nad dve štandardné odchýlky. V týchto štúdiách sa nevykonalo klinické hodnotenie osôb užívajúcich apixabán s vysokou dávkou andexanetu alfa ani osôb užívajúcich rivaroxabán s nízkou dávkou andexanetu alfa.

Zmena od počiatočnej hodnoty koncentrácií voľného inhibítora FXa oproti najnižšej hodnote (nadir)

Priemerné koncentrácie nenaviazaného apixabánu a rivaroxabánu boli < 3,5 ng/ml a 4 ng/ml, v uvedenom poradí, po podaní bolusu andexanetu alfa, a udržali sa po dobu podávania kontinuálnej infúzie. Tieto hladiny neviazaného inhibítora FXa majú len nízky alebo žiadny antikoagulačný účinok.

Zvrátenie antikoagulačného účinku inhibítorov FXa u pacientov s akútnym veľkým krvácaním (štúdia 14-505)

V štúdiu 14-505 (ANNEXA-4), medzinárodnej, prospektívnej, otvorenej štúdiu fázy IIIb/IV s jednou liečebnou skupinou sa Ondexxa podávala 477 pacientom užívajúcim inhibítory FXa, z ktorých u 419 užívajúcich apixabán a rivaroxabán došlo k akútnemu veľkému krvácaniu. Dva koprímárne koncové ukazovatele boli: a) percentuálna zmena anti-FXa aktivity od počiatočného stavu po najnižšiu hodnotu (nadir) dosiahnutú medzi 5 minútami po ukončení bolusu a ukončením podávania infúzie a b) miera dobrej alebo veľmi dobrej (v porovnaní so slabou alebo žiadnou) hemostatickej účinnosti do 12 hodín po infúzii, hodnotená nezávislou komisiou posudzujúcou koncové ukazovatele (*Independent Endpoint Adjudication Committee*).

Približne polovica pacientov boli muži a priemerný vek bol 77,9 rokov. Väčšina pacientov predtým dostávalo buď apixabán (245/477; 51,4 %) alebo rivaroxabán (174/477; 36,5 %) alebo edoxabán (36/477; 7,5 %) alebo enoxaparín (22/477; 4,6 %) a vyskytlo sa u nich buď ICH (329/477; 69 %) alebo gastrointestinálne (GI) krvácanie (109/477; 22,9 %).

381/477 (79,9 %) dostávalo režim s nízkou dávkou andexanetu, zatiaľ čo 96/477 pacientov (20,1 %) dostávalo režim s vysokou dávkou, v súlade s časťou 4.2.

Zo 477 zaradených pacientov bolo 347 (73 %) vhodných na hodnotenie účinnosti, pretože boli kvôli potvrdenému veľkému krvácaniu liečení andexanetom a mali počiatočnú hodnotu aktivity anti-FXa nad 75 ng/ml. Pre týchto pacientov bol počiatočný medián anti-FXa aktivity 147 ng/ml u pacientov užívajúcich apixabán a 214 ng/ml u pacientov užívajúcich rivaroxabán. Čo sa týka aktivity anti-Fxa, medián (95 % IS) poklesu od počiatočnej hodnoty na najnižšiu hodnotu (nadir) anti-FXa aktivity bol pre apixabán -93,3 % (-94,2 %; -92,5 %) a pre rivaroxabán bol -94,1 % (-95,1 %; -93,0).

Hemostatická účinnosť bola dobrá alebo veľmi dobrá u 79 % zo 169 pacientov užívajúcich apixabán a u 80 % zo 127 pacientov užívajúcich rivaroxabán.

Anti-TFPI účinok

U pacientov s veľkým krvácaním bol zaznamenaný okamžitý a pretrvávajúci (počas približne 3 dní po podaní infúzie) prokoagulačný anti-TFPI účinok – čo je v súlade s príslušnými výsledkami zo štúdií u zdravých dobrovoľníkov (14-503, 14-504, 16-508, 19-514).

V analýze štúdie 14-505 sa preukázalo, že zmena anti-FXa aktivity (náhrada) nebola prediktívna pre dosiahnutie hemostatickej účinnosti.

