

XXX. kongres České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 19.9.2024, Brno - Výstaviště

KDY, KDE A KOMU

- kam se posunula racionalita podání andexanetu

Symposium AstraZeneca

Symposium Astra Zeneca - Andexanet alfa - fakta a kontroverze

Předsedající:
Vladimír Černý, Jan Bláha

19.09.2024 - Čtvrtek
13:15 - 14:15
E1c - Interdisciplinary

2 13:20 **Přednášející:** Jan Bláha
Kdy, kde a komu - kam se posunula racionalita podání andexanetu **10 min**

JAN BLÁHA

KLINIKA ANESTEZIOLOGIE, RESUSCITACE A INTENZIVNÍ MEDICÍNY

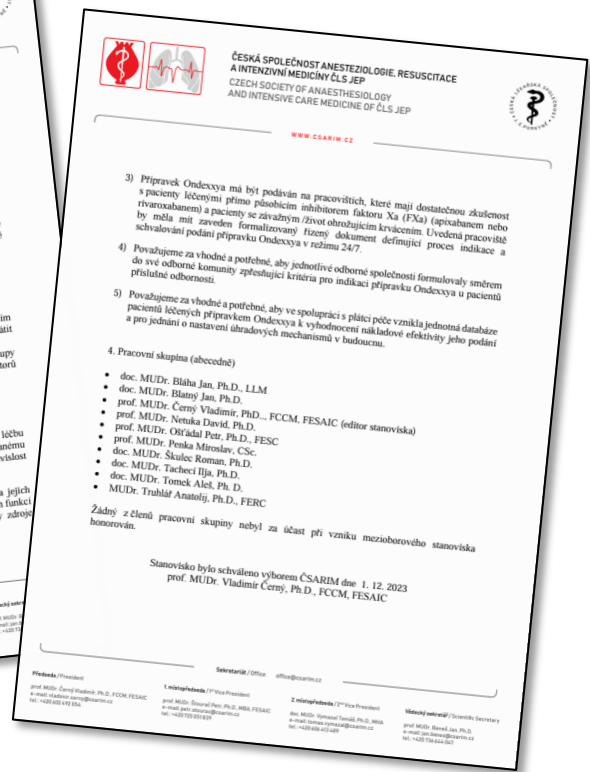
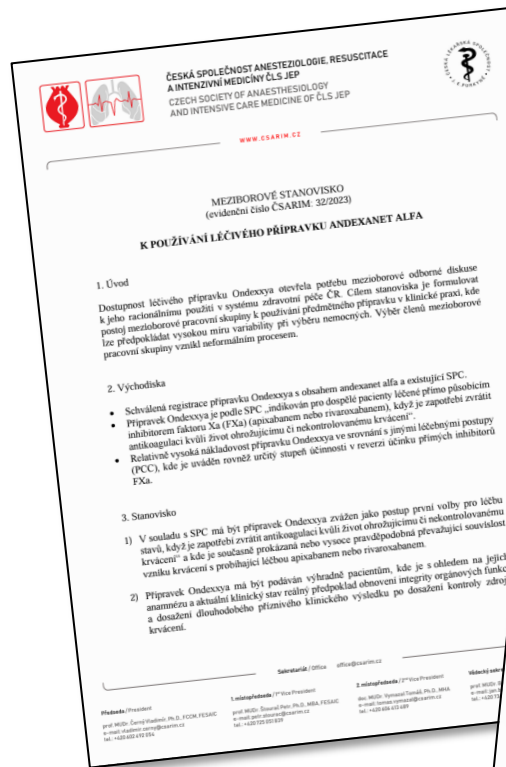



1. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA
Univerzita Karlova



VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ
NEMOCNICE V PRAZE


jan.blaha@vfn.cz



Možný konflikt zájmů: **AstraZeneca** 
CSL Behring

HISTORIE SE STÁLE OPAKUJE...

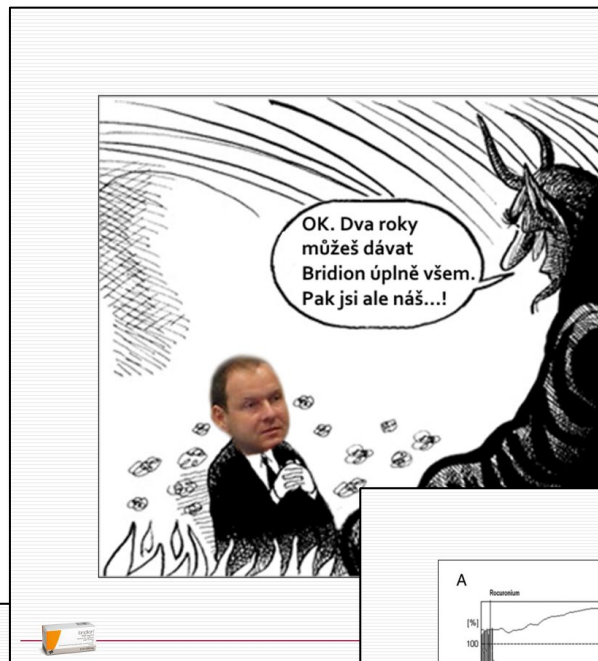

Předvánoční setkání
s **BRIDIIONEM**
10. prosince 2012 – 17.00
Hotel Maximus Resort




bridion
sugammadex
Předvídatelný. Kompletní. Rychlý.

COST nebo BENEFIT ?


Jan Bláha
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze
Všeobecná fakultní nemocnice v Praze


25 000 Kč



2 500 Kč



2 000 Kč



1 000 Kč

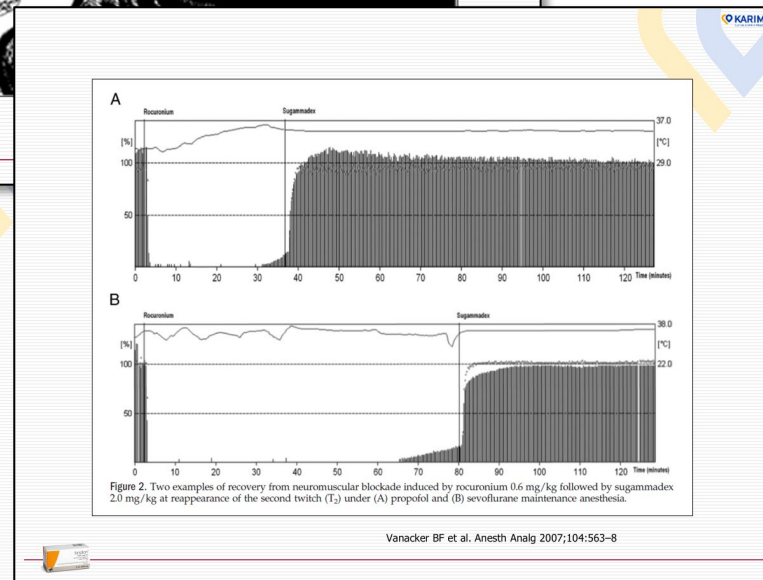
Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
Doporučený postup pro použití sugammadexu

Doporučený postup pro použití sugammadexu

1. Cíle a oblast působení léku
2. Popis a dávkování
3. Odpovědnost a pravomoci
4. Postup (opis činnosti)

STANOVISKO NEJENŽE SLEDAČKY (VYK) MĚRNA KAP. 4/3

Neuromuscular block monitored with TOF and PTC



RESEARCH ARTICLE

Trends in anticoagulant prescribing: a review of local policies in English primary care

Katherine H. Ho^{1,2*}, Maria van Hove¹ and Gillian Leng¹

Background: Oral anticoagulants are prescribed for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation, which is the most common heart arrhythmia worldwide. The vitamin K antagonist (VKA) warfarin is a long-established anticoagulant. However, newer direct oral anticoagulants (DOACs) have been recently introduced as an alternative. Given the prevalence of atrial fibrillation, anticoagulant choice has substantial clinical and financial implications for healthcare systems. In this study, we explore trends and geographic variation in anticoagulant prescribing in English primary care. Because national guidelines in England do not specify a first-line anticoagulant, we investigate the association between local policies and prescribing data.

Results: Nationally, prescribing of DOACs increased from 9% of all anticoagulants in 2014 to 74% in 2019, while that of warfarin declined accordingly. Still, there was significant local variation. Across geographical regions, DOACs ranged from 53 to 99% of all anticoagulants. Most CCGs (73%) did not specify a first-line choice, and 16% recommended warfarin first line. Only 11% designated a preferred DOAC. Policies with a preferred DOAC indeed correlated with increased prescribing of that DOAC (Cramér's V = 0.25, 0.27, 0.38 for rivaroxaban, apixaban, edoxaban respectively). However, local policies showed a negligible relationship with the classes of anticoagulants prescribed—DOAC or VKA (Cramér's V = 0.01).

Conclusions: Nationally, the use of DOACs to treat atrial fibrillation has increased rapidly. Despite this, significant geographical variation in uptake remains. This study provides insights on how local policies relate to this variation. Our findings suggest that, in the absence of a nationally recommended first-line anticoagulant, local prescribing policies may aid in deciding between individual DOACs, but not in adjudicating between DOACs and vitamin K antagonists (i.e. warfarin) as general classes.

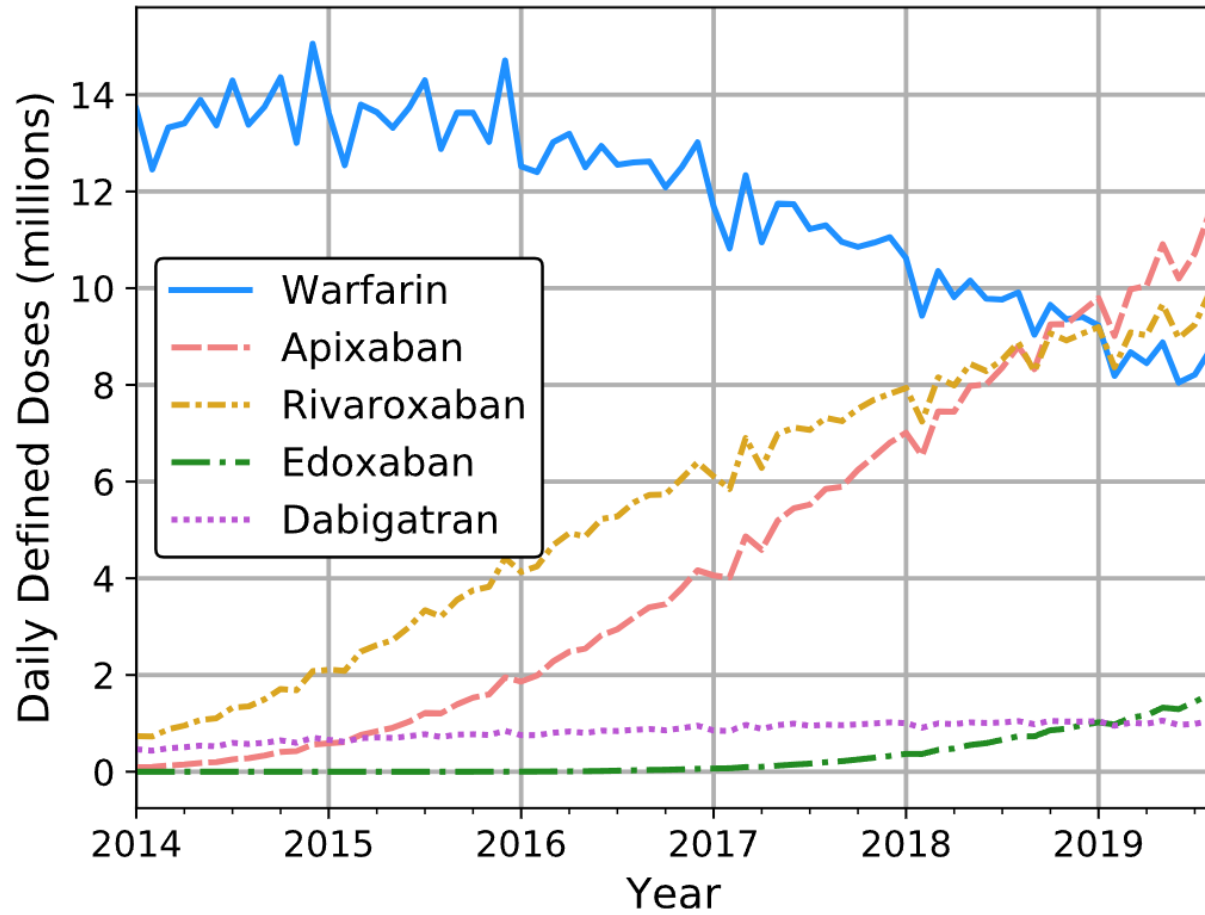


Fig. 1 National trends in anticoagulant prescribing, 2014 – 2019

ADRESÁT

Česká společnost pro
trombózu a hemostázu České
lékařské společnosti Jana
Evangelisty Purkyně

ZASTOUPEN:

Prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.

ADRESA PRO DORUČENÍ

Trombotické centrum VFN,
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
e-mail: kvasnicka.jan@vfn.cz

Číslo objednávky:
2023-S-2023/S/0083/49/CAU

Vyřizuje / linka
Doleželová/371

Datum
8. 12. 2023

Objednávka zpracování odborného stanoviska na základě Smlouvy o spolupráci uzavřené dne 18. 1. 2018Popis řešeného problému

Vyjádření se k otázce rozšíření preskripčního omezení léčivých přípravků ze skupiny nová perorální antikoagulancia (NOAC).

Formulace dotazu

1. Prosíme Vás o vyjádření, zda souhlasíte a považujete z pohledu reálné klinické praxe v ČR za vhodné rozšíření preskripčního omezení na lékařskou odbornost URG (urgentní medicína). V případě, že souhlasíte s rozšířením preskripce předmětných LP, prosíme o zdůvodnění Vašeho stanoviska a uvedení odborných podkladů (např. doporučených postupů), ze kterých je možné odvodit, že lékaři urgentních příjmů jsou plně kompetentní k zahájení léčby LP ze skupiny NOAC. Jaké přínosy (pozitivní, negativní) takové změny lze očekávat v klinické praxi?

Andexanet alfa versus four-factor prothrombin complex for the reversal of apixaban or rivaroxaban-associated hemorrhage: a propensity score-weighted analysis

Olivia S. Costa^{1,2}, Stuart J. Connolly^{3,4}, Mukul Sharma⁵, Belinda Lovelace⁶ and Craig I. Coleman^{1,2*}

Abstract

Background: Andexanet alfa is approved (FDA "accelerated approval"; EMA "conditional approval") as the first specific reversal agent for factor Xa (FXa) inhibitor-associated uncontrolled or life-threatening bleeding. Four-factor prothrombin complex concentrates (4F-PCC) are commonly used as an off-label, non-specific, factor replacement approach to manage FXa inhibitor-associated life-threatening bleeding. We evaluated the effectiveness and safety of andexanet alfa versus 4F-PCC for management of apixaban- or rivaroxaban-associated intracranial hemorrhage (ICH).

Methods: This two-cohort comparison study included andexanet alfa patients enrolled at US hospitals from 4/2015 to 3/2020. The primary endpoint was the proportion of patients who died or were discharged to a long-term care facility within 30 days of admission. Secondary endpoints included the proportion of patients who died or were discharged to a long-term care facility within 30 days of admission who took their last dose of andexanet alfa or 4F-PCC, the proportion of patients who died or were discharged to a long-term care facility within 30 days of admission who had a Glasgow Coma Scale (GCS) score <7, the proportion of patients who died or were discharged to a long-term care facility within 30 days of admission who had a hemostatic effectiveness score of 1, and the proportion of patients who died or were discharged to a long-term care facility within 30 days of admission who had a hemostatic effectiveness score of 2. Odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) were estimated using propensity score-weighted logistic regression. Results: Of 100 patients, 50% (n=50) received andexanet alfa and 50% (n=50) received 4F-PCC. The primary endpoint was met in 10% (n=5) of patients receiving andexanet alfa and 15% (n=7) of patients receiving 4F-PCC. The secondary endpoints were met in 15% (n=7) of patients receiving andexanet alfa and 15% (n=7) of patients receiving 4F-PCC. The OR for the primary endpoint was 0.73 (95% CI 1.16–6.42) favoring 4F-PCC. The OR for the secondary endpoints was 0.73 (95% CI 1.16–6.42) favoring 4F-PCC. There were no thrombotic events.



