

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ondexxya 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține andexanet alfa* 200 mg.

După reconstituire, un ml de soluție conține andexanet alfa 10 mg.

* Andexanet alfa este obținut prin tehnologia de recombinare a ADN-ului în celule ovariene de hamster chinezesc (CHO).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon de Ondexxya conține 2 mg polisorbate 80.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă

Pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă

4. PARTICULARITĂȚI CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Indicat la pacienți adulți tratați cu un inhibitor direct al factorului Xa (FXa) (apixaban sau rivaroxaban) atunci când este necesară inversarea anticoagulării din cauza sângerărilor necontrolate sau care pun viața în pericol.

4.2 Doze și mod de administrare

Utilizare limitată exclusiv la mediul spitalicesc.

Doze

Andexanet alfa se administrează sub formă de bolus intravenos, cu un debit țintă de aproximativ 30 mg/min, timp de 15 minute (doză mică) sau 30 minute (doză mare), urmat de administrarea unei perfuzii continue a 4 mg/min (doză mică) sau 8 mg/min (doză mare), timp de 120 minute (vezi Tabelul 1). Schema terapeutică pentru andexanet alfa se bazează pe procesele de modelare și simulare FC/FD (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Tabelul 1: Scheme terapeutice

	Bolus intravenos inițial	Perfuzie intravenoasă continuă	Număr total de flacoane de 200 mg necesare
Doză mică	400 mg cu un debit țintă de 30 mg/min	4 mg/min timp de 120 minute (480 mg)	5
Doză mare	800 mg cu un debit țintă de 30 mg/min	8 mg/min timp de 120 minute (960 mg)	9

Inversarea efectului apixaban

Schema terapeutică recomandată pentru administrarea Ondexxya se bazează pe doza de apixaban utilizată de pacient în momentul necesității inversării anticoagulării, precum și pe intervalul scurs de la ultima doză de apixaban luată de pacient (vezi Tabelul 2). În cazul în care concentrația ultimei doze de anticoagulant sau intervalul de la ultima doză până la episodul de sângerare nu sunt cunoscute, nu este disponibilă nicio recomandare în ceea ce privește doza. Măsurarea concentrației plasmatice a anti-FXa la momentul inițial trebuie să vină în sprijinul deciziei clinice de inițiere a tratamentului (în cazul în care valoarea concentrației plasmatice este disponibilă într-un interval de timp acceptabil).

Tabelul 2: Rezumat al schemelor terapeutice în vederea inversării efectului apixaban

Inhibitor al FXa	Ultima doză	Intervalul de la ultima doză utilizată anterior inițierii tratamentului cu Ondexxya	
		<8 ore	≥8 ore
Apixaban	≤5 mg	Doză mică	Doză mică
	>5 mg	Doză mare	

Inversarea efectului rivaroxaban

Schema terapeutică recomandată pentru administrarea Ondexxya se bazează pe doza de rivaroxaban utilizată de pacient în momentul necesității inversării anticoagulării, precum și pe intervalul scurs de la ultima doză de rivaroxaban luată de pacient (vezi Tabelul 3). În cazul în care concentrația ultimei doze de anticoagulant sau intervalul de la ultima doză până la episodul de sângerare nu sunt cunoscute, nu este disponibilă nicio recomandare în ceea ce privește doza. Măsurarea concentrației plasmatice a anti-FXa la momentul inițial trebuie să vină în sprijinul deciziei clinice de inițiere a tratamentului (în cazul în care valoarea concentrației plasmatice este disponibilă într-un interval de timp acceptabil).

Tabelul 3: Rezumat al schemelor terapeutice în vederea inversării efectului rivaroxaban

Inhibitor al FXa	Ultima doză	Intervalul de la ultima doză utilizată anterior inițierii tratamentului cu Ondexxya	
		<8 ore	≥8 ore
Rivaroxaban	≤10 mg	Doză mică	Doză mică
	>10 mg	Doză mare	

Reînceperea terapiei antitrombotice

După administrarea Ondexxya și încetarea unei sângerări majore, trebuie avută în vedere reluarea terapiei anticoagulante, pentru a preveni evenimente trombotice cauzate de afecțiunea medicală preexistentă a pacientului. După tratament, dacă pacientul este stabil din punct de vedere clinic și s-a obținut o hemostază adecvată, poate fi reluată terapia antitrombotică imediat ce există indicații medicale în acest sens. Timpul până la obținerea unui nivel normal al anticoagulării cu terapia antitrombotică nu a fost încă stabilit. Beneficiile terapiei anticoagulante trebuie evaluate în raport cu riscurile redeclanșării sângerării, conform considerentelor medicale (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste): Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală: Nu a fost evaluat efectul insuficienței renale asupra valorilor de expunere la andexanet alfa. Pe baza datelor disponibile cu privire la clearance, nu se recomandă nicio ajustare a dozei.

Insuficiență hepatică: Pe baza datelor disponibile cu privire la clearance-ul andexanet alfa, nu se recomandă nicio ajustare a dozei. Siguranța și eficacitatea nu au fost studiate la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea andexanet alfa la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă

După reconstituirea unui număr corespunzător de flacoane de Ondexxya, soluția reconstituită (10 mg/ml), fără diluare ulterioară, se transferă în seringi cu capacitate mare în cazul în care pentru administrare se folosește o pompă pentru seringi, sau în pungi pentru perfuzie intravenoasă goale adecvate, fabricate din poliolefină (PO) sau policlorură de vinil (PVC) (vezi pct. 6.6). Înainte de administrarea prin perfuzie i.v. se va utiliza un filtru din polietersulfonă (PES) sau dintr-un material echivalent, cu legare redusă de proteine, de 0,2 sau 0,22 microni, încorporat în linia de perfuzare.

Ondexxya se administrează sub formă de bolus i.v. cu un debit țintă de aproximativ 30 mg/min, timp de 15 minute (doză mică) sau 30 minute (doză mare), urmat de administrarea unei perfuzii continue a 4 mg (doză mică) sau 8 mg (doză mare) pe minut, timp de 120 minute (vezi Tabelul 1).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Antecedente cunoscute de reacții alergice la proteine de hamster.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Restricții de utilizare

Eficacitatea clinică se bazează pe inversarea activității anti-FXa la voluntari sănătoși și pe obținerea eficacității hemostatice la pacienți cu sângerare, cărora li s-au administrat doze de apixaban sau rivaroxaban. Nu a fost demonstrată eficacitatea clinică în ceea ce privește reducerea morbidității sau mortalității (vezi pct. 5.1). Andexanet alfa nu este adecvat pentru pre-tratament în cazul intervențiilor chirurgicale de urgență. Nu se recomandă utilizarea pentru inversarea efectelor edoxabanului sau enoxaparinei, din cauza lipsei de date. Andexanet alfa nu inversează efectele non-inhibitorilor FXa (vezi pct. 5.1).

Monitorizarea tratamentului se va baza în principal pe parametrii clinici care indică răspunsul adecvat (realizarea hemostazei), lipsa eficacității (repornirea sângerării) și reacțiile adverse (evenimente tromboembolice). Monitorizarea tratamentului cu andexanet alfa nu trebuie să se bazeze pe activitatea anti-FXa. Testele comerciale pentru activitatea anti-FXa nu sunt adecvate pentru măsurarea activității anti-FXa în urma administrării de andexanet alfa, deoarece aceste teste indică niveluri eronate de mari ale activității anti-FXa, cauzând astfel o subestimare semnificativă a activității de inversare realizată de andexanet alfa.

Recomandările privind schema terapeutică se bazează pe modelarea datelor obținute de la subiecți sănătoși. Datele provenite de la pacienți cu sângerare sunt limitate și validarea datelor nu a fost încă efectuată cu succes. Datele sugerează un risc mai crescut de tromboză în cazul pacienților tratați cu doza mai mare de andexanet alfa și în cazul pacienților care urmează tratament cu rivaroxaban.

În studiile clinice au fost incluși pacienți cu hemoragie intracraniană (HIC) (scor GCS > 7 și volum hematom ≤ 60 ml). Tratamentul cu andexanet alfa la pacienți cu HIC mai severe nu a fost studiat.

Evenimente trombotice

După tratamentul cu andexanet alfa au fost raportate evenimente tromboembolice arteriale și venoase grave, inclusiv raportări frecvente de evenimente manifestate timpuriu (în primele 72 de ore) după inversarea terapiei. Pacienții cu istoric de accident vascular cerebral, infarct miocardic sau insuficiență cardiacă pot prezenta un risc mai crescut de evenimente trombotice (vezi pct. 4.8 și 5.1). Pacienții tratați cu terapie de inhibare a FXa prezintă afecțiuni preexistente care îi predispun la evenimente trombotice. Inversarea terapiei de inhibare a FXa expune pacienții la riscul trombotic determinat de boala preexistentă. În plus, a fost demonstrat efectul pro-coagulant independent al andexanet alfa, mediat de inhibarea activității inhibitorului căii factorului tisular (TFPI), ceea ce poate prezenta un risc suplimentar de dezvoltare a trombozei. Durata acestui efect la pacienții cu sângerare nu este cunoscută. Este posibil ca parametrii de laborator - cum sunt activitatea anti-FXa, potențialul trombinic endogen (ETP) sau markerii de tromboză - să nu constituie repere fiabile. Pentru a reduce acest risc, după încheierea tratamentului, trebuie avută în vedere reluarea terapiei anticoagulante de îndată ce acest lucru este adecvat din punct de vedere medical (vezi pct. 4.2).