Úmrtia

V populácii na stanovenie bezpečnosti (N = 419), 75 pacientov (18 %) zomrelo. Zo 75 účastníkov, ktorí zomreli, sa u 55 (73 %) vyskytlo krvácanie do mozgu, u 14 (19 %) krvácanie do gastrointestinálneho traktu a u 6 (8 %) účastníkov iné typy krvácania. Miery úmrtnosti boli 19,0 % (55/289) u pacientov s ICH, 14,7 % (14/95) pri GI krvácaní a 17,1 % (6/35) pri iných typoch krvácania. Miery úmrtnosti boli 23,0 % (64/278) u pacientov vo veku > 75 rokov a 7,8 % (11/141) u pacientov vo veku ≤ 75 rokov. Podľa regiónu boli miery úmrtia 24,9 % (53/213) u pacientov zaradených do štúdie v Európskej únii a 11,3 % (22/194) u pacientov zaradených do štúdie v severnej

Amerike. Vyššia miera úmrtnosti v Európe sa vyskytuje len u starších pacientov alebo pacientov so srdcovým zlyhaním. V porovnaní s pacientami zaradenými v severnej Amerike boli pacienti v EÚ výrazne starší (81,0 rokov oproti 79 rokom), mali častejšie zaznamenanú udalosť ICH (75,1 % oproti 60,3 %) a viacej ICH bolo intraparenchymálnych (69,3 % oproti 42,7 %). Kardiovaskulárne príčiny úmrtia (n = 36) zahŕňali: hemoragickú mŕtvicu (n = 6), ischemickú mŕtvicu (n = 10), náhle srdcové úmrtie (vrátane príhod bez svedkov) (n = 6), kardiomechanické zlyhanie/zlyhanie pumpy (n = 4), infarkt myokardu (n = 2), krvácanie iné ako hemoragická mŕtvica (n = 2) a iné kardiovaskulárne príčiny (n = 6). Iné ako kardiovaskulárne úmrtia (n = 39) zahŕňali: infekciu/sepsu (n = 11), zlyhanie dýchania (n = 6), úraz/traumu (n = 2), nádorové ochorenie (n = 2) a ďalšie/iné ako kardiovaskulárne príčiny (n = 18).

Priemerný čas do úmrtia bol 15 dní po liečbe. K všetkým úmrtiam došlo pred 44. dňom.

Tromboembolické príhody

V štúdií 14-505 sa u 45/419 (11 %) pacientov vyskytla jedna alebo viacero nasledujúcich tromboembolických príhod: cerebrovaskulárna príhoda (CVA) (19/45; 42 %), hlboká žilová trombóza (11/45; 24 %), infarkt myokardu (IM) zahŕňajúci akútny infarkt myokardu a ischémiu myokardu (9/45; 20 %), pľúcna embólia (PE) (5/45; 11 %) a prechodný ischemický atak (TIA) (1/45; 2 %). Medián času do výskytu prvej tromboembolickej príhody bol 10 dní. U celkovo 38 % pacientov s tromboembolickými príhodami (17/45) sa tromboembolické príhody vyskytli počas prvých troch dní. Zo 419 účastníkov, ktorí dostávali andexanet alfa, 266 dostalo minimálnej jednu dávku antikoagulačnej liečby v priebehu 30 dní, ako profylaktické opatrenie. Z týchto 266 malo 14 účastníkov (5 %) trombotickú príhodu po obnovení antikoagulačnej liečby, pričom zo 153 účastníkov, ktorým nebola antikoagulačná liečba podaná ako profylaktické opatrenie, sa trombotická udalosť vyskytla u 31 (20,3 %) (pozri časť 4.4).

Protrombotické laboratórne markery

U 223 zdravých dobrovoľníkov, ktorí dostávali inhibítory FXa a boli liečení andexanetom alfa, sa po podaní andexanetu alfa pozorovali zvýšenia koagulačných markerov F1+2, TAT a D-dimérov závislé od dávky; u týchto zdravých dobrovoľníkov sa neobjavili žiadne tromboembolické príhody. F1+2, TAT a D-diméry sa nemerali u pacientov zahrnutých do štúdie 14-505; ich význam u krvácajúcich pacientov nie je známy.

Imunogenita

345 zdravých osôb, ktorým sa podával andexanet alfa, sa testovalo na prítomnosť protilátok krížovo účinkujúcich s andexanetom alfa a protilátok proti faktoru X a FXa. U približne 10 % (35/345) sa zistili neneutralizujúce protilátky proti andexanetu alfa, ktoré vznikli počas liečby. Tieto protilátky mali vo všeobecnosti nízky titer a nepozorovali sa žiadne klinické následky. Nezistili sa žiadne neutralizujúce protilátky ani protilátky proti faktoru X alebo FXa. Výskyt pozitívnych neneutralizujúcich protilátok proti andexanetu alfa po liečbe u pacientov v štúdií 14-505 (8 % alebo 22/276 pacientov) bol podobný ako u zdravých osôb.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s andexanetom alfa v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu a prevenciu krvácania spojeného s inhibítormi FXa (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Podmienečné schválenie

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U zdravých subjektov štúdie s andexanetom alfa v prítomnosti priamych inhibítorov FXa preukázali farmakokinetické vlastnosti závislé od dávky v rámci cieľeného terapeutického rozsahu dávok pre obe hodnoty C_{max} aj plochu pod krivkou (AUC). Farmakokinetika andexanetu alfa sa neskúmala u pacientov s krvácaním z dôvodu uskutočniteľnosti.

