

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

 ONDEXXYA®

andexanet alfa pour injection

Poudre pour solution de perfusion, 200 mg, voie intraveineuse

protéine recombinante modifiée du facteur Xa (FXa) humain (V03AB38)

ONDEXXYA, indiqué chez :

- les patients adultes traités par des inhibiteurs du FXa (rivaroxaban ou apixaban) lorsque la neutralisation rapide de l'anticoagulation est nécessaire en raison d'une hémorragie non maîtrisée ou mettant la vie en danger,

a reçu l'autorisation de mise en marché avec conditions en attendant les résultats d'études permettant de vérifier son bienfait clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation accordée. Pour obtenir de plus amples renseignements sur ONDEXXYA, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les avis de conformité avec conditions – médicaments : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>.

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road
Mississauga (Ontario)
L4Y 1M4
www.astrazeneca.ca

Date de l'autorisation initiale :
16 juin 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 266464

ONDEXXYA® est une marque déposée de Portola Pharmaceuticals, Inc., utilisée avec son autorisation par AstraZeneca Canada Inc.

© AstraZeneca Canada Inc. 2023

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est un type d'autorisation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données d'efficacité clinique prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou extrêmement débilitante. Ils ont démontré un bienfait prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base d'une évaluation des risques et des bienfaits correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ont fourni la preuve que leur profil bienfaits/risques est sensiblement meilleur que celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les commanditaires/fabricants entreprennent des études cliniques supplémentaires pour vérifier les bienfaits escomptés, dans les délais convenus.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Sans objet	
------------	--

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE2

TABLE DES MATIÈRES2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ4

1	INDICATIONS	4
	Enfants	4
	Personnes âgées	4
2	CONTRE-INDICATIONS	4
3	ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	4
4	POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
	4.1 Considérations posologiques	5
	4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
	4.3 Reconstitution	6
	4.4 Administration	9
	4.5 Dose oubliée	9
5	SURDOSAGE	9
6	FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
	7.1 Populations particulières	12
	7.1.1 Femmes enceintes	12
	7.1.2 Femmes qui allaitent	12

7.1.3	Enfants.....	12
7.1.4	Personnes âgées	12
8	EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	12
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	13
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants	16
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	16
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	17
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	17
9.3	Interactions médicament-comportement.....	17
9.4	Interactions médicament-médicament	17
9.5	Interactions médicament-aliment	17
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	17
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	17
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
10.1	Mode d'action	18
10.2	Pharmacodynamie.....	18
10.3	Pharmacocinétique.....	19
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	20
12	PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT	21
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	22
14	ÉTUDES CLINIQUES	23
14.1	Études cliniques par indication	23
15	MICROBIOLOGIE	31
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	32
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	33

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ONDEXXYA (andexanet alfa) est indiqué chez :

- les patients adultes traités par des inhibiteurs du FXa (rivaroxaban ou apixaban) lorsque la neutralisation rapide de l'anticoagulation est nécessaire en raison d'une hémorragie non maîtrisée ou mettant la vie en danger.

ONDEXXYA ne s'est pas avéré efficace et n'est pas indiqué pour le traitement des hémorragies liées à des inhibiteurs du FXa autres que l'apixaban ou le rivaroxaban.

Enfants

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'ONDEXXYA n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents.

Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données probantes tirées des études cliniques et de l'expérience acquise auprès des personnes âgées laissent croire que l'innocuité et l'efficacité du médicament ne varient pas selon l'âge.

2 CONTRE-INDICATIONS

- ONDEXXYA est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa préparation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Le traitement par ONDEXXYA a été associé à des manifestations indésirables graves mettant la vie en danger, notamment :
 - des événements thromboemboliques artériels ou veineux;
 - des événements ischémiques, y compris l'infarctus du myocarde et l'AVC ischémique;
 - l'arrêt cardiaque.
- Les patients traités par des inhibiteurs du FXa ont des pathologies sous-jacentes qui les prédisposent à la survenue d'événements thromboemboliques. La neutralisation du traitement par un inhibiteur du FXa expose ces patients au risque thrombotique associé à leur maladie sous-jacente. Pour réduire ce risque, la reprise du traitement anticoagulant doit être envisagée dès qu'elle devient approprié sur le plan médical (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Pour usage intraveineux (i.v.) seulement.

Les patients traités par des inhibiteurs du FXa ont des pathologies sous-jacentes qui les prédisposent à la survenue d'événements thromboemboliques. La neutralisation du traitement par un inhibiteur du FXa expose ces patients au risque thrombotique associé à leur maladie sous-jacente. Pour réduire ce risque, la reprise du traitement anticoagulant doit être envisagée dès qu'elle devient approprié sur le plan médical (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- Sélectionner le schéma posologique approprié selon les directives présentées au [tableau 1](#).
- Administrer ONDEXXYA en bolus i.v. suivi par une perfusion continue, comme indiqué au [tableau 2](#).

La posologie recommandée d'ONDEXXYA est fondée sur l'inhibiteur du FXa en cause, sur la dose de celui-ci et sur le temps écoulé depuis la dernière dose administrée au patient (voir le [tableau 1](#)).

Tableau 1 – Dose d'ONDEXXYA fondée sur la dose de rivaroxaban ou d'apixaban et sur le temps écoulé depuis la prise de la dernière dose de ces inhibiteurs du FXa avant l'instauration du traitement par ONDEXXYA

Inhibiteur du FXa	Dernière dose d'inhibiteur du FXa	< 8 heures ou inconnu	≥ 8 heures
Rivaroxaban	≤ 10 mg	Faible dose	Faible dose
	> 10 mg ou inconnue	Dose élevée	
Apixaban	≤ 5 mg	Faible dose	
	> 5 mg ou inconnue	Dose élevée	

Les schémas posologiques à faible et à forte dose sont décrits dans le [tableau 2](#).

Tableau 2 – Schémas posologiques d'ONDEXXYA

Dose*	Bolus i.v. initial	Perfusion i.v. subséquente**	Nombre total de fioles de 200 mg
Faible dose	400 mg à une vitesse cible de 30 mg/min	4 mg/min pendant 120 minutes (480 mg)	5 (2 fioles pour le bolus + 3 fioles pour la perfusion)
Dose élevée	800 mg à une vitesse cible de 30 mg/min	8 mg/min pendant 120 minutes (960 mg)	9 (4 fioles pour le bolus + 5 fioles pour la perfusion)

* L'innocuité et l'efficacité de plus d'une dose n'ont pas été évaluées.

** Étant donné que les doses recommandées pour la perfusion sont inférieures à la teneur en andexanet alfa des fioles, il restera une petite quantité de solution dans le sac après la fin de la perfusion.

i.v. = perfusion intraveineuse

Populations particulières

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants et les adolescents.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés (≥ 65 ans) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Insuffisance rénale : Les effets de l'insuffisance rénale sur l'exposition à ONDEXXYA n'ont pas été étudiés. Comme l'andexanet alfa est une protéine et qu'il est administré en une seule fois, aucun ajustement posologique n'est recommandé.

Insuffisance hépatique : L'innocuité et l'efficacité d'ONDEXXYA n'ont pas été évaluées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. L'élimination biliaire et/ou fécale n'est pas une voie connue d'élimination des protéines, ni des protéines thérapeutiques. Comme l'andexanet alfa est une protéine et qu'il est administré en une seule fois, aucun ajustement posologique n'est recommandé.

4.3 Reconstitution

Il n'est pas nécessaire d'amener ONDEXXYA à température ambiante avant la reconstitution ou l'administration au patient. Les règles d'asepsie habituelles doivent être respectées durant la reconstitution.

Deux sacs pour perfusion intraveineuse seront préparés pour administrer le schéma d'ONDEXXYA sélectionné. Un sac pour l'administration de la dose en bolus et un sac pour la perfusion intraveineuse subséquente.

La solution reconstituée contient de l'andexanet alfa à une concentration de 10 mg/mL.

La stabilité physicochimique de la solution a été démontrée pendant 24 heures. La solution reconstituée dans les fioles (emballage primaire) peut être conservée pendant 16 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C. Si nécessaire, la solution reconstituée peut être conservée à température ambiante pendant 8 heures supplémentaires après avoir été transférée dans le sac pour perfusion i.v.

Pour minimiser le risque de croissance microbienne, il est recommandé d'utiliser le produit immédiatement après sa reconstitution.

Préparation du bolus i.v.

Déterminer le nombre de fioles nécessaires (voir le [tableau 2](#)).

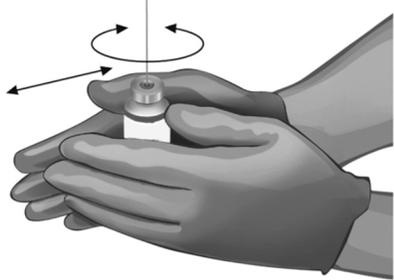
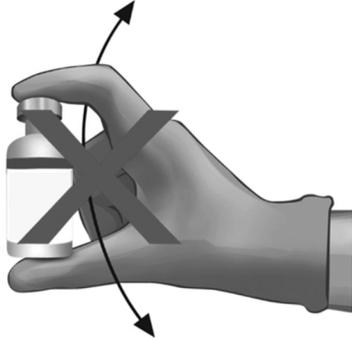
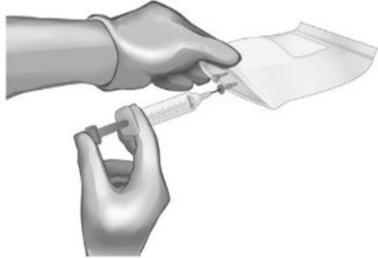
Fioles de 200 mg :
Reconstituer la solution dans la fiole de 200 mg d'ONDEXXYA avec 20 mL d'eau stérile pour préparations injectables.

Utiliser une seringue de 20 mL (ou plus) et une aiguille de calibre 20 (ou plus).

Injecter lentement l'eau stérile pour préparations injectables, en dirigeant la solution sur la paroi intérieure de la fiole pour minimiser la formation de mousse.

Pour réduire le temps total de reconstitution nécessaire à la préparation, reconstituer successivement toutes les fioles requises.



