

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ondexxуа 200 mg прах за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 200 mg андексанет алфа (andexanet alfa)*.

След реконституиране всеки ml разтвор съдържа 10 mg андексанет алфа.

* Андексанет алфа се произвежда чрез рекомбинантна ДНК технология в овариални клетки на китайски хамстер (СНО).

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон Ondexxуа съдържа 2 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.

Бял до почти бял лиофилизиран прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

За възрастни пациенти, лекувани с директен инхибитор на фактор Ха (FXa) (апиксабан или ривароксабан), когато е необходима реверсия на антикоагулацията поради животозастрашаващо или неконтролирано кървене.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Ограничено за само за болнична употреба.

Дозировка

Анддексанет алфа се прилага като интравенозен болус при таргетна скорост приблизително 30 mg/min за период от 15 минути (ниска доза) или 30 минути (висока доза), последвано от приложение на непрекъсната инфузия 4 mg/min (ниска доза) или 8 mg/min (висока доза) в продължение на 120 минути (вж. Таблица 1). Дозировката на андексанет алфа е базирана на фармакокинетично/фармакодинамично моделиране и симулации (вж. точки 5.1 и 5.2).

Таблица 1: Схеми на прилагане

	Начален интравенозен болус:	Непрекъсната интравенозна инфузия	Общ брой необходими 200 mg флакони
Ниска доза	400 mg при таргетна скорост 30 mg/min	4 mg/min в продължение на 120 минути (480 mg)	5
Висока доза	800 mg при таргетна скорост 30 mg/min	8 mg/min в продължение на 120 минути (960 mg)	9

Реверсия при апиксабан

Препоръчителната схема на прилагане на Ondexxa се основава на дозата апиксабан, която пациентът приема към момента на реверсията на антикоагулацията, и на времето от последната доза апиксабан на пациента (вж. Таблица 2). Ако концентрацията на последната доза антикоагулант или интервалът между последната доза и епизода на кървене не са известни, препоръка за дозата не може да се даде. Клиничното решение за започване на лечение трябва да бъде подкрепено чрез измереното изходно анти-FXa ниво (ако това ниво е налично в рамките на приемливо време).

Таблица 2: Обобщение на дозировката за реверсия при апиксабан

Инхибитор на FXa	Последна доза	Време от последната доза преди започване на Ondexxa	
		< 8 часа	≥ 8 часа
Апиксабан	≤ 5 mg	Ниска доза	Ниска доза
	> 5 mg	Висока доза	

Реверсия при ривароксабан

Препоръчителната схема на прилагане на Ondexxa се основава на дозата ривароксабан, която пациентът приема към момента на реверсията на антикоагулацията, и на времето от последната доза ривароксабан на пациента (вж. Таблица 3). Ако концентрацията на последната доза антикоагулант или интервалът между последната доза и епизода на кървене са неизвестни, препоръка за дозата не може да се даде. Клиничното решение за започване на лечение трябва да бъде подкрепено чрез измереното изходно анти-FXa ниво (ако това ниво е налично в рамките на приемливо време).

Таблица 3: Обобщение на дозировката за реверсия при ривароксабан

Инхибитор на FXa	Последна доза	Време от последната доза преди започване на Ondexxa	
		< 8 часа	≥ 8 часа
Ривароксабан	≤ 10 mg	Ниска доза	Ниска доза
	> 10 mg	Висока доза	

Възобновяване на антитромботичната терапия

След приложение на Ondexxa и спиране на масивното кървене трябва да се предвиди възобновяване на антикоагулацията, за да се предотвратят тромботични събития, дължащи се на подлежащото заболяване на пациента. Антитромботичната терапия може да бъде възобновена, веднага щом е медицински показано след лечението, ако пациентът е клинично стабилен и е постигната адекватна хемостаза. Времето, когато се очаква антикоагулацията да се нормализира след антитромботична терапия, все още не е установено. Медицинската преценка

трябва да се направи въз основа на съотношението на ползата от антикоагулацията спрямо риска от повторно кървене (вж. точка 4.4).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (на 65 и повече години): Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане: Ефектът на бъбречно увреждане върху нивата на експозиция на андексанет алфа все още не е оценен. Въз основа на съществуващите данни за клирънса не се препоръчва коригиране на дозата.