Tabuľka 5. Farmakokinetické parametre bolusovej injekcie andexanetu v dávke 400 mg a 800 mg

Farmakokinetický parameter	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]
Klírens (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]

Zdroj: Štúdia 19-514

Uvedené údaje sú geometrické priemery [min, max]

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Staršie osoby

V štúdií porovnávajúcej farmakokinetické vlastnosti andexanetu alfa u starších (65 - 69 rokov) a mladších (26 - 42 rokov) zdravých osôb, ktorí dostávali apixabán, neboli farmakokinetické vlastnosti andexanetu alfa u starších osôb v porovnaní s mladšími osobami štatisticky rozdielne.

Porucha funkcie obličiek

Nevykonal sa žiadne skúšania na preskúmanie farmakokinetických vlastností andexanetu alfa u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Na základe dostupných farmakokinetických údajov má andexanet alfa malý alebo žiadny renálny klírens a preto sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek nevyžaduje žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie pečene

Nevykonal sa žiadne skúšania na preskúmanie farmakokinetických vlastností andexanetu alfa u pacientov s poruchou funkcie pečene. Eliminácia terapeutických proteínov žľučou a/alebo stolicou nie je známou cestou eliminácie proteínov. Preto sa úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie pečene nepovažuje sa potrebnú.

Pohlavie

Na základe populačnej farmakokinetickéj analýzy nemá pohlavie žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetické vlastnosti andexanetu alfa.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické vlastnosti andexanetu alfa sa neskúmali u pediatrických pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti a toxicity po opakovanom podávaní na potkanoch a opiciach trvajúcich až dva týždne neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Nevykonalí sa štúdie na vyhodnotenie mutagénneho a karcinogénneho potenciálu andexanetu alfa. Na základe mechanizmu účinku a charakteristík proteínov sa neočakávajú žiadne karcinogénne ani genotoxické účinky.

S andexanetom alfa sa nevykonali žiadne reprodukčné a vývojové štúdie na zvieratách.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

Tris, báza
Tris, hydrochlorid
L-arginínium-chlorid
sacharóza
manitol
polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Injekčná liekovka (neotvorená)

4 roky, uchovávaná pri teplote 2 °C až 8 °C.

Rekonštituovaný liek

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná počas 16 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C v primárnom balení injekčnej liekovky. Ak je to potrebné, rekonštituovaný roztok sa môže po prenesení do i.v. vaku uchovávať ďalších osem hodín pri izbovej teplote. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek po rekonštitúcii použiť okamžite. Ak sa liek nepoužije okamžite, časy skladovania a podmienky pred použitím sú v zodpovednosti používateľa.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke pri teplote (2 °C - 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok v 20 ml injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (butylová guma).

Veľkosť balenia tvoria štyri alebo päť injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Rekonštitúcia

Pred začatím rekonštitúcie sú potrebné nasledujúce pomôcky:

- Vypočítané množstvo injekčných liekoviek (pozri časť 4.2).

- Rovnaký počet 20 ml (alebo väčších) striekačiek na rozpúšťadlo s ihlou veľkosti 20 (alebo väčšou).
- Alkoholové tampóny.
- Veľké (50 ml alebo väčšie) sterilné striekačky. Pri podávaní pomocou striekačkovej pumpy sa má na dosiahnutie konečného objemu rekonštituovaného lieku použiť niekoľko striekačiek.
- Intravenózne vaky z polyolefinového (PO) alebo polyvinylchloridového (PVC) materiálu (150 ml alebo väčšie) na konečný objem rekonštituovaného lieku (pri podávaní pomocou i.v. vaku).
- Voda na injekcie.
- 0,2 alebo 0,22 mikrónový *in-line* filter z polyétersulfónu (PES) alebo zodpovedajúci filter s nízkou väzbou proteínov.

Andexanet alfa sa pred rekonštitúciou alebo podaním pacientov nemusí zohriať na izbovú teplotu. Pri rekonštitúcii sa má používať sterilný postup.

