

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ondexxya 200 mg prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje andexanetum alfa* 200 mg.

Po rekonstituci jeden ml roztoku obsahuje andexanetum alfa 10 mg.

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Omezeno pouze na použití v nemocnici.

Dávkování

Andexanet alfa se podává jako intravenózní bolus s cílovou rychlostí přibližně 30 mg/min po 15 minut (nízká dávka) nebo 30 minut (vysoká dávka), následováno podáním kontinuální infuze 4 mg/min (nízká dávka) nebo 8 mg/min (vysoká dávka) po 120 minut (viz tabulka 1). Dávkování andexanetu alfa je založeno na FK/FD modelování a simulaci (viz body 5.1 a 5.2).

Tabulka 1: Režimy dávkování

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

Zvrácení účinku apixabanu

Doporučený režim dávkování přípravku Ondexxya je založen na dávce apixabanu, kterou pacient užívá v době zvrácení antikoagulace a dále na době od poslední dávky apixabanu pacienta (viz tabulka 2). Není-li známa velikost poslední dávky antikoagulancia nebo časový interval mezi poslední dávkou a epizodou krvácení, doporučení pro dávkování není k dispozici. Klinické rozhodnutí o zahájení léčby má být podpořeno stanovením výchozí hladiny anti-FXa (pokud je tato hodnota dostupná v akceptovatelném časovém rámci).

Tabulka 2: Shrnutí dávkování pro zvrácení účinku apixabanu

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

Zvrácení účinku rivaroxabanu

Doporučený režim dávkování přípravku Ondexxya je založen na dávce rivaroxabanu, kterou pacient užívá v době zvrácení antikoagulace a dále na době od poslední dávky rivaroxabanu pacienta (viz tabulka 3). Není-li známa velikost poslední dávky antikoagulancia nebo časový interval mezi poslední dávkou a epizodou krvácení, doporučení pro dávkování není k dispozici. Klinické rozhodnutí o zahájení léčby má být podpořeno stanovením výchozí hladiny anti-FXa (pokud je tato hodnota dostupná v akceptovatelném časovém rámci).

Tabulka 3: Shrnutí dávkování pro zvrácení účinku rivaroxabanu

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

Opakované zahájení antitrombotické léčby

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

Zvláštní populace

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

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

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

Pediatrická populace: Bezpečnost a účinnost andexanetu alfa u dětí a dospívajících nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Intravenózní podání

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

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

Pokyny pro rekonstituci léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

Známa alergická reakce na křeččí proteiny.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Omezení použití

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

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

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

Ve studii 14-505 byli zahrnuti pacienti s intrakraniálním krvácením (ICH) (GCS > 7 a objem hematomu < 60 ml). Léčba pacientů se závažnějším ICH andexanetem alfa nebyla zkoumána.

Trombotické příhody

Trombotické příhody byly hlášeny po léčbě andexanetem alfa (viz body 4.8. a 5.1). Pacienti léčení terapií inhibitory FXa mají stavy základního onemocnění, které je predisponují pro trombotické příhody. Terapie zvrácení účinku inhibitoru FXa vystavuje pacienty trombotickému riziku jejich základního onemocnění. Navíc byl prokázán nezávislý prokoagulační účinek andexanetu alfa, zprostředkovaný inhibicí aktivity inhibitoru dráhy tkáňového faktoru (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI), který může představovat riziko rozvoje trombózy. Doba trvání tohoto účinku u krvácejících pacientů není známa. Laboratorní parametry, jako je anti-FXa aktivita, endogenní trombotický potenciál (ETP) nebo markery trombózy by nemusely být spolehlivým vodítkem. Pro snížení tohoto rizika je třeba uvažovat o obnovení antikoagulační terapie, co nejdříve to bude medicínsky vhodné po dokončení léčby.

U zdravých dobrovolníků byly po podání andexanetu alfa pozorovány zvýšení koagulačních markerů F1+2, TAT a D-dimeru v závislosti na dávce a pokles TFPI v závislosti na dávce, ale nebyly hlášeny žádné tromboembolické příhody. Tyto markery nebyly měřeny u pacientů zařazených do studie 14-505, ale byly pozorovány tromboembolické příhody (viz body 4.8 a 5.1). Proto se důrazně doporučuje sledování zaměřené na známky a příznaky trombózy.