Чернодробно увреждане: Въз основа на съществуващите данни за клирънса на андексанет алфа не се препоръчва коригиране на дозата. Безопасността и ефикасността при пациенти с чернодробно увреждане все още не са проучени (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация: Безопасността и ефикасността на андексанет алфа при деца и юноши все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Интравенозно приложение

След като съответният брой флакони Ondexxa бъдат реконституирани, готовият разтвор (10 mg/ml) без да се разрежда допълнително се прехвърля в спринцовки с голям обем, ако се използва за приложение с инфузионна помпа, или в подходящи празни инфузионни сакове от полиолефин (PO) или поливинил хлорид (PVC) (вж. точка 6.6). Преди да се приложи чрез i.v. инфузия, трябва да се използва 0,2 или 0,22 микрона вграден филтър от полиетерсулфон (PES) или еквивалентен филтър с ниско свързване на протеини.

Ondexxa се прилага като i.v. болус при таргетна скорост приблизително 30 mg/min за период от 15 минути (ниска доза) или 30 минути (висока доза), последвано от приложение на непрекъсната инфузия при 4 mg/min (ниска доза) или 8 mg/min (висока доза) в продължение на 120 минути (вж. Таблица 1).

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Известна алергична реакция към протеини на хамстер.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ограничения за употреба

Клиничната ефикасност се основава на реверсията на анти-FXa активността при здрави доброволци и постигане на хемостатична ефикасност при пациенти с кървене, на които е приложен апиксабан или ривароксабан. Клинична полза по отношение на намалена заболеваемост или смъртност не е демонстрирана (вж. точка 5.1). Андексанет алфа не е подходящ за премедикация при спешна хирургична операция. Поради липса на данни не се препоръчва употреба за реверсия при едоксабан или еноксапарин. Андексанет алфа не води до реверсия на ефектите на антикоагуланти, различни от FXa инхибитори (вж. точка 5.1).

Проследяването на лечението трябва да е въз основа главно на клиничните параметри, показателни за подходящ отговор към лечението (напр. постигане на хемостаза), липсата на

ефикасност (напр. възобновяване на кръвенето) и нежелани събития (напр. тромбоемболични събития). Проследяването на лечението с андексанет алфа не трябва да се базира на анти-FXa активността. Търговските тестове на анти-FXa активността са неподходящи за измерване на анти-FXa активността след прилагане на андексанет алфа, тъй като тези тестове констатира погрешно повишени нива на анти-FXa активността и по този начин причиняват значително подценяване на реверсията на активността на андексанет алфа.

Препоръките за дозата се базират на моделиране на данни от здрави доброволци. Данните от пациенти с кръвене са ограничени и все още няма успешно валидиране. Данните предполагат по-висок риск от тромбоза при пациенти на по-висока доза андексанет алфа и пациенти на ривароксабан.

В клинични проучвания са включени пациенти с интракраниална хеморагия (ИКХ) (резултат по скалата за кома на Глазгоу (GCS) > 7 и обем на хематома < 60 ml). Лечението на пациенти с по-тежък ИКХ с андексанет алфа все още не е проучено.

Тромботични събития

След лечение с андексанет алфа са съобщени сериозни артериални и венозни тромбоемболични събития, включително чести съобщения за ранна проява (в рамките на 72 часа) след реверсия. Пациенти с анамнеза за инсулт, инфаркт на миокарда или сърдечна недостатъчност може да са с по-висок риск от тромботични събития (вж. точки 4.8 и 5.1). Пациентите, лекувани с инхибитор на FXa, са имали подлежащи заболявания, които са ги предразполагали към тромботични събития. Реверсията на терапията с инхибитор на FXa излага пациентите на тромботичен риск поради подлежащото им заболяване. Освен това е доказан независим прокоагулантен ефект на андексанет алфа, медиран от инхибиране на инхибитора на пътя на тъканния фактор (tissue factor pathway inhibitor, TFPI), което може да представлява допълнителен риск за развитие на тромбоза. Продължителността на този ефект при пациенти с кръвене не е известна. Лабораторните параметри като анти-FXa активност, ендогенен тромбинов потенциал (ЕТР) или маркери за тромбоза може да не са надежден ориентир. За да се намали този риск, трябва да се предвиди възобновяване на антикоагулантната терапия, веднага щом е подходящо от медицинска гледна точка, след завършване на лечението (вж. точка 4.2).