<p>Pour s'assurer de la dissolution du gâteau lyophilisé ou de la poudre, faire tourner doucement chaque fiole jusqu'à ce que vous constatiez la dissolution complète de la poudre (A). Ne pas agiter (B); l'agitation pourrait conduire à la formation de mousse.</p> <p>Le temps de dissolution habituel pour chaque fiole est de 3 à 5 minutes. Si la dissolution est incomplète, jetez la fiole et n'utilisez pas le produit.</p> <p>Après la reconstitution, le produit pharmaceutique pour usage parentéral doit faire l'objet d'une inspection visuelle pour détecter la présence de particules et de coloration anormale avant l'administration.</p>	<p>(A)</p>  <p>(B)</p> 
<p>Utiliser une seringue de 60 mL (ou plus) munie d'une aiguille de calibre 20 (ou plus) pour prélever la solution reconstituée d'ONDEXXYA de chacune des fioles jusqu'à ce que le volume requis pour l'administration soit atteint. Noter le volume total prélevé dans la seringue.</p> <p>Transférer la solution d'ONDEXXYA de la seringue à un sac pour perfusion i.v. vide en polyoléfine ou en chlorure de polyvinyle ayant un volume de 250 mL ou moins.</p>	

Jeter la seringue, l'aiguille et les fioles (y compris tout produit inutilisé) conformément aux exigences locales.

Préparation pour la perfusion i.v. continue

Suivre la procédure décrite ci-dessus pour la préparation du bolus i.v. Reconstituer le nombre de fioles nécessaires en fonction de la dose requise (voir le [tableau 2](#)). On peut utiliser plus d'une seringue de 40 à 60 mL, ou une seringue équivalente de 100 mL, pour transférer la solution reconstituée dans le sac pour perfusion i.v.

Jeter la seringue, l'aiguille et les fioles (y compris tout produit inutilisé) conformément aux exigences locales.

4.4 Administration

Après la reconstitution, le produit pharmaceutique pour usage parentéral doit faire l'objet d'une inspection visuelle pour détecter la présence de particules et de coloration anormale avant l'administration.

Administrer ONDEXXYA par voie intraveineuse à l'aide d'un filtre intégré de 0,2 ou 0,22 micron en polyéthersulfone ou un filtre équivalent à faible liaison protéique.

Démarrer le bolus à un débit cible d'environ 30 mg/min.

Dans les deux minutes suivant la dose en bolus, administrer la perfusion intraveineuse continue pour une durée maximale de 120 minutes.

4.5 Dose oubliée

Sans objet.

5 SURDOSAGE

Il n'y a pas de données cliniques sur la prise en charge d'une surdose avec ONDEXXYA. Aucun effet toxique limitant la dose n'a été observé durant les essais cliniques.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ONDEXXYA (andexanet alfa) est offert sous forme de gâteau lyophilisé ou de poudre de couleur blanche à blanc cassé dans des fioles de 20 mL à usage unique. Chaque fiole contient 200 mg d'andexanet alfa. ONDEXXYA ne contient aucun agent de conservation.

Tableau 3 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse (i.v.)	Poudre pour solution de perfusion; fiole à usage unique contenant 200 mg d'andexanet alfa	Chlorhydrate de L-arginine Mannitol Polysorbate 80 Saccharose Tris base (trométhamine) Chlorhydrate de tris

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 [ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

ONDEXXYA ne s'est pas avéré efficace et n'est pas indiqué pour le traitement des hémorragies liées à des inhibiteurs du FXa autres que l'apixaban ou le rivaroxaban.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il n'y a aucune donnée indiquant qu'ONDEXXYA altère la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

Système sanguin et lymphatique

Risques thromboemboliques et ischémiques

Des événements thrombotiques (y compris des événements graves et/ou mettant la vie en danger) ont été signalés à la suite du traitement de patients par ONDEXXYA. Les patients traités par des inhibiteurs du FXa ont des pathologies sous-jacentes qui les prédisposent à la survenue d'événements thrombotiques. La neutralisation du traitement par un inhibiteur du FXa expose ces patients au risque thrombotique associé à leur maladie sous-jacente. De plus, l'effet procoagulant d'ONDEXXYA, qui réside dans sa capacité à se lier à l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) et à en inhiber l'activité, peut augmenter la production de thrombine déclenchée par le facteur tissulaire (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Il faut surveiller les sujets traités par ONDEXXYA afin de détecter tout signe ou symptôme d'événements thromboemboliques artériels ou veineux, d'événements ischémiques ou d'arrêt cardiaque. Pour réduire le risque thromboembolique, reprendre le traitement anticoagulant dès que médicalement indiqué après l'administration d'ONDEXXYA.

L'innocuité d'ONDEXXYA n'a pas été évaluée chez les sujets ayant présenté des événements thromboemboliques ou une coagulation intravasculaire disséminée dans les deux semaines précédant l'événement hémorragique ayant mis leur vie en danger et nécessité un traitement par ONDEXXYA. L'innocuité d'ONDEXXYA n'a pas non plus été évaluée chez des sujets ayant reçu des concentrés de complexe prothrombique, du facteur VIIa recombinant ou des produits de sang complet dans les sept jours précédant l'événement hémorragique.

Chronologie de la neutralisation de l'activité anti-FXa

On a observé une évolution comparable de l'activité anti-FXa après l'administration d'ONDEXXYA au cours des études menées chez des volontaires sains et de l'étude ANNEXA-4 chez des sujets présentant des hémorragies. Par rapport aux valeurs initiales, une diminution rapide et importante de l'activité anti-FXa a été observée durant la période d'administration du bolus d'ONDEXXYA. Cette diminution s'est maintenue jusqu'à la fin de la perfusion continue. L'activité anti-FXa est remontée à des valeurs égales à celles observées avec le placebo environ deux heures après la fin du bolus ou de la perfusion continue. Par la suite, l'activité anti-FXa a diminué à un rythme similaire à celui de la clairance des inhibiteurs du FXa.

Au total, 128 patients de l'étude ANNEXA-4 étaient sous anticoagulants et présentaient des valeurs élevées d'activité anti-FXa au départ (> 150 ng/mL pour l'apixaban et > 300 ng/mL pour le rivaroxaban). Après l'administration d'ONDEXXYA, ces patients ont présenté une diminution de l'activité anti-FXa et obtenu des réductions médianes de 96 % pour le rivaroxaban et de 92 % pour l'apixaban.

Surveillance du traitement

La surveillance du traitement doit être fondée principalement sur les paramètres cliniques indiquant une réponse appropriée (c.-à-d. l'obtention de l'hémostase), un manque d'efficacité (c.-à-d. la reprise de l'hémorragie) et la survenue de manifestations indésirables (c.-à-d. des événements thromboemboliques). La surveillance du traitement par ONDEXXYA ne doit pas reposer sur l'évaluation de l'activité anti-FXa. Les tests commerciaux utilisés pour mesurer l'activité anti-FXa ne conviennent pas pour effectuer cette mesure après l'administration d'ONDEXXYA, car ils détectent des niveaux d'activité anti-FXa faussement élevés et entraînent une sous-estimation importante de l'activité de neutralisation d'ONDEXXYA.

Utilisation d'ONDEXXYA en association avec d'autres mesures de soutien

ONDEXXYA peut être utilisé de concert avec des mesures hémostatiques standard qui doivent être envisagées lorsqu'elles sont appropriées sur le plan médical. L'innocuité de l'andexanet alfa n'a pas été évaluée chez les patients qui ont reçu des concentrés de complexe prothrombique, du facteur VIIa recombinant ou du sang complet dans les sept jours précédant l'événement hémorragique, car ces patients ont été exclus des essais cliniques. Sauf en cas de nécessité absolue, les traitements par des facteurs procoagulants (p. ex. concentré de complexe prothrombique [CCP] à 3 ou 4 facteurs/CCP activé, facteur VIIa recombinant, plasma frais congelé) et le sang complet doivent être évités en raison du manque de données concernant l'association d'ONDEXXYA avec ces traitements.

Interaction avec l'héparine

ONDEXXYA peut interférer avec l'effet anticoagulant de l'héparine.

L'utilisation d'ONDEXXYA comme antidote de l'héparine n'a pas été évaluée et n'est pas recommandée. Il faut éviter d'utiliser ONDEXXYA pour neutraliser les effets des inhibiteurs du FXa (apixaban et rivaroxaban) avant l'héparinisation, car ONDEXXYA peut entraîner une insensibilité à l'héparine. Si une anticoagulation est nécessaire, il faut utiliser un autre anticoagulant que l'héparine.

Réactions liées à la perfusion

En cas de réactions légères ou modérées à la perfusion, une surveillance étroite peut être suffisante. En présence de symptômes modérés, on peut envisager d'interrompre brièvement la perfusion ou de la ralentir, puis de la reprendre une fois les symptômes disparus. Selon le jugement clinique, un traitement médical approprié peut être administré.

Systeme immunitaire

Comme pour toute protéine thérapeutique, il y a un risque d'immunogénicité (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe pas suffisamment de données sur l'utilisation d'ONDEXXYA chez la femme enceinte pour déterminer si l'exposition à ONDEXXYA pendant la grossesse présente un risque quelconque pour la mère ou le fœtus. Aucune étude sur la reproduction et le développement des animaux n'a été menée avec ONDEXXYA. Il n'est pas recommandé de prendre ONDEXXYA pendant la grossesse.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si ONDEXXYA est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Comme beaucoup de médicaments sont excrétés dans le lait maternel, des précautions s'imposent. On ne peut toutefois exclure l'existence d'un risque pour le nouveau-né ou le nourrisson allaité. Les propriétés pharmacocinétiques d'ONDEXXYA sont décrites à la section 10.3 [Pharmacocinétique](#).

7.1.3 Enfants

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants et les adolescents.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Sur les 477 patients ayant participé à l'étude ANNEXA-4 sur ONDEXXYA, 431 (90 %) avaient 65 ans ou plus, et 315 (66 %) avaient 75 ans ou plus. Aucune différence globale relative à l'innocuité ou à l'efficacité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes, et d'autres rapports d'expérience clinique n'ont pas noté de différences dans les réponses au traitement entre ces deux groupes de patients.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité d'ONDEXXYA a été évaluée dans le cadre d'essais cliniques totalisant 417 sujets sains ayant reçu un inhibiteur du FXa, ainsi que chez 477 patients d'une étude de phase IIIb/IV (ANNEXA-4) ayant présenté une hémorragie majeure aiguë alors qu'ils étaient sous traitement par un inhibiteur du FXa (le plus souvent l'apixaban ou le rivaroxaban).