Použití andexanetu alfa ve spojení s jinými podpůrnými opatřeními

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

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

Interakce s heparinem

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

Reakce související s infuzí

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

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže .

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S andexanetem alfa nebyly prováděny žádné studie interakcí.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost andexanetu alfa byla hodnocena v klinických hodnoceních zahrnujících 417 zdravých subjektů, jimž byl podáván inhibitor FXa, dále u 419 pacientů v klinickém hodnocení fáze IIIb/IV (studie 14-505), kteří měli akutní velké krvácení a byli léčeni inhibitorem FXa (apixaban a rivaroxaban).

V klinických studiích u zdravých jedinců, kterým byl podáván inhibitor FXa a poté andexanet alfa, byla frekvence nežádoucích účinků podobná ve skupině léčené andexanetem alfa (16,8 %) a ve skupině léčené placebem (12,2 %). Nejčastěji pozorovanými nežádoucími reakcemi byly mírné nebo středně těžké reakce související s infuzí zahrnující příznaky, jako je nával horka, pocit horka, kašel, dysgeuzie a dyspnoe vyskytující se během několika minut až několika hodin po infuzi. Mezi hodnocenými zdravými subjekty ženy udávaly více nežádoucích účinků (hlavně reakce související s infuzí) než muži.

V hodnoceních zdravých subjektů byla často pozorována zvýšení $> 2x$ HHN (horní hranice normálních hodnot) v D-dimerech a fragmentech protrombinu F1+2. Tato zvýšení se udržovala v období od několika hodin po několik dnů po podání, ale nebyly hlášeny žádné trombotické příhody.

U pacientů s velkým krvácením nebyly zkoumány trombotické markery, jelikož krvácení může interferovat s výsledky stanovení trombotických markerů. Případy trombózy a tromboembolických příhod byly běžně zaznamenávány.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 4 udává seznam nežádoucích účinků u pacientů s velkým krvácením ve studii 14-505, včetně 419 pacientů léčených apixabanem a rivaroxabanem s akutním velkým krvácením léčeným andexanetem alfa. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů (SOC) a frekvence pomocí následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), neznámá četnost (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 4: Seznam nežádoucích účinků u pacientů s velkým krvácením

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1,000 až < 1/100
Poruchy nervového systému		Cévní mozková příhoda Ischemická cévní mozková příhoda	Mozkový infarkt Tranzitorní ischemická ataka
Srdeční poruchy		Akutní infarkt myokardu Infarkt myokardu	Srdeční zástava
Cévní poruchy		Hluboká žilní trombóza	Okluze iliakální arterie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Plicní embolie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Pyrexie	
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Reakce související s infuzí ^a

^ahlášené známky/příznaky (třes, hypertenze, desaturace kyslíkem, agitovanost a zmatenost) byly přechodné a mírné až středně závažné.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Na základě údajů od 419 pacientů z fáze IIIb/IV studie 14-505 léčených apixabanem a rivaroxabanem, u kterých došlo k akutní epizodě velkého krvácení, zaznamenali dva pacienti (0,5 %) nežádoucí účinek související s infuzí, přičemž žádný z nich nebyl vyhodnocen jako závažný (1 středně závažný, 1 mírný).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

Andexanet alfa je specifickou reverzní látkou inhibitorů FXa. Predominantní mechanismus účinku spočívá ve vázání a sekvestraci inhibitoru FXa. Kromě toho bylo zjištěno, že andexanet alfa se váže na inhibitor dráhy tkáňového faktoru (TFPI) a inhibuje jeho účinek. Inhibice aktivity TFPI může zvýšit tvorbu trombinu iniciovanou tkáňovým faktorem, čímž dochází k indukci prokoagulačního účinku.

Farmakodynamické účinky

Účinky andexanetu alfa mohou být měřeny farmakodynamickými markery včetně volné frakce dostupného inhibitoru FXa a dále prostřednictvím obnovy tvorby trombinu. Kromě toho bylo prokázáno, že andexanet alfa inhibuje aktivitu TFPI.