При здрави доброволци, въпреки че не се съобщава за тромботични събития, след приложение на андексанет алфа, са наблюдавани зависими от дозата увеличения на коагулационните маркери F1+2, ТАТ и D-димер и зависими от дозата понижения на TFPI. При пациентите в проучванията 14-505 и 18-513 тези маркери не са измервани, но са наблюдавани тромбоемболични събития (вж. точки 4.8 и 5.1). По тази причина настоятелно се препоръчва да се провежда наблюдение за признаци и симптоми на тромбоза, което трябва да започне рано след лечението.

Приложение на андексанет алфа заедно с други поддържащи мерки

Андексанет алфа може да се прилага заедно със стандартни хемостатични поддържащи мерки, което трябва да се има предвид, ако е подходящо от медицинска гледна точка.

Безопасността на андексанет алфа не е оценявана при пациенти, на които са прилагани концентрати на протромбиновия комплекс, рекомбинантен фактор VIIa или цяла кръв в рамките на седем дни преди кръвенето, тъй като те са били изключвани от клиничните проучвания. Освен ако не е абсолютно необходимо, трябва да се избягва лечение с прокоагулантен фактор (напр. концентрат на протромбинов комплекс, съдържащи 3 или 4 фактора (PCC)/активиран PCC, рекомбинантен фактор VIIa, прясно замразена плазма) и цяла кръв, поради липса на данни за комбинация с тези лечения.

Взаимодействие с хепарин

Употребата на андексанет алфа преди хепаринизация, т.е. по време на хирургична процедура или интервенции, трябва да се избягва, тъй като андексанет алфа води до липса на отговор към

хепарин. Употребата на андексанет алфа като антидот за хепарин или нискомолекулен хепарин не е оценявана и не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Реакции, свързани с инфузията

В случай на леки до умерени реакции, свързани с инфузията, може да е достатъчно щателно наблюдение. При умерени симптоми може да се обмисли краткотрайно прекъсване или забавяне на инфузията и възобновяване след отзвучаване на симптомите. Може да се приложи дифенхидрамин.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Помощно вещество с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 2 mg полисорбат 80 във всеки флакон. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията на андексанет алфа.

In vitro данни дават основание да се предполага взаимодействие на андексанет алфа с комплекса хепарин-антитромбин III (АТIII) и неутрализиране на антикоагулантния ефект на хепарина. При приложение извън одобрената употреба на андексанет алфа преди хирургична процедура, интраоперативно или по време процедури, изискващи хепаринизация, има съобщения за липса на отговор към хепарин (вж. точка 4.4). Употребата на андексанет алфа като антидот за хепарин или нискомолекулен хепарин не е оценявана и не се препоръчва.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на андексанет алфа при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Андексанет алфа не се препоръчва по време на бременност или при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали андексанет алфа се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с андексанет алфа.

Фертилитет

Липсват данни за ефекти на андексанет алфа върху фертилитета при хората.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Андексанет алфа не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често наблюдаваните нежелани реакции при здрави доброволци са леки до умерени реакции, свързани с инфузията, със симптоми като зачервяване, усещане за горещина, кашлица, дисгеузия и диспнея, които са се проявявали в рамките на няколко минути до няколко часа след

инфузията. Сред проучваните здрави доброволци, жените са имали повече нежелани реакции (основно реакции, свързани с инфузията) от мъжете.