Každá injekčná liekovka sa má rekonštituovať podľa nasledujúcich pokynov:

1. Z injekčnej liekovky odstráňte odklápacie viečko.
2. Utrite gumovú zátku každej injekčnej liekovky alkoholovým tampónom.
3. Použitím 20 ml (alebo väčšej) striekačky a ihly veľkosti 20 (alebo väčšej) odoberte 20 ml vody na injekcie.
4. Zasuňte ihlu striekačky cez stred gumovej zátky.
5. Stlačte piest nadol a pomaly vstreknite 20 ml vody na injekcie do injekčnej liekovky, pričom prúd nasmerujte na stranu steny injekčnej liekovky, aby sa minimalizovala tvorba peny.
6. Jemne krúžte každou injekčnou liekovkou, až kým sa prášok úplne nerozpustí. Injekčnými liekovkami NETRASTE, pretože to môže spôsobiť spenenie. Čas rozpustenia je pre každú injekčnú liekovku približne tri až päť minút.
7. Rekonštituovaný roztok sa má pred podaním skontrolovať, či neobsahuje pevné častice a/alebo nie je sfarbený. Nepoužívajte ho, ak sú prítomné nepriehľadné častice alebo sfarbenie.
8. Na najúčinnějšíu rekonštitúciu potrebnej dávky a minimalizovanie chýb vstreknite do každej potrebnej injekčnej liekovky 20 ml vody na injekcie predtým, ako budete pokračovať ďalším krokom.
9. Pri uchovávaní pri izbovej teplote použite do ôsmich hodín po rekonštitúcii.

Podávanie pomocou striekačkovej pumpy

1. Keď sú všetky potrebné injekčné liekovky rekonštituované, rekonštituovaný roztok sa z každej injekčnej liekovky vytiahne použitím striekačky s veľkým objemom (50 ml alebo väčšej) s ihlou veľkosti 20 (alebo väčšej).
2. Bolus a infúzia sa pripravujú v oddelených striekačkách s veľkým objemom.
3. Kvôli dodatočnému objemu sa musia bolus a infúzia vysokej dávky ďalej rozdeliť do dodatočných striekačiek (dve striekačky pre bolus a infúziu).
4. Aby sa zabránilo neúmyselnému prenosu vzduchu, dbajte na to, aby ste držali ihlu striekačky smerom nahor a striekačku medzi viacerými odbermi z injekčných liekoviek nepoložili.
5. Pripojte pomocné zariadenie (t.j. predlžovaciu hadičku, 0,2 alebo 0,22 mikrónový *in-line* filter z polyétersulfónu (PES) alebo zodpovedajúci filter s nízkou väzbou proteínov, striekačkovú pumpu) na prípravu podania.
6. Podajte rekonštituovaný roztok primeranou rýchlosťou.
7. Zlikvidujte všetky striekačky, ihly a injekčné liekovky, vrátane všetkých nepoužitých častí rekonštituovaného roztoku.

Podávanie pomocou intravenózných vakov

1. Keď sú všetky potrebné injekčné liekovky rekonštituované, odoberte rekonštituovaný roztok z každej injekčnej liekovky použitím striekačky s veľkým objemom (50 ml alebo väčšej) s ihlou veľkosti 20 (alebo väčšou).
2. Preneste rekonštituovaný roztok zo striekačky do vhodného intravenózneho vaku.

3. Podľa potreby zopakujte kroky 1 a 2, aby ste preniesli celý objem bolusu a infúzie do PO alebo PVC i.v. vakov.
4. Odporúča sa, aby sa bolus a infúzia rozdelili do dvoch oddelených vakov na zabezpečenie správnej rýchlosti podávania. Aj keď je povolené použiť len jeden PO alebo PVC vak pre bolus a infúziu, musí sa pri výmene z bolusu na infúziu zabezpečiť správna rýchlosť infúzie.
5. Pripojte pomocné zariadenie (t.j. predlžovaciu hadičku, 0,2 alebo 0,22 mikrónový *in-line* filter z polyétersulfónu (PES) alebo zodpovedajúci filter s nízkou väzbou proteínov, i.v. pumpu) na prípravu podania.
6. Podajte rekonštituovaný roztok primeranou rýchlosťou.

Likvidácia

Všetky použité striekačky, ihly a injekčné liekovky, vrátane všetkých častí nepoužitého rekonštituovaného roztoku, sa majú zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1345/001 4 injekčné liekovky
EU/1/18/1345/002 5 injekčných liekoviek

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. apríl 2019
Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. apríl 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCI S PODMIENKOU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v článku 9 nariadenia (ES) č. 507/2006 a v súlade s týmito požiadavkami má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť PSUR každých 6 mesiacov.