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

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

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

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

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

Ukázalo se, že u zdravých subjektů byla aktivita TFPI v plazmě zcela blokována po dobu 2 minut až 14,5 hodiny po bolusovém podání andexanetu alfa a během 3 dní se vrátila na výchozí úroveň. Tvorba trombinu iniciovaná tkáňovým faktorem (TF) se ve srovnání s placebem okamžitě zvýšila nad výchozí úroveň (úroveň před antikoagulací) a setrvala zvýšená po dobu > 20 hodin. Přesvědčivost prokoagulačního účinku inhibice TFPI je podpořena postupným a setrvalým zvyšováním hladin D-dimerů, TAT a F1+2.

Populační farmakokinetické/farmakodynamické (FK/FD) modelování a simulace

FK/FD modelování a simulace se opírají o vzájemný vztah mezi PK andexanetu alfa a inhibitoru FXa a o vztahy mezi biomarkery, v tomto případě anti-FXa-aktivitou, TFPI-aktivitou a ETP. Přetrvávají nejasnosti ohledně rozdílného účinku u antikoagulancí apixabanu nebo rivaroxabanu, trvání reverzního účinku v závislosti na anti-TFPI efektu a ohledně nutnosti kontinuální infuze. Přesnost simulací je u krvácejících pacientů nižší než u zdravých dobrovolníků kvůli vysoké interindividuální variabilitě.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost andexanetu alfa byly hodnoceny v následujících případech: 1) randomizovaná, placebem kontrolovaná klinická hodnocení fáze II s určením rozsahu dávky u zdravých dobrovolníků, jimž byly podávány inhibitory FXa s cílem stanovit dávky požadované pro zvrácení; 2) dvě studie fáze III, jedna s apixabanem a druhá s rivaroxabanem s cílem potvrdit účinnost režimů vysoké a nízké dávky a 3) globální multicentrická, prospektivně definovaná otevřená studie 14-505 fáze IIIb/IV u pacientů s akutní epizodou velkého krvácení vyžadující naléhavé zvrácení antikoagulace FXa.

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

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

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

Snížení anti-FXa aktivity

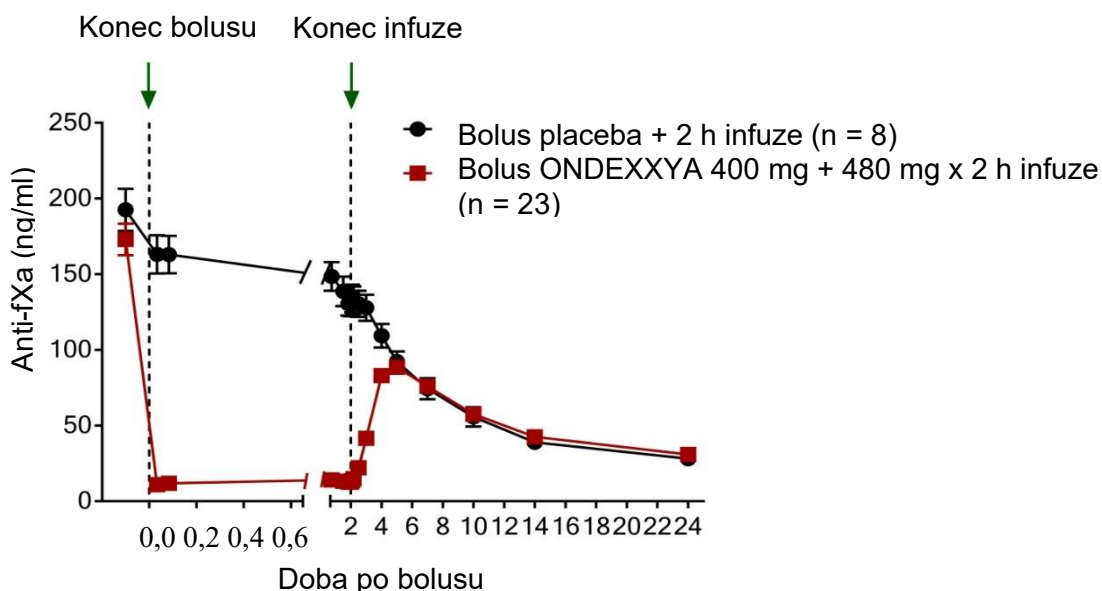
Primárním cílovým parametrem jak pro studii 14-503 (apixaban), tak studii 14-504 (rivaroxaban) byla procentuální změna anti-FXa aktivity od výchozího stavu do nejnižší hodnoty po infuzi.