Conclusions: In this propensity score-weighted analysis, andexanet alfa was associated with a lower risk of death or discharge to a long-term care facility compared with 4F-PCC for the management of ICH, andexanet alfa



Hemostatic effectiveness (N=47 AA, 37 4F-PCC)

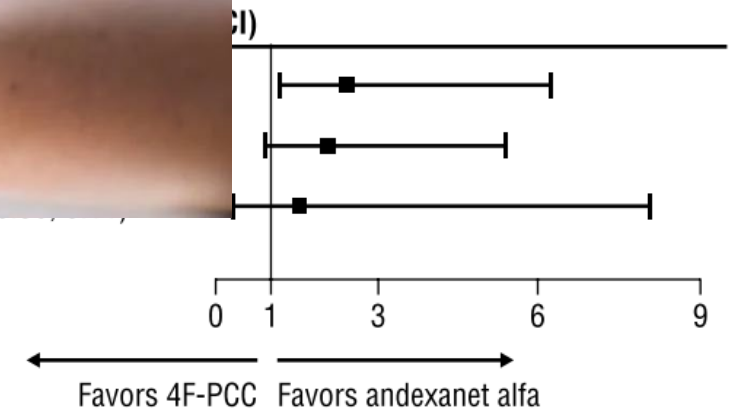
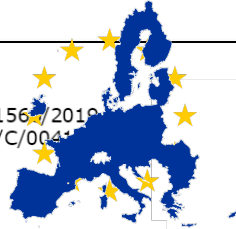


Fig. 2 Odds of hemostatic effectiveness after propensity score-overlap weighting for andexanet alfa versus 4F-PCC (referent). AA = andexanet alfa, CI = confidence interval, 4F-PCC = four-factor prothrombin complex concentrate, OR = odds ratio



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/161567/2019
EMA/H/C/004



Ondexxya (*andexanetum alfa*)

Přehled pro přípravek Ondexxya a proč byl přípravek registrován v EU

Na základě čeho byl přípravek Ondexxya registrován v EU?

Ze studií u zdravých dobrovolníků a předběžných údajů ze studií u pacientů vyplynulo, že přípravek Ondexxya je v rámci snižování aktivity antifaktoru Xa u osob, které užívají antikoagulanty blokující faktor Xa (inhibitory faktoru Xa), účinný.

Agentura poukázala také na nenaplněnou léčebnou potřebu zastavit život ohrožující nebo nekontrolované krvácení způsobené inhibitory faktoru Xa. Poskytnuté údaje, včetně některých údajů o zmírnění krvácení, byly navíc považovány za slibné. Agentura proto rozhodla, že přínosy přípravku Ondexxya převyšují jeho rizika a může tak být registrován k použití v EU.

Přípravku Ondexxya byla udělena „podmíněná registrace“. Znamená to, že se očekávají další poznatky o tomto léčivém přípravku, které je společnost povinna poskytnout. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace a tento přehled bude podle potřeby aktualizován.

Pacienti léčení přípravkem Ondexxya, zejména pacienti starší 75 let, mohou být vystaveni vyššímu riziku tromboembolismu.



December 2023 Volume 3 Issue 12

CADTH Reimbursement Recommendation

Andexanet Alfa (Ondexxya)

Indication: For adult patients treated with factor Xa inhibitors (rivaroxaban or apixaban) when rapid reversal of anticoagulation is needed due to life-threatening or uncontrolled bleeding

Sponsor: AstraZeneca Canada Inc.

Final recommendation: Do not reimburse



Australian Prescriber

VOLUME 47 : NUMBER 1 : FEBRUARY 2024

NEW DRUGS

Andexanet alfa for reversal of direct factor Xa inhibitor anticoagulation

Approved indication: provisionally approved for adult patients treated with a direct factor Xa inhibitor (apixaban or rivaroxaban) when reversal of anticoagulation is needed due to life-threatening or uncontrolled bleeding

The Therapeutic Goods Administration (TGA) has provisionally approved andexanet alfa in Australia (for reversal of apixaban or rivaroxaban anticoagulation in patients with life-threatening or uncontrolled

bleeding) on the basis of haemostatic efficacy and reduction in anti-FXa activity. Continued approval depends on verification of the efficacy and safety of andexanet alfa compared to usual care in a confirmatory randomised controlled trial in patients presenting with acute life-threatening bleeding who were taking a direct FXa inhibitor.^{1,5}

Because of insufficient supporting data, andexanet alfa is not approved for reversing the anticoagulant effect of FXa inhibitors prior to surgery and other invasive procedures, treating FXa inhibitor overdose, or reversing the anticoagulant effect of indirect FXa inhibitors such as enoxaparin.¹



ZÁKON

ze dne 6. listopadu 2011

o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování
(zákon o zdravotních službách)

Parlament se usnesl na tomto zákoně České republiky:

ČÁST ČTVRTÁ

POSTAVENÍ PACIENTA A JINÝCH OSOB V SOUVISLOSTI S POSKYTOVÁNÍM ZDRAVOTNÍCH SLUŽEB

HLAVA I

PRÁVA A POVINNOSTI PACIENTA A JINÝCH OSOB

Práva pacienta

§ 28

(1) Zdravotní služby lze pacientovi poskytnout pouze s jeho svobodným a informovaným souhlasem, nestanoví-li tento zákon jinak.

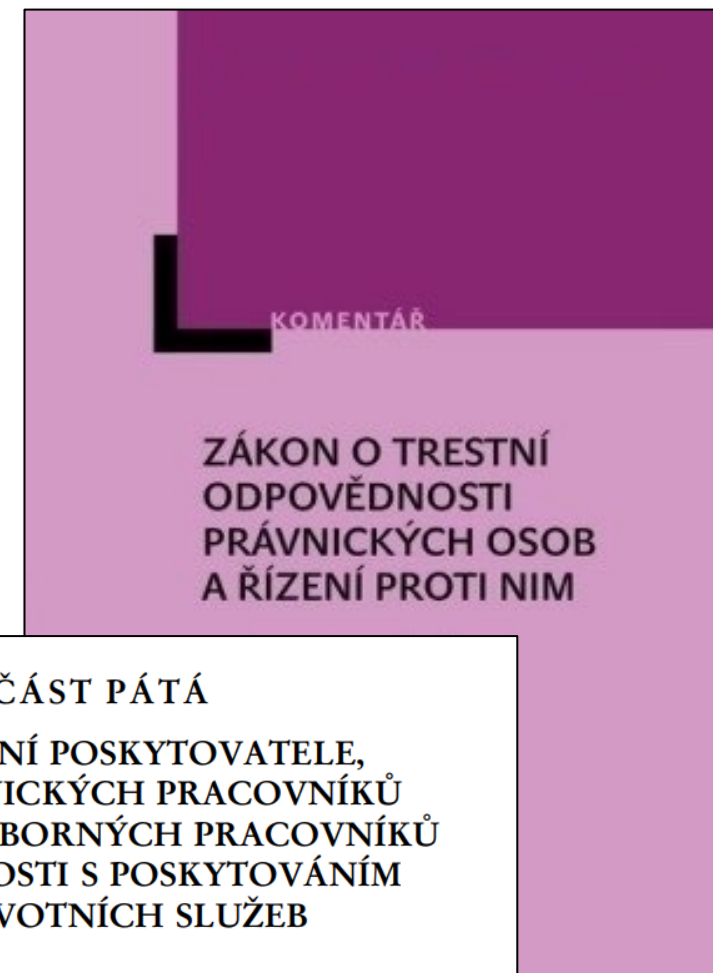
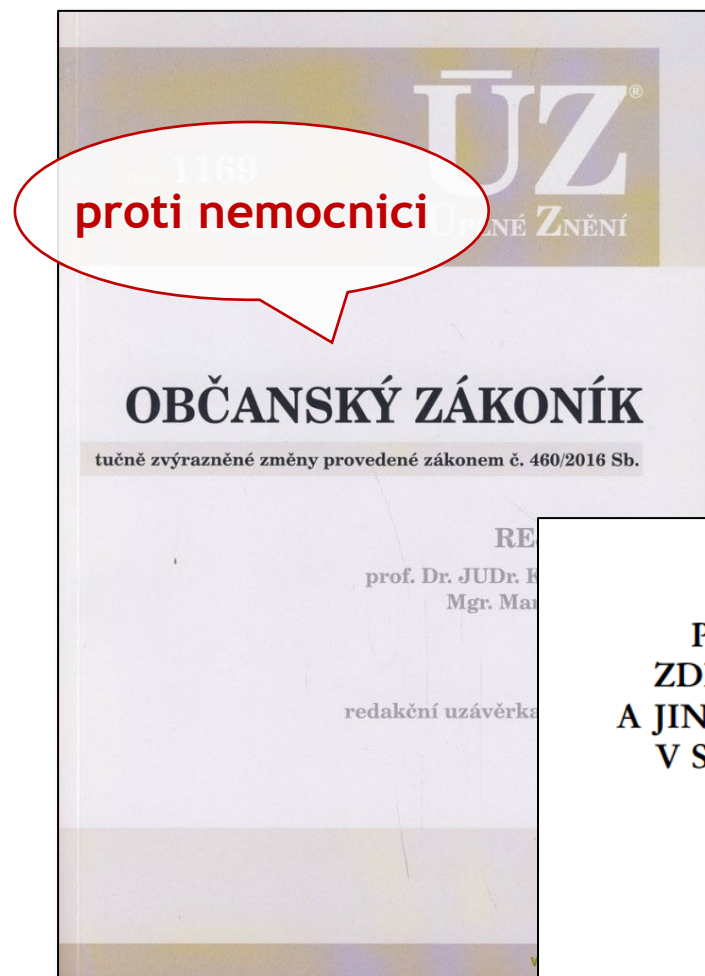
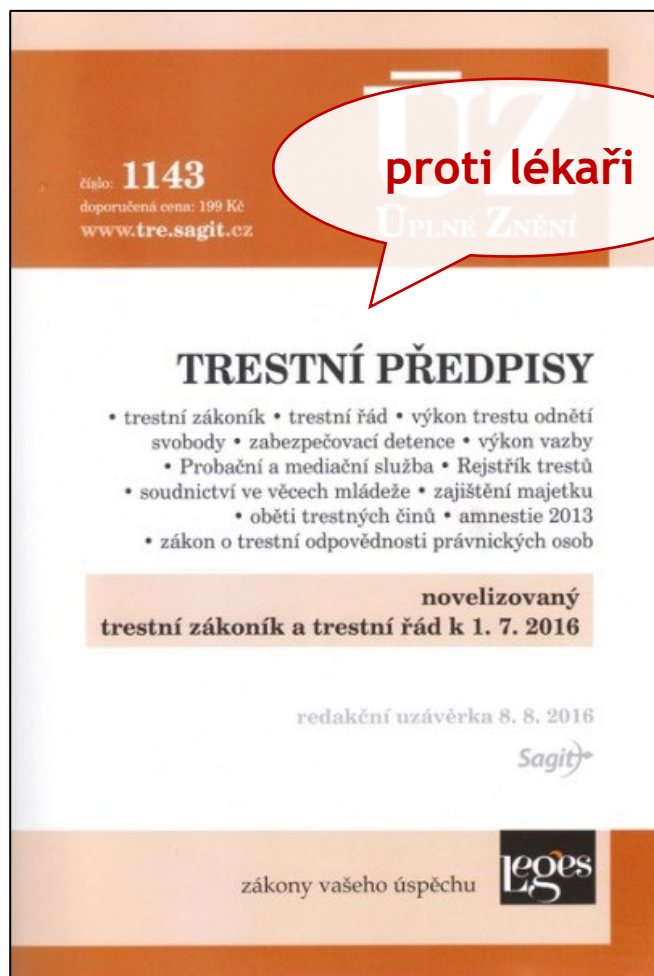
(2) Pacient má právo na poskytování zdravotních služeb na náležitě odborné úrovni.

ČÁST PRVNÍ

ZÁKLADNÍ USTANOVENÍ

§ 4

(5) Náležitou odbornou úrovní se rozumí poskytování zdravotních služeb **podle pravidel vědy a uznávaných medicínských postupů**, při respektování individuality pacienta, s ohledem na konkrétní podmínky a objektivní možnosti.



ČÁST PÁTÁ

POSTAVENÍ POSKYTOVATELE, ZDRAVOTNICKÝCH PRACOVNÍKŮ A JINÝCH ODBORNÝCH PRACOVNÍKŮ V SOUVISLOSTI S POSKYTOVÁNÍM ZDRAVOTNÍCH SLUŽEB

Práva a povinnosti poskytovatele

§ 45

(1) Poskytovatel je povinen poskytovat zdravotní služby na náležité odborné úrovni, vytvořit podmínky a opatření k zajištění uplatňování práv a povinností pacientů a dalších oprávněných osob, zdravotnických pracovníků a jiných odborných pracovníků při poskytování zdravotních služeb.



MEZIBOROVÉ STANOVISKO

K POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU ANDEXANET ALFA

Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (ČSARIM)
Česká neurologická společnost (ČNS)
Česká neurochirurgická společnost (ČNChS)
Společnost urgentní medicíny a medicíny katastrof (SUMMK)
Česká hematologická společnost (ČHS)
Česká společnost intenzivní medicíny (ČSIM)
Česká společnost pro trombózu a hemostázu (ČSTH)

Dostupnost léčivého přípravku Ondexxya otevřela potřebu mezioborové odborné diskuse k jeho racionálnímu použití v systému zdravotní péče ČR. Cílem stanoviska je formulovat postoj mezioborové pracovní skupiny k používání předemtného přípravku v klinické praxi, kde lze předpokládat vysokou míru variability při výběru nemocných. Výběr členů mezioborové pracovní skupiny vznikl neformálním procesem a diskusi na úrovni uvedených odborných společností.

Stanovisko

- V souladu s SPC má být přípravek Ondexxya zvážen jako postup první volby pro léčbu stavů, když je zapotřebí zvrátit antikoagulaci kvůli život ohrožujícímu či nekontrolovanému krvácení a kde je současně prokázána nebo vysoce pravděpodobná převažující souvislost vzniku krvácení s probíhající léčbou apixabanem nebo rivaroxabanem.
- Přípravek Ondexxya má být podáván výhradně pacientům, kde je s ohledem na jejich anamnézu a aktuální klinický stav reálný předpoklad obnovení integrity orgánových funkcí a dosažení dlouhodobého příznivého klinického výsledku po dosažení kontroly zdroje krvácení.
- Přípravek Ondexxya má být podáván na pracovištích, které mají dostatečnou zkušenost s pacienty léčenými přímo působícím inhibitorem faktoru Xa (FXa) (apixabanem nebo rivaroxabanem) a pacienty se závažným /život ohrožujícím krvácením. Uvedená pracoviště by měla mít zaveden formalizovaný řízený dokument definující proces indikace a schvalování podání přípravku Ondexxya v režimu 24/7.
- Považujeme za vhodné a potřebné, aby jednotlivé odborné společnosti formulovaly směrem do své odborné komunity zpřesňující kritéria pro indikaci přípravku Ondexxya u pacientů příslušné odbornosti.
- Považujeme za vhodné a potřebné, aby ve spolupráci s plátcí péče vznikla jednotná databáze pacientů léčených přípravkem Ondexxya k vyhodnocení nákladové efektivity jeho podání a pro jednání o nastavení úhradových mechanismů v budoucnu.
- Bláha Jan
 - Černý Vladimír
 - Netuka David
 - Ošťádal Petr
 - Penka Miroslav
 - Škulec Roman
 - Tachecí Ilja
 - Tomek Aleš
 - Truhlář Anatolij

Sekretariát ÚOVS: info@csarim.cz

Předseda / President

prof. MUDr. Černý Vladimír, Ph.D., FCCM, FESAIC
e-mail: vladimir.cerny@csarim.cz
tel.: +420 602 492 054

1. místopředseda / 1st Vice President

prof. MUDr. Štauraj Petr, Ph.D., MBA, FESAIC
e-mail: petr.stauraj@csarim.cz
tel.: +420 725 051 839

2. místopředseda / 2nd Vice President

doc. MUDr. Vymazal Tomáš, Ph.D., MHA
e-mail: tomaz.vymazal@csarim.cz
tel.: +420 604 413 489

Vědecký sekretář / Scientific Secretary

prof. MUDr. Beneš Jan, Ph.D.
e-mail: jan.benes@csarim.cz
tel.: +420 736 644 447



POUŽITÍ SPECIFICKÉHO ANTIDOTA PŘI ZÁVAŽNÉM KRVÁCENÍ

1 Účel a oblast platnosti dokumentu

- Metodický pokyn upravuje postup a pravidla použití nákladného léčivého přípravku, specifického antidota **Ondexxya**.
- Dokument je závazný pro zdravotnické pracovníky VFN, kteří navrhuji a předepisují podání léčivého přípravku.