După administrarea andexanet alfa la voluntarii sănătoși, s-au observat creșteri dependente de doză ale valorilor markerilor coagulării F1+2, TAT și D-dimeri, precum și scăderi dependente de doză ale TFPI, dar nu au fost raportate evenimente trombotice. Acești markeri nu au fost măsurați la pacienții înrolați în studiile 14-505 și 18-513, însă au fost observate evenimente tromboembolice (vezi pct. 4.8 și 5.1). Prin urmare, se recomandă cu insistență monitorizarea semnelor și simptomelor trombozei cât mai repede după inițierea tratamentului.

Utilizarea andexanet alfa în asociere cu alte măsuri de susținere

Andexanet alfa poate fi utilizat în asociere cu măsuri standard de susținere a hemostazei, considerate adecvate din punct de vedere medical.

Siguranța andexanet alfa nu a fost evaluată la pacienții cărora li s-au administrat concentrate de complexe protrombinice, factor VIIa recombinat sau sânge integral cu maximum șapte zile înaintea producerii evenimentului de sângerare, întrucât aceștia au fost excluși din studiile clinice. Tratamentele cu factori pro-coagulanți (de exemplu, concentrat de complex protrombinic (PCC) cu 3 sau 4 factori/PCC activat, factor VIIa recombinat, plasmă proaspătă congelată) și sânge integral trebuie evitate, cu excepția cazului în care sunt absolut necesare, din cauza lipsei de date referitoare la asocierea cu aceste tratamente.

Interacțiunea cu heparina

Trebuie evitată utilizarea de andexanet alfa înainte de heparinizare, de exemplu în timpul unor intervenții chirurgicale sau în timpul efectuării unor proceduri, întrucât andexanet alfa determină lipsa de răspuns la heparină. Utilizarea de andexanet alfa ca antidot pentru heparină sau pentru heparina cu greutate moleculară mică nu a fost evaluată și nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Reacții asociate perfuziei

În cazul unor reacții ușoare sau moderate la perfuzie, poate fi suficientă observarea atentă. În cazul simptomelor moderate, se poate avea în vedere întreruperea administrării sau reducerea vitezei de perfuzare pe o perioadă de scurtă durată și reluarea perfuziei după estomparea simptomelor. Se poate administra difenhidramină.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Excipient cu efect cunoscut

Acest medicament conține 2 mg polisorbata 80 în fiecare flacon. Polisorbataii pot provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu andexanet alfa.

Datele *in vitro* sugerează interacțiunea andexanet alfa cu complexul antitrombină-heparină III (ATIII) și neutralizarea efectului anticoagulant al heparinei. S-a raportat că utilizarea andexanet alfa în faza pre-operatorie, intra-operator sau în timpul procedurilor care necesită heparinizare, fără respectarea indicațiilor, determină lipsa de răspuns la heparină (vezi pct. 4.4). Utilizarea de andexanet alfa ca antidot pentru heparină sau pentru heparina cu greutate moleculară mică nu a fost evaluată și nu este recomandată.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea andexanet alfa la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Andexanet alfa nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă andexanet alfa se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu andexanet alfa.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele andexanet alfa asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Andexanet alfa nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent observate la voluntarii sănătoși au fost reacții ușoare sau moderate asociate cu perfuzia, inclusiv simptome cum sunt eritem cutanat tranzitoriu, senzație de căldură, tuse, disgeuzie și dispnee, manifestate în interval de câteva minute până la câteva ore de la perfuzie. În rândul subiecților sănătoși studiați, femeile au manifestat mai multe reacții adverse (cu precădere reacții asociate cu perfuzia) decât bărbații.

În studiile clinice care au inclus pacienți cu sângerări acute majore și cărora li s-a administrat tratament cu un inhibitor al FXa (apixaban sau rivaroxaban), cel mai frecvent observate reacții adverse au fost febra (8,8%), accidentul vascular ischemic (6,7%) și infarctul miocardic (4,6%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În Tabelul 4 este furnizată lista reacțiilor adverse la pacienți cu sângerări, tratați cu andexanet alfa, care au fost incluși în studii clinice. Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de frecvență, conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente

($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 4: Lista reacțiilor adverse la pacienți cu sângerări incluși în studiile clinice

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Accident vascular cerebral ischemic ^b	Accident vascular cerebral ischemic tranzitoriu
<i>Tulburări cardiace</i>	Infarct miocardic ^c	Stop cardiac
<i>Tulburări vasculare</i>	Tromboză venoasă profundă	Embolism arterial ^d
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Embolism pulmonar	
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Febră	
<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>		Reacție asociată perfuziei ^a

^a Semnele/simptomele raportate (tremurături, frisoane, hipertensiune arterială, scădere a saturației în oxigen, agitație și confuzie) au fost tranzitorii și de severitate ușoară până la moderată.

^b Accidentul vascular cerebral ischemic include, de exemplu, termenii preferați: accident vascular cerebral, accident vascular cerebelar și infarct cerebral.

^c Infarctul miocardic include, de exemplu, termenul preferat: infarct miocardic acut.

^d Embolismul arterial include, de exemplu, termenii preferați: ocluzia arterei iliace, infarct renal și embolism al arterei femurale.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Evenimente trombotice

În studiile clinice au fost raportate evenimente trombotice arteriale și venoase, inclusiv accident vascular ischemic, infarct miocardic, embolism pulmonar, tromboză venoasă profundă, embolism arterial sistemic și accident vascular ischemic tranzitoriu, cu raportări frecvente de manifestare timpurie a evenimentelor (în primele 72 de ore) după administrarea tratamentului cu andexanet alfa (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Inversarea terapiei cu un inhibitor al FXa expune pacienții la riscul de evenimente trombotice determinate de afecțiunea preexistentă. În plus, efectele pro-coagulante independente de activitatea anti-FXa exercitată de andexanet alfa pot fi considerate un risc suplimentar pentru dezvoltarea trombozei după administrarea tratamentului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în **Anexa V**.

4.9 Supradozaj

Nu există experiență clinică referitoare la supradozajul cu andexanet alfa. În timpul studiilor clinice nu s-a observat toxicitate limitativă pentru doză.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte produse terapeutice, antidoturi. Codul ATC: V03AB38

Mecanism de acțiune

Andexanet alfa este o formă recombinată a proteinei umane FXa, modificată astfel încât să nu aibă activitatea enzimatică a FXa. Serina din situsul activ a fost înlocuită cu alanină, făcând astfel imposibilă scindarea moleculei și activarea protrombinei, iar domeniul acidului gama-carboxiglutamic (Gla) a fost eliminat pentru a anula capacitatea proteinei de a se asambla în complexul protrombinază, eliminând astfel orice efecte anticoagulante.

Andexanet alfa este un agent de inversare specific pentru inhibitorii FXa. Mecanismul de acțiune include legarea și sechestrarea inhibitorului FXa. În plus, s-a observat că andexanet alfa se leagă de inhibitorul căii factorului tisular (TFPI) și inhibă activitatea acestuia. Inhibarea activității TFPI poate duce la creșterea generării de trombină inițiată de factorul tisular, inducând un efect pro-coagulant.

Efecte farmacodinamice

Efectele andexanet alfa pot fi măsurate prin intermediul unor parametri farmacodinamici, care includ fracția liberă a inhibitorului FXa disponibil, precum și prin restabilirea generării de trombină. În plus, s-a demonstrat că andexanet alfa inhibă activitatea TFPI.

Testele comerciale pentru activitatea anti-FXa nu sunt adecvate pentru măsurarea activității anti-FXa în urma administrării de andexanet alfa. Din cauză că legarea andexanet alfa de inhibitorul FXa este reversibilă, diluția mare a probei utilizată în prezent în aceste teste duce la disocierea inhibitorului de andexanet alfa, având ca rezultat detectarea de niveluri eronate de mari ale activității anti-FXa, ceea ce cauzează o subestimare semnificativă a activității de inversare realizată de andexanet alfa.

Dozele de andexanet alfa și schemele terapeutice necesare pentru inversarea activității anti-FXa și restabilirea generării de trombină pentru inhibitorii FXa (apixaban sau rivaroxaban) au fost stabilite în studii prospective, randomizate, controlate cu placebo, cu doză variabilă, efectuate la subiecți sănătoși, cu teste modificate care nu sunt disponibile în comerț.