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

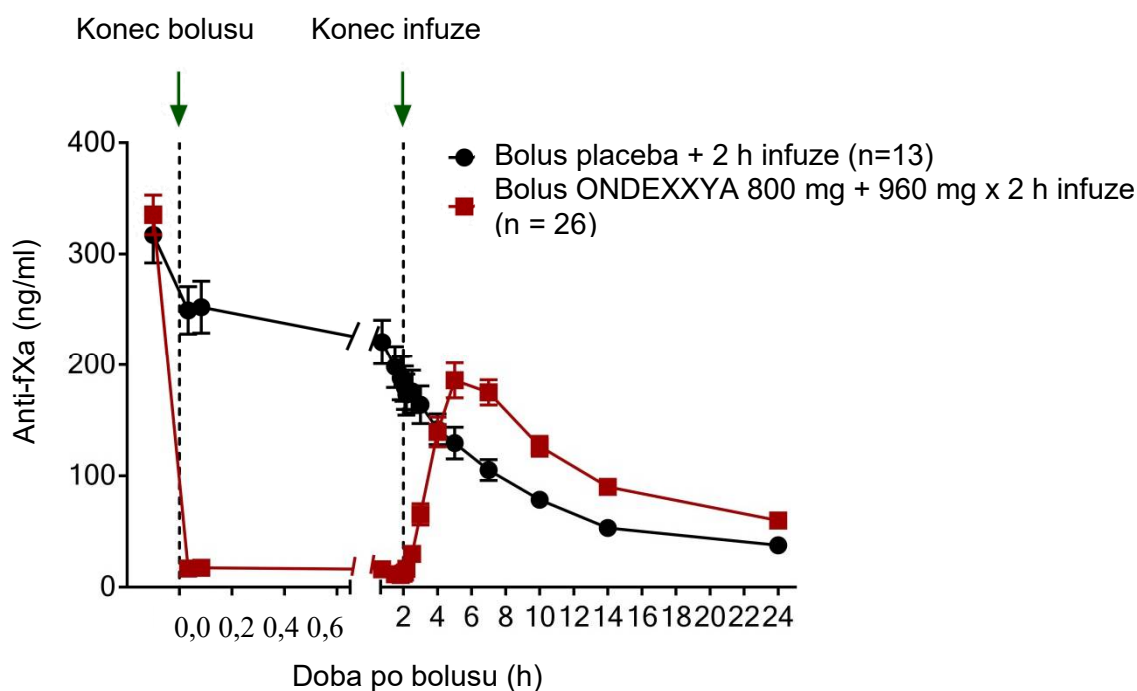
Mezi subjekty léčenými rivaroxabanem ve studii 14-504 byla procentuální změna (\pm SD) anti-FXa aktivity -96,72 % (\pm 1,838 %) pro skupinu s andexanetem alfa a -44,75 % (\pm 11,749 %) pro skupinu s placebem ($p < 0,0001$), přičemž druhá hodnota odráží vnitřní clearance antikoagulancia.

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

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



(A)



(B)

Obnova tvorby trombinu

Jak ve studii 14-503, tak ve studii 14-504 vedla léčba andexanetem alfa také ke statisticky významnému zvýšení tvorby trombinu u zdravých subjektů antikoagulovaných apixabanem nebo rivaroxabanem v porovnání s placebem ($p < 0,0001$). Obnovy tvorby trombinu v normálních mezích (definovaná jako jedna směrodatná odchylka od výchozích hladin) do dvou minut a udržované po 20 hodin bylo dosaženo pouze s bolusem a bolusem plus infuzí pro nízkou dávku andexanetu alfa u subjektů na apixabanu. U subjektů na rivaroxabanu vedla vysoká dávka andexanetu alfa (bolus plus infuze) ke zvýšené tvorbě trombinu nad dvě směrodatné odchylky. V těchto studiích nebylo prováděno žádné klinické hodnocení subjektů léčených apixabanem s vysokou dávkou andexanetu alfa ani hodnocení subjektů léčených rivaroxabanem s nízkou dávkou andexanetu alfa.