2 Pojmy a zkratky

SPC souhrn údajů o léčivém přípravku

3 Odpovědnosti a pravomoci

Odpovědnosti a pravomoci ošetřujících lékařů a primářů pracoviště jsou uvedeny v kapitole 4.

4 Postup (popis činnosti)

- Indikace k podání specifického antidota **Ondexxya** je život ohrožující nebo nekontrolované krvácení u dospělých pacientů léčených antikoagulancii – přímo působícím inhibitorem faktoru Xa (FXa); **apixaban** (Eliquis) a **rivaroxaban** (Xarelto).
- Indikace podání léčivého přípravku navrhuje **primář** pracoviště, jeho **zástupce** nebo **vedoucí lékař služby** a každá indikace podléhá schválení **supervizora intenzivní péče**, který schválení zaznamená do hlášení supervizora.
- Po schválení supervizorem intenzivní péče vydá pověřený pracovník KARIM žádajícímu pracovišti léčivý přípravek. Do následujícího pracovního dne pověřený pracovník KARIM objedná do zásoby další balení v Nemocniční lékárně VFN.
- Ondexxya 200 mg prášek pro infuzní roztok** obsahuje v jednom balení 4 nebo 5 lahviček, ředí a dávákuje se dle SPC. Léčivý přípravek se podává intravenózně.
- Po podání léčiva je ošetřující lékař povinen předat písemnou žádost ke schválení revizním lékařem na Ekonomický úsek – Oddělení vyúčtování zdravotní péče (zadanky.pojistovny@vfn.cz), žádost obsahuje:
 - vyplněný tiskopis VZP-21: „**Žádanka o schválení (povolení)**“ (v NIS MEDEA je označena jako „**Žádost o zvýšení úhrady**“),
 - lékařská zpráva** se zdůvodněním podání,
 - zálohová faktura** za léčivo, která je součástí balení léčiva.
- Oddělení vyúčtování zdravotní péče vše zaeviduje odešle do následujícího pracovního dne datovou schránkou na pojišťovnu ke schválení revizním lékařem.
- Po schválení pojišťovnou Oddělení metodické podpory a vyúčtování zdravotní péče - dokumentarista kliniky léčivo vykáže v hospitalizačním dokladu (kód 0238451). Při výkazu pojišťovně musí být v NIS MEDEA

Dokument zobrazený na intranetu VFN je řízen správcem dokumentace pracoviště.

Po vytištění slouží pouze pro informativní účely – nepodléhá pravidlům řízení dokumentace.



Anticoagulation Drugs-Targets

DOAC

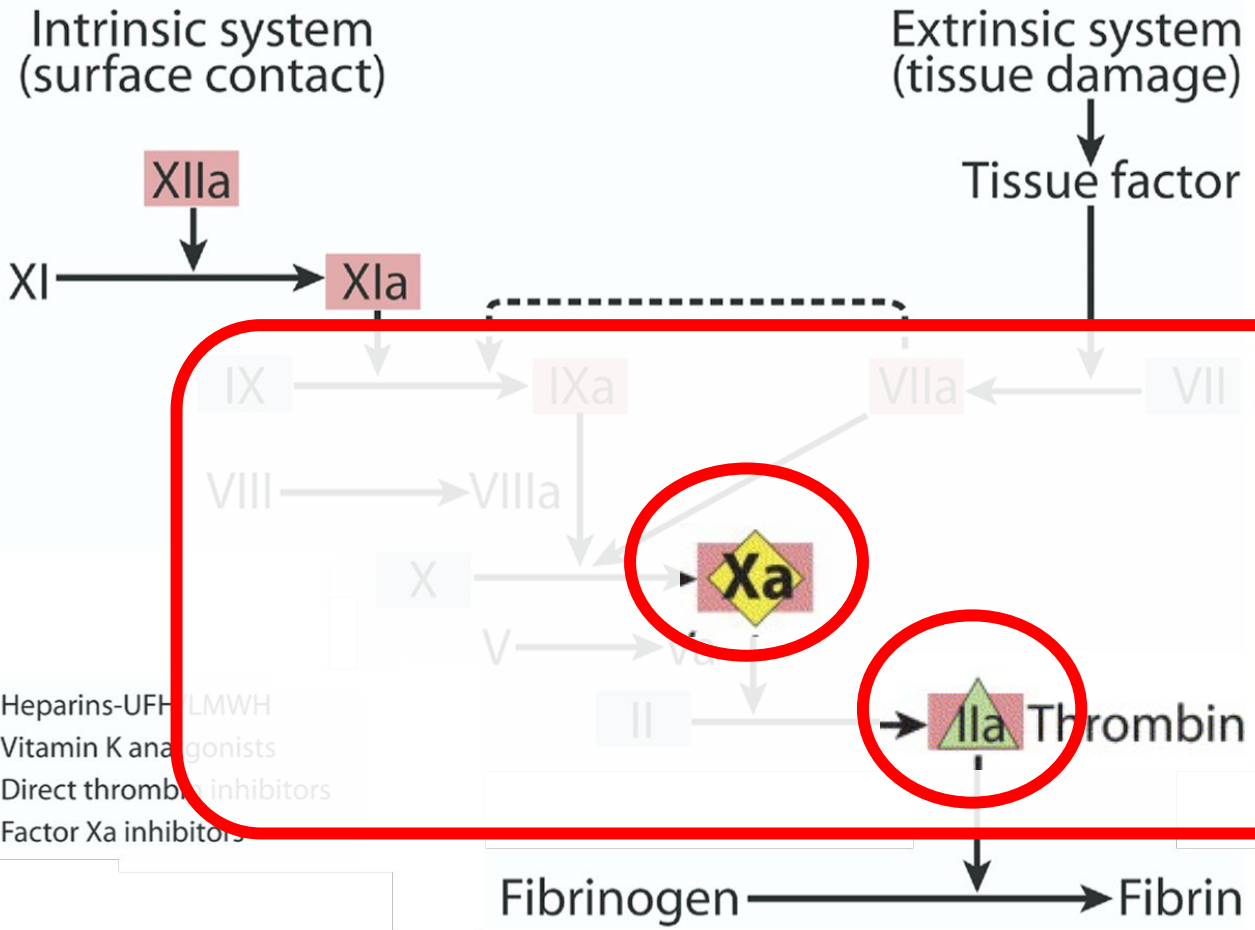
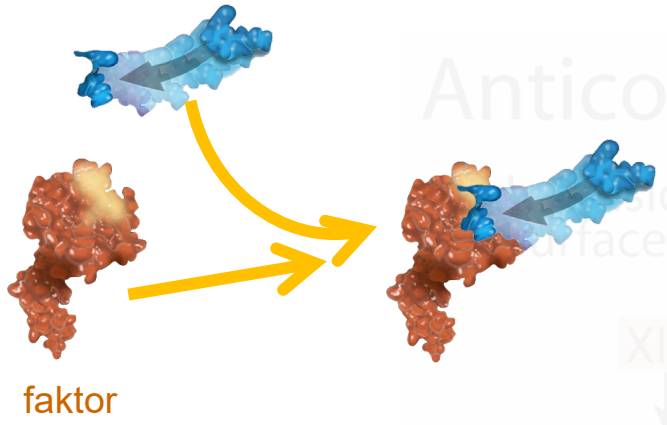


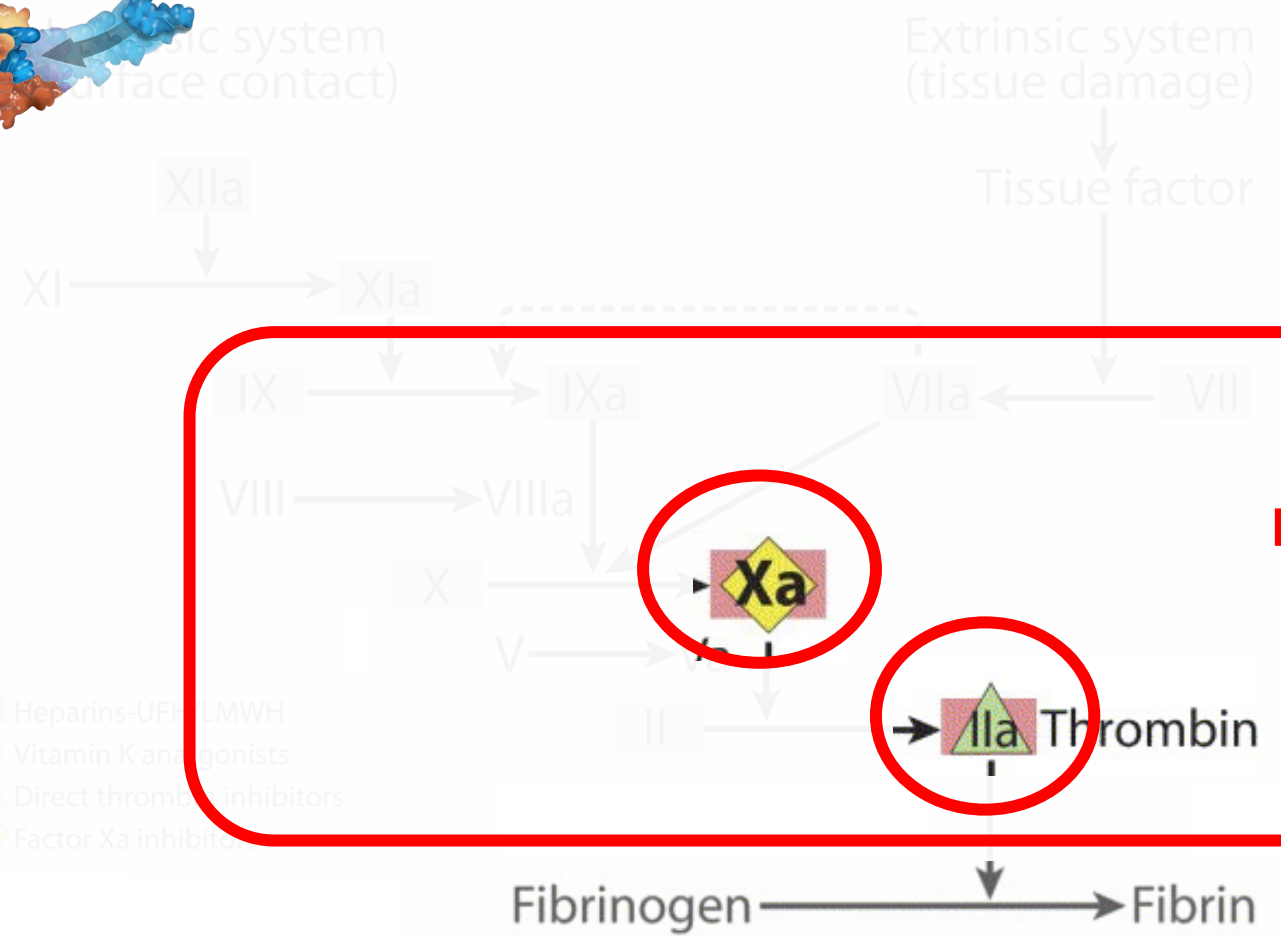
Figure 7. Anticoagulant drugs: site of action.

Jay et al. Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management, 2006;10(2):30-39

inhibitor



Anticoagulation Drugs-Targets



DOAC

PROTROMBINOVÝ KOMPLEX

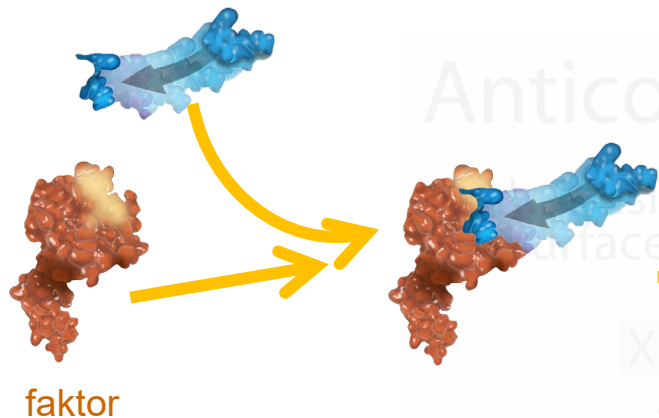
Figure 7. Anticoagulant drugs: site of action.

Jay et al. Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management, 2006;10(2):30-39

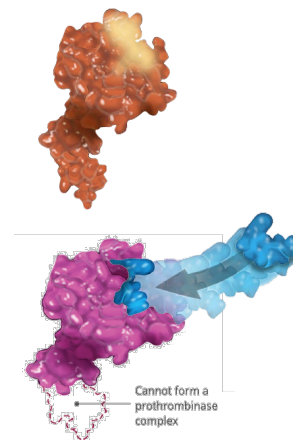
inhibitor

antidotum ► andexanet alfa

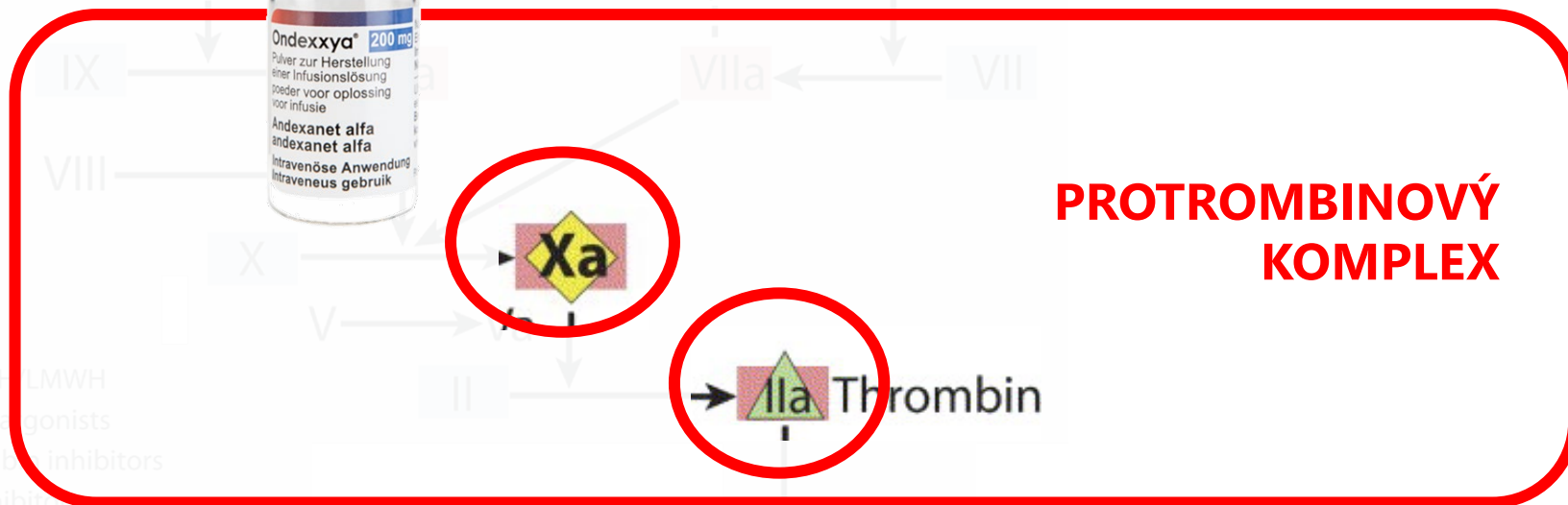
rekombinantní forma aktivovaného proteinu lidského fX, která specificky váže inhibitory fXa



protilátka

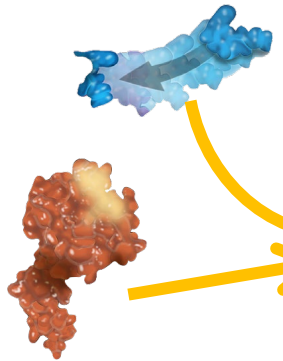


DOAC



DABIGATRAN ► idarucizumab (Praxbind) monoklonální protilátka s 350x vyšší afinitou pro dabigantran než trombin

inhibitor



faktor



DOAC



Dose-Related Effectiveness of Andexanet Alfa for Reversal of Apixaban Anticoagulation in a Porcine Polytrauma Model

Farahnaz Rayatdoost¹ Till

¹Department of Anaesthesiology, RWTH Aachen, Germany

²Department of Pathology, RWTH Aachen, Germany

Background Andexanet alfa (and life-threatening or uncontrolled bleeding. There are limited data on the dose-inhibitor-related bleeding.