Analyses groupées chez des volontaires sains

En tout, 417 sujets sains ont été inclus dans l'ensemble d'analyse groupée des patients sous ONDEXXYA (toutes les doses) et 156 sujets ont été inclus dans l'ensemble d'analyse groupée des patients sous placebo. Sur les 417 sujets sains, 143 ont reçu uniquement une dose en bolus (allant de 90 à 800 mg) et 274 ont reçu une dose en bolus (allant de 400 à 800 mg), suivie d'une perfusion continue à raison de 4 mg/min (dose faible) ou de 8 mg/min (dose élevée) pendant 120 minutes (allant de 480 à 960 mg). Des manifestations indésirables survenues en cours de traitement (MIST), quel que soit le lien avec le traitement, ont été observées chez 46,8 % des sujets traités par ONDEXXYA par rapport à 43,6 % des sujets sous

placebo. Une manifestation indésirable grave (MIG) (néphrolithiase) est survenue chez un volontaire sain traité par ONDEXXYA et aucune ne s'est produite dans le groupe sous placebo. Deux sujets sains traités par ONDEXXYA ont présenté des MIST (réactions liées à la perfusion) qui ont conduit à leur retrait prématuré de l'étude. Aucun retrait prématuré de l'étude n'a été observé dans le groupe sous placebo. Les MIST les plus fréquentes observées dans l'ensemble des études menées chez des volontaires sains sont présentées dans le [tableau 4](#) (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

Patients ayant présenté une hémorragie majeure aiguë pendant le traitement par un inhibiteur du FXa

Sur les 477 patients de l'étude ANNEXA-4, 419 étaient traités par les inhibiteurs du FXa apixaban (n = 245) ou rivaroxaban (n = 174), tandis que 58 recevaient d'autres anticoagulants. Des MIST ont été observées chez 72,5 % des patients et des MIG se sont produites chez 41,9 % des sujets. Chez les sujets ayant présenté une hémorragie, les MIST les plus fréquentes (≥ 4 %) ont été l'infection des voies urinaires (n = 50; 10,5 %), la pneumonie (n = 39; 8,2 %), le délire (n = 21; 4,4 %), l'hypotension (n = 19; 4,0 %) et la pyrexie (n = 19; 4,0 %). Sur les 477 patients, 200 (41,9 %) ont subi au moins une MIG. Les MIG les plus fréquentes (≥ 2 %) comprenaient la pneumonie (n = 20; 4,2 %), l'insuffisance respiratoire (n = 12; 2,5 %) et l'AVC ischémique (n = 10; 2,1 %). Les fréquences des MIG étaient semblables chez les patients sous apixaban au départ (n = 108; 44,1 %) et les patients sous rivaroxaban au départ (n = 69; 39,7 %). Quatre patients ont abandonné le traitement par ONDEXXYA de façon précoce en raison d'une manifestation indésirable. Tous les événements thromboemboliques, emboliques et ischémiques observés chez ≥ 1 % des patients de l'étude ANNEXA-4 sont énumérés dans le [tableau 5](#).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Dans les études cliniques menées chez les sujets sains (population ayant fait l'objet d'une analyse groupée de l'innocuité) ayant reçu un inhibiteur du FXa puis traités par ONDEXXYA, la fréquence des MIST raisonnablement susceptibles d'être liées au traitement (effets indésirables) a été généralement similaire dans les ensembles d'analyse groupée des patients sous ONDEXXYA (16,8 %) et des patients sous placebo (12,2 %). Les effets indésirables les plus fréquents dans les ensembles d'analyse groupée des patients sous ONDEXXYA et des patients sous placebo ont été la réaction d'hypersensibilité liée à la perfusion (9,1 % et 2,6 %, respectivement) et la réaction liée à la perfusion (2,6 % et 1,3 %, respectivement). Les MIST observées dans l'ensemble des études menées chez les volontaires sains sont présentées au [tableau 4](#).

Tableau 4 – Manifestations indésirables survenues en cours de traitement* dans le groupe ONDEXXYA ayant une fréquence supérieure ou égale à 1 % et supérieure à celle du groupe placebo chez des volontaires sains (analyse des données groupées)

Classes de systèmes ou d'appareils du MedDRA Effets indésirables - Catégorie de terme	ONDEXXYA (N = 417), n (%)	Placebo (N = 156), n (%)
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures	13 (3,1)	4 (2,6)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	27 (6,5)	9 (5,8)
Présyncope	9 (2,2)	3 (1,9)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	5 (1,2)	1 (0,6)
Spasmes musculaires	7 (1,7)	2 (1,3)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue	7 (1,7)	0
Lésions, intoxications et complications liées à une intervention		
Réaction d'hypersensibilité liée à la perfusion	38 (9,1)	4 (2,6)
Réaction liée à la perfusion	11 (2,6)	2 (1,3)

* Manifestations indésirables, quel que soit le lien avec le traitement.

Le [tableau 5](#) présente la liste des événements thromboemboliques et ischémiques et autres effets indésirables survenus en cours de traitement chez au moins 1 % des patients de l'étude de phase IIIb/IV ANNEXA-4 portant sur 477 patients ayant subi une hémorragie majeure aiguë et traités par ONDEXXYA.

Tableau 5 – Événements thromboemboliques et ischémiques* et autres effets indésirables survenus en cours de traitement chez au moins 1 % des patients de l'étude ANNEXA-4 (n = 477; ensemble d'analyse de l'innocuité)**

Classes de systèmes ou d'appareils du MedDRA Effets indésirables - Catégorie de terme	Fréquence (N = 477), n (%)
Troubles cardiovasculaires	
Infarctus du myocarde ^a	17 (3,6)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Pyrexie	19 (4,0)
Troubles du système nerveux	
AVC ^b	33 (6,9)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	

Classes de systèmes ou d'appareils du MedDRA Effets indésirables - Catégorie de terme	Fréquence (N = 477), n (%)
Embolie pulmonaire ^c	9 (1,9)
Troubles vasculaires	
Thrombose veineuse profonde ^d	16 (3,4)
Thrombus auriculaire	5 (1,0)

* Événements thromboemboliques et ischémiques survenus en cours de traitement, quel que soit le lien avec le traitement par ONDEXXYA. Les événements mentionnés sous chaque terme groupé ont été signalés lors de l'étude ANNEXA-4, quel que soit le résultat de l'évaluation.

** Patients sous traitement par l'apixaban (n = 245), le rivaroxaban (n = 174) et d'autres anticoagulants (n = 58).

^a Termes privilégiés (TP) compris sous le terme groupé «Infarctus du myocarde» : infarctus du myocarde aigu, coronaropathie, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, hausse de la troponine I, hausse de la troponine T et hausse de la troponine.

^b TP compris sous le terme groupé «AVC» : thrombose de l'artère basilaire, infarctus cérébelleux, ischémie cérébelleuse, infarctus cérébral, ischémie cérébrale, accident vasculaire cérébral, accident vasculaire cérébral embolique et accident vasculaire cérébral ischémique.

^c TP compris sous le terme groupé «Embolie pulmonaire» : thrombose de la veine jugulaire et embolie pulmonaire.

^d TP compris sous le terme groupé «Thrombose veineuse profonde» : thrombose veineuse profonde, embolie veineuse et thrombose des sinus veineux cérébraux.

Décès

Au cours de l'étude ANNEXA-4, 81 (17 %) des 477 patients de la population prise en compte pour l'analyse de l'innocuité sont décédés. Il y a eu 41 décès d'origine cardiovasculaire liés à des hémorragies, 20 décès d'origine cardiovasculaire non liés à des hémorragies, 15 décès d'origine non cardiovasculaire et 5 décès de cause incertaine ou inconnue. L'intervalle moyen avant le décès a été de 14,8 jours après le traitement. Tous les décès sont survenus avant le jour 45. Parmi les 81 patients décédés, 60 (74 %) présentaient au départ une hémorragie intracrânienne, 15 (19 %), une hémorragie gastro-intestinale et 6 (7 %), d'autres types d'hémorragies. Les taux de mortalité sont conformes à ceux attendus dans cette population de patients, compte tenu des facteurs de risque vasculaires, de la morbidité générale élevée, de l'âge avancé et du mauvais pronostic des patients présentant des hémorragies majeures aiguës.

Événements thromboemboliques et ischémiques

Au cours de l'étude ANNEXA-4, 50 des 477 sujets (10,5 %) ont présenté au moins un des événements thromboemboliques suivants (ces événements sont fondés sur les données validées selon les critères du comité d'arbitrage relatives aux événements thrombotiques, lesquels étaient prédéfinis dans une charte d'évaluation. La fréquence des événements présentée ci-dessous diffère de celle présentée dans le [tableau 5](#) qui correspond aux MIST sans égard au lien avec le traitement) : accident vasculaire cérébral (22/50; 44 %), thrombose veineuse profonde (12/50; 24 %), infarctus du myocarde (9/50; 18 %), embolie pulmonaire (5/50; 10 %) et accident ischémique transitoire (2/50; 4 %). La médiane du temps écoulé avant l'événement a été de 10 jours. Au total, 38 % des patients touchés par un événement thromboembolique (19 sur 50) l'ont subi au cours des trois premiers jours. Parmi les 477 sujets ayant été traités par ONDEXXYA, 308 ont reçu au moins une dose d'anticoagulant à titre prophylactique dans les 30 jours suivant le traitement. Parmi ces 308 sujets, 15 (4,9 %) ont présenté un événement thrombotique et/ou ischémique après la reprise de l'anticoagulation,

tandis que parmi les 169 sujets qui n'ont pas reçu d'anticoagulant à titre prophylactique, 35 (20,7 %) ont présenté un événement thrombotique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Aucun événement thromboembolique n'a été observé chez les 417 volontaires sains ayant reçu des inhibiteurs du FXa puis traités par ONDEXXYA.

Immunogénicité

La présence d'anticorps à réaction croisée avec ONDEXXYA et d'anticorps dirigés contre le facteur X et le FXa a été évaluée chez 573 sujets sains (417 dans le groupe traité par ONDEXXYA et 156 dans le groupe sous placebo). Des anticorps anti-ONDEXXYA non neutralisants apparus en cours de traitement ont été détectés chez environ 6,4 % des sujets (21/329). Les titres de ces anticorps étaient généralement faibles et aucune conséquence clinique n'a été observée. Aucun anticorps neutralisant ou anticorps dirigé contre le facteur X ou le FXa n'a été détecté. La fréquence d'apparition d'anticorps non neutralisants dirigés contre ONDEXXYA à la suite du traitement chez les patients de l'étude ANNEXA-4 (8 % ou 25/314 patients) a été similaire à celle observée chez les sujets sains.

La détection de la formation d'anticorps dépend grandement de la sensibilité et de la spécificité du test utilisé. De plus, la fréquence d'apparition d'anticorps (y compris les anticorps neutralisants) observée dans un test peut être influencée par plusieurs facteurs, tels que la méthode d'analyse, la manipulation des échantillons, le moment du prélèvement des échantillons, les médicaments concomitants et une maladie sous-jacente. C'est pourquoi il peut être trompeur de comparer la fréquence d'apparition d'anticorps ciblant ONDEXXYA à la fréquence d'apparition d'anticorps dirigés contre d'autres produits.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion sont survenues chez 9,8 % (41/417) des volontaires sains traités par ONDEXXYA contre 3,8 % (6/156) des sujets sous placebo. Ces réactions ont été caractérisées par une gamme de symptômes, y compris les bouffées vasomotrices, la sensation de chaleur, la toux, la dysgueusie et la dyspnée. Ces symptômes ont été d'intensité légère à modérée.