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

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

Zvrácení antikoagulace inhibitoru FXa u pacientů s akutním velkým krvácením (studie 14-505)

V mezinárodní, prospektivní, otevřené studii 14-505 (ANNEXA-4) fáze IIIb/IV s jedním ramenem byl přípravek Ondexxya podáván 477 pacientům na inhibitech FXa, z nichž 419 bylo léčeno apixabanem a rivaroxabanem, u nichž nastalo akutní velké krvácení. Byly zde dva koprimary cílové parametry: a) procentuální změna anti-FXa aktivity od výchozího stavu do nejnižší hodnoty v intervalu pěti minut od konce bolusu do konce infuze a b) míra dobré nebo vynikající hemostatické účinnosti (v porovnání se slabou nebo nulovou) během 12 hodin po infuzi, na základě hodnocení nezávislou komisí pro posouzení cílových parametrů.

Přibližně polovina pacientů byli muži a průměrný věk byl 77,9 let. Většina pacientů již dříve dostávala buď apixaban (245/477; 51,4 %) nebo rivaroxaban (174/477; 36,5 %), nebo edoxaban (36/477; 7,5 %), nebo enoxaparin (22/477; 4,6 %) a udávala buď ICH (329/477; 69 %), nebo gastrointestinální (GI) krvácení (109/477; 22,9 %).

381/477 pacientů (79,9 %) dostávalo andexanet v režimu nízké dávky, zatímco 96/477 pacientů (20,1 %) absolvovalo režim vysoké dávky, v souladu s bodem 4.2.

Ze 477 zařazených pacientů bylo pro hodnocení účinnosti vhodných 347 (73 %) proto, že jim byl podáván andexanet kvůli potvrzenému velkému krvácení a jejich výchozí anti-FXa aktivita byla nad hodnotou 75 ng/ml. U těchto pacientů byl medián anti-FXa aktivity ve výchozím stavu 147 ng/ml u pacientů užívajících apixaban a 214 ng/ml u pacientů užívajících rivaroxaban. Co se týče antiFXa aktivity, medián (95 % CI) poklesu od výchozí hodnoty k nejnižší hodnotě anti-FXa aktivity byl -93,3 % (-94,2 %; -92,5 %) u apixabanu a -94,1 % (-95,1 %; -93,0 %) u rivaroxabanu.

Hemostatická účinnost byla dobrá až vynikající u 79 % ze 169 pacientů, kteří dostávali apixaban a 80 % ze 127 pacientů léčených rivaroxabanem.

Anti-TFPI-efekt

U pacientů s velkým krvácením byl zaznamenán okamžitý a setrvalý (po dobu 3 dní po infuzi) prokoagulační anti-TFPI účinek – v souladu s příslušnými výsledky studií se zdravými dobrovolníky (14-503, 14-504, 16-508, 19-514).

Analýza studie 14-505 prokázala, že změna anti-FXa aktivity (surogát) nebyla prediktivní pro dosažení hemostatické účinnosti.

Úmrtí

V populaci pro hodnocení bezpečnosti (N = 419) zemřelo 75 pacientů (18 %). Ze 75 subjektů, kteří zemřeli, se z hlediska typu krvácení jednalo o 55 (73 %) případů intrakraniálního krvácení, 14 (19 %) případů gastrointestinálního krvácení a 6 (8 %) případů jiného typu krvácení. Míry mortality byly 19,0 % (55/289) u pacientů s ICH; 14,7 % (14/95) u pacientů s GI krvácením a 17,1 % (6/35) u jiných typů krvácení. Míra mortality byla 23,0 % (64/278) u pacientů ve věku > 75 let a 7,8 % (11/141) u pacientů ve věku ≤ 75 let. Podle regionu byly mortality 24,9 % (53/213) u pacientů zařazených v Evropské unii a 11,3 % (22/194) u pacientů zařazených v Severní Americe. Vyšší míra mortality v Evropě byla zaznamenána pouze u starších pacientů nebo u pacientů se srdečním selháním.

V porovnání s pacienty zařazenými v Severní Americe byli pacienti z Evropské unie významně starší (81,0 let v porovnání se 79,0 lety), měli častěji ICH jakožto indexovou příhodu (75,1 % v porovnání s 60,3 %) a více ICH bylo intraparenchymálních (69,3 % vs. 42,7 %). Kardiovaskulární příčiny úmrtí (n = 36) zahrnovaly: hemoragický iktus (n = 6), ischemický iktus (n = 10), náhlé srdeční úmrtí (včetně bez přítomnosti svědků) (n = 6), kardiomechanické selhání/selhání pumpy (n = 4), infarkt myokardu (n = 2), jiné krvácení než hemoragický iktus (n = 2) a jiné kardiovaskulární příčiny (n = 6).