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
<p>Na dokázanie korelácie biomarkera (antiFXa aktivita) s hemostatickou účinnosťou a objasnenie rizika vzniku trombóz a tromboembolických príhod má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť výsledky globálneho, randomizovaného, kontrolovaného klinického skúšania na preskúmanie používania andexanetu v porovnaní so štandardnou liečbou u pacientov s intrakraniálnym krvácaním (ICH) užívajúcich apixabán, rivaroxabán alebo edoxabán (štúdia 18-513).</p> <p>Z predchádzajúcej štúdie SOB 001 zostáva: výsledky štúdie 14-505 (ANNEXA-4) nedokazujú koreláciu biomarkera (% zmena hodnoty anti-FXa od počiatkovej hodnoty) s hemostatickou účinnosťou a rizikom trombóz a tromboembolických príhod.</p> <p>Tento problém priamo súvisí s dávkovaním – pretože dávkovanie je založené len na hodnote biomarkera. Režim s vysokou dávkou v porovnaní s režimom s nízkou dávkou a odporúčanie týkajúce sa opätovného nasadenia antikoagulačnej liečby po zvrátení jej účinku vyžaduje overenie.</p> <p>Výsledky štúdie 18-513 (ANNEXA-I) spolu s výsledkami z ukončených metód modelovania a simulácie majú definitívne vysvetliť nevyriešené problémy a zdôvodniť dávkovanie.</p>	Predloženie konečnej správy z klinickej štúdie do 31. júla 2024

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Ondexxya 200 mg prášok na infúzny roztok
andexanet alfa

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 200 mg andexanetu alfa.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: Tris, báza, Tris, hydrochlorid, L- arginínium-chlorid, sacharóza, manitol, polysorbát 80

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny roztok
4 x 1 injekčná liekovka obsahujúca 200 mg
5 x 1 injekčná liekovka obsahujúca 200 mg

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke. Neuchovávajúte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/18/1345/001 4 injekčné liekovky
EU/1/18/1345/002 5 injekčných liekoviek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Ondexxya 200 mg prášok na infúzny roztok
andexanet alfa
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

200 mg

6. INÉ

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Len na jednorazové použitie.
AstraZeneca AB

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Ondexxya 200 mg prášok na infúzny roztok andexanet alfa

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie. Tento liek sa používa hlavne v núdzových situáciách, v ktorých lekár rozhodol, že ho potrebujete.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Ondexxya a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Ondexxyu
3. Ako sa Ondexxya používa
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako sa Ondexxya uchováva
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ondexxya a na čo sa používa

Ondexxya obsahuje liečivoandexanet alfa. Toto liečivo zvráti účinky určitých antikoagulačných liekov nazývaných inhibítory faktora Xa (apixabán alebo rivaroxabán). Inhibítory faktora Xa sa podávajú na prevenciu vzniku krvných zrazenín vo vašich cievach. Váš lekár môže rozhodnúť, že vám podá Ondexxyu na rýchle zvrátenie účinkov antikoagulačného lieku v prípade situácie život ohrozujúceho alebo nekontrolovaného krvácania.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Ondexxyu

Nepoužívajte Ondexxyu:

- ak ste alergický naandexanet alfa alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak ste alergický na škrečie proteíny,
- ak dostávate heparín.

Upozornenia a opatrenia

Zvrátenie účinku inhibítora faktora Xa Ondexxyou môže zvýšiť riziko vzniku krvných zrazenín. Po liečbe Ondexxyou váš lekár rozhodne, kedy opätovne začať antikoagulačnú liečbu.

Nezávislý prokoagulačný účinok (účinok podporujúci zrážanie krvi)andexanetu alfa môže predstavovať ďalšie riziko rozvoja trombózy.

Ak pri podávaní infúzie Ondexxye trpíte vedľajšími účinkami, váš lekár sa môže rozhodnúť, že vašu liečbu spomalí alebo preruší. Váš lekár vám môže podať antihistaminikum na úľavu od akýchkoľvek vedľajších účinkov (pozri časť 4).

Ak je naplánovaný chirurgický zákrok, ktorý vyžaduje heparín proti zrážaniu krvi, treba sa vyhnúť používaniu Ondexxye.

Deti a dospievajúci

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o používaní Ondexxye u detí a dospievajúcich.