Objective The aim of this study was to evaluate the effectiveness of andexanet in reducing blood loss, coagulation in a porcine polytrauma model.

Methods Apixaban was given orally. On day 3, following bilateral femur fracture, the study group (250-mg bolus group) received andexanet (250-mg bolus, or 500-mg bolus + 600-mg infusion). Blood loss was the primary endpoint at 300 minutes or until death. Data are presented as mean ± SD.

Results Administration of 250-mg bolus, and 500-mg bolus + 600-mg infusion by 37, 58, and 61%, respectively. 250-mg bolus was ineffective in reversing anti-FXa activity to less than 50 ng/tion and thromboelastometry parameters.

Conclusion In a porcine polytrauma model, andexanet dose dependently decreased blood loss and 100% survival versus

Rayatdoost et al. Thromb Haemost 2024;124:20–31.

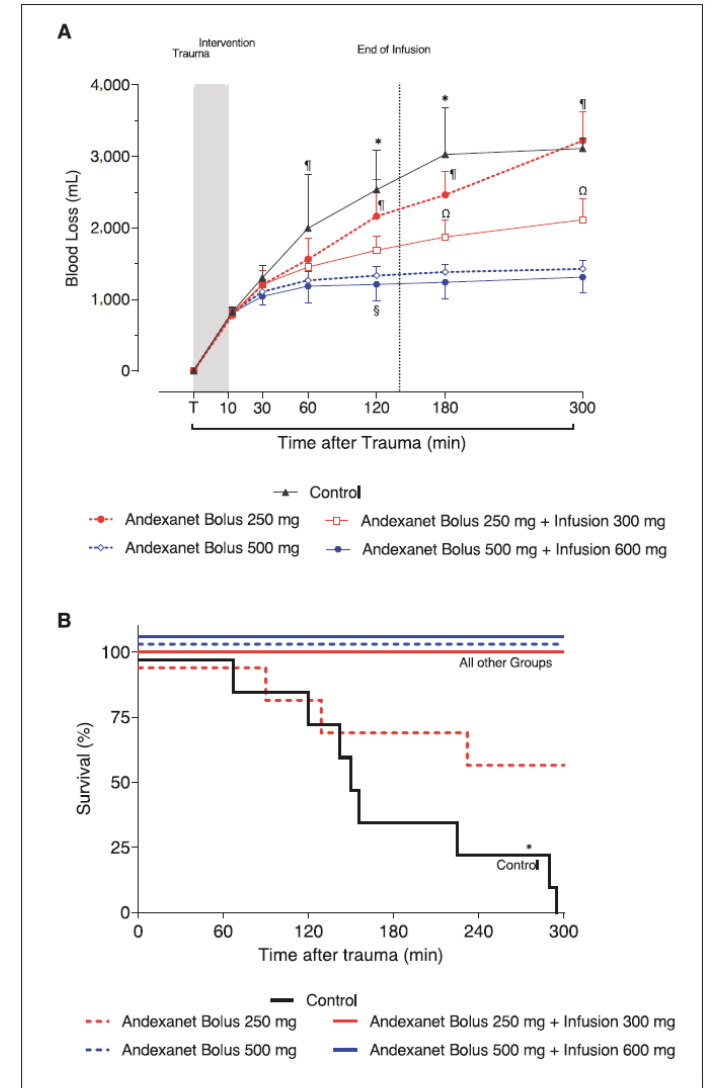
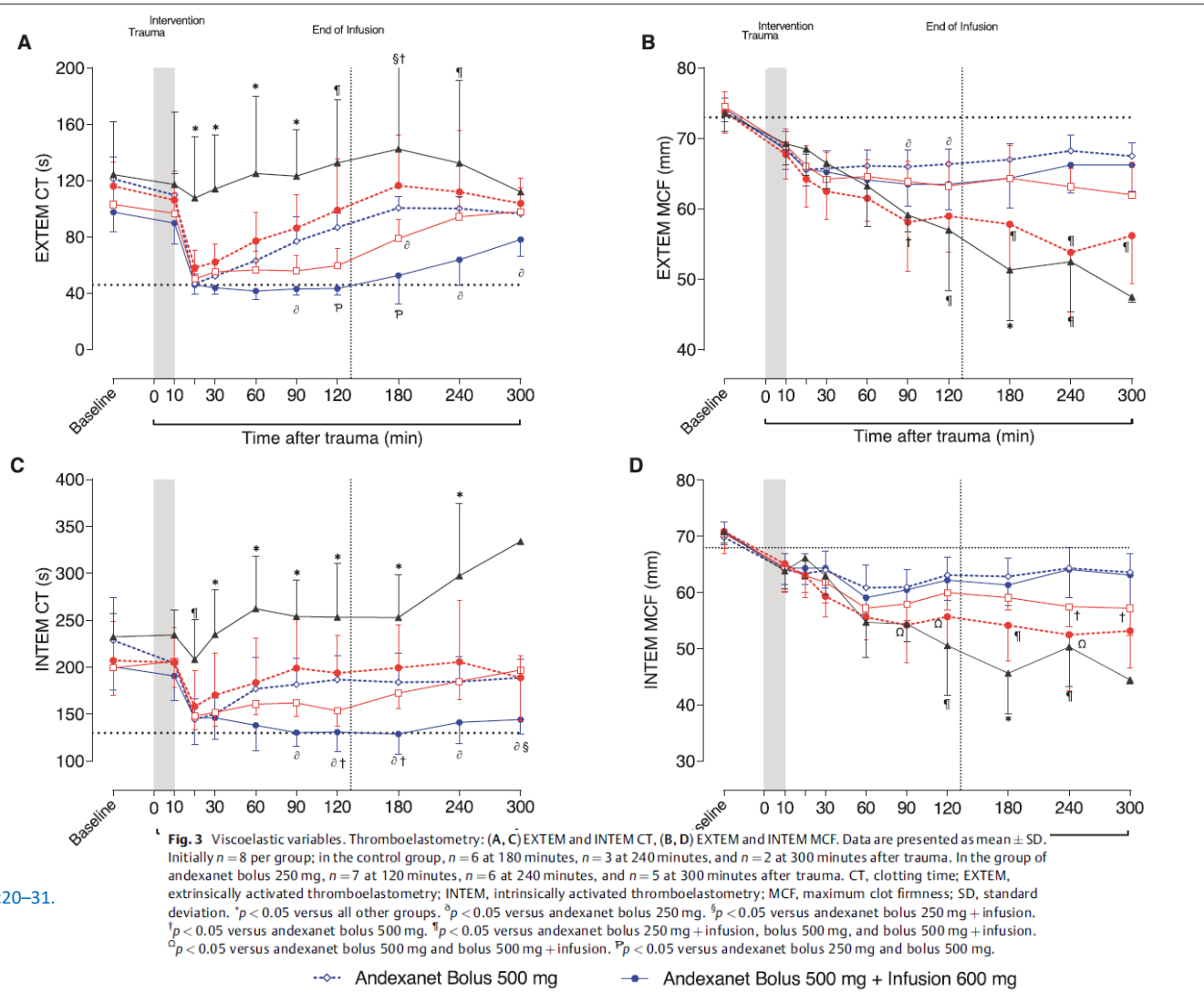


Fig. 1 (A) Blood loss and (B) survival rate. Data are presented as mean ± SD. Initially $n = 8$ per group; in the control group, $n = 6$ at 180 minutes and $n = 3$ at 300 minutes after trauma. In the group of andexanet bolus 250 mg, $n = 6$ at 180 minutes and $n = 5$ at 300 minutes after trauma. SD, standard deviation. * $p < 0.05$ versus all other groups. ^a $p < 0.05$ versus andexanet bolus 250 mg + infusion. ^b $p < 0.05$ versus andexanet bolus 250 mg, and bolus 500 mg + infusion. ^c $p < 0.05$ versus andexanet bolus 500 mg and bolus 500 mg + infusion.

Anticoagulant-Associated Intracranial Hemorrhage in the Era of Reversal Agents

Thorsten Steiner, MD, MME; Jeffrey I. Weitz, MD; Roland Veltkamp, MD

In patients taking oral anticoagulants (OACs), the annual rate of intracranial hemorrhage is 0.3% to 0.6%. Of these bleeds, 46% to 86% are intracerebral; 13% to 45% are subdural, and 1% to 8% are subarachnoidal.^{1,2} With 30- to 90-day mortality rates of 40% to 65%, intracerebral hemorrhage (ICH) has the worst prognosis.

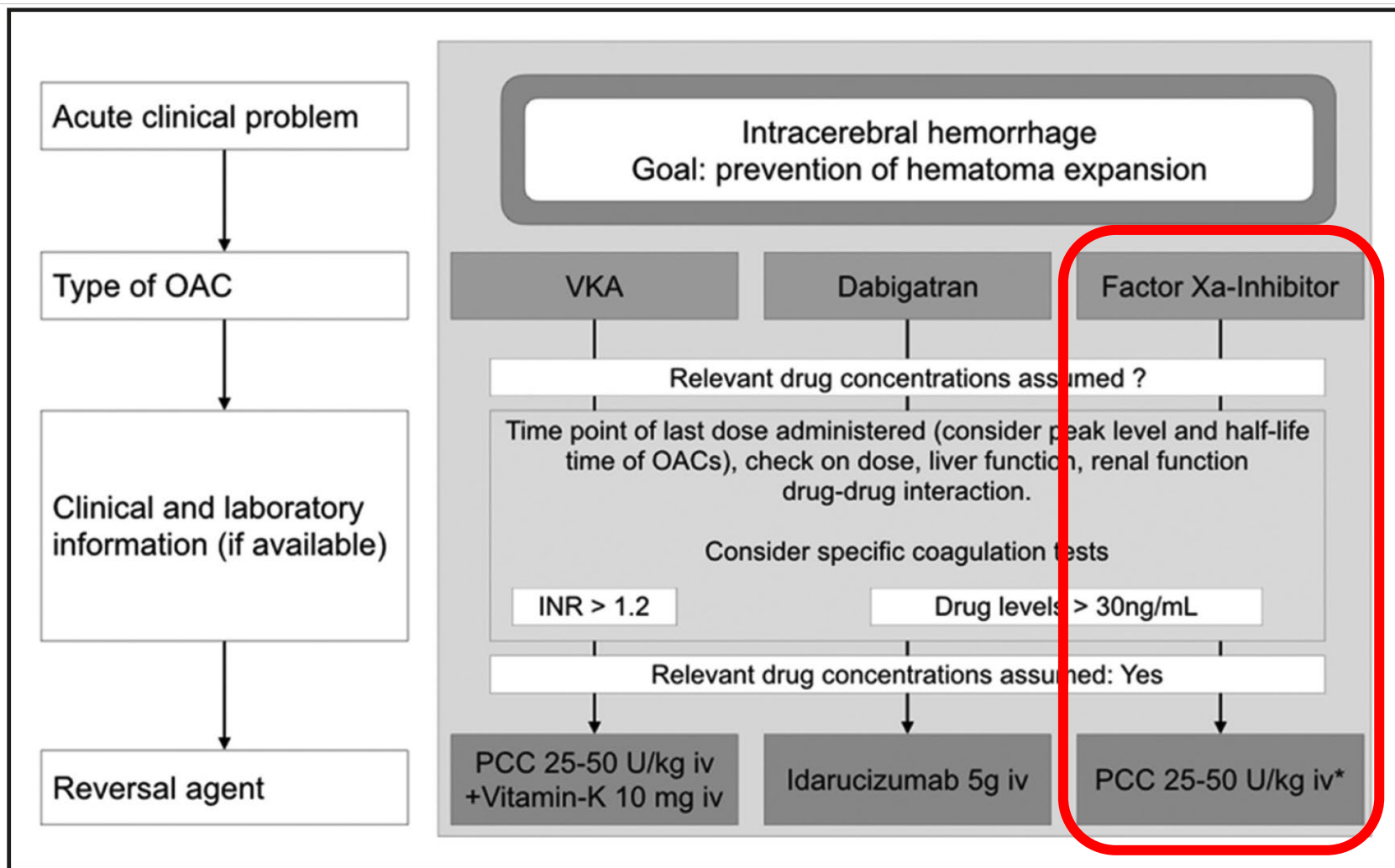
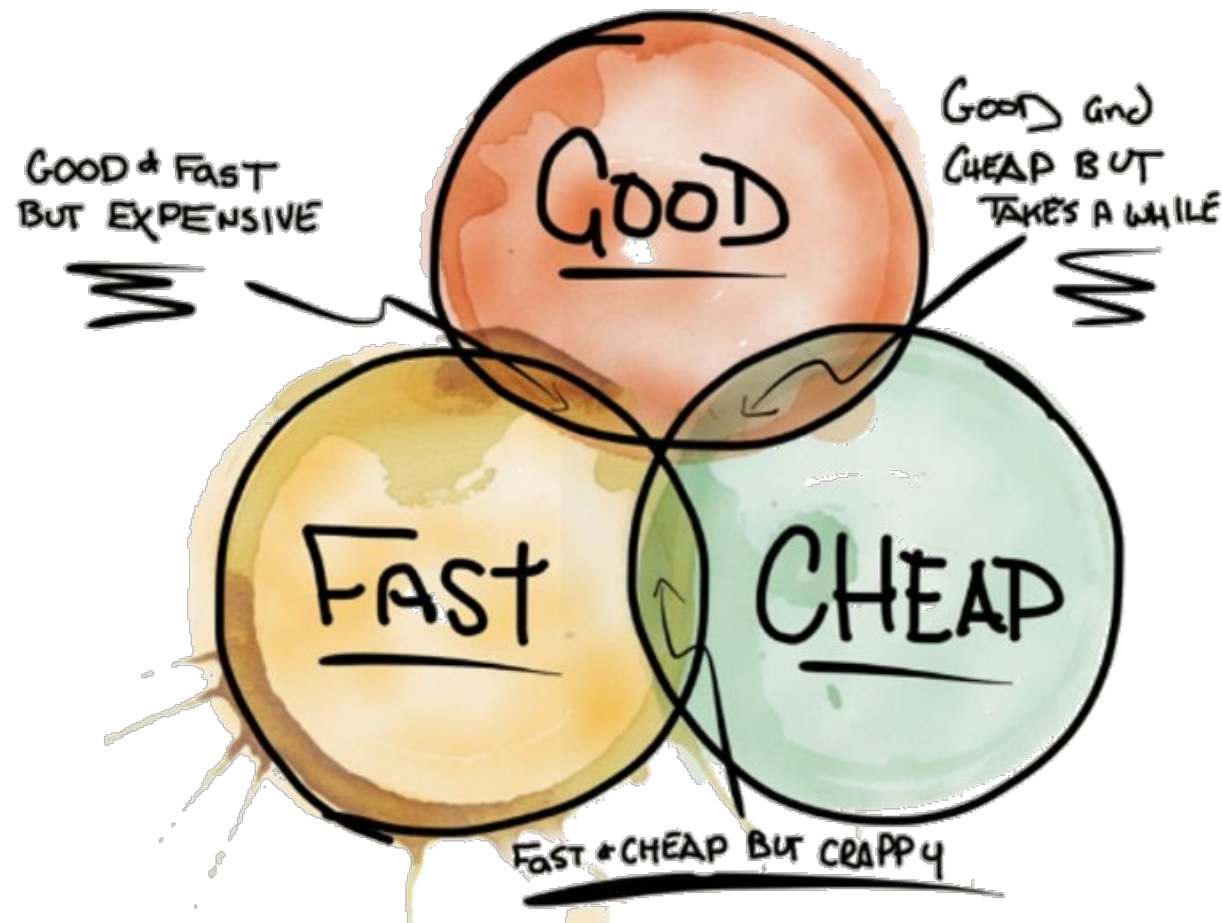


Figure. Treatment algorithm for intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulants (OACs). INR indicates international normalized ratio; PCC, prothrombin complex concentrate; and VKA, Vitamin K antagonist.