Nekardiovaskulární úmrtí (n = 39) zahrnovala: infekci/sepsi (n = 11), respirační selhání (n = 6), nehodu/trauma (n = 2), maligní nádorové onemocnění (n = 2) a jinou/nevaskulární příčinu (n = 18). Průměrná doba do úmrtí byla 15 dní po léčbě. Všechna úmrtí se vyskytla před 44. dnem.

Tromboembolické příhody

Ve studii 14-505 uvádělo 45/419 (11 %) pacientů jednu nebo více následujících tromboembolických příhod: cerebrovaskulární příhoda (CVA) (19/45; 42 %), hluboká žilní trombóza (11/45; 24 %), infarkt myokardu včetně akutního infarktu myokardu a ischemie myokardu (9/45; 20 %), plicní embolie (PE) (5/45, 11 %) a tranzitorní ischemická ataka (TIA) (1/45; 2 %). Medián doby do první tromboembolické příhody byl 10 dnů. Celkem 38 % pacientů s tromboembolickými příhodami (17/45) zaznamenalo tromboembolickou příhodu během prvních tří dní. Ze 419 subjektů, kterým byl podán andexanet alfa, dostalo v rámci profylaktického opatření 266 z nich alespoň jednu antikoagulační dávku v průběhu 30 dní po léčbě. Z těchto 266 subjektů jich 14 (5 %) zaznamenalo trombotickou příhodu po obnovení antikoagulačních opatření; zatímco ze 153 subjektů, kterým antikoagulační profylaktická léčba podána nebyla, zaznamenalo 31 (20,3 %) trombotickou příhodu (viz bod 4.4).

Protrombotické laboratorní markery

Dávkově závislé nárůsty koagulačních markerů F1+2, TAT a D-dimerů po podání andexanetu alfa byly pozorovány u 223 zdravých dobrovolníků, kterým byly podány FXa inhibitory a byli léčeni andexanetem alfa; u zdravých dobrovolníků se tromboembolické příhody nevyskytovaly. F1+2, TAT a D-dimery markery se u pacientů zařazených do studie 14-505 nestanovovaly a jejich význam u krvácejících pacientů není znám.

Imunogenita

345 zdravých subjektů léčených andexanetem alfa bylo testováno na protilátky zkříženě reagující s andexanetem alfa a protilátkami proti faktoru X a FXa. Přibližně u 10 % (35/345) byly detekovány non-neutralizující protilátky proti andexanetu alfa vznikající při léčbě. Tyto protilátky měly všeobecně nízký titr a nebyla pozorována klinická odezva. Nebyly detekovány žádné neutralizující protilátky nebo protilátky proti faktoru X nebo FXa. Výskyt pozitivních, non-neutralizujících protilátek proti andexanetu alfa po léčbě u pacientů ve studii 14-505 (8 % nebo 22/276 pacientů) byl podobný výskytu pozorovanému u zdravých subjektů.

Pediatrická populace

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

Podmínečné schválení

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U zdravých dobrovolníků studie andexanetu alfa za přítomnosti přímých inhibitorů FXa prokázaly farmakokinetiku přímo úměrnou dávce v zamýšleném rozsahu terapeutických dávek jak pro C_{max} , tak pro plochu pod křivkou (AUC). Z důvodů proveditelnosti nebyla farmakokinetika andexanetu alfa studována u krvácejících pacientů.

Tabulka 5. Farmakokinetické parametry bolusové injekce andexanetu v dávkách 400 mg a 800 mg

Farmakokinetický parametr	Bolus 400 mg	Bolus 800 mg
AUC _{0-∞} (hr*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/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: Studie 19-514

Uvedené údaje jsou geometrické průměry [min, max]

Farmakokinetika u speciálních skupin pacientů

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Pohlaví

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

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů nebyla farmakokinetika andexanetu alfa zkoumána.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trometamol
Trometamol-hydrochlorid
Arginin-hydrochlorid
Sacharóza
Mannitol
Polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

Injekční lahvička (neotevřená)