Iné lieky a Ondexxya

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tento liek bol navrhnutý len na to, aby zvrátil účinky inhibítorov faktora Xa. Nie je pravdepodobné, že bude mať Ondexxya vplyv na účinok ďalších liekov alebo že iné lieky ovplyvnia účinok Ondexxye.

Ak môže byť potrebný heparín, treba sa vyhnúť liečbe Ondexxyou. Ondexxya vedie k chýbajúcej reakcii na heparín.

Tehotenstvo a dojčenie

Oznámte svojmu lekárovi, ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že by ste mohla byť tehotná alebo ak plánujete otehotnieť.

Používanie Ondexxye sa neodporúča počas tehotenstva alebo v prípade, ak môžete otehotnieť a nepoužívate antikoncepciu.

Počas používania tohto lieku nedojčíte svoje dieťa. Nie je známe, či sa andexanet alfa vylučuje do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobný žiaden vplyv tohto lieku na vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

3. Ako sa Ondexxya používa

Tento liek je určený len na použitie v nemocnici.

Váš lekár alebo zdravotná sestra vám podajú tento liek injekciou alebo infúziou do žily.

Váš lekár alebo zdravotná sestra vypočítajú dávku tohto lieku, ktorú potrebujete. Tá sa zakladá na špecifickom antikoagulačnom lieku, ktorý užívate, ako aj na dávke a čase od vašej poslednej dávky antikoagulačného lieku.

Potom, ako dostanete Ondexxyu, váš lekár rozhodne o tom, kedy sa má opätovne začať vaša antikoagulačná liečba.

Podrobné pokyny pre vášho lekára alebo zdravotnú sestru o tom, ako podať Ondexxyu, sú uvedené na konci tejto písomnej informácie (pozri „Pokyny na použitie“).

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Zoznam vedľajších účinkov pozorovaných u osôb s krvácaním

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

- cievna mozgová príhoda,
- srdcový infarkt,
- krvná zrazenina v nohe, ruke, pľúcach alebo mozgu,
- horúčka.

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb)

- malá cievna mozgová príhoda,
- zástava srdca,
- znaky/príznaky reakcií súvisiacich s infúziou ako je zimnica, vysoký krvný tlak, dýchavičnosť, zmätenosť alebo nepokoj.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako sa Ondexxya uchováva

Tento liek sa bude uchovávať v nemocnici a tieto pokyny sú určené len pre zamestnancov nemocnice.

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na injekčnej liekovke a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Po rekonštitúcii je Ondexxya určená na okamžité použitie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ondexxya obsahuje

- Liečivo je andexanet alfa.
- Ďalšie zložky sú Tris, báza, Tris, hydrochlorid, L-arginínium-chlorid, sacharóza, manitol a polysorbát 80.

Ako vyzerá Ondexxya a obsah balenia

Ondexxya sa dodáva v sklenných injekčných liekovkách ako biely až takmer biely prášok na infúzny roztok, ktorý sa pred použitím rekonštituuje (rozpuští). Rekonštituovaný roztok je číry, bezfarebný alebo slabozltý roztok.

Jedno balenie obsahuje štyri alebo päť injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

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**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

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

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov.

Pre andexanet sa nepreukázala účinnosť a nie je indikovaný na liečbu krvácania súvisiaceho s inými inhibítormi FXa ako sú rivaroxabán alebo apixabán. Tiež nezvráti účinky iných ako FXa inhibítorov.

Dávkovanie a spôsob podávania

Andexanet alfa sa podáva intravenóznym (i.v.) bolusom s cieľovou rýchlosťou približne 30 mg/min počas 15 (nízka dávka) alebo 30 minút (vysoká dávka), s okamžitým následným podaním kontinuálnej infúzie 4 mg (nízka dávka) alebo 8 mg (vysoká dávka) za minútu po dobu 120 minút (pozri tabuľku 1).

Tabuľka 1: Dávkovacie režimy

	Začiatkový intravenózný bolus	Kontinuálna intravenózna infúzia	Celkový počet potrebných 200 g injekčných liekoviek
Nízka dávka	400 mg pri cieľovej rýchlosti 30 mg/min	4 mg/min po dobu 120 minút (480 mg)	5
Vysoká dávka	800 mg pri cieľovej rýchlosti 30 mg/min	8 mg/min po dobu 120 minút (960 mg)	9

Odporúčania pre dávkovanie sa definovali z účinkov andexanetu alfa u zdravých dobrovoľníkov, ktorým sa podával priamy inhibítor FXa a zo schopnosti zvrátenia stupňov anti-FXa aktivity. Dávkovanie sa použilo v štúdiu u pacientov s akútnym veľkým krvácaním.