В клинични проучвания, включващи пациенти с остро масивно кървене, които са лекувани с инхибитор на FXa (апиксабан или ривароксабан), най-често наблюдаваните нежелани реакции са пирексия (8,8%), исхемичен инсулт (6,7%) и инфаркт на миокарда (4,6%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 4 представя списък на нежеланите реакции от клинични проучвания при пациенти с кървене, лекувани с андексанет алфа. Нежеланите реакции са класифицирани по системно-органни класове (СОК) и честота, съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 4: Списък на нежеланите реакции от клинични проучвания при пациенти с кървене

Системо-органен клас	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)
<i>Нарушения на нервната система</i>	Исхемичен инсулт ^б	Преходна исхемична атака
<i>Сърдечни нарушения</i>	Миокарден инфаркт ^в	Сърдечен арест
<i>Съдови нарушения</i>	Дълбока венозна тромбоза	Артериална емболия ^г
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Белодробна емболия	
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Пирексия	
<i>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</i>		Реакция, свързана с инфузията ^а

^а Съобщените признаци/симптоми (втрисане, хипертония, кислородна десатурация, възбуда и обърканост) са преходни и леки до умерено тежки.

^б Исхемичен инсулт включва например предпочитаните термини: мозъчносъдов инцидент, мозъчен инсулт и мозъчен инфаркт.

^в Инфаркт на миокарда включва например предпочитаните термини: остър миокарден инфаркт.

^г Артериална емболия включва например предпочитаните термини: оклузия на илиачната артерия, бъбречен инфаркт и емболия на феморалната артерия.

Описание на избрани нежелани реакции

Тромботични събития

Артериални и венозни тромботични събития, включително исхемичен инсулт, миокарден инфаркт, белодробна емболия, дълбока венозна тромбоза, артериална системна емболия и преходна исхемична атака, са съобщавани в клинични изпитвания, с чести съобщения за ранна проява (в рамките на 72 часа) след лечение с андексанет алфа (вж. точки 4.4 и 5.1).

Реверсията на терапията с инхибитор на FXa излага пациентите на тромботичен риск от тяхното основно заболяване. В допълнение, прокоагулантните ефекти на андексанет независими от анти-FXa алфа, може да представляват допълнителен риск от развитие на тромбоза след лечението.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Липсва клиничен опит с предозиране на андексанет алфа. По време на клиничните проучвания не е наблюдавана дозолимитираща токсичност.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: всички други терапевтични продукти, антидоти. АТС код: V03AB38

Механизъм на действие

Андексанет алфа е рекомбинантна форма на човешки фактор FХа, който е модифициран така, че да няма FХа ензимна активност. В активното място серин е заместен с аланин, което прави молекулата неспособна да разцепва и активира протромбина, а доменът гама-карбоксиглутамова киселина (Gla) е отстранен, за да се елиминира способността на фактора да формира протромбинов комплекс, като по този начин се премахва всякакво антикоагулантно действие.

Андексанет алфа е специфичен реверсивен агент за инхибиторите на FХа. Механизмът на действие включва свързването и отделянето на инхибитора на FХа. Освен това има наблюдения, че андексанет алфа се свързва със и инхибира инхибитора на пътя на тъканния фактор (TFPI). Инхибирането на активността на TFPI може да повиши иницирираното от тъканния фактор образуване на тромбин, индуциращо прокоагулантен ефект.

Фармакодинамични ефекти

Ефектите на андексанет алфа могат да бъдат измерени чрез фармакодинамични маркери, включително свободна фракция на наличен инхибитор на FХа, а също чрез възстановяване на образуването на тромбин. Освен това е доказано, че андексанет алфа инхибира активността на TFPI.

Търговските тестове на анти-FХа активността са неподходящи за измерване на анти-FХа активността след прилагане на андексанет алфа. Поради реверсивното свързване на андексанет алфа с инхибитора на FХа, високото разреждане на пробата, която понастоящем се използва в тези тестове, води до дисоциация на инхибитора от андексанет алфа. Това предизвиква откриване на неправилно завишени нива на анти-FХа активност и по този начин причинява значително подценяване на реверсивната активност на андексанет алфа.

В проспективни, рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания за определяне на дозата при здрави участници са определени дозата и схемата на прилагане на андексанет алфа, необходими за реверсия на анти-FХа активността и възстановяване на образуването на тромбин при инхибитори на FХа (апиксабан или ривароксабан) с модифицирани тестове, които не са достъпни в търговската мрежа.