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

Rekonstituovaný léčivý přípravek

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 16 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C v injekční lahvičce primárního balení. Pokud to bude zapotřebí, rekonstituovaný roztok lze po převedení do i.v. vaku uchovávat dalších osm hodin při pokojové teplotě. Z mikrobiologického

hlediska je nutné přípravek, jakmile byl rekonstituován, okamžitě použít. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání léčivého přípravku po rekonstituci viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

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

Velikost balení se čtyřmi nebo pěti injekčními lahvičkami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rekonstituce

Před zahájením rekonstituce potřebujete následující:

- Vypočítaný počet injekčních lahviček (viz bod 4.2).
- Stejný počet 20 ml (nebo větších) injekčních stříkaček na rozpouštědlo vybavených jehlou o velikosti 20 G (nebo větší).
- Alkoholové tampóny.
- Velká (50 ml nebo větší) sterilní injekční stříkačka. Pokud bude k podání použita injekční pumpa, je nutné použít více injekčních stříkaček, aby obsáhly konečný objem rekonstituovaného přípravku.
- Intravenózní vaky z polyolefinového (PO) nebo polyvinylchloridového (PVC) materiálu (150 ml nebo větší), aby obsáhly konečný objem rekonstituovaného přípravku (pokud se podání provádí v i.v. vaku).
- Voda pro injekci
- 0,2 nebo 0,22 mikronový vložený polyethersulfonový (PES) nebo ekvivalentní filtr, který váže nízkomolekulární proteiny

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

Každá injekční lahvička se rekonstruuje podle následujících pokynů:

1. Z každé injekční lahvičky odstraňte odklápěcí uzávěr.
2. Otřete pryžovou zátku každé injekční lahvičky tampónem namočeným v alkoholu.
3. Pomocí 20 ml (nebo větší) injekční stříkačky s jehlou o velikosti 20 G (nebo větší) odeberte 20 ml vody pro injekci.
4. Zasuňte jehlu injekční stříkačky středem pryžové zátky.
5. Zatlačte píst dolů a pomalu injikujte 20 ml vody pro injekci do injekční lahvičky, proud směřujte směrem k vnitřní stěně injekční lahvičky, aby se minimalizovala tvorba pěny.
6. Jemně kružte každou injekční lahvičkou, dokud se všechn prášek úplně nerozpustí. Injekční lahvičky NEPROTŘEPÁVEJTE, protože by tak mohla vzniknout pěna. Doba rozpuštění u každé injekční lahvičky je přibližně tři až pět minut.
7. Rekonstituovaný roztok je třeba před podáním prohlédnout, zda v něm nejsou pevné částice a/nebo nedošlo-li před podáním ke změně barvy. Nepoužívejte za přítomnosti neprůhledných částic nebo změny barvy.

8. Pro neefektivnější rekonstituci potřebné dávky a pro minimalizaci chyb injikujte do každé potřebné injekční lahvičky 20 ml vody pro injekci předtím, než přistoupíte k dalšímu kroku.
9. Když je budete uchovávat při pokojové teplotě, použijte je do osmi hodin od rekonstituce.

Podání pomoci injekční pumpy

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

Podání pomoci intravenózních vaků

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

Likvidace

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/18/1345/001 4 injekční lahvičky
EU/1/18/1345/002 5 injekčních lahviček

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. dubna 2019

Datum posledního prodloužení registrace: 24. dubna 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

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

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

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

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

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

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

• Plán řízení rizik (RMP)

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,

- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

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

Popis	Termín splnění
<p>Pro odůvodnění korelace biomarkerů (působení proti FXa) s hemostatickou účinností a vyjasnění rizika trombóz a tromboembolických příhod by měl držitel rozhodnutí o registraci předložit výsledky globálního randomizovaného kontrolovaného klinického hodnocení s cílem prozkoumat použití andexanetu v porovnání s léčbou podle standardu péče u pacientů s intrakraniálním krvácením (ICH), užívajících apixaban, rivaroxaban nebo edoxaban (studie 18-513).</p> <p>Z původní studie SOB 001 zůstává: Výsledky studie 14-505 (ANNEXA-4) neopodstatňují korelaci biomarkeru (anti-FXa-% změna od výchozí hodnoty) s hemostatickou účinností a rizikem trombóz a tromboembolických událostí.</p> <p>Tento problém je přímo spojen s dávkováním – jelikož je dávkování založeno výhradně na biomarkeru. Režim vysoké dávky versus režim nízké dávky a doporučení opětovného zavedení antikoagulační léčby po jejím zvrácení vyžadují validaci.</p> <p>Výsledky studie 18-513 (ANNEXA-I) společně s výsledky dosud dokončených přístupů k modelování a simulaci mají definitivně objasnit otevřená témata a zdůvodnit dávkování.</p>	<p>Podání konečné CSR do 31. července 2024</p>