Zvrátenie účinku apixabánu

Odporúčaný dávkovací režim andexanetu alfa závisí od dávky apixabánu, ktorú pacient užíva v čase zvrátenia antikoagulačného účinku, ako aj času, kedy pacient užil poslednú dávku apixabánu (pozri tabuľku 2). Ak nie je známa sila poslednej dávky antikoagulancia alebo interval medzi poslednou dávkou a epizódou krvácania, odporúčanie pre dávkovanie nie je k dispozícii. Klinické rozhodnutie o začatí liečby má byť podporené stanovením hladiny anti-FXa na začiatku liečby (ak je výsledok stanovenia dostupný v prijateľnom čase).

Tabuľka 2: Súhrn dávkovania pre zvrátenie účinku apixabánu

Inhibitor FXa	Posledná dávka inhibítora FXa	Čas poslednej dávky inhibítora FXa pred začiatkom podávania andexanetu alfa	
		< 8 hodín	≥ 8 hodín
Apixabán	≤ 5 mg	nízka dávka	nízka dávka
	> 5 mg	vysoká dávka	

Zvrátenie účinku rivaroxabánu

Odporúčaný dávkovací režim andexanetu alfa závisí od dávky rivaroxabánu, ktorú pacient užíva v čase zvrátenia antikoagulačného účinku, ako aj času, kedy pacient užil poslednú dávku rivaroxabánu (pozri tabuľku 3). Ak nie je známa sila poslednej dávky antikoagulancia alebo interval medzi poslednou dávkou a epizódou krvácania, odporúčanie pre dávkovanie nie je k dispozícii. Klinické rozhodnutie o začatí liečby má byť podporené stanovením hladiny anti-FXa na začiatku liečby (ak je výsledok stanovenia dostupný v prijateľnom čase).

Tabuľka 3: Súhrn dávkovania pre zvrátenie účinku rivaroxabánu

Inhibitor FXa	Posledná dávka inhibítora FXa	Čas poslednej dávky inhibítora FXa pred začiatkom podávania andexanetu alfa	
		< 8 hodín	≥ 8 hodín
Rivaroxabán	≤ 10 mg	nízka dávka	nízka dávka
	> 10 mg	vysoká dávka	

Pacienti liečení inhibítormi FXa majú základné ochorenia, ktoré ich predisponujú k tromboembolickým príhodám. Zvrátenie liečby inhibítormi FXa vystavuje pacientov trombotickému riziku ich základného ochorenia. Na zníženie rizika sa má zväžiť obnovenie antikoagulačnej liečby tak skoro, ako je to medicínsky vhodné.

Pokyny na použitie

Andexanet alfa sa rekonštituuje a 10 mg/ml roztoku sa potom prenesie bez ďalšieho zriedenia do sterilných veľkoobjemových striekačiek v prípade, že na podávanie sa používa striekačková pumpa, alebo do vhodných prázdnych i.v. vakov z polyolefínového (PO) alebo polyvinylchloridového (PVC) materiálu. Pred podaním i.v. infúziou sa má použiť 0,2 alebo 0,22 mikrónový *in-line* filter z polyétersulfónu (PES) alebo zodpovedajúci filter s nízkou väzbou proteínov.

Pre rekonštituovaný roztok sa preukázala chemická a fyzikálna stabilita počas používania najmenej osem hodín pri teplote 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek po otvorení použiť okamžite. Ak sa liek nepoužije okamžite, časy skladovania a podmienky pred použitím sú v zodpovednosti používateľa.

Rekonštitúcia

Pred začatím rekonštitúcie budete potrebovať nasledujúce pomôcky:

- Vypočítané množstvo injekčných liekoviek ako je uvedené v tabuľke 1.
- Rovnaký počet 20 ml alebo väčších striekačiek na rozpúšťadlo s ihlou veľkosti 20 (alebo väčšou).
- Alkoholové tampóny.
- Veľké (50 ml alebo väčšie) sterilné striekačky. Pri podaní pomocou striekačkovej pumpy sa má na dosiahnutie konečného objemu rekonštituovaného lieku použiť niekoľko striekačiek.
- Intravenózne vaky z polyolefinového (PO) alebo polyvinylchloridového (PVC) materiálu (150 ml alebo väčšie) na konečný objem rekonštituovaného lieku (pri podávaní pomocou i.v. vakov).
- Voda na injekcie.
- 0,2 alebo 0,22 mikrónový *in-line* filter z polyétersulfónu (PES) alebo zodpovedajúci filter s nízkou väzbou proteínov.