*Andexanet alpha is not yet available.

Nejvyšší účinnost, rychlý efekt... ale vyšší cena



Diagnostika a léčba život ohrožujícího krvácení u dospělých pacientů v intenzivní a perioperační péči

Česko-slovenský mezioborový doporučený postup

Blatný J., Bláha J., Cvachovec K., Černý V.*, Firment J., Kubisz P., Kvasnička J., Masopust J., Penka M., Salaj P., Staško J., Záhorec R., Zýková I.

Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP
 Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP
 Česká hematologická společnost ČLS JEP
 Slovenská spoločnosť anesteziológie a intenzívnej medicíny Slovenskej lekárskej spoločnosti
 Slovenská spoločnosť hemostázy a trombózy Slovenskej lekárskej spoločnosti
 Česká společnost intenzivní medicíny ČLS JEP

Anest intenziv Med. 2017;28:263-269

1. ZÁKLADNÍ VÝCHODISKA

1.1 CHARAKTERISTIKA ŽIVOT OHROŽUJÍCÍHO KRVÁCENÍ

- ztráta určitého objemu krve za časovou jednotku, např. :
 - ztráta celého objemu krve v průběhu 24 hodin (u dospělého člověka ekvivalent cca 10 transfuzních jednotek erytrocytů) nebo
 - ztráta 50 % objemu krve během 3 hodin nebo
 - pokračující krevní ztráta přesahující objem 150 ml/min,
- krevní ztráta v lokalizaci vedoucí k ohrožení životních funkcí (např. krvácení do CNS),
- přítomnost klinických/laboratorních známek tkáňové hypoperfuze v průběhu krvácení.

1.2 FAKTORY DETERMINUJÍCÍ ZÁVAŽNOST KRVÁCENÍ

- primární příčina/zdroj krvácení,
- stav koagulačního systému organismu,
- rychlost a/nebo velikost krevní ztráty,
- počet podaných jednotek transfuzních přípravků a/nebo krevních derivátů,
- přítomnost klinických a/nebo laboratorních známek tkáňové hypoperfuze a/nebo známek poruchy orgánových funkcí.

Diagnostika a léčba život ohrožujícího krvácení u dospělých pacientů v intenzivní a perioperační péči

Česko-slovenský mezioborový doporučený postup

Blatný J., Bláha J., Cvachovec K., Černý V.*, Firment J., Kubisz P., Kvasnička J., Masopust J., Penka M., Salaj P., Staško J., Záhorec R., Zýková I.

Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP
 Česká společnost pro trombózu a hemostázu ČLS JEP
 Česká hematologická společnost ČLS JEP
 Slovenská spoločnosť anesteziológie a intenzívnej medicíny Slovenskej lekárskej spoločnosti
 Slovenská spoločnosť hemostázy a trombózy Slovenskej lekárskej spoločnosti
 Česká společnost intenzivní medicíny ČLS JEP

Anest intenziv Med. 2017;28:263-269

1. ZÁKLADNÍ VÝCHODISKA

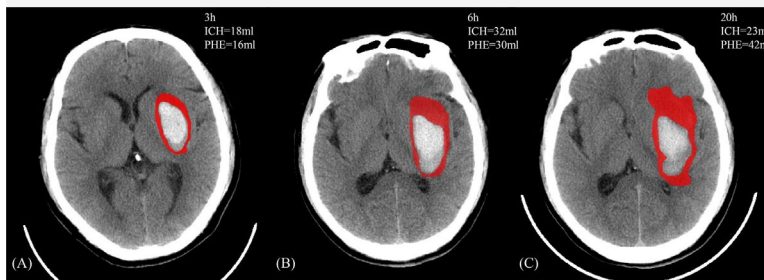
1.1 CHARAKTERISTIKA ŽIVOT OHROŽUJÍCÍHO KRVÁCENÍ

- ztráta určitého objemu krve za časovou jednotku, např. :
 - ztráta celého objemu krve v průběhu 24 hodin (u dospělého člověka ekvivalent cca 10 transfuzních jednotek erytrocytů) nebo
 - ztráta 50 % objemu krve během 3 hodin nebo
 - pokračující krevní ztráta přesahující objem 150 ml/min.
- ➔ krevní ztráta v lokalizaci vedoucí k ohrožení životních funkcí (např. krvácení do CNS),
- přítomnost klinických/laboratorních znamení tkáňové hypoperfuze v průběhu krvácení.

Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage

Gregory Y. Chang

First published February 5, 2007, DOI: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000256290.15120.37>



1.2 FAKTORY DETERMINUJÍCÍ ZÁVAŽNOST KRVÁCENÍ

- ➔ primární příčina/zdroj krvácení,
- stav koagulačního systému organismu,
- rychlost a/nebo velikost krevní ztráty,
- počet podaných jednotek transfuzních přípravků a/nebo krevních derivátů,
- přítomnost klinických a/nebo laboratorních známek tkáňové hypoperfuze a/nebo známek poruchy orgánových funkcí.

Code ICH: A Call to Action

Qi Li¹, MD, PhD*; Aleksandra Yakhkind, MD, MS*; Anne W. Alexandrov, PhD, AGACNP-BC, ANVP-BC; Andrei V. Alexandrov, MD; Craig S. Anderson, MBBS, PhD; Dar Dowlatshahi, MD, PhD; Jennifer A. Frontera, MD; J. Claude Hemphill, MD; Latha Ganti, MD; Chris Kellner, MD; Casey May, PharmD; Andrea Morotti, MD; Adrian Parry-Jones, MBChB, PhD; Kevin N. Sheth, MD; Thorsten Steiner, MD; Wendy Ziai, MD; Joshua N. Goldstein², MD, PhD†; Stephan A. Mayer³, MD†

PATHOPHYSIOLOGY OF ICH-RELATED BRAIN INJURY

Hematoma Expansion

HE is one of the few clinical features associated with poor outcomes after ICH that is potentially modifiable, making it an important target for therapeutic intervention. When defined as a >33% increase in volume, HE occurs in 20% to 40% of patients within 3 hours of symptom onset.^{6,7} HE is a powerful predictor of outcome, validated as an independent predictor of poor outcome even after accounting for baseline ICH volume.⁹ Absolute increases in ICH volume ranging from 7.0 to 12.5 mL have both been associated with poor outcomes. HE is particularly meaningful with regard to outcomes in patients with intraventricular hemorrhage growth. HE is associated with poor prognosis in patients presenting with HE and is a predictor of poor prognosis.¹²

Expanze hematomu je nezávislý faktor špatného outcome.

Absolutní zvětšení hematomu o 7-12.5 ml má prokázaný 3-měsíční prognostický význam.

Anticoagulation Reversal

In ≈18% of cases, ICH occurs in patients on coagulant therapy (OAT), and with the increased aging of the population, this rate is expected to rise.³⁸ Patients with OAT-associated ICH have worse outcomes, with mortality rates as high as 67%, and survivors are usually left with severe disability.³⁸ These poor outcomes are likely due to a combination of factors, including pathologic ICH. Although the risk of bleeding is always higher at elderly ages, the window for continued bleeding is longer in the setting of anticoagulation. A study of 15 patients with severe direct oral anticoagulant (DOAC)-related bleeding found that de novo reversal was not significantly associated with failure to achieve hemostasis.³⁹ As a result, anticoagulation reversal as early as possible is universally recommended for ICH.

Pacienti na antikoagulanciích mají výrazně horší prognózu s mortalitou až 67%.

Přeživší mají obvykle těžké trvalé následky...

To je dáno delším časovým oknem krvácení.

Hematoma Expansion and Clinical Outcomes in Patients With Factor-Xa Inhibitor–Related Atraumatic Intracerebral Hemorrhage Treated Within the ANNEXA-4 Trial Versus Real-World Usual Care

Hagen B. Huttner¹, MD, PhD^{*}; Stefan T. Gerner², MD^{*}; Joji B. Kuramatsu³, MD; Stuart J. Connolly, MD; Jan Beyer-Westendorf, MD; Andrew M. Demchuk⁴, MD; Saskia Middeldorp⁵, MD; Elena Zotova⁶, PhD, CCRP; Julia Altevers⁷, MPH; Frank Andersohn⁸, MD; Mary J. Christoph⁹, PhD, MPH; Patrick Yue, MD; Leonhard Stross¹⁰, PhD; Stefan Schwab¹¹, MD

BACKGROUND AND PURPOSE: It is unestablished whether andexanet alfa, compared with guideline-based usual care including prothrombin complex concentrates, is associated with reduced hematoma expansion (HE) and mortality in patients with factor-Xa inhibitor–related intracerebral hemorrhage (ICH). We compared the occurrence of HE and clinical outcomes in patients treated either with andexanet alfa or with usual care during the acute phase of factor-Xa inhibitor–related ICH.

METHODS: Data were extracted from the multicenter, prospective, single-arm ANNEXA-4 trial (Andexanet Alfa, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of Factor Xa Inhibitors) and a multicenter observational cohort study, RETRACE-II (German-Wide Multicenter Analysis of Oral Anticoagulant-Associated Intracerebral Hemorrhage - Part Two). HE was based on computed tomography scans performed within 36 hours from baseline imaging. Inverse probability of treatment weighting was performed to adjust for baseline comorbidities and ICH severity. Patients presenting with atraumatic ICH while receiving apixaban or rivaroxaban within 18 hours of admission were included. Patients with secondary ICH or not fulfilling the inclusion criteria for the ANNEXA-4 trial were excluded. We compared ANNEXA-4 patients, who received andexanet alfa for hemostatic treatment, with RETRACE-II patients who were treated with usual care, primarily administration of prothrombin complex concentrates. Primary outcome was rate of HE defined as relative increase of $\geq 35\%$. Secondary outcomes comprised mean absolute change in hematoma volume, as well as in-hospital mortality and functional outcome.

RESULTS: Overall, 182 patients with factor-Xa inhibitor–related ICH (85 receiving andexanet alfa versus 97 receiving usual care) were selected for analysis. There were no relevant differences regarding demographic or clinical characteristics between both groups. HE occurred in 11 of 80 (14%) andexanet alfa patients compared with 21 of 67 (36%) usual care patients (adjusted relative risk, 0.40 [95% CI, 0.20–0.78]; $P=0.005$), with a reduction in mean overall hematoma volume change of 7 mL. There were no statistically significant differences among in-hospital mortality or functional outcomes. Sensitivity analysis including only usual care patients receiving prothrombin complex concentrates demonstrated consistent results.

CONCLUSIONS: As compared with usual care, andexanet alfa was associated with a lower rate of HE in atraumatic factor-Xa inhibitor–related ICH, however, without translating into significantly improved clinical outcomes. A comparative trial is needed to confirm the benefit on limiting HE and to explore clinical outcomes across patient subgroups and by time to treatment.

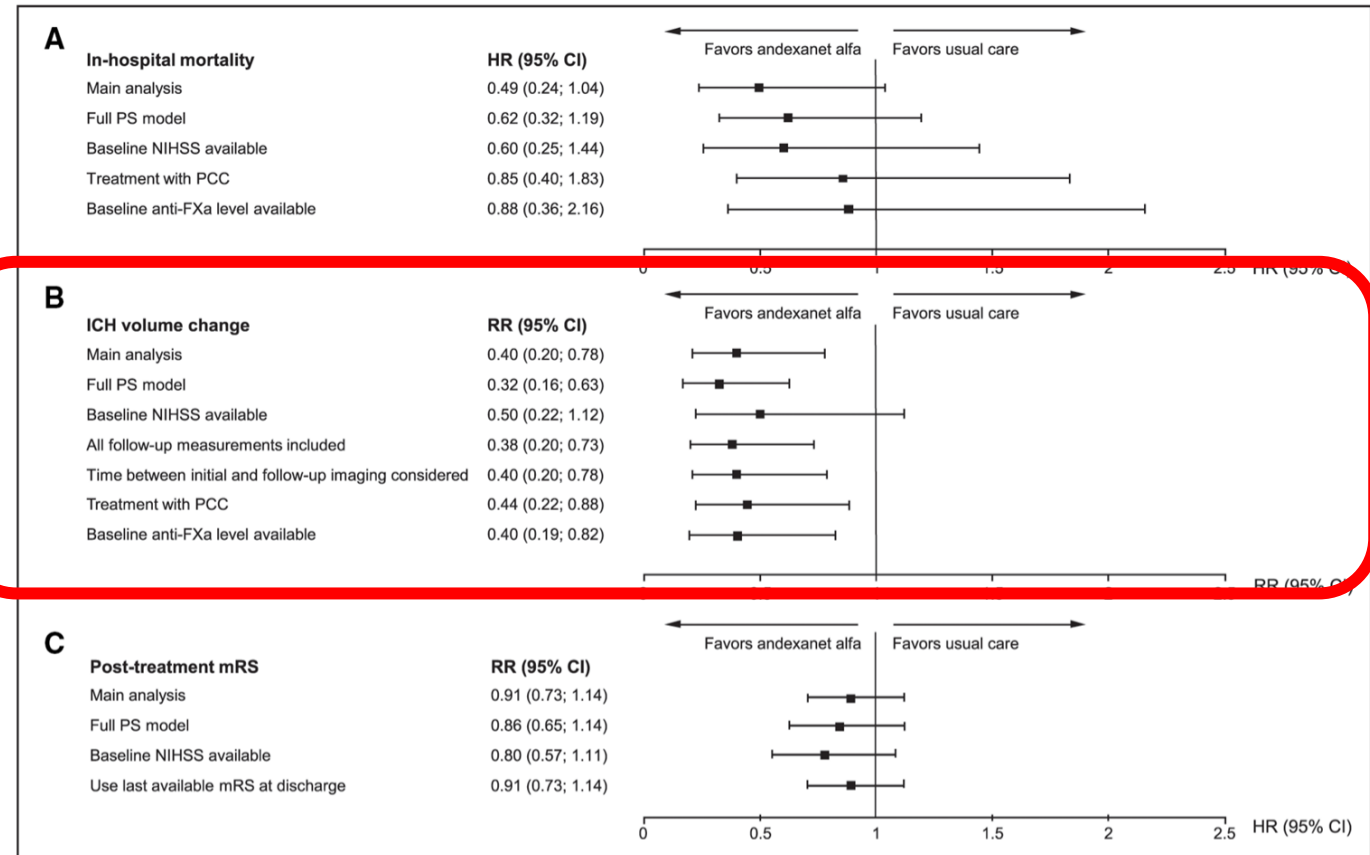


Figure 3. Sensitivity analyses for mortality, intracerebral hemorrhage (ICH) volume change and functional outcome.