Inversarea maximă a activității anti-FXa a fost obținută în interval de două minute de la încheierea administrării bolusului. Administrarea andexanet alfa în bolus, urmată de o perfuzie continuă a avut drept rezultat o reducere susținută a activității anti-FXa. Activitatea anti-FXa a revenit la nivelurile obținute cu placebo și peste acestea la aproximativ două ore de la încheierea administrării unui bolus sau unei perfuzii, în funcție de doză.

Atunci când andexanet alfa a fost administrat în bolus, urmat de o perfuzie continuă, scăderea maximă a nivelurilor inhibitorilor FXa nelegați a fost rapidă (în interval de două minute de la încheierea bolusului) și susținută în decursul perfuziei, după care nivelul a crescut treptat în timp, atingând valoarea maximă la aproximativ două ore de la încheierea perfuziei.

Restabilirea generării de trombină după administrare a depins de doză și de schema terapeutică, și nu s-a corelat cu activitatea anti-FXa pentru mai mult de aproximativ patru ore (vezi mai jos „Restabilirea generării de trombină”).

S-a demonstrat că activitatea plasmatică a TFPI este inhibată complet de la 2 minute până la 14,5 ore după administrarea andexanet alfa în bolus la subiecți sănătoși, revenind la valoarea inițială în decurs de 3 zile. Generarea de trombină inițiată de factorul tisular (TF) a crescut imediat peste valoarea inițială (înaintea anticoagulării), rămânând la valori crescute timp de peste 20 ore comparativ cu placebo. Plauzibilitatea unui efect pro-coagulant al inhibării TFPI este susținută de pantele consecutive și susținute ale D-dimerilor, TAT și F1+2.

Imunogenitate

Anticorpii anti-medicament (AAM) au fost rar identificați. Nu au fost constatate dovezi ale impactului AAM asupra farmacocineticii, eficacității sau siguranței tratamentului. Cu toate acestea, datele sunt deocamdată limitate.

Modelare și simulare farmacocinetică/farmacodinamică (FC/FD) populațională

Modelarea și simulările FC/FD se bazează pe interacțiunea farmacocinetică dintre andexanet alfa și inhibitorul FXa și pe relațiile dintre biomarkeri, și anume activitatea anti-FXa, activitatea anti-TFPI și ETP. Rămân incertitudini cu privire la efectul diferit al anticoagulantului apixaban sau rivaroxaban, durata efectului de inversare în funcție de efectul anti-TFPI și necesitatea perfuziei continue. Precizia simulărilor la pacienții cu sângerări este mai mică decât în cazul voluntarilor sănătoși, datorită variabilității mari între indivizi.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța andexanet alfa au fost evaluate în cadrul următoarelor studii: 1) studii clinice de fază II randomizate, controlate cu placebo, cu doză variabilă, efectuate la voluntari sănătoși cărora li s-au administrat inhibitori ai FXa în vederea stabilirii dozelor necesare inversării; 2) două studii de fază III, unul cu apixaban și celălalt cu rivaroxaban, efectuate pentru a confirma eficacitatea schemelor terapeutice cu doze mari și mici; 3) un studiu de fază IIIb/IV, global, multicentric, definit prospectiv, în regim deschis (ANNEXA-4), efectuat la pacienți cu un episod de sângerare acută majoră care necesită inversarea urgentă a anticoagulării FXa; și 4) un studiu de fază IV, randomizat, în regim deschis (ANNEXA-I) la pacienți cu hemoragie intracraniană (HIC) acută.

Inversarea anticoagulării la subiecți sănătoși cu vârsta cuprinsă între 50 și 75 ani (studiile 14-503 și 14-504)

În cadrul unui studiu prospectiv, randomizat, controlat cu placebo, unor subiecți sănătoși cu o vârstă mediană de 56,5 ani, tratați cu apixaban 5 mg de două ori pe zi li s-a administrat andexanet alfa (n=24) sub formă de bolus i.v. în doză de 400 mg, urmat imediat de administrarea i.v. a unei perfuzii a 4 mg pe minut, timp de 120 minute (480 mg), sau de placebo (n=8).

Într-un studiu similar, unor subiecți cu o vârstă mediană de 57 ani tratați cu rivaroxaban 20 mg o dată pe zi li s-a administrat andexanet alfa (n=26) sub formă de bolus i.v. în doză de 800 mg, urmat imediat de administrarea i.v. a unei perfuzii a 8 mg pe minut, timp de 120 minute (960 mg), sau de placebo (n=13).

Reducerea activității anti-FXa

Atât în studiul 14-503 (apixaban) cât și în studiul 14-504 (rivaroxaban), criteriul principal de evaluare a fost modificarea procentuală a activității anti-FXa, de la valorile inițiale la valorile minime (nadir) post-perfuzie.

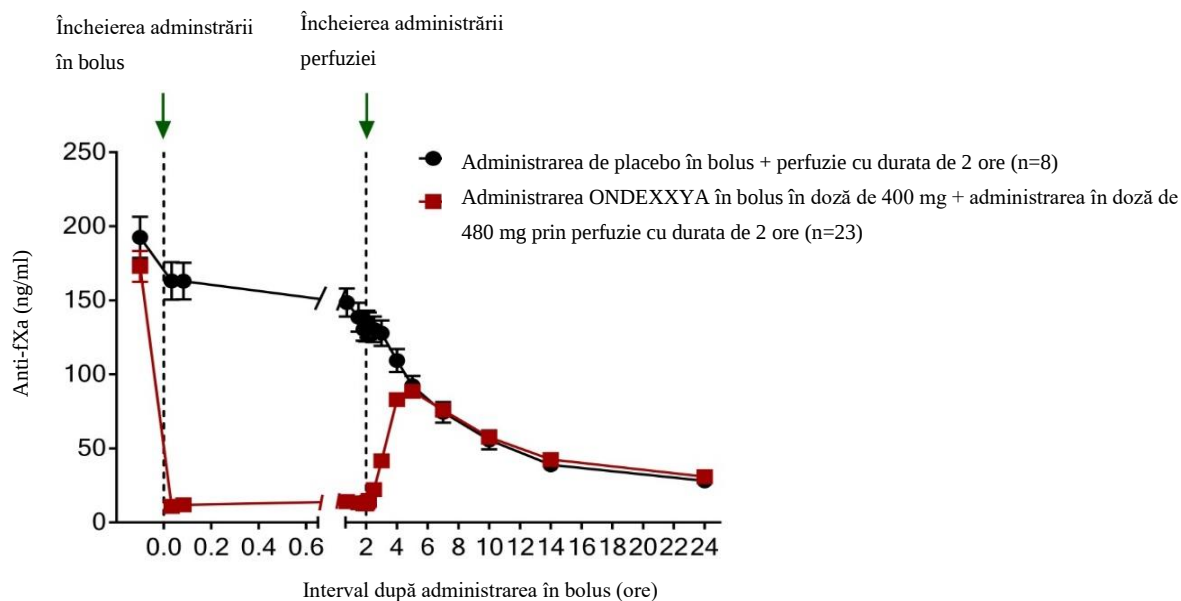
În rândul subiecților tratați cu apixaban din studiul 14-503, modificarea procentuală [$\pm$ deviația standard (DS)] a activității anti-FXa a fost de -92,34% ($\pm$ 2,809%) în grupul în care s-a administrat andexanet alfa și de -32,70% ($\pm$ 5,578%) în grupul în care s-a administrat placebo ($p < 0,0001$), acesta din urmă reflectând clearance-ul intrinsec al anticoagulantului.

În rândul subiecților tratați cu rivaroxaban din studiul 14-504, modificarea procentuală ($\pm$ DS) a activității anti-FXa a fost de -96,72% ($\pm$ 1,838%) în grupul în care s-a administrat andexanet alfa și de -44,75% ($\pm$ 11,749%) în grupul în care s-a administrat placebo ($p < 0,0001$), acesta din urmă reflectând clearance-ul intrinsec al anticoagulantului.