Dans l'étude ANNEXA-4, 0,4 % (2/477) des patients (deux patients traités par apixaban) ont présenté une réaction liée à la perfusion n'ayant pas été jugée grave (1 modérée et 1 légère).

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

L'innocuité et l'efficacité d'ONDEXXYA n'ont pas été étudiées chez les enfants et les adolescents.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Un résumé des événements thromboemboliques et ischémiques ainsi que des autres effets indésirables survenus en cours de traitement chez < 1 % des patients ayant présenté une hémorragie majeure aiguë et traités par ONDEXXYA au cours de l'étude ANNEXA-4 (n = 477; patients sous traitement par apixaban [n = 245], rivaroxaban [n = 174] et autres anticoagulants [n = 58]) est présenté ci-dessous.

Troubles cardiovasculaires : arrêt cardiaque

Troubles du système nerveux : sténose de l'artère carotide, accident vasculaire cérébral hémorragique, hémiparésie et accident ischémique transitoire

Troubles vasculaires : thrombose ventriculaire cardiaque, occlusion de l'artère iliaque, artériopathie oblitérante périphérique, thrombophlébite, thrombophlébite superficielle et thrombose veineuse d'un membre

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Aucun nouvel effet indésirable n'a été signalé après la commercialisation.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.3 Interactions médicament-comportement

On n'a pas établi d'interactions avec le comportement.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude sur les interactions médicament-médicament n'a été réalisée avec ONDEXXYA, à l'exception de l'interaction prévue avec les inhibiteurs du FXa. La pharmacocinétique d'ONDEXXYA n'a pas été modifiée par les concentrations d'apixaban et de rivaroxaban à l'état d'équilibre.

Les données obtenues *in vitro* semblent indiquer une interaction de l'andexanet alfa avec le complexe constitué de l'héparine et de l'anti-thrombine III (ATIII) et la neutralisation de l'effet anticoagulant de l'héparine. Les données obtenues après la commercialisation portent à croire que l'utilisation d'andexanet alfa avant l'héparinisation pourrait entraîner une insensibilité à l'héparine.

9.5 Interactions médicament-aliment

On n'a pas établi d'interactions avec les aliments.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

On n'a pas établi d'interactions avec des produits à base de plantes médicinales.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Les tests commerciaux actuellement utilisés en clinique pour mesurer l'activité anti-FXa ne conviennent pas pour effectuer cette mesure après l'administration d'ONDEXXYA. Étant donné la liaison réversible d'ONDEXXYA à l'inhibiteur du FXa, la forte dilution de l'échantillon utilisé dans ces tests entraîne la dissociation de l'inhibiteur et d'ONDEXXYA, ce qui a pour effet de détecter des niveaux d'activité anti-FXa faussement élevés, entraînant ainsi une sous-estimation importante de l'activité de neutralisation d'ONDEXXYA.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'andexanet alfa est une forme recombinante modifiée de la protéine FXa humaine qui n'a pas d'activité procoagulante ou anticoagulante. Une mutation du résidu sérine perturbant la triade catalytique l'empêche de cliver la prothrombine et ainsi de promouvoir la production de thrombine, tandis que la délétion du domaine acide γ -carboxyglutamique liant la membrane l'empêche de se lier au facteur Va et d'agir comme inhibiteur compétitif du complexe prothrombinase.

L'andexanet alfa est un antidote de l'apixaban et du rivaroxaban qui se lie à ces inhibiteurs du FXa dans le plasma, ce qui libère le FXa endogène et lui permet de reprendre sa fonction normale dans l'hémostase.

Effet anti-TFPI

En plus de neutraliser l'effet anticoagulant des médicaments qui ciblent le FXa, l'andexanet alfa se lie à l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI), un anticoagulant endogène naturel qui circule normalement à de faibles concentrations dans le plasma. Le TFPI se lie de manière réversible au FXa, et le complexe TFPI-FXa ainsi formé inhibe le complexe facteur tissulaire (FT)-facteur VIIa qui joue un rôle clé dans l'activation de la voie du facteur tissulaire conduisant à la production de thrombine. Lorsque l'andexanet alfa se lie au TFPI, les concentrations circulantes de TFPI diminuent, ce qui peut entraîner une augmentation de la production de thrombine et accroître le risque de thrombose.

10.2 Pharmacodynamie

Les effets de l'andexanet alfa peuvent être mesurés à l'aide de tests quantifiant l'activité anti-FXa, la fraction libre d'inhibiteur du FXa et la production de thrombine. En plus de sa capacité à séquestrer les inhibiteurs du FXa, le rivaroxaban et l'apixaban, l'andexanet alfa inhibe l'activité du TFPI.

La dose et le schéma posologique d'ONDEXXYA qui sont nécessaires pour neutraliser l'activité anti-FXa et pour rétablir la production de thrombine ont été déterminés au cours des études de détermination de la dose réalisées chez des volontaires sains.

L'administration d'ONDEXXYA, sous forme de bolus suivi d'une perfusion continue de 2 heures, a entraîné une diminution rapide de l'activité anti-FXa (dans les 2 minutes suivant la fin de l'administration du bolus) qui est demeurée réduite pendant toute la durée de la perfusion continue. L'activité anti-FXa est revenue à des valeurs égales à celles observées avec le placebo environ 2 heures après la fin du bolus ou de la perfusion continue tandis que l'activité TFPI dans le plasma est revenue aux valeurs précédant le traitement entre 72 et 93 heures après l'administration d'ONDEXXYA.

Le rétablissement de la production de thrombine après l'administration d'ONDEXXYA a été proportionnel à la dose et au schéma posologique, mais n'était plus en corrélation avec l'activité anti-FXa environ 4 heures après.

Une augmentation de la production de thrombine déclenchée par le FT au-dessus des valeurs de référence (avant l'anticoagulation) s'est produite dans les 2 minutes suivant l'administration d'ONDEXXYA en bolus et a été maintenue pendant toute la durée de la perfusion continue. La production de thrombine déclenchée par le FT a été supérieure à celle observée avec le placebo pendant au moins 22 heures chez les sujets ayant reçu les inhibiteurs directs du FXa, le rivaroxaban et l'apixaban. L'augmentation soutenue de la production de thrombine par rapport aux valeurs de référence et aux valeurs obtenues avec le placebo n'a pas été observée dans un test de production de thrombine activée par contact (un test qui n'est pas affecté par l'interaction entre le FT et le TFPI).

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 6 – Résumé de l'analyse non compartimentale des paramètres pharmacocinétiques d'ONDEXXYA chez les sujets sains (doses élevée et faible) de l'étude de pharmacocinétique comparative 19-514

	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (h)	t_½ (h)	ASC_{0-∞} (h*µg/mL)	CL (L/h)	V_{éq} (L)
Faible dose	61,0 {21,3} (40,3; 98,5) [49]	0,03 {53,5} (0,03; 0,13) [49]	3,78 {24,5} (2,59; 6,39) [42]	61,3 {21,5} (43,8; 94,9) [42]	6,52 {21,5} (4,21; 9,13) [42]	9,47 {25,8} (6,08; 15,3) [42]
Dose élevée	118,0 {24,9} (50,2; 191) [50]	0,03 {58,2} (0,03; 0,2) [50]	4,24 {19,1} (2,47; 6,52) [46]	127,0 {25,4} (57,5; 209,0) [46]	6,29 {25,4} (3,83; 13,9) [46]	8,94 {28,6} (5,36; 23,1) [46]

Les données présentées sont des moyennes géométriques, {CV géométrique en %}, (min; max), [N].
Le T_{max} est rapporté comme valeur médiane, {CV géométrique en %}, (min; max), [N].

L'exposition aux doses élevée et faible d'ONDEXXYA est proportionnelle à la dose selon l'évaluation de l'ASC_{0-∞}, de l'ASC_{0-t} et de la C_{max} (voir le [tableau 7](#)).

Tableau 7 – Proportionnalité par rapport à la dose de 30, 90, 210, 300, 420, 600 et 800 mg d'ONDEXXYA

Paramètres pharmacocinétiques	Pente (IC à 90 %)
ASC _{0-∞}	0,94 (0,90; 0,99)
ASC _{0-t}	0,95 (0,90; 0,99)
C _{max}	0,96 (0,91; 1,01)

Absorption : ONDEXXYA est administré sous forme de perfusion intraveineuse.

Distribution : Le V_{éq} d'ONDEXXYA est de 9,47 L (faible dose) et de 8,94 L (dose élevée).

Élimination : La clairance d'ONDEXXYA est de 6,52 L/h (faible dose) et de 6,29 L/h (dose élevée) en présence d'une faible élimination rénale. La demi-vie d'élimination est de 3,78 h (faible dose) et de 4,24 h (dose élevée). Selon ce que l'on sait au sujet de la cinétique d'élimination du FXa natif, ONDEXXYA est probablement rapidement dégradé par des protéases endogènes dans le plasma, ce qui concorde avec sa demi-vie efficace relativement courte.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants (< 18 ans)** : La pharmacocinétique d'ONDEXXYA n'a pas été étudiée chez les enfants et les adolescents.
- **Personnes âgées (≥ 65 ans)** : Une étude a comparé la pharmacocinétique d'ONDEXXYA chez des sujets âgés (65 à 69 ans) et des sujets plus jeunes (26 à 42 ans) en bonne santé qui avaient reçu de l'apixaban et a montré que la pharmacocinétique d'ONDEXXYA chez les sujets âgés n'était pas statistiquement différente de celle observée chez les sujets plus jeunes.
- **Sexe** : D'après l'analyse pharmacocinétique de population, la clairance non rénale a diminué de 21,6 % chez les femmes comparativement à celle des hommes.
- **Femmes enceintes ou qui allaitent**

Grossesse

Il n'existe pas suffisamment de données sur l'utilisation d'ONDEXXYA chez la femme enceinte pour déterminer si l'exposition à ONDEXXYA pendant la grossesse présente un risque quelconque pour la mère ou le fœtus. Aucune étude sur la reproduction et le développement des animaux n'a été menée avec ONDEXXYA. Il n'est pas recommandé de prendre ONDEXXYA pendant la grossesse.

Allaitement

On ignore si ONDEXXYA est excrété dans le lait maternel chez l'humain. On ne peut toutefois exclure l'existence d'un risque pour le nouveau-né ou le nourrisson allaité.