In-hospital mortality (A), hematoma volume change (B), and functional outcome (C) in main and sensitivity analyses. The forest plot shows the inverse probability of treatment (IPT) weighted main analysis and all sensitivity analyses for both (A) in-hospital mortality, (B) mean absolute ICH volume change, and (C) functional outcome. Hazard ratios of in-hospital mortality were estimated using IPT weighted Cox-proportional hazard models, and mean absolute ICH volume change was analyzed using IPT weighted least square means mixed models for repeated measurements. Hazard ratios (95% CI) are shown for in-hospital mortality and functional outcome. Relative risks (RRs [95% CI]) are shown for ICH lesion volume change. FXa indicates factor-Xa; HR, hazard ratio; mRS, modified Rankin Scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; PCC, prothrombin complex concentrate; and PS, propensity score.

Hematoma Expansion and Clinical Outcomes in Patients With Factor-Xa Inhibitor–Related Atraumatic Intracerebral Hemorrhage Treated Within the ANNEXA-4 Trial Versus Real-World Usual Care

Hagen B. Huttner¹, MD, PhD^{*}; Stefan T. Gerner², MD^{*}; Joji B. Kuramatsu³, MD; Stuart J. Connolly, MD; Jan Beyer-Westendorf, MD; Andrew M. Demchuk⁴, MD; Saskia Middeldorp⁵, MD; Elena Zotova⁶, PhD, CCRP; Julia Altevers⁷, MPH; Frank Andersohn⁸, MD; Mary J. Christoph⁹, PhD, MPH; Patrick Yue, MD; Leonhard Stross¹⁰, PhD; Stefan Schwab¹¹, MD

BACKGROUND AND PURPOSE: It is unestablished whether andexanet alfa, compared with guideline-based usual care including prothrombin complex concentrates, is associated with reduced hematoma expansion (HE) and mortality in patients with factor-Xa inhibitor–related intracerebral hemorrhage (ICH). We compared the occurrence of HE and clinical outcomes in patients treated either with andexanet alfa or with usual care during the acute phase of factor-Xa inhibitor–related ICH.

METHODS: Data were extracted from the multicenter, prospective, single-arm ANNEXA-4 trial (Andexanet Alfa, a Novel Antidote to the Anticoagulation Effects of Factor Xa Inhibitors) and a multicenter observational cohort study, RETRACE-II (German-Wide Multicenter Analysis of Oral Anticoagulant-Associated Intracerebral Hemorrhage - Part Two). HE was based on computed tomography scans performed within 36 hours from baseline imaging. Inverse probability of treatment weighting was performed to adjust for baseline comorbidities and ICH severity. Patients presenting with atraumatic ICH while receiving apixaban or rivaroxaban within 18 hours of admission were included. Patients with secondary ICH or not fulfilling the inclusion criteria for the ANNEXA-4 trial were excluded. We compared ANNEXA-4 patients, who received andexanet alfa for hemostatic treatment, with RETRACE-II patients who were treated with usual care, primarily administration of prothrombin complex concentrates. Primary outcome was rate of HE defined as relative increase of $\geq 35\%$. Secondary outcomes comprised mean absolute change in hematoma volume, as well as in-hospital mortality and functional outcome.

RESULTS: Overall, 182 patients with factor-Xa inhibitor–related ICH (85 receiving andexanet alfa versus 97 receiving usual care) were selected for analysis. There were no relevant differences regarding demographic or clinical characteristics between both groups. HE occurred in 11 of 80 (14%) andexanet alfa patients compared with 21 of 67 (36%) usual care patients (adjusted relative risk, 0.40 [95% CI, 0.20–0.78]; $P=0.005$), with a reduction in mean overall hematoma volume change of 7 mL. There were no statistically significant differences among in-hospital mortality or functional outcomes. Sensitivity analysis including only usual care patients receiving prothrombin complex concentrates demonstrated consistent results.

CONCLUSIONS: As compared with usual care, andexanet alfa was associated with a lower rate of HE in atraumatic factor-Xa inhibitor–related ICH, however, without translating into significantly improved clinical outcomes. A comparative trial is needed to confirm the benefit on limiting HE and to explore clinical outcomes across patient subgroups and by time to treatment.

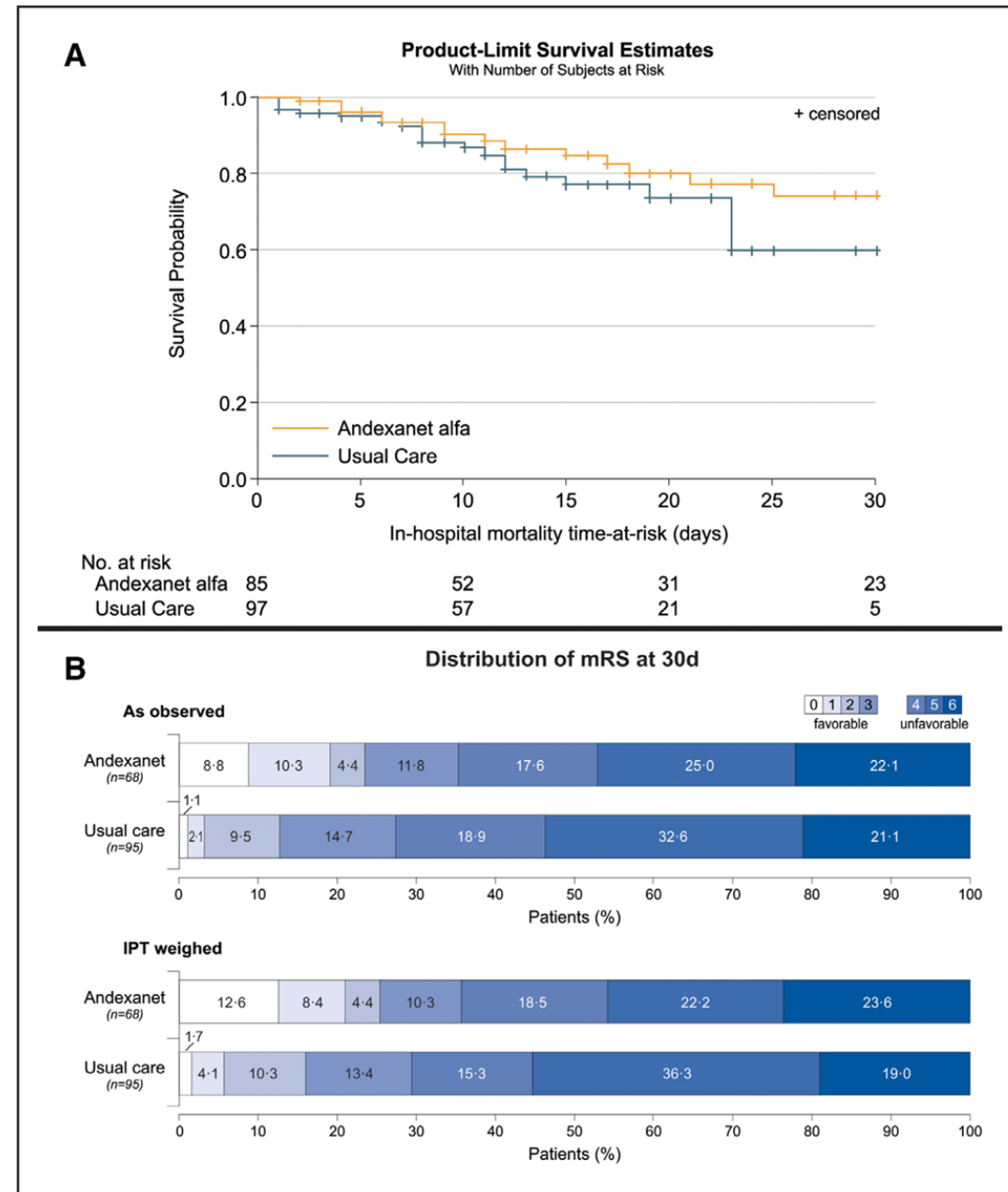


Figure 2. Mortality and functional outcome at day 30 for the analyzed cohorts.

A. Kaplan-Meier curves for in-hospital mortality and **(B)** distribution of functional outcomes (modified Rankin Scale [mRS] scores) at discharge/30 d. **A.** Kaplan-Meier curves for in-hospital mortality and time at risk for patients treated with andexanet alfa vs those with usual care. Patients were observed until hospital discharge, day 30, or death, whichever came first. Patient numbers at risk for both groups are shown on the x axis up to day 30 after hospital admission. Censoring occurred if the in-hospital time exceeded 30 d. The P was derived from inverse probability of treatment (IPT) weighted Cox-proportional regression models. **B.** Distribution of functional outcomes (mRS scores) at discharge/30 d illustrated as percentage of patients with each score level comparing andexanet alfa vs usual care patients in unadjusted and IPT weighted analysis.



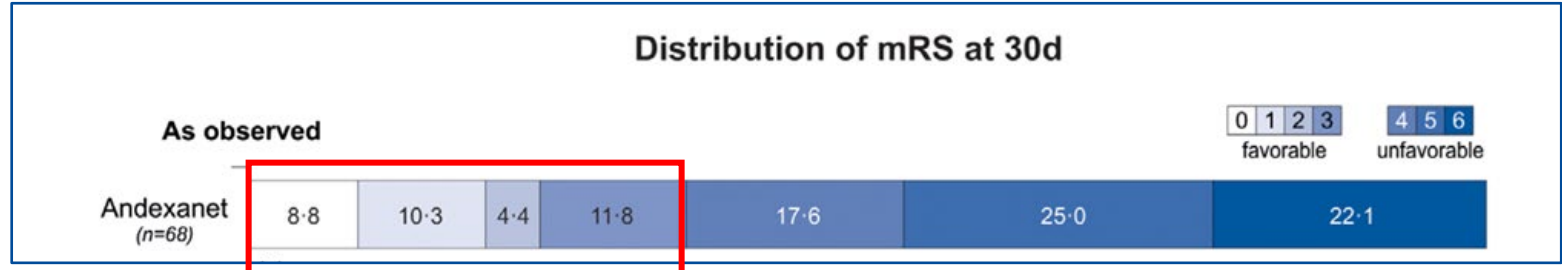
ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Final Study Report of Andexanet Alfa for Major Bleeding With Factor Xa Inhibitors

Truman J. Milling Jr, MD, Saskia Middeldorp, MD, Lizhen Xu, PhD, Bruce Koch, PharmD, Andrex, Alexander, Jose Lopez-Sen Coppins, MD, J

ANNEXA-4

erhamme, MD, Gibson, MD, MD, Michiel I. Connolly, MD

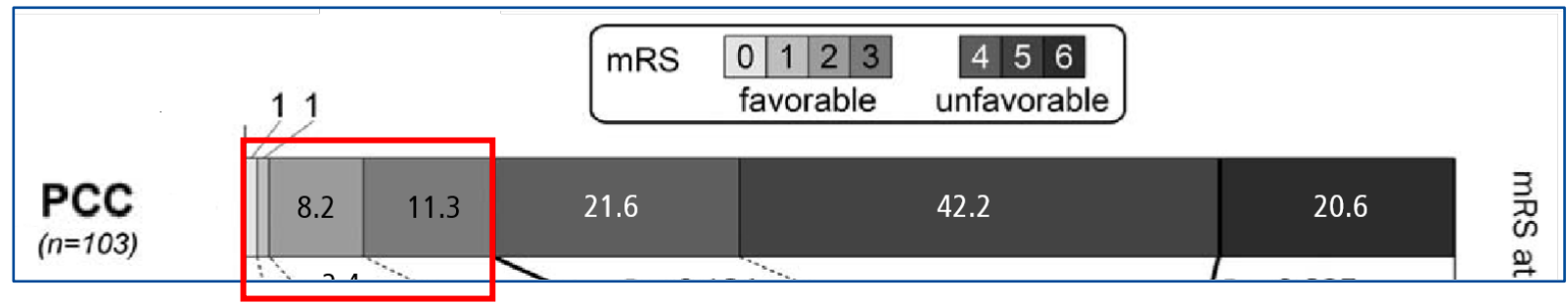


Association of Prothrombin Complex Concentrate Administration and Hematoma Enlargement in Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant-Related Intracerebral Hemorrhage

Stefan T. Gerner, MD, Joji B. Kuramatsu, MD, Jochen A. Sembill, MD, Maximilian I. Sprügel, MD, Matthias Endres, MD, Karl Georg I, Jan Purr, Peter D. Sche Hauke Schneic, Joseph Claßen, MD, Dominik Michalski, MD, Arnd Dörfler, MD, Stefan Schwab, MD, and Hagen B. Huttner, MD, PhD

RETRACE II

for the RETRACE II (German-Wide Multicenter Analysis of Oral Anticoagulation-Associated Intracerebral Hemorrhage II) Investigators



Huttner et al. Stroke. 2022;53:532-543

Gerner et RETRACE II group. Ann Neurol. 2018 Jan;83(1):186-196.

Comparative analysis of andexanet alfa and prothrombin complex concentrate in reversing anticoagulation by rivaroxaban *ex vivo*

Farahnaz Rayatdoost^{1,†}, Katharina Deventer^{1,†}, Rolf Rossaint¹, Herbert Schöchl^{2,3} and Oliver Grottko^{1,*}

¹Department of Anaesthesiology, RWTH Aachen University Hospital, Aachen, Germany, ²Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, AUVA Trauma Centre Salzburg, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria and ³Ludwig Boltzmann Institute for Traumatology, The Research Centre in Cooperation with AUVA, Vienna, Austria

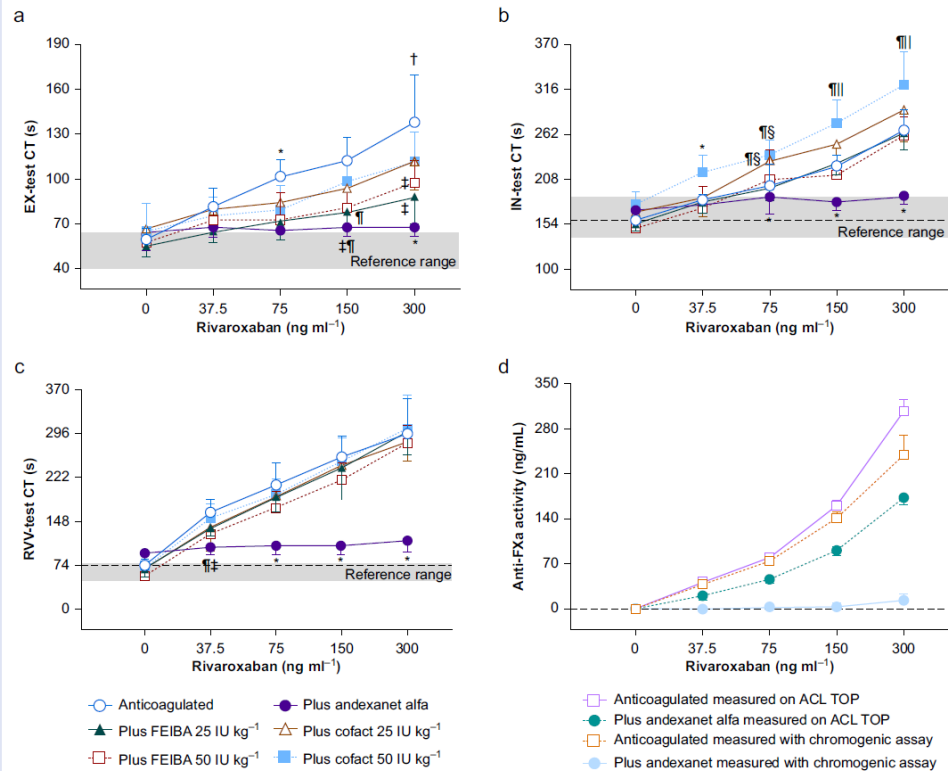


Fig 4. Viscoelastic clotting time. EX-test CT (a), IN-test CT (b), RVV-test CT (c), and anti-FXa activity (d). Data presented as mean (SD). Shaded areas represent normal reference ranges. N=10 blood samples per group. [†]P<0.05 vs all other groups; [‡]P<0.05 vs other groups except andexanet; [§]P<0.05 vs Cofact® group; [¶]P<0.05 vs anticoagulated group; ^{||}P<0.05 vs FEIBA 25 IU kg⁻¹ group; ^{|||}P<0.05 vs FEIBA 25 and 50 IU kg⁻¹ groups. CT, clotting time; EX-test, assessment of extrinsic coagulation pathway; FXa, factor Xa; IN-test, assessment of intrinsic coagulation pathway; RVV-test, Russell viper venom factor Xa antagonist test; SD, standard deviation.