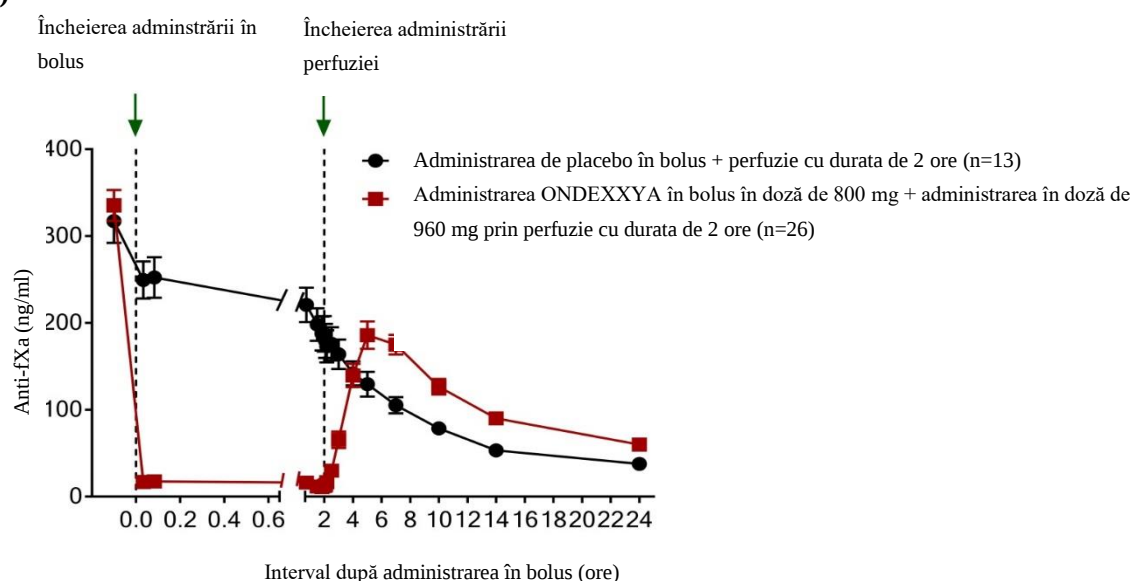
Curbele de evoluție ale activității anti-FXa înainte și după administrarea de andexanet alfa sunt ilustrate în figura 1. Reducerea activității anti-FXa se corelează cu restabilirea generării de trombină. Pragul activității anti-FXa asociat cu normalizarea generării de trombină (definită cu ajutorul ETP mediu și al deviațiilor standard) a fost estimat la 44,2 ng/ml (în limitele unei deviații standard de la ETP normal) pe baza datelor cumulate din studiile 14-503 și 14-504.

Figura 1: Modificarea activității anti-FXa (ng/ml) la subiecți sănătoși tratați cu anticoagulantele apixaban (A) și rivaroxaban (B)

(A)



(B)



Restabilirea generării de trombină

Atât în studiul 14-503 cât și în studiul 14-504, tratamentul cu andexanet alfa a determinat, de asemenea, o creștere semnificativă din punct de vedere statistic a generării de trombină la subiecții sănătoși cărora li s-a administrat tratament anticoagulant cu apixaban sau rivaroxaban, comparativ cu placebo ($p < 0,0001$). Restabilirea generării de trombină în limitele normale (definite drept o deviație standard de la nivelurile inițiale) în interval de două minute și menținerea acesteia timp de 20 ore a fost realizată numai pentru andexanet alfa în doză mică administrat în bolus și în bolus plus perfuzie la subiecții tratați cu apixaban. La subiecții tratați cu rivaroxaban, administrarea andexanet alfa în doză mare (bolus plus perfuzie) a determinat generarea crescută de trombină peste două deviații standard. În aceste studii nu s-au efectuat evaluări clinice în cazul subiecților tratați cu apixaban cu administrare de

andexanet alfa în doză mare, și nici în cazul subiecților tratați cu rivaroxaban cu administrare de andexanet alfa în doză mică.

Modificarea concentrației inhibitorilor FXa liberi de la valorile inițiale la nadir

După administrarea andexanet alfa în bolus, concentrațiile medii nelegate ale apixaban și rivaroxaban au fost < 3,5 ng/ml și 4 ng/ml, respectiv, și s-au menținut pe toată durata perfuziei continue.

Inversarea acțiunii anticoagulante a inhibitorilor FXa la pacienți cu sângerări acute majore (studiul 14-505)

În studiul 14-505 (ANNEXA-4), un studiu de fază IIIb/IV multinațional, prospectiv, cu un singur braț, în regim deschis, andexanet alfa a fost administrat la 477 pacienți tratați cu inhibitori ai FXa, dintre care la 419 li s-au administrat apixaban și rivaroxaban, care au prezentat sângerare acută majoră. Cele două criterii de evaluare co-principale au fost: a) modificarea procentuală a activității anti-FXa de la valorile inițiale la valorile minime (nadir) în intervalul cuprins între cinci minute de la încheierea administrării în bolus și până la încheierea administrării perfuziei, și b) rata eficacității hemostatice bune sau excelente (comparativ cu inadecvată sau nulă) în interval de 12 ore după perfuzie, evaluată de un comitet independent de evaluare a criteriului principal.

Aproximativ jumătate din pacienți au fost de sex masculin, iar vârsta medie a fost de 77,9 ani. Cei mai mulți pacienți fuseseră tratați anterior fie cu apixaban (245/477; 51,4%), fie cu rivaroxaban (174/477; 36,5%) sau edoxaban (36/477; 7,5%) sau enoxaparin (22/477; 4,6%) și au manifestat fie hemoragie intracraniană (HIC) (329/477; 69%), fie sângerare gastrointestinală (GI) (109/477; 22,9%).

Unui număr de 381/477 (79,9%) li s-a administrat schema terapeutică cu doză mică de andexanet alfa, în timp ce unui număr de 96/477 pacienți (20,1%) li s-a administrat schema terapeutică cu doză mare, conform pct. 4.2.

Modificarea factorului anti-FXa de la valorile inițiale la valorile minime (nadir)

Dintre cei 477 pacienți înrolați, 347 (73%) au fost evaluabili pentru analiza eficacității, deoarece li s-a administrat andexanet alfa pentru o sângerare majoră confirmată și au avut activitatea anti-FXa la momentul inițial de peste 75 ng/ml. La acești pacienți, activitatea anti-FXa mediană la momentul inițial a fost 147 ng/ml în cazul pacienților tratați cu apixaban, și 214 ng/ml în cazul pacienților tratați cu rivaroxaban. Din punct de vedere al activității anti-FXa, scăderea mediană (ÎI 95%) a activității anti-FXa de la valorile inițiale la nadir a fost de -93,3% (-94,2%, -92,5%) pentru apixaban și de -94,1% (-95,1%, -93,0%) pentru rivaroxaban.

Eficacitate hemostatică

Eficacitatea hemostatică a fost evaluată ca fiind bună sau excelentă la 79% din 169 pacienți tratați cu apixaban și la 80% din 127 pacienți tratați cu rivaroxaban.

Analiza din studiul 14-505 a demonstrat că modificarea activității anti-FXa (surogat) nu a fost un factor predictor pentru obținerea eficacității hemostatice.

Efect anti-TFPI

La pacienții cu sângerări majore, a fost înregistrat un efect pro-coagulant anti-TFPI imediat și susținut (timp de aproximativ 3 zile după perfuzie) – în concordanță cu rezultatele respective provenite din studiile efectuate la voluntari sănătoși (14-503, 14-504, 16-508, 19-514).

Decese

În cadrul populației evaluate din punct de vedere al siguranței (N=419), au decedat 75 pacienți (18%). Ratele mortalității au fost de 19,0% (55/289) la pacienți cu HIC, de 14,7% (14/95) la pacienți cu sângerare GI și de 17,1% (6/35) la pacienți cu alte tipuri de sângerare. Cauzele de deces cardiovasculare (n=36) au inclus: accident vascular cerebral hemoragic (n=6), accident vascular cerebral ischemic (=10), moarte subită cardiacă (inclusiv fără martori) (n=6), insuficiență cardiomecanică/de pompă (n=4), infarct miocardic (n=2), sângerări diferite de accidentul vascular cerebral hemoragic (n=2) și alte cauze cardiovasculare (n=6). Cauzele non-cardiovasculare ale

deceselor (n=39) au inclus: infecție/sepsis (n=11), insuficiență respiratorie (n=6), accident/traumă (n=2), cancer (n=2) și alte cauze/cauze non-vasculare (n=18). Timpul mediu până la deces a fost de 15 zile după tratament. Toate decesele au survenit înainte de Ziua 44.

Evenimente tromboembolice

În cadrul studiului 14-505, 45/419 (11%) pacienți au manifestat unul sau mai multe dintre următoarele evenimente tromboembolice: accident vascular cerebral (AVC) (19/45; 42%), tromboză venoasă profundă (11/45, 24%), infarct miocardic (IM) inclusiv infarct miocardic acut și ischemie miocardică (9/45; 20%), embolism pulmonar (EP) (5/45; 11%) și accident vascular cerebral ischemic tranzitoriu (AIT) (1/45; 2%). Valoarea mediană a timpului până la primul eveniment tromboembolic a fost de 10 zile. Un total de 38% dintre pacienții cu evenimente tromboembolice (17/45) au manifestat evenimentul tromboembolic în decursul primelor trei zile. Dintre cei 419 subiecți cărora li s-a administrat andexanet alfa, la 266 s-a administrat cel puțin o doză de anticoagulant în decurs de 30 zile după tratament, ca măsură profilactică, pe baza evaluării clinice.

Eficacitate hemostatică și inversarea activității FXa la pacienți cu HIC (studiul 18-513)

Studiul 18-513 (ANNEXA-I) a fost un studiu de fază IV, randomizat, în regim deschis, în care obiectivele primare de eficacitate și siguranță au fost evaluate de un comitet independent care nu cunoștea alocarea medicației din studiu, care a determinat eficacitatea și siguranța tratamentului cu andexanet alfa comparativ cu terapia standard, la pacienții cu HIC acută și volum al hematomului $\geq 0,5$ până la ≤ 60 ml, în primele 6 ore de la debutul simptomelor până la evaluarea imagistică inițială și în primele 15 ore de la administrarea pe cale orală a unui inhibitor al Fxa.