Insuffisance hépatique : Aucun essai n'a été mené pour étudier la pharmacocinétique d'ONDEXXYA chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. L'élimination biliaire et/ou fécale n'est pas une voie connue d'élimination des protéines, ni des protéines thérapeutiques.

Insuffisance rénale : Aucun essai n'a été mené pour étudier la pharmacocinétique d'ONDEXXYA chez des patients atteints d'insuffisance rénale. D'après les données pharmacocinétiques disponibles, ONDEXXYA présente une clairance rénale faible ou nulle.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Fiole non ouverte

Conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.
NE PAS CONGELER.

Produit reconstitué

Pour les conditions de conservation après la reconstitution du produit médicamenteux, voir 4.3 [Reconstitution](#).

Mise au rebut

Pour la mise au rebut, voir 4.3 [Reconstitution](#).

12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT

Ce produit médicamenteux ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicamenteux.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : andexanet alfa

Nom chimique : Dés-(6-39)-chaîne légère du facteur X de coagulation humain (98-108')-disulfure avec [185'-alanine (S>A)] la chaîne lourde du facteur X activé de coagulation humain, produit par les cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) (glycoforme alfa).

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{1750}H_{2727}N_{489}O_{539}S_{27}$; 41,097 kDa

Formule développée : L'andexanet alfa est une version recombinante modifiée de la protéine FXa humaine produite dans les cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO). La protéine est une molécule à deux chaînes comprenant une chaîne légère de 105 acides aminés (environ 12 kDa) et une chaîne lourde de 254 acides aminés (environ 28 kDa). Les chaînes sont reliées par un seul pont disulfure inter-chaînes. L'andexanet alfa est constitué d'un total de 359 résidus d'acides aminés et a un poids moléculaire d'environ 41 kDa.

Propriétés physicochimiques : L'andexanet alfa est une poudre lyophilisée de couleur blanche à blanc cassé. Le coefficient d'extinction molaire calculé (UV 280 nm) de l'andexanet alfa est de $1,166 \text{ (mg/mL)}^{-1}\text{cm}^{-1}$ et le point isoélectrique théorique (pI) est de 7,10.

Norme pharmaceutique : Reconnue

Caractéristiques du produit : L'andexanet alfa est une forme recombinante modifiée de la protéine FXa humaine qui n'a pas d'activité procoagulante ou anticoagulante. ONDEXXYA exerce son effet procoagulant en se liant aux inhibiteurs directs du FXa, le rivaroxaban et l'apixaban, et en les séquestrant. Un autre effet procoagulant observé d'ONDEXXYA est sa capacité à se lier à l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) et à en inhiber l'activité. L'inhibition de l'activité du TFPI peut augmenter la production de thrombine déclenchée par le facteur tissulaire.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Neutralisation de l'activité anticoagulante des inhibiteurs du FXa chez les patients traités par l'apixaban ou le rivaroxaban

Tableau 8 – Résumé des caractéristiques démographiques des participants aux études cliniques portant sur la neutralisation de l'activité anticoagulante des inhibiteurs du FXa

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
1 (Étude ANNEXA-A 14-503)	Étude de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo menée chez des sujets âgés sains afin d'évaluer l'innocuité de l'andexanet alfa administré par voie intraveineuse et sa capacité à neutraliser l'anticoagulation provoquée par l'apixaban	Apixaban à 5 mg 2 f.p.j. par voie orale pendant 3,5 jours. Partie 1 : ONDEXXYA à 400 mg en bolus i.v. Partie 2 : ONDEXXYA à 400 mg en bolus i.v. + perfusion de 120 minutes à 4 mg/min (480 mg)	Partie 1 : 33 (24 sous ONDEXXYA, 9 sous placebo) Partie 2 : 32 (24 sous ONDEXXYA, 8 sous placebo)	Partie 1 : 60 (50 à 73 ans) Partie 2 : 59 (50 à 73 ans)	Partie 1 : 57,6 % d'hommes Partie 2 : 68,8 % d'hommes
2 (Étude ANNEXA-R 14-504)	Étude de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo menée chez des sujets âgés sains afin d'évaluer l'innocuité de l'andexanet alfa administré par voie intraveineuse et sa capacité à neutraliser l'anticoagulation provoquée par le rivaroxaban	Rivaroxaban à 20 mg 1 f.p.j. par voie orale pendant 4 jours. Partie 1 : ONDEXXYA à 800 mg en bolus i.v. Partie 2 : ONDEXXYA à 800 mg en bolus i.v. + perfusion de 120 minutes à 8 mg/min (960 mg)	Partie 1 : 41 (27 sous ONDEXXYA, 14 sous placebo) Partie 2 : 39 (26 sous ONDEXXYA, 13 sous placebo)	Partie 1 : 55 (50 à 65 ans) Partie 2 : 57 (50 à 68 ans)	Partie 1 : 63,4 % d'hommes Partie 2 : 43,6 % d'hommes

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
3 (Étude ANNEXA-4 14-505)	Une étude de phase IIIb/IV prospective, multicentrique et menée en mode ouvert, portant sur l'andexanet alfa chez des patients traités par un inhibiteur du facteur Xa qui ont présenté une hémorragie majeure aiguë	Inhibiteurs du FXa (notamment l'apixaban et le rivaroxaban) tels que prescrits Faible dose d'ONDEXXYA : 400 mg en bolus i.v. + perfusion de 120 minutes à 4 mg/min (480 mg) Dose élevée d'ONDEXXYA : 800 mg en bolus i.v. + perfusion de 120 minutes à 8 mg/min (960 mg)	477 (419 recevaient de l'apixaban ou du rivaroxaban avant le traitement par ONDEXXYA) Admissibles à l'évaluation de l'efficacité : Apixaban : n = 172 Rivaroxaban : n = 130	78 (20 à 97 ans)	54 % d'hommes

Remarque : andexanet alfa = ONDEXXYA

L'efficacité d'ONDEXXYA a été évaluée dans le cadre de 2 études prospectives à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlées par placebo, menées chez des volontaires sains (étude 1 — ANNEXA-A 14-503 et étude 2 — ANNEXA-R 14-504). Le critère d'évaluation principal de ces deux études était la variation en pourcentage de l'activité anti-FXa initiale par rapport au nadir suivant l'administration de schémas à faible dose (étude 1) et à forte dose (étude 2) en bolus suivis d'une perfusion continue (le nadir a été défini comme la plus faible activité anti-FXa observée 10 ou 2 minutes avant la fin de la perfusion continue, ou 5 minutes après). L'administration des inhibiteurs du FXa et d'ONDEXXYA au cours de ces deux études est décrite ci-dessous.

Étude 1 - ANNEXA-A 14-503 (apixaban)

Dans l'étude 1, des sujets sains (âge moyen : 60 ans; plage : 50 à 73 ans) ont reçu 5 mg d'apixaban deux fois par jour pendant 3,5 jours pour atteindre l'état d'équilibre. Trois heures après la dernière dose d'apixaban ($\sim C_{max}$), ONDEXXYA ou le placebo ont été administrés. Huit sujets ont reçu le placebo et 24 ont reçu une faible dose d'ONDEXXYA administrée en bolus i.v. et par perfusion.

La faible dose d'ONDEXXYA a été administrée en bolus i.v. de 400 mg suivi d'une perfusion continue de 120 minutes à 4 mg/min (perfusion de 480 mg; bolus et perfusion continue totalisant 880 mg).

Étude 2 - ANNEXA-R 14-504 (rivaroxaban)

Dans l'étude 2, des sujets sains (âge moyen : 56 ans; plage : 50 à 68 ans) ont reçu 20 mg de rivaroxaban une fois par jour pendant 4 jours pour atteindre l'état d'équilibre. Quatre heures après la dernière dose de rivaroxaban ($\sim C_{\max}$), ONDEXXYA ou le placebo ont été administrés. Parmi ceux-ci, 13 sujets ont reçu le placebo et 26 ont reçu une dose élevée d'ONDEXXYA administrée en bolus i.v. et par perfusion.

La dose élevée d'ONDEXXYA a été administrée en bolus i.v. de 800 mg suivi d'une perfusion continue de 120 minutes à 8 mg/min (perfusion de 960 mg; bolus et perfusion continue totalisant 1760 mg).

Étude 3 - ANNEXA-4 14-505 (apixaban et rivaroxaban)

Dans le cadre d'une étude multinationale, prospective, comportant un seul groupe et menée en mode ouvert, ONDEXXYA a été administré à 477 patients qui prenaient des inhibiteurs du FXa, dont 419 étaient sous apixaban ou rivaroxaban, et qui ont présenté une hémorragie majeure aiguë.

Pour répondre aux critères d'admissibilité, le patient devait avoir subi un épisode d'hémorragie majeure aiguë nécessitant une neutralisation urgente de l'anticoagulation. Une hémorragie majeure aiguë nécessitant la neutralisation urgente de l'anticoagulation était définie par au moins l'UNE des situations suivantes : (1) une hémorragie aiguë manifeste potentiellement mortelle, p. ex. en présence de signes ou de symptômes de retentissement hémodynamique, tels qu'une hypotension grave, une mauvaise perfusion cutanée, une confusion mentale, un faible débit urinaire qui ne peut être expliqué autrement, (2) une hémorragie aiguë manifeste associée à une baisse du taux d'hémoglobine de ≥ 2 g/dL, OU un taux d'hémoglobine de ≤ 8 g/dL si aucune valeur de référence n'est disponible, et (3) une hémorragie aiguë dans une zone ou un organe critique, tel qu'une hémorragie intrarachidienne, péricardique ou intracrânienne.

Environ la moitié des patients étaient des hommes et l'âge moyen était de 78 ans. La plupart des patients avaient préalablement reçu de l'apixaban (245/477; 51,4 %) ou du rivaroxaban (174/477; 36,5 %) et ont présenté une hémorragie intracrânienne (329/477; 69 %) ou une hémorragie gastro-intestinale (109/477; 22,9 %). Au total, 381/477 patients (79,9 %) ont reçu le schéma à faible dose d'ONDEXXYA, alors que 96/477 patients (20,1 %) ont reçu le schéma à dose élevée.

L'efficacité d'ONDEXXYA a été évaluée dans le sous-ensemble de patients qui présentaient un taux d'activité anti-FXa ≥ 75 ng/mL sous apixaban ($n = 172$) ou rivaroxaban ($n = 130$). Les principaux critères d'évaluation étaient la variation médiane en pourcentage de l'activité anti-FXa initiale par rapport au nadir atteint sous traitement entre la fin du bolus et la fin de la perfusion (mesurée à des moments prédéfinis), et la proportion de patients obtenant une hémostase efficace 12 heures après le traitement (définie comme bonne ou excellente), selon l'évaluation d'un comité d'arbitrage indépendant ignorant les taux d'activité anti-FXa.