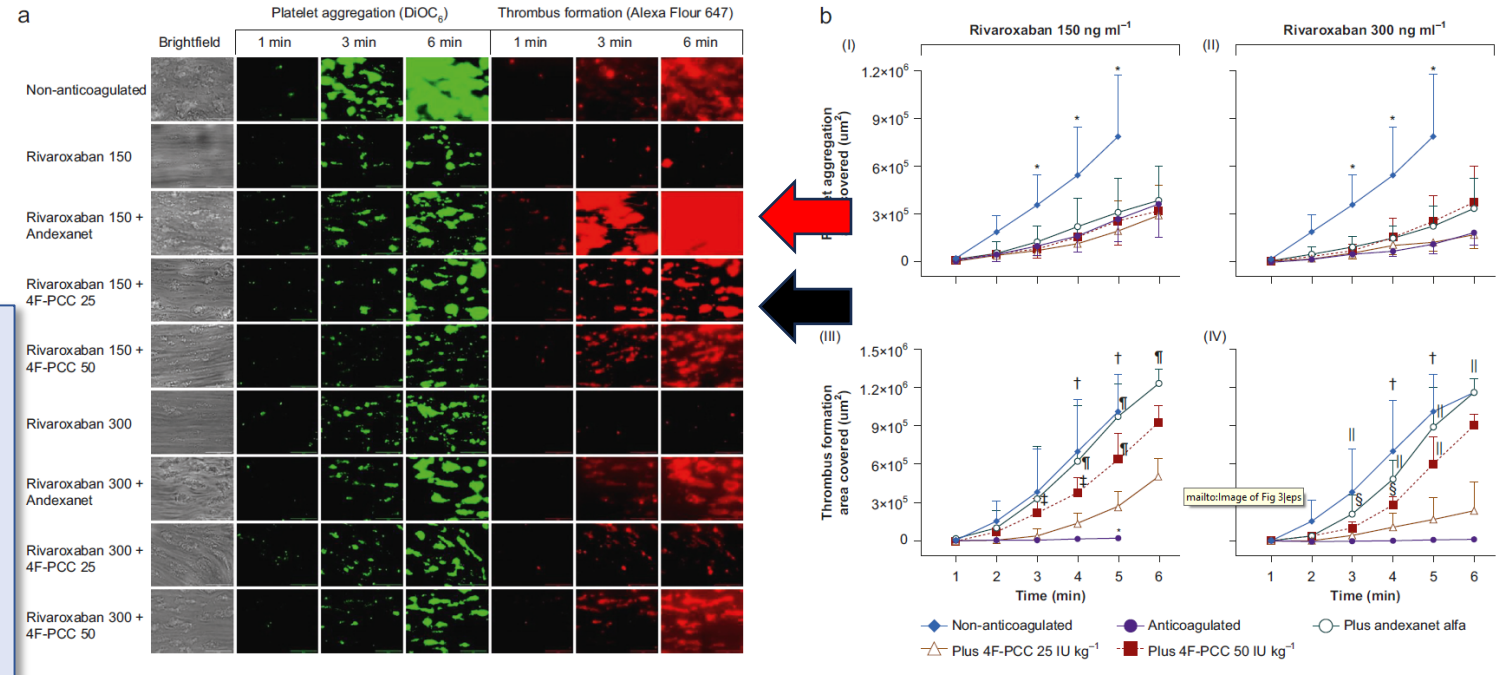


Fig 3. Platelet aggregation and thrombus formation under flow. (a) Visualisation of platelet aggregation and thrombus formation in nonanticoagulated blood, anticoagulated blood with rivaroxaban (150 and 300 ng ml⁻¹), and rivaroxaban-anticoagulated blood spiked with 4F-PCC (25 and 50 IU kg⁻¹) and andexanet (800 mg), quantified every 1 min during time-series analysis of blood flow (shear stress=10 dyn cm²; total flow time=6 min; n=6 blood samples). Because of a high clotting effect, visualisation of clotting was not possible in non-anticoagulated blood after 5 min of blood flow, in anticoagulated blood with andexanet, and in anticoagulated blood with 4F-PCC (Cofact, 50 IU kg⁻¹) after 6 min of blood flow. Blood flow was performed over collagen (50–100 μg ml⁻¹) and TF (5 pM) microspots. Representative fluorescent images are shown. (b) Platelet aggregation was quantified with rivaroxaban at 150 and 300 ng ml⁻¹ (I and II, respectively), and fluorescent images are shown. (b) Platelet aggregation was quantified with rivaroxaban at 150 and 300 ng ml⁻¹ (I and II, respectively), and thrombus formation was quantified with rivaroxaban at 150 and 300 ng ml⁻¹ (III and IV, respectively). Platelet aggregation and thrombus formation were quantified as area under the curve (um²) of fluorescent colour over the flow time frame. Data presented as mean (SD); N=6.

[†]P<0.05 vs all other groups; [‡]P<0.05 vs other groups except rivaroxaban 150 ng ml⁻¹ and 300 ng ml⁻¹ plus andexanet; [§]P<0.05 vs rivaroxaban 150 ng ml⁻¹; [¶]P<0.05 vs rivaroxaban 150 ng ml⁻¹ and rivaroxaban 150 ng ml⁻¹ + 4F-PCC 25 IU kg⁻¹; ^{||}P<0.05 vs rivaroxaban 300 ng ml⁻¹; ^{|||}P<0.05 vs rivaroxaban 300 ng ml⁻¹ and rivaroxaban 300 ng ml⁻¹ + 4F-PCC 25 IU kg⁻¹. 4F-PCCs, four-factor prothrombin complex concentrates; SD, standard deviation.

The Pathophysiology of Intracerebral Hemorrhage Formation and Expansion

Frieder Schlunk¹ · Steven M. Greenberg¹

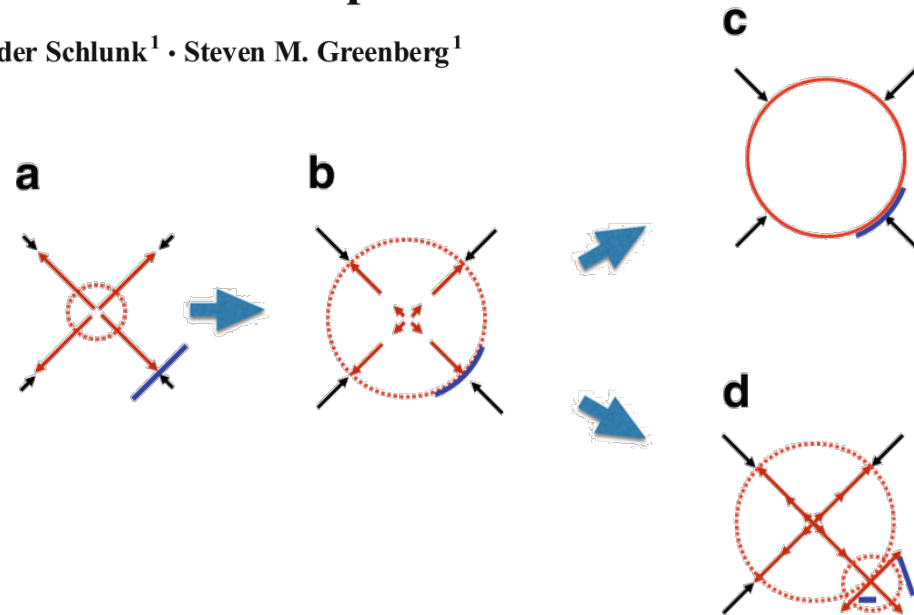
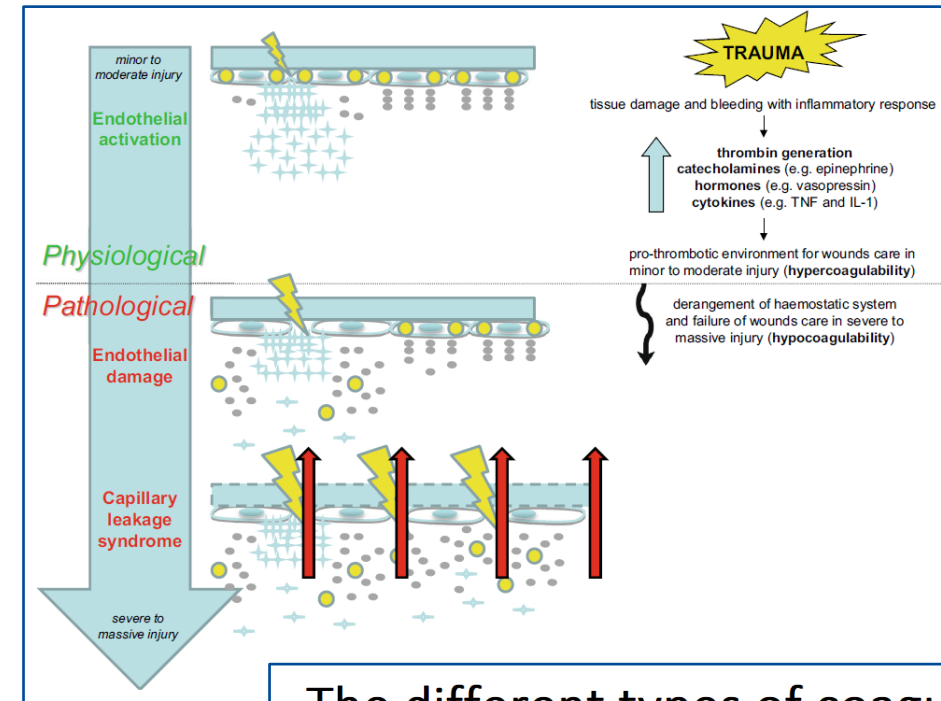


Fig. 3 Illustrative figure of hematoma expansion. **a** Blood is escaping from the primary bleeding site (red, solid arrows) and initial hematoma growth occurs (red, dashed circle). Counter pressure of the surrounding tissue (black arrows) is yet minimal. **b** Hemostatic pressure increases in parallel with hematoma growth. Vessels (represented by blue line) are stretched by the growing hematoma. The hemostatic pressure of the surrounding tissue either contributes to cessation of bleeding (solid circle, **c**) or the force of bleeding is great enough to rupture adjacent vessels which results in secondary bleeding (**d**)

Schlunk et al. Transl. Stroke Res. (2015) 6:257–263



The different types of coagulopathy

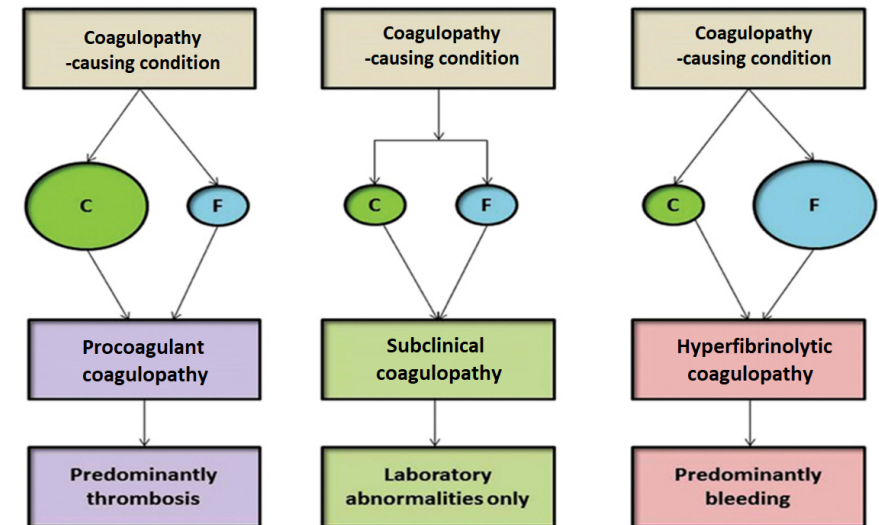


Figure 1 The different types of coagulopathy and their clinical presentation. If there is predominance of coagulation pathway activation (denoted as C), in comparison with the fibrinolytic pathways (denoted as F), procoagulant coagulopathy is the result. While the reverse leads to hyperfibrinolytic coagulopathy. Adapted from: Thachil J. The Elusive Diagnosis of Disseminated Intravascular Coagulation: does a Diagnosis of DIC Exist Anymore? *Semin Thromb Hemost.* 2019;45:100–107.24

Andexanet for FXa Inhibitor–Associated Intracerebral Hemorrhage

A PLAIN LANGUAGE SUMMARY

Based on the NEJM publication: Andexanet for Factor Xa Inhibitor–Associated Intracerebral Hemorrhage by S.J. Connolly et al. (published May 2019)

This trial tested the efficacy and safety of the factor Xa (FXa) inhibitor reversal agent andexanet in limiting expansion of hematoma volume in patients with intracerebral hemorrhage (ICH).

Andexanet
human F3
FXa inhibitor

WHY WAS THE TRIAL DONE?

FXa inhibitors are widely used for the prevention of thrombotic events, but they increase the risk of hemorrhage, including ICH. Hematoma volume expansion in ICH is a predictor of poor outcome. The effect of andexanet on ICH volume expansion has not been extensively studied.



HOW WAS THE TRIAL CONDUCTED?

530 patients with acute ICH who had taken FXa inhibitors within the previous 15 hours were assigned to receive andexanet or usual care. The primary end point was hemostatic efficacy, defined as $\leq 35\%$ expansion of hematoma volume between baseline and 12 hours, a worsening of < 7 points in the National Institutes of Health Stroke Scale score at 12 hours, and no rescue therapy between 3 and 12 hours.

Andexanet
High- or low-dose bolus over 15 to 30 minutes
+ continuous infusion over 2 hours
N = 263

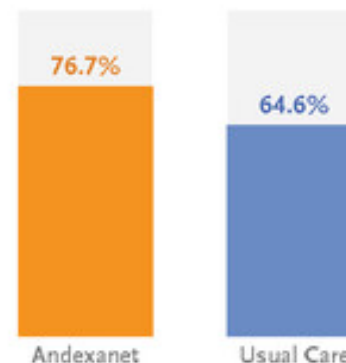
Usual Care
Could include prothrombin complex concentrate
N = 267

RESULTS

Hemostatic efficacy occurred more often in the andexanet group than in the usual-care group. The difference between treatment groups appeared to be driven by differences in hematoma volume expansion, given that the results for the two other components of the primary end point did not differ appreciably between the groups.

Thrombotic events, including ischemic stroke, were more common in the andexanet group.

Hematoma Volume Expansion $\leq 35\%$



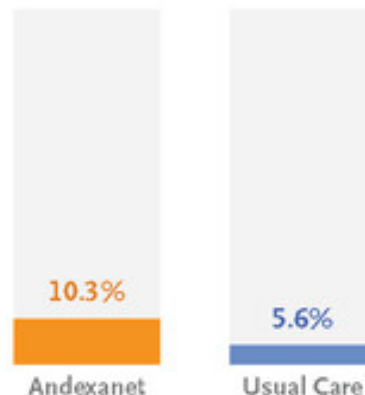
Most of the patients who met the criteria for hemostatic efficacy had $\leq 20\%$ expansion of hematoma volume, defined by the trial as “excellent” efficacy.