Obiectivul primar a fost evaluarea efectului andexanet alfa comparativ cu terapia standard privind rata eficacității hemostazei, determinată la 12 ore de la randomizare și definită prin creștere cu $\leq 35\%$ a volumului hematomului comparativ cu momentul inițial ȘI modificare mai mică de 7 puncte a scorului NIHSS de la momentul inițial ȘI lipsa administrării terapiei de salvare în primele 3 până la 12 ore de la randomizare. Obiectivul secundar a fost modificarea procentuală de la momentul inițial până la cea mai mică valoare (nadir) a activității anti-FXa în primele 2 ore după randomizare.

În studiul ANNEXA-I, pacienții eligibili au fost randomizați în raport 1:1 pentru a primi andexanet alfa sau terapie standard. În total, au fost înrolați 530 de pacienți, dintre care 320 (60,4%) primiseră apixaban și 154 (29,1%) primiseră rivaroxaban. Aceștia au format populația extinsă pentru analizele de siguranță și sensibilitate. Eficacitatea a fost evaluată într-o analiză intermediară care a inclus 452 de pacienți (populația primară de eficacitate), dintre care 275 (60,8%) primiseră apixaban și 129 (28,5%) primiseră rivaroxaban. În populația extinsă, vârsta mediană a fost 80 de ani, 52,3% erau bărbați, iar 93,3% dintre pacienți erau de rasă caucaziană. Cea mai frecventă indicație pentru inhibitorii FXa a fost fibrilația atrială (84,0%).

În total, 76,8% dintre pacienții din grupul tratat cu andexanet alfa au primit tratament în doză mică și 21,2% dintre pacienți, în doză mare. În grupul cu terapie standard, 87,6% dintre pacienți au fost tratați cu concentrat de complex de protrombină (CCP), 10,3% dintre pacienți nu au primit niciun tratament hemostatic (fiind permisă administrarea de trombocite sau concentrat de masă eritrocitară) și 0,9% dintre pacienți au fost tratați cu altă terapie.

Cea mai frecventă localizare a sângerării a fost hemoragia intracerebrală (91,7%), majoritatea sângerărilor au fost spontane (86,9%), iar volumul median (IQR) al hematomului la momentul inițial a fost 9,9 (3,6, 24,5) ml. Timpul median de la debutul simptomelor și până la inițierea tratamentului a fost de 4,1 ore.

Eficacitate hemostatică

La populația inclusă în analiza primară de eficacitate, andexanet alfa a fost superior statistic față de terapia standard în obținerea unei hemostaze eficiente la 12 ore, la pacienții cu HIC acută tratați cu un inhibitor direct al FXa oral (67,0% comparativ cu 53,1%, cu o diferență de 13,4% [ÎÎ 95%, 4,6%-22,2%], $p=0,0032$).

Modificarea activității anti-FXa de la valorile inițiale la valorile minime (nadir)

La populația inclusă în analiza primară de eficacitate, andexanet aflat a fost superior statistic față de terapia standard în reducerea activității anti-FXa de la valoarea inițială la valoarea minimă, în primele 2 ore după randomizare, la pacienții cu HIC acută tratați cu un inhibitor direct al FXa oral (reducere mediană de -94,4% față de -27,5%, $p < 0,0001$). Mediana activității anti-FXa de la valorile inițiale la cele minime în timpul tratamentului a fost 5,1 ng/ml în grupul cu andexanet alfa și 80,9 ng/ml în grupul cu terapie standard. Reducerea mediană (Î 95%) a activității anti-FXa de la valoarea inițială la valoarea minimă a fost -94,1% (-95,1%, -93,3%) comparativ cu -20,8% (-28,4%, -13,9%) la pacienții care primiseră anterior apixaban și -96,4% (-97,3%, -94,9%) comparativ cu -46,8% (-60,6%, -35,5%) pentru rivaroxaban, în grupul cu andexanet alfa și, respectiv, în grupul cu terapie standard.

Evenimente trombotice

În studiul ANNEXA-I, evenimentele trombotice adjudecate pe o perioadă de până la 30 de zile după randomizare au fost raportate la 26 (10,9%) dintre pacienții din grupul care a primit andexanet alfa și 13 (5,6%) dintre pacienții din grupul care a primit terapie standard.

Luând în considerare istoricul bolii de bază, s-a constatat că pacienții din grupul tratat cu andexanet alfa cu istoric de accident vascular cerebral sau infarct miocardic sau cu istoric de insuficiență cardiacă au prezentat o rată a evenimentelor trombotice numeric mai mare comparativ cu pacienții fără istoric al acestor boli preexistente. Dintre cei 73 de pacienți cu istoric de accident vascular cerebral sau infarct miocardic, 10 pacienți (13,7%) au raportat un eveniment trombotic, comparativ cu 16 (9,6%) din 166 de pacienți fără acest istoric medical. Dintre cei 40 de pacienți cu istoric de insuficiență cardiacă, 8 (20,0%) au raportat un eveniment trombotic, comparativ cu 18 (9,0%) din 199 de pacienți fără acest istoric medical (vezi pct. 4.4). Astfel de creșteri numerice nu au fost observate în subgrupurile corespunzătoare din grupul tratat cu terapie standard.

Pacienții din grupul tratat cu andexanet alfa și cei din grupul cu terapie standard au raportat unul sau mai multe dintre următoarele evenimente trombotice adjudecate: accident vascular cerebral ischemic (6,7% versus 1,3%), infarct miocardic (4,6% versus 1,3%), embolism pulmonar (0,4% versus 2,6%), embolism arterial sistemic (1,3% versus 0,4%) și tromboză venoasă profundă (0,4% versus 0,9%). Timpul median până la apariția unui eveniment trombotic a fost de 3 zile în grupul tratat cu andexanet alfa și 14 zile în grupul cu terapie standard. 14 pacienți din grupul tratat cu andexanet alfa au raportat un eveniment trombotic în primele 3 zile, comparativ cu 1 pacient din grupul cu terapie standard. Toate evenimentele trombotice raportate în primele 5 zile de la inițierea tratamentului au fost evenimente arteriale. Niciun pacient afectat nu a primit nicio doză de tratament anticoagulant înainte de evenimentul trombotic. Evenimentele trombotice adjudecate, care au determinat deces au fost raportate la 6 (2,5%) pacienți din grupul cu andexanet alfa și la 2 pacienți (0,9%) din grupul cu terapie standard.

În total, 182 de pacienți (76,2%) din grupul tratat cu andexanet alfa și 168 de pacienți (72,4%) din grupul cu terapie standard au reinițiat tratamentul cu orice anticoagulant în decurs de 30 de zile de la randomizare, pe baza unei decizii medicale.

Mortalitate

În total, 67 de pacienți (28,0%) din grupul care a primit andexanet alfa și 61 de pacienți (26,3%) din grupul cu terapie standard au decedat înainte de ziua 30 după randomizare. În total, 54 de pacienți (22,6%) din grupul tratat cu andexanet alfa și 51 de pacienți (22,0%) din grupul cu terapie standard au decedat în spital. Decesele care au avut legătură cu sângerările, apărute în primele 72 de ore după randomizare au fost raportate la 12 pacienți (5,0%) din grupul cu andexanet alfa și la 16 (6,9%) pacienți din grupul cu terapie standard.

Rezultate funcționale

Modificarea scorului NIHSS față de valoarea inițială în primele 72 de ore după randomizare a fost numeric mai bună în grupul cu andexanet alfa comparativ cu grupul cu terapie standard, fiind raportată o diferență de -1,2, Î 95% (-2,3%, -0,2%) pe o perioadă medie de 72 de ore. Efectele asupra deteriorării neurologice (creșterea scorului NIHSS cu ≥ 4 sau scăderea scorului GCS cu ≥ 2 la 24 de ore după randomizare), scorului mRS și scorurilor GCS au fost similare între ambele grupuri de

tratament. Raportul șanselor pentru independența funcțională (mRS 0-3) la ziua 30, pentru andexanet alfa comparativ cu terapia standard, a fost în medie 1,23, ÎI 95% (0,78-1,92), cu o diferență a scorului GCS în medie de 0,1, ÎI 95% (-0,4, 0,6), pentru perioada medie de 72 de ore.

Markeri de laborator protrombotici

S-au observat creșteri dependente de doză ale markerilor de coagulare F1+2, TAT și D-dimeri după administrarea andexanet alfa, la 223 voluntari sănătoși cărora li s-au administrat inhibitori FXa și care au fost tratați cu andexanet alfa; nu au avut loc evenimente tromboembolice la acești voluntari sănătoși. F1+2, TAT și D-dimeri nu au fost măsurați la pacienții înrolați în studiile 14-505 și 18-513; relevanța acestora la pacienții cu sângerare nu se cunoaște.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu andexanet alfa la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul și prevenirea hemoragiilor asociate cu inhibitorii FXa (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Studiile asupra andexanet alfa în prezența inhibitorilor direcți ai FXa la subiecți sănătoși au demonstrat o farmacocinetică proporțională cu doza pentru intervalul de doze terapeutice avut în vedere, evaluat atât pentru C_{max} , cât și pentru aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC). Din motive de fezabilitate, farmacocinetica andexanet alfa nu a fost studiată la pacienții cu sângerări.