Résultats des études

Études 1 (ANNEXA-A 14-503 [apixaban]) et 2 (ANNEXA-R 14-504 [rivaroxaban])

Les résultats des études 1 et 2 relatifs au critère principal évaluant la variation en pourcentage de l'activité anti-FXa initiale par rapport au nadir ont été statistiquement significatifs ($p < 0,0001$) et en faveur des groupes ONDEXXYA par rapport aux groupes placebo. Les résultats de l'étude 1 et de l'étude 2 sont présentés au [tableau 9](#) et au [tableau 10](#), respectivement.

La variation de l'activité anti-FXa en fonction du temps avant et après l'administration d'ONDEXXYA chez des sujets sains traités par les anticoagulants apixaban et rivaroxaban est présentée à la [figure 1](#) (A) et (B), respectivement.

Tableau 9 – Variation de l'activité anti-FXa (Étude 1 – ANNEXA-A 14-503)

Activité anti-FXa - sujets sous apixaban	Faible dose d'ONDEXXYA N = 23	Placebo N = 8
Valeur moyenne initiale (\pm ÉT), ng/mL	173,0 (50,5)	191,7 (34,4)
Variation moyenne (\pm ÉT) entre la valeur initiale et le nadir ^a , ng/mL	-160,6 (49,3)	-63,2 (18,1)
Variation moyenne en % (\pm ET) entre la valeur initiale et le nadir ^a	-92,3 (2,8)	-32,7 (5,6)
Différence médiane et intervalle de confiance (IC) à 95 % associé ^b	-59,5 (-64,1 à -55,2)	
Valeur p	< 0,0001 ^c	

Remarque : La valeur initiale est celle obtenue lors de la dernière évaluation précédant la première dose d'ONDEXXYA ou de placebo.

^a Le nadir est la plus petite valeur d'activité anti-FXa au point de mesure de 110 minutes (10 minutes avant la fin de la perfusion), au point de mesure de 2 minutes avant la fin de la perfusion ou au point de mesure de 5 minutes après la fin de la perfusion pour chaque sujet.

^b L'intervalle de confiance est pour l'estimation de Hodges-Lehman du décalage.

^c Valeur de p obtenue à partir d'un test exact bilatéral de Wilcoxon.

Abréviations : FXa = facteur X activé; ÉT = écart-type

Tableau 10 – Variation de l’activité anti-FXa (Étude 2 – ANNEXA-R 14-504)

Activité anti-FXa - sujets sous rivaroxaban	Dose élevée d’ONDEXXYA N = 26	Placebo N = 13
Valeur moyenne initiale (± ÉT), ng/mL	335,3 (91,0)	317,2 (91,0)
Variation moyenne (± ÉT) entre la valeur initiale et le nadir ^a , ng/mL	-324,5 (89,2)	-143,4 (58,8)
Variation moyenne en % (± ET) entre la valeur initiale et le nadir ^a	-96,7 (1,8)	-44,6 (11,8)
Différence médiane et intervalle de confiance (IC) à 95 % associé ^b	-51,9 (-58,0 à -47,0)	
Valeur p	< 0,0001 ^c	

Remarque : La valeur initiale est celle obtenue lors de la dernière évaluation précédant la première dose d’ONDEXXYA ou de placebo.

^a Le nadir est la plus petite valeur d’activité anti-FXa au point de mesure de 110 minutes (10 minutes avant la fin de la perfusion), au point de mesure de 2 minutes avant la fin de la perfusion ou au point de mesure de 5 minutes après la fin de la perfusion pour chaque sujet.

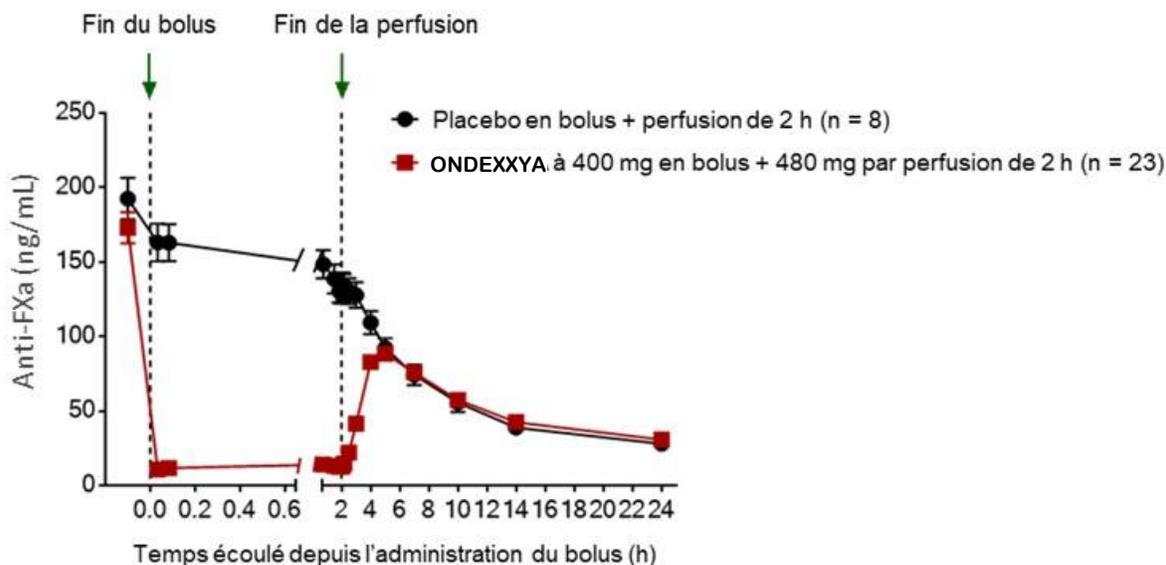
^b L’intervalle de confiance est pour l’estimation de Hodges-Lehman du décalage.

^c Valeur de p obtenue à partir d’un test exact bilatéral de Wilcoxon.

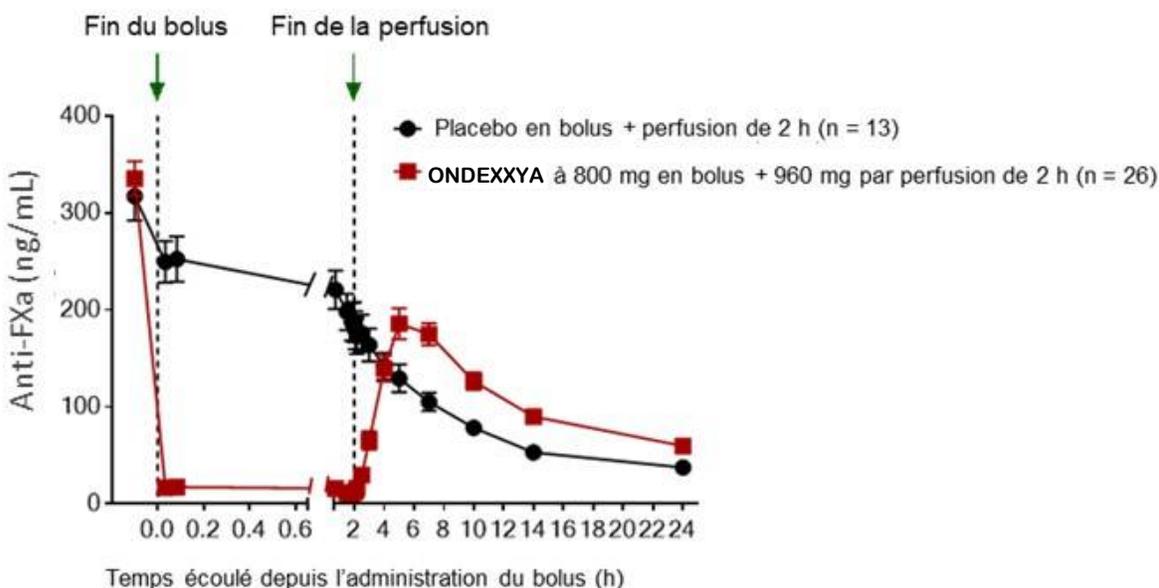
Abréviations : FXa = facteur X activé; ÉT = écart-type

Figure 1 : Variation de l'activité anti-FXa (ng/mL) chez des sujets sains traités par les anticoagulants apixaban (A) et rivaroxaban (B)

(A) Étude 1 - ANNEXA-A 14-503



(B) Étude 2 - ANNEXA-R 14-504



Remarque : L'activité anti-FXa a été mesurée avant et après l'administration d'ONDEXXYA ou d'un placebo. Les lignes en pointillés indiquent la fin du bolus ou de la perfusion. Une rupture dans l'axe des abscisses est ajoutée pour mieux visualiser la dynamique immédiate et à court terme de l'activité anti-FXa après le traitement par ONDEXXYA. Les points sur le graphique représentent l'activité anti-

FXa moyenne; les barres d'erreur illustrent l'erreur-type. Il y a une différence statistiquement significative ($p < 0,05$) de la variation en pourcentage de l'activité anti-FXa normalisée selon les valeurs précédant l'administration en bolus entre les patients sous ONDEXXYA et sous placebo se maintenant jusqu'à 2 heures après l'administration de la perfusion.

(A) Apixaban et ONDEXXYA à 400 mg en bolus i.v. + perfusion de 120 minutes à 4 mg/min.

(B) Rivaroxaban et ONDEXXYA à 800 mg en bolus i.v. + perfusion de 120 minutes à 8 mg/min.

Abréviations : FXa = facteur X activé; i.v. = intraveineux

Étude 3 (ANNEXA-4 14-505)

Sur les 477 patients inscrits à l'étude 3, 172 patients traités par l'apixaban et 130 patients traités par le rivaroxaban étaient admissibles à l'évaluation de l'efficacité, car ils avaient été traités par ONDEXXYA pour une hémorragie majeure confirmée et présentaient au départ une activité anti-FXa d'au moins 75 ng/mL. Chez ces patients, l'activité anti-FXa médiane initiale était de 146,9 ng/mL pour ceux qui prenaient de l'apixaban ($n = 172$) et de 213,5 ng/mL pour ceux qui prenaient du rivaroxaban ($n = 130$). La différence entre les activités anti-FXa initiales des patients sous apixaban et sous rivaroxaban concorde avec les valeurs maximales plus élevées atteintes avec le rivaroxaban 1 f.p.j. par rapport à l'apixaban 2 f.p.j. La diminution médiane (intervalle de confiance [IC] à 95 %) de l'activité anti-FXa initiale par rapport au nadir a été de -93 % (-94 % à -92 %) pour l'apixaban et de -94 % (-95 % à -93 %) pour le rivaroxaban ([tableau 11](#)).