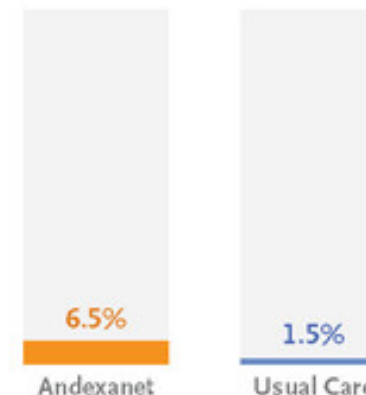
$\leq 20\%$
expansion of hematoma
volume

Disability outcomes on the modified Rankin scale were similar in the two groups.

Thrombotic Event (P = 0.043)



Ischemic Stroke



DISCUSSION

Among patients with ICH who were receiving FXa inhibitors, treatment with andexanet was associated with better control of hematoma expansion compared with usual care but was associated with a higher rate of thrombotic events.

Andexanet for acute intracerebral hemorrhage. N Engl J Med. 2019;380:2422-2432. Copyright © 2024 Massachusetts Medical Society.



Clinical guideline on reversal of direct oral anticoagulants in patients with life threatening bleeding

Oliver Grottke, Arash Afshari, Aamer Ahmed, Eleni Arnaoutoglou, Daniel Bolliger, Christian Fenger-Eriksen and Christian von Heymann

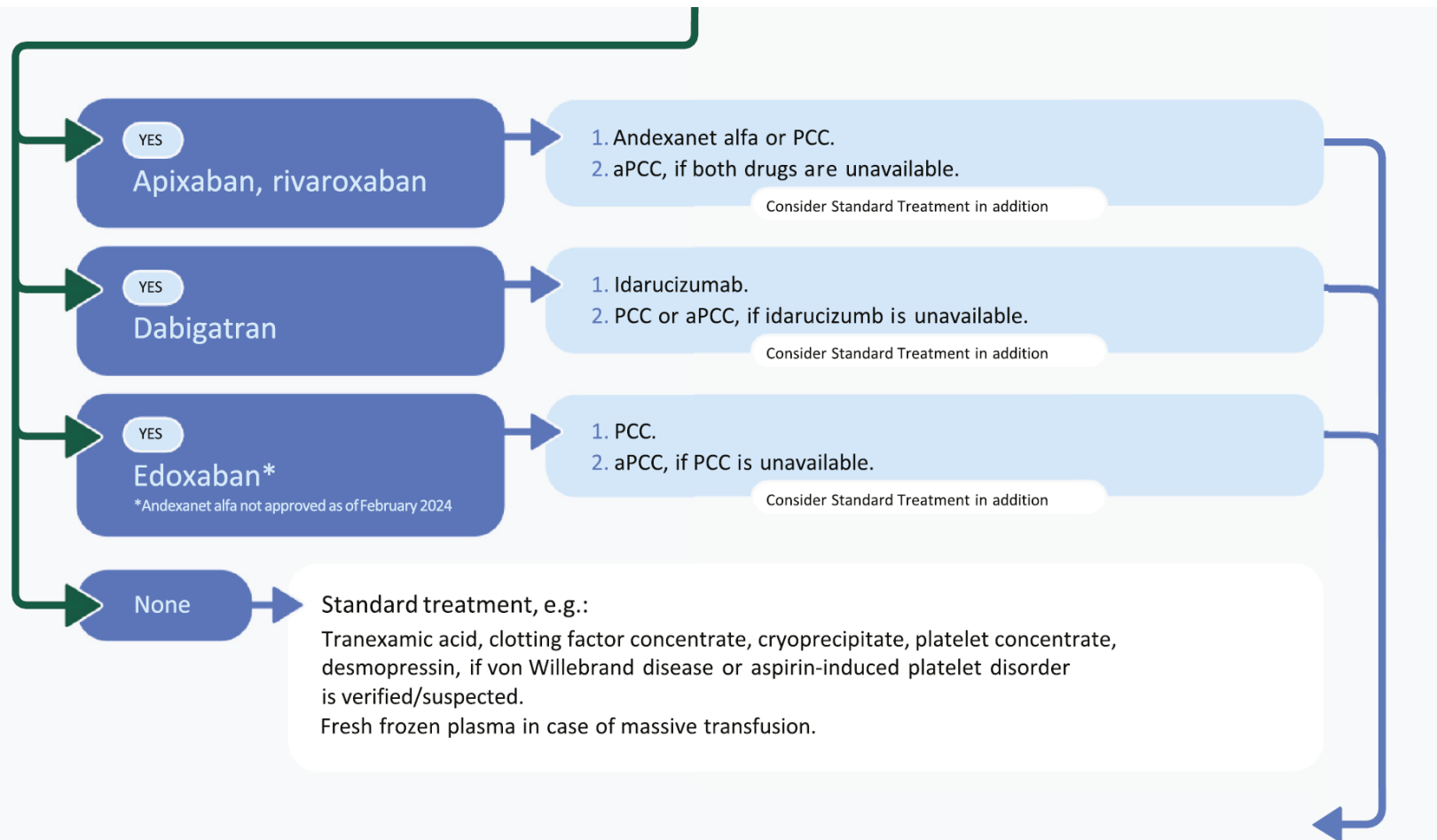
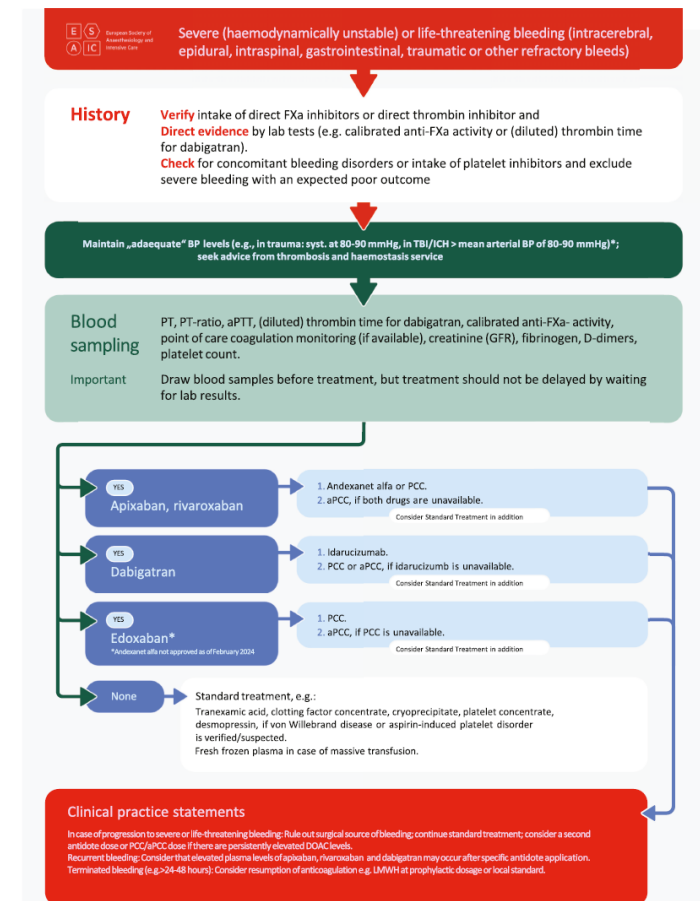


Fig. 3 Treatment algorithm for the management of severe (haemodynamically unstable) or life-threatening bleeding (intracerebral, epidural, intraspinal, gastrointestinal, traumatic or other refractory bleeds).



*. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. Crit Care. 2023;27(1):1-45. doi:10.1186/s13054-023-04327-7

„Když nemáte kečup, dejte tam hořčici...“

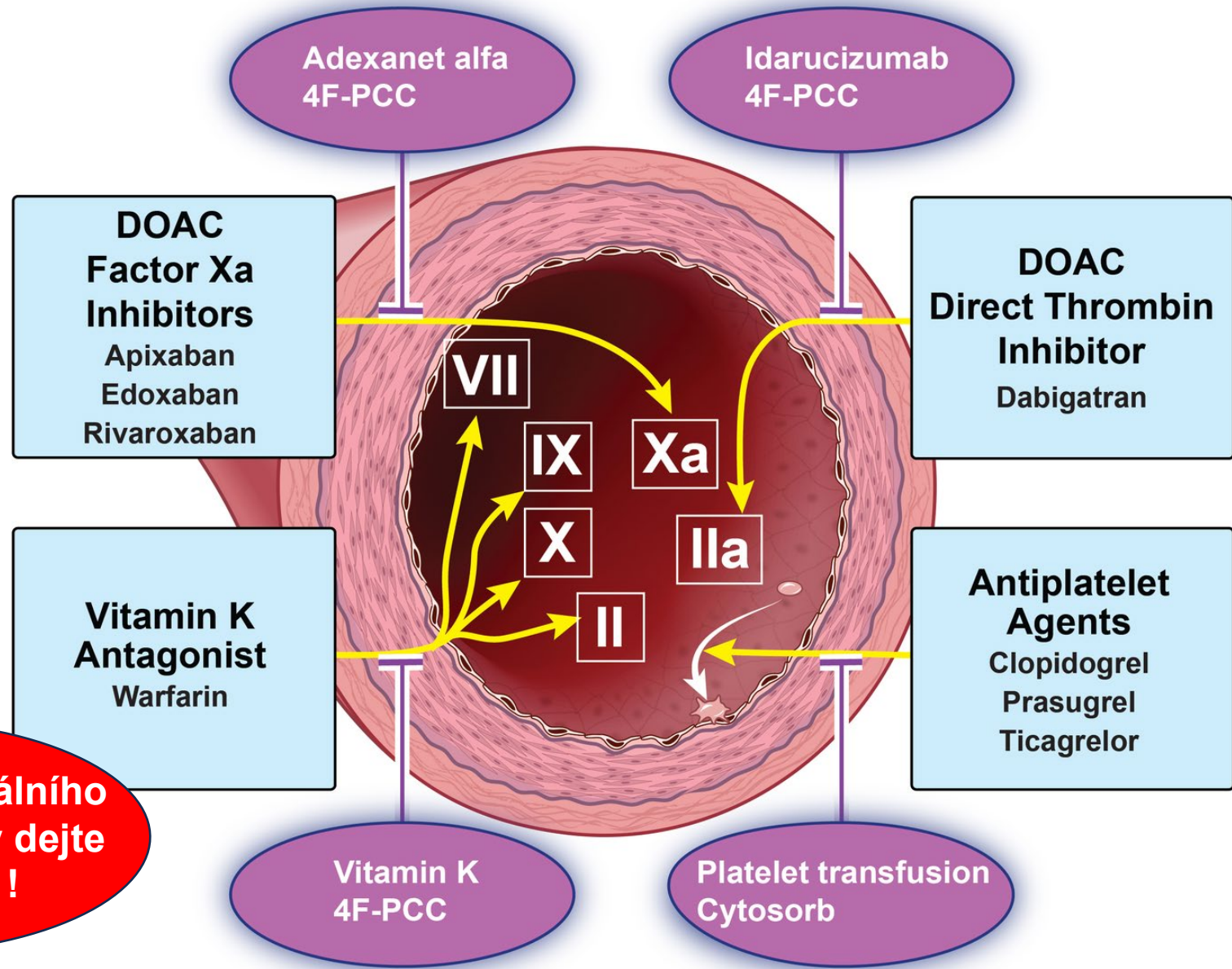


„Když nevíte co s tím, dejte PCC ...“



... ale u intrakraniálního krvácení s xabany dejte ANDEXANET !

jan.blaha@vfn.cz



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU ONDEXXYA 200 mg prášek pro infuzní roztok

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Kvalitativní a kvantitativní složení: Jedna injekční lahvička obsahuje andexanetum alfa 200 mg. **Terapeutické indikace:** Pro dospělé pacienty léčené přímo působícím inhibítorem faktoru Xa (FXa) (apixabanem nebo rivaroxabanem), když je zapotřebí zvrátit antikoagulaci kvůli život ohrožujícímu či nekontrolovanému krvácení. **Dávkování a způsob podání:** Omezeno pouze na použití v nemocnici. 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. Doporučený režim dávkování přípravku Ondexxya je založen na dávce apixabanu/rivaroxabanu, kterou pacient užívá v době zvrácení antikoagulace a dále na dobu od poslední dávky apixabanu/rivaroxabanu pacienta. Při použití apixabanu ≤ 5 mg, nebo rivaroxabanu ≤ 10 mg v poslední dávce se využívá nízká dávka, nezávisle na uplynulé době od poslední dávky. Při použití apixabanu > 5 mg, nebo rivaroxabanu > 10 mg v poslední dávce a od poslední dávky uplynulo méně než 8h, použije se vysoká dávka. Není-li známa velikost poslední dávky antikoagulancia nebo časový interval mezi poslední dávkou a epizodou krvácení, doporučení pro dávkování není k dispozici. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Známá alergická reakce na křeččí proteiny. **Zvláštní upozornění: 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. 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. 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. **Trombotické příhody** - Trombotické příhody byly hlášeny po léčbě andexanetem alfa. Pacienti léčení terapií inhibítorem 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. **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. **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. **Reakce související s infuzí** - V případě mírných nebo středně těžkých infuzních reakcí může být pečlivě sledování dostačující. U středně těžkých příznaků je možné vzít v úvahu krátké přerušování 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. **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. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Údaje o podávání andexanetu alfa těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné. Podávání andexanetu alfa se v těhotenství nebo u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. 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. Údaje o účincích andexanetu alfa na lidskou fertilitu nejsou k dispozici. **Nežádoucí účinky:** V klinických hodnoceních u zdravých subjektů, jimž byl podáván inhibitor FXa a následně dostávajících andexanet alfa, nebyly hlášeny žádné vážné nebo závažné nežádoucí reakce. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími reakcemi byly mírné nebo středně těžké reakce související s zahrnující příznaky, jako je nával horka, pocit horka, kašel, dysgeuzie a dyspnoe vyskytující se během několika minut až několika hodin po infuzi. Nežádoucí účinky, které se vyskytly u zdravých dobrovolníků - v četnosti časté: kopřivka, posturální závrať, bolest hlavy, palpitace, kašel, dyspnoe, diskomfort v břišní krajině, bolest v břišní krajině, sucho v ústech, dysgeuzie, nauzea, pruritus, generalizovaný pruritus, bolest v zádech, svalové spasmy, diskomfort v oblasti hrudníku, hyperhidróza, pocit chladu v periferních částech; a v četnosti velmi časté: návaly, pocit horka, přechodné zvýšení D-dimeru a fragmentů F1+2. Nežádoucí účinky, které se vyskytly u pacientů se závažným krvácením - v četnosti časté: cévní mozková příhoda, ischemická cévní mozková příhoda, akutní infarkt myokardu, infarkt myokardu, hluboká žilní trombóza, plicní embolie, pyrexie; v četnosti méně časté: mozkový infarkt, tranzitorní ischemická ataka, srdeční zástava, okluze iliakální arterie.

Zvláštní opatření pro uchovávání: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. **Doba použitelnosti:** 4 roky během uchovávání při 2 °C až 8 °C **Balení přípravku:** Prášek v 20 ml injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (butylová pryž). Velikost balení se čtyřmi a pěti injekčními lahvičkami. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE151 85 Södertälje, Švédsko **Registrační číslo:** EU/1/18/1345/001, EU/1/18/1345/002 **Datum poslední revize textu SPC:** 11.12. 2023

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. LP Ondexxya je poskytován při ústavní péči (hospitalizace) a je plně hrazen ze zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek předepíšete, přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 15800 Praha 5, tel.: +420 222 807 111, fax: +420 227 204 748, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Registrovaná ochranná známka Ondexxya je majetkem AstraZeneca plc.

© AstraZeneca 2024