Tabelul 5: Parametri farmacocinetici pentru andexanet alfa 400 mg și 800 mg administrat prin injecție în bolus

Parametru FC	400 mg în bolus	800 mg în bolus
ASC _{0-∞} (oră*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]
Clearance (l/oră)	6,52 [4,21, 9,13]	6,29 [3,83, 13,9]
T _{1/2} (oră)	3,78 [2,59, 6,39]	4,24 [2,47, 6,52]
V _{se} (l)	9,47 [6,08, 15,3]	8,94 [5,36, 23,1]

Sursă: studiul 19-514

Datele prezentate reprezintă media geometrică [min, max].

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Într-un studiu care a comparat farmacocinetica andexanet alfa la subiecți sănătoși vârstnici (65-69 ani) și mai tineri (26-42 ani) cărora le-a fost administrat apixaban, farmacocinetica andexanet alfa la subiecții vârstnici nu a prezentat diferențe semnificative statistic față de farmacocinetica la subiecții mai tineri.

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii pentru a investiga farmacocinetica andexanet alfa la pacienții cu insuficiență renală. Pe baza datelor farmacocinetice disponibile, eliminarea andexanet alfa pe cale renală este redusă sau inexistentă, și prin urmare nu ar fi necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii pentru a investiga farmacocinetica andexanet alfa la pacienții cu insuficiență hepatică. Eliminarea pe cale biliară și/sau fecală a tratamentelor bazate pe proteine nu este o cale cunoscută de eliminare a proteinelor. Prin urmare, nu se consideră necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică.

Sex

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, sexul nu are o influență semnificativă asupra farmacocineticii andexanet alfa.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica andexanet alfa nu a fost studiată la pacienții copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței și toxicitatea după doze repetate efectuate pe o perioadă de până la două săptămâni la șobolani și maimuțe.

Nu au fost efectuate studii pentru evaluarea potențialului mutagen și carcinogen al andexanet alfa. Pe baza mecanismului său de acțiune și a caracteristicilor proteinelor, nu se preconizează efecte carcinogene sau genotoxice.

Nu au fost efectuate studii cu andexanet alfa asupra funcției de reproducere și dezvoltării la animale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Bază tris
Tris-clorhidrat
Clorhidrat de L-arginină
Sucroză
Manitol
Polisorbat 80

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon (nedeschis)

4 ani păstrat la 2°C - 8°C.

Medicamentul reconstituit

Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată pentru 16 ore, la o temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C, în ambalajul primar - flacon. Dacă este necesar, soluția reconstituită și transferată în punga i.v. poate fi păstrată la temperatura camerei timp de încă opt ore. Din punct de vedere microbiologic, odată reconstituit, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat,

timpul și condițiile de păstrare ale medicamentului în uz până la utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulbere în flacon de 20 ml (sticlă de tip I) cu dop (cauciuc butilic).

Ambalaje cu patru sau cinci flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Reconstituirea

Înainte de a începe reconstituirea, sunt necesare următoarele articole:

- Numărul calculat de flacoane (vezi pct. 4.2).
- Același număr de seringi cu solvent, cu capacitatea de 20 ml (sau mai mare), prevăzute cu ac de calibrul 20 (sau cu un diametru mai mic, de exemplu, de calibrul 21).
- Tampoane cu alcool.
- O seringă sterilă mare (cu capacitatea de 50 ml sau mai mare). Dacă administrarea se efectuează cu o pompă pentru seringi, trebuie folosite mai multe seringi pentru a conține volumul final de medicament reconstituit.
- Pungi pentru perfuzie intravenoasă din poliolefină (PO) sau clorură de polivinil (PVC) (cu capacitatea de 150 ml sau mai mare) care să conțină volumul final de medicament reconstituit (dacă se efectuează administrarea cu pungi i.v.).
- Apă pentru preparate injectabile.
- Filtru din polietersulfonă (PES) sau dintr-un material echivalent, cu legare redusă de proteine, de 0,2 sau 0,22 microni, încorporat în linia de perfuzare.

Nu este necesar ca andexanet alfa să ajungă la temperatura camerei înainte de reconstituire sau de administrarea la pacient. Pe durata procedurii de reconstituire trebuie utilizate tehnici aseptice.

Fiecare flacon se va reconstitui conform instrucțiunilor următoare:

1. Scoateți capacul detașabil de pe fiecare flacon.
2. Ștergeți dopul din cauciuc al fiecărui flacon cu un tampon cu alcool.
3. Utilizând o seringă cu capacitatea de 20 ml (sau mai mare) și un ac de calibrul 20 (sau cu un diametru mai mic, de exemplu, de calibrul 21), aspirați 20 ml de apă pentru preparate injectabile.
4. Introduceți acul seringii prin centrul dopului de cauciuc.
5. Împingeți pistonul în jos pentru a injecta lent în flacon cei 20 ml de apă pentru preparate injectabile, orientând fluxul spre peretele interior al flaconului pentru a reduce la minimum formarea de spumă.
6. Rotiți ușor fiecare flacon, până la dizolvarea completă a întregii cantități de pulbere. **NU AGITAȚI** flacoanele, deoarece acest lucru poate cauza formarea de spumă. Timpul necesar dizolvării este de aproximativ trei-cinci minute pentru fiecare flacon.
7. Soluția reconstituită trebuie inspectată înainte de administrare pentru a exclude prezența de particule și/sau modificări de culoare. Nu utilizați soluția dacă prezintă particule opace sau modificări de culoare.
8. Pentru a reconstitui în modul cel mai eficient doza necesară și a reduce la minimum erorile, injectați cei 20 ml de apă pentru preparate injectabile în fiecare flacon necesar înainte de a trece la pasul următor.

9. Dacă este păstrată la temperatura camerei, utilizați soluția în decurs de opt ore de la reconstituire.

Administrarea cu ajutorul unei pompe pentru seringi

1. După reconstituirea tuturor flacoanelor necesare, se aspiră soluția reconstituită din fiecare flacon, utilizând seringă cu capacitate mare (de 50 ml sau mai mare), dotată cu ac de calibrul 20 (sau cu diametrul mai mic, de exemplu, de calibrul 21).
2. Bolusul și perfuzia se prepară în seringi separate cu capacitate mare.
3. Din cauza volumului adițional, bolusul și perfuzia în doză mare trebuie să fie separate ulterior în seringi suplimentare (câte două seringi pentru bolus și pentru perfuzie).
4. Pentru a evita transferul accidental de aer, aveți grijă să țineți acul seringii orientat în sus și nu puneți seringă jos între aspirațiile din flacoane.
5. Atașați echipamentele auxiliare (tubulatura de extensie, filtrul din polietersulfonă (PES) sau din material echivalent, cu legare redusă de proteine, de 0,2 sau 0,22 microni, încorporat în linia de perfuzare, pompa pentru seringi) în vederea pregătirii pentru administrare.
6. Administrați soluția reconstituită cu debitul adecvat.
7. Aruncați toate seringile, acele și flacoanele utilizate, inclusiv orice cantitate neutilizată de soluție reconstituită.

Administrarea cu ajutorul pungilor intravenoase

1. După reconstituirea tuturor flacoanelor necesare, aspirați soluția reconstituită din fiecare flacon, utilizând seringă cu capacitate mare (de 50 ml sau mai mare) dotată cu ac de calibrul 20 (sau cu diametrul mai mic, de exemplu, de calibrul 21).
2. Transferați soluția reconstituită din seringă într-o pungă i.v. corespunzătoare.
3. Repetați pașii 1 și 2 după cum este necesar pentru a transfera întregul volum de bolus și de perfuzie în pungi i.v. din PO sau PVC.
4. Se recomandă ca bolusul și perfuzia să fie împărțite în două pungi separate pentru a asigura debitul de administrare corect. Cu toate că este permisă utilizarea unei pungi i.v. din PO sau PVC unice pentru bolus și perfuzie, trebuie asigurat debitul de perfuzare corect atunci când se trece de la administrarea în bolus la perfuzie.
5. Atașați echipamentele auxiliare (tubulatura de extensie, filtrul din polietersulfonă (PES) sau din material echivalent, cu legare redusă de proteine, de 0,2 sau 0,22 microni, încorporat în linia de perfuzare, pompa de perfuzie) în vederea pregătirii pentru administrare.
6. Administrați soluția reconstituită cu debitul adecvat.

Eliminare

Toate seringile, acele și flacoanele utilizate, inclusiv orice cantitate neutilizată de soluție reconstituită, trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1345/001 4 flacoane
EU/1/18/1345/002 5 flacoane

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 aprilie 2019
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 04 aprilie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt menționate în Articolul 9 al Regulamentului (CE) Nr. 507/2006 și, pentru conformitate, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS privind siguranța la interval de 6 luni.