ONDEXXYA a entraîné une diminution rapide de l'activité anti-FXa (dans les 2 minutes suivant la fin de l'administration du bolus) qui est demeurée réduite pendant toute la durée de la perfusion continue et jusqu'à 2 heures après l'arrêt du médicament. La variation de l'activité anti-FXa au fil du temps, avant et après l'administration d'ONDEXXYA chez les patients ayant subi une hémorragie majeure aiguë et qui étaient traités par les anticoagulants apixaban ou rivaroxaban est illustrée à la [figure 2](#) (A) et (B), respectivement.

Tableau 11 – Variation de l'activité anti-FXa (ng/mL) chez les patients ayant subi une hémorragie majeure aiguë et qui étaient traités par les anticoagulants apixaban ou rivaroxaban (population de l'analyse de l'efficacité, étude 14-505)

Inhibiteur du FXa	N	Activité anti-FXa initiale médiane (min., max.)	Activité anti-FXa initiale moyenne (ÉT)	Variation en pourcentage de l'activité anti-FXa	
				Moyenne (ÉT)	Médiane (IC à 95 %)
Apixaban	172	146,9 (76,5; 950,0)	173,1 (115,64)	-90,9 (10,24)	-93,3 (-94,2 à -92,5)
Rivaroxaban	130	213,5 (75,0; 862,4)	243,2 (139,13)	-86,3 (20,56)	-94,1 (-95,1 à -93,0)

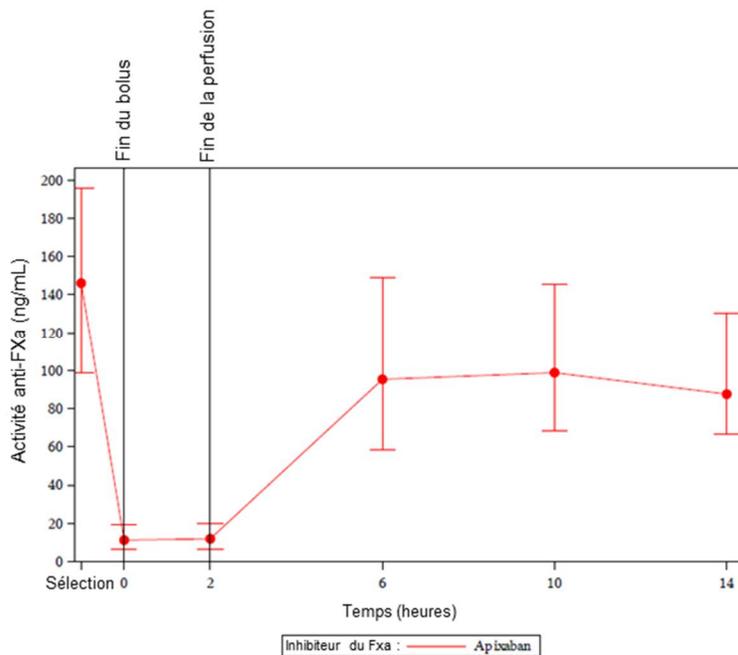
Remarques : La population de l'analyse de l'efficacité comprend tous les patients ayant reçu une quantité quelconque d'ONDEXXYA qui répondaient aux critères cliniques relatifs à l'hémorragie et qui présentaient un taux d'activité anti-FXa ≥ 75 ng/mL sous apixaban ou rivaroxaban. Les valeurs > 950 ng/mL ont été remplacées par 950 ng/mL (la limite supérieure de la quantification).

Le nadir atteint sous traitement est la valeur minimale observée entre le début de l'administration d'ONDEXXYA (30 minutes après le bolus) et 30 minutes avant la fin de la perfusion.

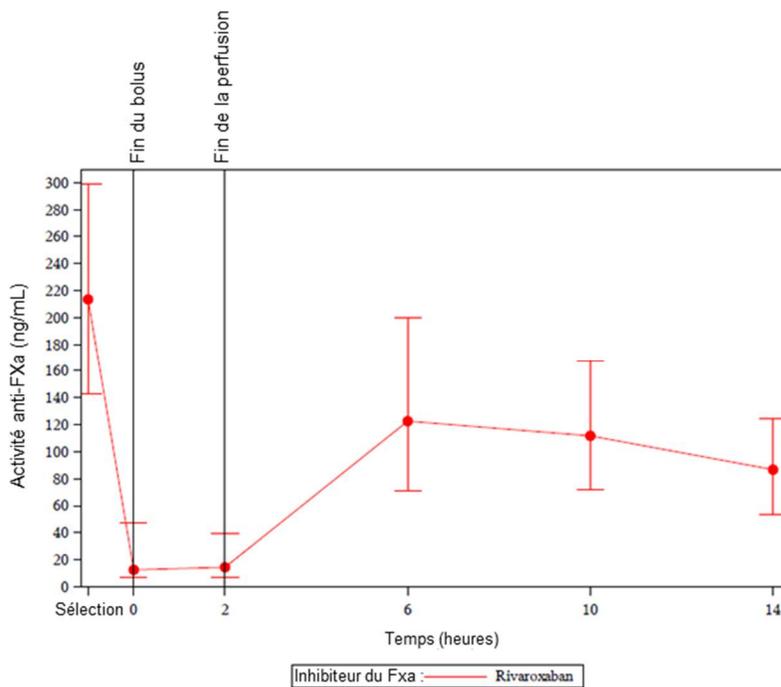
Abréviations : IC = intervalle de confiance; FXa = facteur Xa; N = nombre; É-T = écart-type

Figure 2 : Variation de l'activité anti-FXa (ng/mL) chez les patients présentant une hémorragie majeure aiguë qui avaient été traités par les anticoagulants apixaban (A) ou rivaroxaban (B) (population de l'analyse de l'efficacité, étude 14-505)

(A) Étude ANNEXA-4 14-505 (apixaban)



(B) Étude ANNEXA-4 14-505 (rivaroxaban)



Remarques : La population de l'analyse de l'efficacité comprend tous les patients ayant reçu une quantité quelconque d'ONDEXXYA qui répondaient aux critères cliniques relatifs à l'hémorragie et qui présentaient au départ des taux d'activité anti-FXa ≥ 75 ng/mL sous apixaban et rivaroxaban. Les valeurs > 950 ng/mL ont été remplacées par 950 ng/mL (la limite supérieure de la quantification). La variation de l'activité anti-FXa au fil du temps est présentée comme [médiane, 25^e, 75^e percentiles] à chaque temps de mesure.

La mesure effectuée lors de la sélection correspond à la valeur au départ de l'activité anti-FXa.

Abréviation : FXa = facteur Xa

Chez les patients traités par l'apixaban ou le rivaroxaban, la réduction en pourcentage de l'activité anti-FXa était comparable, quel que soit le type d'hémorragie survenue. Les réductions médianes en pourcentage de l'activité anti-FXa observées chez les patients sous apixaban ayant présenté des hémorragies gastro-intestinales, intracrâniennes et autres ont été de 91,5 %, 93,7 % et 93,0 %, respectivement, et chez les patients sous rivaroxaban, de 94,1 %, 94,7 % et 89,1 %, respectivement.

Le comité d'arbitrage des critères a déterminé que 296 des 302 patients de la population de l'analyse de l'efficacité traités par l'apixaban ou le rivaroxaban étaient admissibles à l'évaluation de l'hémostase. Globalement, une hémostase efficace a été rapportée chez 79,7 % des patients traités par l'apixaban ou le rivaroxaban. L'efficacité hémostatique a été bonne ou excellente chez 79 % des 169 patients prenant de l'apixaban et chez 80 % des 127 patients prenant du rivaroxaban. Les taux d'hémostase efficace étaient généralement similaires entre les patients présentant différents types d'hémorragie : 83,1 % (54 sur 65) chez ceux ayant subi des hémorragies gastro-intestinales, 78,8 % (167 sur 212) chez ceux ayant subi des hémorragies intracrâniennes et 78,9 % (15 sur 19) chez ceux ayant subi d'autres types d'hémorragies, ainsi que dans d'autres sous-groupes prédéfinis.

Au total, 326 des 477 patients de la population de l'analyse de l'innocuité avaient reçu au moins une dose d'anticoagulant dans les 30 jours suivant le traitement par ONDEXXYA; 18 avaient reçu l'anticoagulant en réponse à un événement thrombotique, tandis que 308 avaient reçu l'anticoagulation à titre prophylactique, avant la survenue de tout événement thrombotique. Parmi ces 308 sujets, 15 (4,9 %) ont présenté un événement thrombotique confirmé après la reprise de l'anticoagulation, tandis que parmi les 169 sujets n'ayant pas reçu d'anticoagulant à titre prophylactique, 35 (20,7 %) ont présenté un événement thrombotique confirmé.

Une amélioration de l'hémostase n'a pas été établie dans une étude contrôlée. ONDEXXYA ne s'est pas avéré efficace pour le traitement des hémorragies liées aux inhibiteurs du FXa autres que l'apixaban ou le rivaroxaban.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

L'innocuité non clinique de l'andexanet alfa a été évaluée dans le cadre d'une étude à doses répétées réalisée chez le rat ainsi que de deux études à dose unique et de trois études à doses répétées chez le singe. Trois doses quotidiennes différentes d'andexanet alfa ont été évaluées : 6, 20 et 60 mg/kg/jour administrés en bolus par deux injections i.v. identiques à 4 heures d'intervalle. L'andexanet alfa a été bien toléré chez le rat et le singe au cours de ces études. Les essais réalisés à la dose maximale possible n'ont pas provoqué d'effets indésirables graves en présence ou en l'absence d'inhibiteurs du FXa.

Chez le rat, le temps de Quick a augmenté de moins de 1 seconde, ce qui constitue une hausse proportionnelle à la dose et significative sur le plan statistique. Cependant, une faible augmentation du temps de Quick de 1 seconde, si elle survenait chez l'humain, ne devrait pas accroître le risque d'hémorragie.

Les paramètres de coagulation ont révélé des taux accrus de D-dimères et de complexes TAT (thrombine-antithrombine) chez le singe, qui ont été atténués par l'administration concomitante d'inhibiteurs du FXa. La hausse de ces biomarqueurs de la coagulation après le traitement par l'andexanet alfa n'a pas été liée à une augmentation des thrombus intravasculaires visibles à l'histologie comparativement aux animaux traités par l'excipient. L'évaluation cardiovasculaire n'a révélé aucune observation défavorable dans l'une ou l'autre des études de 2 semaines menées chez le singe. Dans l'ensemble, l'andexanet alfa semble bien toléré à une exposition 2 à 3 fois supérieure à celle obtenue avec la dose la plus élevée destinée à l'usage clinique chez l'humain.