Andexanet alfa sa pred rekonštitúciou alebo podaním pacientov nemusí zohriať na izbovú teplotu. Pri rekonštitúcii používajte sterilný postup.

Rekonštituujte každú injekčnú liekovku podľa nasledujúcich pokynov:

1. Z injekčnej liekovky odstráňte odklápacie viečko.
2. Utrite gumovú zátku každej injekčnej liekovky alkoholovým tampónom.
3. Použitím 20 ml alebo väčšej striekačky a ihly veľkosti 20 (alebo väčšej) odoberte 20 ml vody na injekcie.
4. Zasuňte ihlu striekačky cez stred gumovej zátky.
5. Stlačte piest nadol a pomaly vstreknite 20 ml vody na injekcie do injekčnej liekovky, pričom prúd nasmerujte na stranu steny injekčnej liekovky, aby sa minimalizovala tvorba peny.
6. Jemne krúžte každou injekčnou liekovkou, až kým sa prášok úplne nerozpustí. Injekčnými liekovkami NETRASTE, pretože to môže spôsobiť spenenie. Čas rozpustenia je pre každú injekčnú liekovku približne tri až päť minút.
7. Rekonštituovaný roztok sa má pred podaním skontrolovať, či neobsahuje pevné častice a/alebo nie je sfarbený. Nepoužívajte ho, ak sú prítomné nepriehľadné častice alebo sfarbenie.
8. Na najúčinnjšiu rekonštitúciu potrebnej dávky a minimalizovanie chýb vstreknite do každej potrebnej injekčnej liekovky 20 ml vody na injekcie predtým, ako budete pokračovať ďalším krokom.
9. Pri uchovávaní pri izbovej teplote použite andexanet alfa do ôsmich hodín po rekonštitúcii.

Podávanie pomocou striekačkovej pumpy

1. Keď sú všetky potrebné injekčné liekovky rekonštituované, odoberte rekonštituovaný roztok z každej injekčnej liekovky použitím striekačky s veľkým objemom (50 ml alebo väčšej) s ihlou veľkosti 20 (alebo väčšou).
2. Pripravte bolus a infúziu v oddelených striekačkách s veľkým objemom.
3. Kvôli dodatočnému objemu sa budú musieť bolus a infúzia vysokej dávky ďalej rozdeliť do dodatočných striekačiek (dve striekačky pre bolus a infúziu).
4. Aby sa zabránilo neúmyselnému prenosu vzduchu, dbajte na to, aby ste držali ihlu striekačky smerom nahor a striekačku medzi viacerými odbermi z injekčných liekoviek nepoložili.
5. Pripojte pomocné zariadenie (t.j. predlžovaciu hadičku, 0,2 alebo 0,22 mikrónový *in-line* filter z polyétersulfónu (PES) alebo zodpovedajúci filter s nízkou väzbou proteínov, striekačkovú pumpu) na prípravu podania.
6. Podajte rekonštituovaný roztok primeranou rýchlosťou.
7. Zlikvidujte všetky striekačky, ihly a injekčné liekovky, vrátane všetkých nepoužitých častí rekonštituovaného roztoku.

Podávanie pomocou intravenózneho vaku

1. Keď sú všetky potrebné injekčné liekovky rekonštituované, odoberte rekonštituovaný roztok z každej injekčnej liekovky použitím striekačky s veľkým objemom (50 ml alebo väčšej) s ihlou veľkosti 20 (alebo väčšou).

2. Preneste rekonštituovaný roztok zo striekačky do vhodného i.v. vaku.
3. Podľa potreby zopakujte kroky 1 a 2, aby ste preniesli celý objem bolusu a infúzie do PO alebo PVC i.v. vakov.
4. Odporúča, aby sa bolus a infúzia rozdelili do dvoch oddelených vakov na zabezpečenie správnej rýchlosti podávania. Aj keď je povolené použiť len jeden PO alebo PVC vak pre bolus a infúziu, musí sa pri výmene z bolusu na infúziu zabezpečiť správna rýchlosť infúzie.
5. Pripojte pomocné zariadenie (t.j. predlžovaciu hadičku, 0,2 alebo 0,22 mikrónový *in-line* filter z polyétersulfónu (PES) alebo zodpovedajúci filter s nízkou väzbou proteínov, i.v. pumpu) na prípravu podania.
6. Podajte rekonštituovaný roztok primeranou rýchlosťou.

Likvidácia

Všetky použité striekačky, ihly a injekčné liekovky, vrátane všetkých častí nepoužitého rekonštituovaného roztoku, sa majú zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.