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca

urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin „aprobare condiționată” și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
<i>SOB 1:</i> Pentru a caracteriza în continuare siguranța Ondexxya, dozele adecvate și interacțiunea farmacodinamică dintre Ondexxya și enoxaparină după administrarea perfuziei, DAPP trebuie să furnizeze rezultatele studiului de fază I, randomizat, simplu-orb, controlat cu placebo, care a inclus voluntari sănătoși tratați anterior cu rivaroxaban sau apixaban.	Raportul final al studiului se va depune până în decembrie 2026
<i>SOB 2:</i> Având în vedere rezultatele studiului impus, de fază I, simplu-orb, controlat cu placebo, pentru a evalua efectul hemostatic și riscul de evenimente tromboembolice ale Ondexxya, DAPP trebuie să efectueze un studiu clinic randomizat controlat la pacienții tratați cu un inhibitor direct al factorului Xa (FXa) (apixaban sau rivaroxaban) atunci când este necesară inversarea anticoagulării din cauza unei sângerări care pune viața în pericol sau necontrolate, conform unui protocol agreeat.	Protocolul studiului se va depune în termen de 3 luni de la finalizarea SOB 1 Raportul final al studiului se va depune până în decembrie 2031

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ondexxya 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
Andexanet alfa

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare flacon conține andexanet alfa 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Bază tris, tris clorhidrat, clorhidrat de L-arginină, sucroză, manitol, polisorbit 80

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție perfuzabilă
4 x 1 flacon a 200 mg
5 x 1 flacon a 200 mg

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Medicament destinat pentru o singură utilizare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1345/001 4 flacoane
EU/1/18/1345/002 5 flacoane

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Ondexxya 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
Andexanet alfa
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

200 mg

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
Medicament destinat pentru o singură utilizare.
AstraZeneca AB

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient și utilizator

Ondexxa 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă andexanet alfa

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră. Vă rugăm să rețineți că acest medicament este utilizat în principal în situații de urgență și doar dacă medicul a stabilit că este necesar pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Ondexxa și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ondexxa
3. Cum să utilizați Ondexxa
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ondexxa
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ondexxa și pentru ce se utilizează

Ondexxa conține substanța activă andexanet alfa. Aceasta inversează efectele anumitor anticoagulate numite inhibitori ai factorului Xa (apixaban sau rivaroxaban). Inhibitorii factorului Xa se utilizează pentru a preveni formarea cheagurilor în vasele de sânge. Medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze Ondexxa pentru a inversa rapid efectele anticoagulantelor în cazul unei situații care pune viața în pericol sau al unei sângerări necontrolate.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ondexxa

Nu utilizați Ondexxa

- dacă sunteți alergic la andexanet alfa sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la proteinele de hamster.
- dacă vi se administrează heparină.

Atenționări și precauții

Inversarea efectului unui inhibitor al factorului Xa cu Ondexxa poate crește riscul de formare a cheagurilor de sânge. După tratamentul cu Ondexxa, medicul dumneavoastră va decide când să reluați terapia anticoagulantă.

Un efect procoagulant independent al andexanet alfa poate prezenta un risc suplimentar de dezvoltare a trombozei.

Dacă manifestați reacții adverse atunci când vi se administrează Ondexxya prin perfuzie (picurare în venă), medicul dumneavoastră poate decide să încetinească viteza de perfuzare sau să vă întrerupă tratamentul. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie un medicament antihistaminic care să ajute la tratarea eventualelor reacții adverse (vezi pct. 4).

Dacă sunteți programat pentru o intervenție chirurgicală în care este necesară terapia anticoagulantă cu heparină, Ondexxya trebuie evitat.

Copii și adolescenți

Nu există informații privind utilizarea Ondexxya la copii și adolescenți.

Ondexxya împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Acest medicament a fost conceput să inverseze numai efectele medicamentelor care inhibă factorul Xa. Este puțin probabil ca Ondexxya să influențeze efectul altor medicamente, sau ca alte medicamente să influențeze Ondexxya.

Tratamentul cu Ondexxya trebuie evitat în cazul în care ar putea deveni necesară terapia anticoagulantă cu heparină. Ondexxya cauzează lipsa de răspuns la heparină.

Sarcina și alăptarea

Spuneți medicului dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.

Ondexxya nu este recomandat în timpul sarcinii sau dacă există posibilitatea să rămâneți gravidă și nu folosiți metode contraceptive.

Nu vă alăptați copilul în timp ce urmați tratamentul cu acest medicament. Nu se cunoaște dacă andexanet alfa este excretat în laptele uman.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca acest medicament să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Ondexxya conține polisorbate 80

Acest medicament conține 2 mg polisorbate 80 în fiecare flacon, care este echivalentul la 0,1 mg/ml. Polisorbații pot provoca reacții alergice. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă prezentați orice alergii cunoscute.

3. Cum să utilizați Ondexxya

Acest medicament este numai pentru uz spitalicesc.

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va administra acest medicament prin injecție sau perfuzie într-o venă.

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală va stabili doza de medicament de care aveți nevoie. Aceasta depinde de medicamentul anticoagulant specific pe care îl luați, precum și de doza și de timpul scurs de la ultima doză de medicament anticoagulant pe care ați luat-o.

După ce vi s-a administrat Ondexxya, medicul dumneavoastră va decide când să reluați tratamentul anticoagulant.

La sfârșitul acestui prospect (vezi „Instrucțiuni de manipulare”) se găsesc instrucțiuni detaliate pentru medicul dumneavoastră sau asistenta medicală asupra modului de administrare a Ondexxya.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Lista reacțiilor adverse observate la persoane cu sângerări

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Accident vascular cerebral
- Infarct miocardic
- Cheag de sânge la nivelul piciorului, brațului, plămânului sau creierului
- Febră

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Accident vascular cerebral ischemic tranzitoriu
- Stop cardiac
- Semne/simptome ale reacțiilor legate de administrarea în perfuzie, cum sunt frisoane, tensiune arterială crescută, dificultăți la respirație, confuzie sau agitație.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ondexxya

Acest medicament se va păstra în spital, iar aceste instrucțiuni sunt destinate exclusiv personalului spitalului.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

După reconstituire, Ondexxya este destinat utilizării imediate.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ondexxya

- Substanța activă este andexanet alfa.
- Celelalte componente sunt bază tris, tris clorhidrat, clorhidrat de L-arginină, sucroză, manitol și polisorbit 80.

Cum arată Ondexxa și ce conține cutia

Ondexxa este furnizat în flacoane de sticlă sub forma unei pulberi pentru soluție perfuzabilă de culoare albă până la aproape albă care se reconstituie (se dizolvă) înainte de utilizare. Soluția reconstituită este o soluție limpede, incoloră sau ușor gălbuie.

Fiecare ambalaj conține patru sau cinci flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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.

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății.

Eficacitatea andexanet alfa în tratamentul sângerării asociate cu oricare dintre inhibitorii FXa diferiți de rivaroxaban sau apixaban nu a fost demonstrată, iar andexanet nu este indicat pentru acest tratament. În plus, andexanet nu va inversa efectele non-inhibitorilor FXa.

Dozare și administrare

Andexanet alfa se administrează sub formă de bolus intravenos (i.v.) cu un debit țintă de aproximativ 30 mg/min, timp de 15 minute (doză mică) sau 30 minute (doză mare), urmat de administrarea imediată a unei perfuzii continue a 4 mg (doză mică) sau 8 mg (doză mare) pe minut, timp de 120 minute (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1: Scheme terapeutice

	Bolus intravenos inițial	Perfuzie intravenoasă continuă	Număr total de flacoane de 200 mg necesare
Doză mică	400 mg cu un debit țintă de 30 mg/min	4 mg/min timp de 120 minute (480 mg)	5
Doză mare	800 mg cu un debit țintă de 30 mg/min	8 mg/min timp de 120 minute (960 mg)	9

Recomandările privind schemele terapeutice au fost stabilite pe baza efectelor andexanet alfa la voluntari sănătoși cărora le-a fost administrat un inhibitor direct al FXa, precum și pe baza capacității de inversare a nivelurilor de activitate anti-FXa. Schema terapeutică a fost utilizată în studii efectuate la pacienți cu sângerare acută majoră.

Inversarea efectului apixaban

Schema terapeutică recomandată cu andexanet alfa se bazează pe doza de apixaban utilizată de pacient în momentul necesității inversării anticoagulării, precum și pe intervalul scurs de la ultima doză de apixaban luată de pacient (vezi Tabelul 2). În cazul în care concentrația ultimei doze de anticoagulant sau intervalul de la ultima doză până la episodul de sângerare nu sunt cunoscute, nu este disponibilă nicio recomandare în ceea ce privește doza. Măsurarea concentrației plasmatice a anti-FXa la momentul inițial trebuie să vină în sprijinul deciziei clinice de inițiere a tratamentului (în cazul în care valoarea concentrației plasmatice este disponibilă într-un interval de timp acceptabil).