La présence d'anticorps antimédicament (AAM) a été détectée chez le rat et le singe après l'administration de doses multiples. La fréquence de formation d'AAM était liée à la dose et plus élevée aux doses croissantes d'andexanet alfa. Les anticorps n'ont pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de l'andexanet alfa chez le rat ou le singe. La formation d'AAM chez les animaux est attendue et n'est pas considérée comme un effet indésirable ou comme un facteur prédictif de l'immunogénicité chez l'humain.

Cancérogénicité : Aucune étude de longue durée effectuée chez l'animal n'a été réalisée afin d'évaluer le pouvoir carcinogène ou mutagène d'ONDEXXYA.

Génotoxicité : Aucune étude de génotoxicité n'a été réalisée avec l'andexanet alfa.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Aucune étude sur la reproduction et le développement chez l'animal n'a été réalisée avec l'andexanet alfa. Aucune étude animale n'a été menée pour évaluer les effets de l'andexanet alfa sur la fertilité.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

 **ONDEXXYA**[®]

andexanet alfa pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **ONDEXXYA**. Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **ONDEXXYA** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- Le traitement par ONDEXXYA a été associé à des effets indésirables graves mettant la vie en danger, notamment :
 - la formation de caillots sanguins dans les veines ou les artères pouvant entraîner une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (AVC);
 - un arrêt cardiaque (le cœur cesse soudainement de pomper le sang).
- Les médicaments qui éclaircissent le sang (anticoagulants) comme l'apixaban et le rivaroxaban, des inhibiteurs du facteur Xa aident à prévenir la formation de caillots dans vos vaisseaux sanguins. En cas d'hémorragie non maîtrisée ou mettant la vie en danger, ONDEXXYA est utilisé pour neutraliser les effets anticoagulants de l'apixaban et du rivaroxaban, ce qui peut entraîner un risque accru de formation de caillots sanguins. Pour réduire ce risque, votre médecin rétablira votre traitement anticoagulant dès que cela sera approprié sur le plan médical.

Pourquoi utilise-t-on ONDEXXYA?

ONDEXXYA neutralise les effets de certains médicaments (apixaban et rivaroxaban) appelés inhibiteurs du facteur Xa. Les inhibiteurs du facteur Xa sont des médicaments qui éclaircissent le sang qui sont utilisés pour prévenir la formation de caillots dans vos vaisseaux sanguins.

ONDEXXYA est destiné aux patients adultes. Votre médecin peut décider de vous administrer ONDEXXYA pour neutraliser rapidement les effets d'un médicament qui éclaircit le sang en cas d'une hémorragie non maîtrisée ou mettant votre vie en danger.

Pour l'indication suivante, ONDEXXYA a été approuvé avec conditions (AC-C). Cela signifie que Santé Canada l'a examiné et qu'il peut être acheté et vendu au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour s'assurer que son produit agit comme prévu. Pour obtenir plus d'information, parlez à votre professionnel de la santé.

- ONDEXXYA neutralise les effets de certains médicaments (apixaban et rivaroxaban) appelés inhibiteurs du facteur Xa. Les inhibiteurs du facteur Xa sont des anticoagulants (médicaments qui éclaircissent le sang) qui sont administrés pour prévenir la formation de caillots dans vos vaisseaux sanguins. ONDEXXYA doit être utilisé chez les patients adultes qui présentent une hémorragie mettant la vie en danger pendant la prise de rivaroxaban ou d'apixaban.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'autorisation qui permet de vendre un médicament au Canada.

Seul un produit qui permet de traiter, de prévenir ou de détecter une maladie grave ou mettant la vie en danger peut faire l'objet d'une approbation avec conditions de Santé Canada. Ces produits doivent s'avérer prometteurs sur le plan de l'efficacité, être de qualité et raisonnablement sûrs. De même, ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que les traitements existants.

Les fabricants de produits doivent convenir par écrit d'indiquer clairement dans la monographie que le produit a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres études pour vérifier que le produit agit bien comme il se doit, d'assurer une surveillance après la vente et de signaler leurs conclusions à Santé Canada.

Comment ONDEXXYA agit-il?

ONDEXXYA contient l'ingrédient actif andexanet alfa, un type spécifique de protéine qui est un antidote pour les médicaments qui éclaircissent le sang appelés inhibiteurs du facteur Xa (apixaban ou rivaroxaban). ONDEXXYA se lie rapidement à l'apixaban ou au rivaroxaban et neutralise leurs effets.

Quels sont les ingrédients d'ONDEXXYA?

Ingrédient médicinal : andexanet alfa

Ingrédients non médicinaux : chlorhydrate de L-arginine, mannitol, polysorbate 80, saccharose, tris base (trométhamine) et chlorhydrate de tris

ONDEXXYA se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Fliale contenant 200 mg d'andexanet alfa

N'utilisez pas ONDEXXYA dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique à l'andexanet alfa ou à l'un des autres ingrédients d'ONDEXXYA. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir ONDEXXYA.
- Si vous recevez de l'héparine.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser ONDEXXYA, afin d'assurer le bon usage du médicament et de réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous prévoyez subir une intervention chirurgicale qui nécessite un éclaircissement du sang par l'héparine.
- Si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou prévoyez le devenir.
- Si vous allaitez. On ignore si ONDEXXYA est excrété dans le lait humain.

Autres mises en garde

- ONDEXXYA ne s'est pas révélé efficace et n'est pas indiqué pour le traitement des hémorragies liées à des inhibiteurs du FXa autres que l'apixaban et le rivaroxaban.
- La neutralisation de l'effet d'un inhibiteur du facteur Xa avec ONDEXXYA peut augmenter le risque de formation de caillots sanguins. Après le traitement par ONDEXXYA, votre médecin décidera quand vous devrez recommencer à prendre un anticoagulant.
- Si vous ressentez des effets indésirables pendant la perfusion d'ONDEXXYA, votre médecin peut décider de ralentir ou d'interrompre le traitement. Votre médecin peut vous prescrire d'autres médicaments pour atténuer les effets secondaires.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec ONDEXXYA :

- Le traitement par ONDEXXYA doit être évité si une anticoagulation par l'héparine peut s'avérer nécessaire. ONDEXXYA annule l'action de l'héparine.

Comment utiliser ONDEXXYA?

- Ce médicament est réservé à l'usage hospitalier.
- Votre médecin ou votre infirmière administrera ce médicament dans une de vos veines, par injection ou perfusion.
- Votre médecin ou votre infirmière déterminera la dose dont vous avez besoin. Cela dépend du médicament anticoagulant spécifique que vous prenez ainsi que de la dose et du temps écoulé depuis votre dernière prise de médicament anticoagulant.
- Après le traitement par ONDEXXYA, votre médecin décidera quand vous devrez reprendre votre traitement anticoagulant.
- Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, consultez votre médecin.

Dose habituelle

La dose d'ONDEXXYA est fondée sur l'inhibiteur du FXa spécifique que vous prenez (apixaban ou rivaroxaban), sur la dose à laquelle vous le prenez et sur le temps écoulé depuis la prise de votre dernière dose.

- Vous recevrez 2 doses d'ONDEXXYA : une dose de 400 mg ou de 800 mg administrée à un débit de 30 mg/min, suivie d'une dose continue de 480 mg ou de 960 mg administrée à un débit de 4 mg/min pendant 2 heures.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité d'ONDEXXYA, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ONDEXXYA?

Lorsque vous prenez ou recevez ONDEXXYA, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires fréquents

- Bouffées de chaleur (rougeurs, sensation de chaleur)
- Toux
- Mauvais goût dans la bouche (dysgueusie)
- Essoufflement (dyspnée)
- Fièvre (pyrexie)
- Maux de tête

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Accident vasculaire cérébral (AVC) : <ul style="list-style-type: none">• Faiblesse ou engourdissement soudains d'un bras, d'une jambe ou du visage, surtout si un seul côté du corps est touché.• Soudaine confusion, ou difficulté à parler ou à comprendre les autres.		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<ul style="list-style-type: none"> Soudaine difficulté à voir (d'un œil ou des deux yeux). Soudaine difficulté à marcher, étourdissement ou perte d'équilibre ou de coordination. 			
Crise cardiaque : <ul style="list-style-type: none"> Douleur ou malaise à la poitrine. Sensation de faiblesse, de tête légère, ou d'être sur le point de s'évanouir. Douleur ou gêne dans la mâchoire, le cou, le dos, l'un des bras ou les deux bras ou les épaules. Essoufflement. 		√	
Caillot sanguin à la jambe, au bras, aux poumons ou au cerveau : <ul style="list-style-type: none"> Douleurs lancinantes ou crampes, gonflement, rougeur et chaleur dans une jambe ou un bras. Essoufflement soudain, douleur aiguë à la poitrine (peut être pire quand vous respirez), toux ou crachats de sang. 		√	
RARE			
Accident ischémique transitoire (mini-AVC) : <ul style="list-style-type: none"> Faiblesse ou engourdissement soudains d'un bras, d'une jambe ou du visage, surtout si un seul côté du corps est touché. Soudaine confusion, ou difficulté à parler ou à comprendre les autres. Soudaine difficulté à voir (d'un œil ou des deux yeux). Soudaine difficulté à marcher, étourdissement ou perte d'équilibre ou de coordination. 		√	
Arrêt cardiaque : <ul style="list-style-type: none"> Douleur ou malaise à la poitrine. Palpitations cardiaques. Essoufflement. Effondrement soudain. Absence de pouls. Absence de respiration. 		√	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation d'ONDEXXYA par les professionnels de la santé :

ONDEXXYA sera conservé par les professionnels de la santé, à l'hôpital ou à la clinique où vous recevez votre traitement.

Gardez hors de la vue et de la portée des enfants.

Pour en savoir plus sur ONDEXXYA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.astrazeneca.ca), ou encore en composant le 1-800-461-3787.
- Ces Renseignements destinés aux patients présentent l'information la plus à jour au moment de l'impression. La version la plus récente est disponible au www.astrazeneca.ca/fr.

Cette notice a été préparée par AstraZeneca Canada Inc., Mississauga (Ontario) L4Y 1M4.

ONDEXXYA® est une marque déposée de Portola Pharmaceuticals, Inc., utilisée avec son autorisation par AstraZeneca Canada Inc. Le logo d'AstraZeneca est une marque déposée d'AstraZeneca AB, utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

© AstraZeneca Canada Inc. 2023

Dernière révision : Juin 2023