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ondexxya 200 mg prášek pro infuzní roztok
andexanetum alfa

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna injekční lahvička obsahuje andexanetum alfa 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro infuzní roztok
4 x 1 injekční lahvička 200 mg
5 x 1 injekční lahvička 200 mg

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

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

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1345/001 4 injekční lahvičky
EU/1/18/1345/002 5 injekčních lahviček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ETIKETA NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Ondexxya 200 mg prášek pro infuzní roztok
andexanetum alfa
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

200 mg

6. JINÉ

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

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Ondexxya 200 mg prášek pro infuzní roztok andexanetum alfa

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

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je přípravek Ondexxya a k čemu se používá

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

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než dostanete přípravek Ondexxya

Nepoužívejte přípravek Ondexxya:

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

Upozornění a opatření

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

Nezávislý prokoagulační účinek andexanetu alfa může představovat další riziko rozvoje trombózy.

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

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

Děti a dospívající

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

Další léčivé přípravky a přípravek Ondexxya

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

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

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

Těhotenství a kojení

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

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

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

3. Jak se přípravek Ondexxya používá

Tento léčivý přípravek je určen pouze k použití v nemocnici.

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

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

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

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

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Seznam nežádoucích účinků zaznamenaných u osob s krvácením

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- cévní mozková příhoda
- srdeční záchvat
- krevní sraženina v dolní končetině, horní končetině, plicích nebo v mozku
- horečka

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- malá cévní mozková příhoda
- srdeční zástava
- Známky/příznaky reakcí souvisejících s infuzí, jako je zimnice, vysoký krevní tlak, dušnost, zmatenost nebo neklid.

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek Ondexxya uchovávat

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

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

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

Chraňte před mrazem.

Po rekonstituci je přípravek Ondexxya určen k okamžitému použití.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Ondexxya obsahuje

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

Jak přípravek Ondexxya vypadá a co obsahuje toto balení

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

Jedno balení obsahuje čtyři nebo pět injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

România

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

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. To znamená, že informace o tomto přípravku budou přibývat.
Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky

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

Dávkování a podání

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

Tabulka 1: Režimy dávkování

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

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

Zvrácení účinku apixabanu

Doporučený režim dávkování andexanetu alfa je založen na dávce apixabanu, kterou pacient užívá v době zvrácení antikoagulace a dále na době od poslední dávky apixabanu pacienta (viz tabulka 2). Není-li známa velikost poslední dávky antikoagulancia nebo časový interval mezi poslední dávkou a epizodou krvácení, doporučení pro dávkování není k dispozici. Klinické rozhodnutí o zahájení léčby má být podpořeno stanovením výchozí hladiny anti-FXa (pokud je tato hodnota dostupná v akceptovatelném časovém rámci).

Tabulka 2: Shrnutí dávkování pro zvrácení účinku apixabanu

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

Zvrácení účinku rivaroxabanu

Doporučený režim dávkování andexanetu alfa je založen na dávce rivaroxabanu, kterou pacient užívá v době zvrácení antikoagulace a dále na době od poslední dávky rivaroxabanu (viz tabulka 3). Není-li známa velikost poslední dávky antikoagulancia nebo časový interval mezi poslední dávkou a epizodou krvácení, doporučení pro dávkování není k dispozici. Klinické rozhodnutí o zahájení léčby má být podpořeno stanovením výchozí hladiny anti-FXa (pokud je tato hodnota dostupná v akceptovatelném časovém rámci).

Tabulka 3: Shrnutí dávkování pro zvrácení účinku rivaroxabanu

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

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

Pokyny pro nakládání s přípravkem

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

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

Rekonstituce

Před zahájením rekonstituce potřebujete následující:

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

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

Každou injekční lahvičku rekonstruuje podle následujících pokynů:

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

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

Podání pomocí injekční pumpy

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

Podání pomocí intravenózních vaků

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

Likvidace

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