Tabelul 2: Rezumat al schemelor terapeutice în vederea inversării efectului apixaban

Inhibitor al FXa	Ultima doză de inhibitor al FXa	Intervalul de la ultima doză de inhibitor al FXa utilizată anterior inițierii tratamentului cu andexanet alfa	
		<8 ore	≥8 ore
Apixaban	≤5 mg	Doză mică	Doză mică
	>5 mg	Doză mare	

Inversarea efectului rivaroxaban

Schema terapeutică recomandată cu andexanet alfa se bazează pe doza de rivaroxaban utilizată de pacient în momentul necesității inversării anticoagulării, precum și pe intervalul scurs de la ultima doză de rivaroxaban luată de pacient (vezi Tabelul 3). În cazul în care concentrația ultimei doze de anticoagulant sau intervalul de la ultima doză până la episodul de sângerare nu sunt cunoscute, nu este disponibilă nicio recomandare în ceea ce privește doza. Măsurarea concentrației plasmatice a anti-FXa la momentul inițial trebuie să vină în sprijinul deciziei clinice de inițiere a tratamentului (în cazul în care valoarea concentrației plasmatice este disponibilă într-un interval de timp acceptabil).

Tabelul 3: Rezumat al schemelor terapeutice în vederea inversării efectului rivaroxaban

Inhibitor al FXa	Ultima doză de inhibitor al FXa	Intervalul de la ultima doză de inhibitor al FXa utilizată anterior inițierii tratamentului cu andexanet alfa	
		<8 ore	≥8 ore
Rivaroxaban	≤10 mg	Doză mică	Doză mică
	>10 mg	Doză mare	

Pacienții tratați cu terapie de inhibare a FXa prezintă afecțiuni preexistente care îi predispun la evenimente tromboembolice. Inversarea terapiei de inhibare a FXa expune pacienții la riscul trombotic

determinat de boala preexistentă. Pentru a reduce acest risc, trebuie avută în vedere reluarea terapiei anticoagulante de îndată ce acest lucru este adecvat din punct de vedere medical.

Instrucțiuni de manipulare

Andexanet alfa trebuie reconstituit, iar soluția reconstituită de 10 mg/ml se va transfera apoi, fără diluare ulterioară, în seringi cu capacitate mare în cazul în care pentru administrare se folosește o pompă pentru seringi, sau în pungi i.v. goale adecvate, fabricate din poliolefină (PO) sau policlorură de vinil (PVC). Înainte de administrarea prin perfuzie i.v. se va utiliza un filtru din polietersulfonă (PES) sau dintr-un material echivalent, cu legare redusă de proteine, de 0,2 sau 0,22 microni, încorporat în linia de perfuzie.

Pentru soluțiile reconstituite, stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată pentru cel puțin opt ore la 25°C. Din punct de vedere microbiologic, după deschidere, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de păstrare ale medicamentului în uz până la utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului.

Reconstituirea

Înainte de a începe reconstituirea, veți avea nevoie de următoarele articole:

- Un număr calculat de flacoane, conform indicațiilor din Tabelul 1.
- Același număr de seringi cu solvent, cu capacitatea de 20 ml (sau mai mare), prevăzute cu ac de calibrul 20 (sau cu diametrul mai mic, de exemplu, de calibrul 21).
- Tampoane cu alcool.
- O seringă sterilă mare (cu capacitatea de 50 ml sau mai mare). Dacă administrarea se efectuează cu o pompă pentru seringi, trebuie folosite mai multe seringi pentru a conține volumul final de produs reconstituit.
- Pungi pentru perfuzie intravenoasă din poliolefină (PO) sau policlorură de vinil (PVC) (cu capacitatea de 150 ml sau mai mare) care să conțină volumul final de produs reconstituit (dacă se efectuează administrarea cu pungi i.v.).
- Apă pentru preparate injectabile.
- Filtru din polietersulfonă (PES) sau dintr-un material echivalent, cu legare redusă de proteine, de 0,2 sau 0,22 microni, încorporat în linia de perfuzare.

Nu este necesar ca andexanet alfa să ajungă la temperatura camerei înainte de reconstituire sau de administrarea la pacient. Utilizați tehnici aseptice pe durata procedurii de reconstituire.

Reconstituiți fiecare flacon conform instrucțiunilor următoare:

1. Scoateți capacul detașabil de pe fiecare flacon.
2. Ștergeți dopul din cauciuc al fiecărui flacon cu un tampon cu alcool.
3. Utilizând o seringă cu capacitatea de 20 ml (sau mai mare) și un ac de calibrul 20 (sau cu diametrul mai mic, de exemplu, de calibrul 21), aspirați 20 ml de apă pentru preparate injectabile.
4. Introduceți acul seringii prin centrul dopului de cauciuc.
5. Împingeți pistonul în jos pentru a injecta lent în flacon cei 20 ml de apă pentru preparate injectabile, orientând fluxul spre peretele interior al flaconului pentru a reduce la minimum formarea de spumă.
6. Rotiți ușor fiecare flacon, până la dizolvarea completă a întregii cantități de pulbere. **NU AGITAȚI** flacoanele, deoarece acest lucru poate cauza formarea de spumă. Timpul necesar dizolvării este de aproximativ trei-cinci minute pentru fiecare flacon.
7. Soluția reconstituită trebuie inspectată înainte de administrare pentru a exclude prezența de particule și/sau modificări de culoare. Nu utilizați soluția dacă prezintă particule opace sau modificări de culoare.
8. Pentru a reconstitui în modul cel mai eficient doza necesară și a reduce la minimum erorile, injectați cei 20 ml de apă pentru preparate injectabile în fiecare flacon necesar înainte de a trece la pasul următor.
9. Dacă este păstrat la temperatura camerei, utilizați andexanet alfa în decurs de opt ore de la reconstituire.

Administrarea cu ajutorul unei pompe pentru seringi

1. După reconstituirea tuturor flacoanelor necesare, aspirați soluția reconstituită din fiecare flacon, utilizând seringă cu capacitate mare (de 50 ml sau mai mare) dotată cu ac de calibrul 20 (sau cu diametrul mai mic, de exemplu, de calibrul 21).
2. Preparați bolusul și perfuzia în seringi separate cu capacitate mare.
3. Din cauza volumului adițional, bolusul și perfuzia în doză mare trebuie să fie separate ulterior în seringi suplimentare (câte două seringi pentru bolus și pentru perfuzie).
4. Pentru a evita transferul accidental de aer, aveți grijă să țineți acul seringii orientat în sus și nu puneți seringă jos între aspirațiile din flacoane.
5. Atașați echipamentele auxiliare (tubulatura de extensie, filtrul din polietersulfonă (PES) sau din material echivalent, cu legare redusă de proteine, de 0,2 sau 0,22 microni, încorporat în linia de perfuzare, pompa pentru seringi) în vederea pregătirii pentru administrare.
6. Administrați soluția reconstituită cu debitul adecvat.
7. Aruncați toate seringile, acele și flacoanele utilizate, inclusiv orice cantitate neutilizată de soluție reconstituită.

Administrarea cu ajutorul pungilor intravenoase

1. După reconstituirea tuturor flacoanelor necesare, aspirați soluția reconstituită din fiecare flacon, utilizând seringă cu capacitate mare (de 50 ml sau mai mare) dotată cu ac de calibrul 20 (sau cu diametrul mai mic, de exemplu, de calibrul 21).
2. Transferați soluția reconstituită din seringă în pungi i.v. corespunzătoare.
3. Repetați pașii 1 și 2 după cum este necesar pentru a transfera întregul volum de bolus și de perfuzie în pungi i.v. din PO sau PVC.
4. Se recomandă ca bolusul și perfuzia să fie împărțite în două pungi separate pentru a asigura debitul de administrare corect. Cu toate că este permisă utilizarea unei pungi i.v. din PO sau PVC unice pentru bolus și perfuzie, trebuie asigurat debitul de perfuzare corect atunci când se trece de la administrarea în bolus la perfuzie.
5. Atașați echipamentele auxiliare (tubulatura de extensie, filtrul din polietersulfonă (PES) sau din material echivalent, cu legare redusă de proteine, de 0,2 sau 0,22 microni, încorporat în linia de perfuzare, pompa de perfuzie) în vederea pregătirii pentru administrare.
6. Administrați soluția reconstituită cu debitul adecvat.

Eliminare

Toate seringile, acele și flacoanele utilizate, inclusiv orice cantitate neutilizată de soluție reconstituită, trebuie eliminate în conformitate cu reglementările locale.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru andexanet alfa, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile cu privire la interacțiunea dintre andexanet alfa și heparină din rapoartele de caz și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că interacțiunea dintre andexanet alfa și heparină trebuie completată cu exemple suplimentare.

PRAC a concluzionat că informațiile despre medicament pentru medicamentele care conțin andexanet alfa trebuie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru andexanet alfa, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin andexanet alfa este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.