Максималната реверсия на анти-FХа активността е постигната в рамките на две минути от приключване на приложението на болуса. Приложението на андексанет алфа като болус, последвано от непрекъсната инфузия, води до трайно намаляване на анти-FХа активността. Анти-FХа активността се е върнала до нивата при плацебо и по-високи нива приблизително два часа след края на приложението на болуса или инфузията, в зависимост от дозировката.

Когато андексанет алфа е прилаган като болус, последван от непрекъсната инфузия, максималното намаляване на несвързаните инхибитори на FXa е било бързо (в рамките на две минути от края на прилагане на болуса) и се е запазило по време на инфузията, а след това постепенно се е понижило с времето, като е достигнало максимална стойност приблизително два часа след края на инфузията.

Възстановяването на образуване на тромбина след приложение зависи от дозата и схемата на прилагане и не е свързано с анти-FXa активност след повече от четири часа (вж. „Възстановяване на образуването на тромбин“ по-долу).

Активността на TFPI в плазмата доказано се инхибира напълно от 2 минути до 14,5 часа след приложение на андексанет алфа като болус при здрави доброволци и се връща до изходното ниво в рамките на 3 дни. Иницирираното от тъканния фактор (tissue-factor, TF) образуване на тромбин незабавно се повишава над изходното ниво (преди антикоагулацията) и остава високо в продължение на > 20 часа за разлика от плацебо. Възможността за прокоагулантен ефект на инхибирането на TFPI се подкрепя от последователния и устойчив наклон на кривите на D-димерите, TAT и F1+2.

Имуногенност

Антилекарствени антитела (АЛА) се откриват рядко. Не са установени доказателства за влияние на АЛА върху фармакокинетиката, ефикасността или безопасността. Въпреки това данните все пак са ограничени.

Популационно фармакинетично/фармакодинамично (PK/PD) моделиране и симулация
PK/PD моделиране и симулации разчитат на фармакинетичното взаимодействие между андексанет алфа и FXa инхибитор и на взаимовръзките между биомаркерите, в случая анти-FXa активност, TFPI активност и ЕТР. Има неясноти по отношение на различния ефект на антикоагуланта апиксабан или ривароксабан, продължителността на ефекта реверсия в зависимост от анти-TFPI ефекта и необходимостта от продължителна инфузия. Прецизността на симулациите при пациенти с кървене е по-малка от тази при здрави доброволци поради високата интериндивидуална вариабилност.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на андексанет алфа са оценени в следните: 1) рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания Фаза II за определяне на дозата, при здрави доброволци, на които са прилагани инхибитори на FXa за установяване на необходимите за реверсия дози; 2) две проучвания Фаза III, едното с апиксабан, а другото с ривароксабан, за потвърждаване на ефикасността на схеми с високи и ниски дози; 3) едно глобално, многоцентрово, проспективно дефинирано, открито проучване 14-505 Фаза IIIb/IV (ANNEXA-4) при пациенти с епизод на остро масивно кървене, които се нуждаят от спешна реверсия на FXa антикоагулацията, и 4) рандомизирано, открито проучване Фаза IV (ANNEXA-I) при пациенти с остра интракраниална хеморагия (ICrH).

Реверсия на антикоагулацията при здрави участници на възраст 50-70 години (проучвания 14-503 и 14-504)

В едно проспективно, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване здрави участници, с медиана на възрастта 56,5 години, на апиксабан 5 mg два пъти дневно са получили андексанет алфа (n = 24), приложен като 400 mg i.v. болус, последван веднага от 4 mg на минута IV инфузия за 120 минути (480 mg) или плацебо (n = 8).

В едно подобно проучване участници, с медиана на възрастта 57 години, на ривароксабан 20 mg дневно са получили андексанет алфа (n = 26), приложен като 800 mg IV болус, последван веднага от 8 mg на минута IV инфузия за 120 минути (960 mg) или плацебо (n = 13).

Намаляване на анти-FXa активността

Първичните крайни точки както за проучване 14-503 (апиксабан), така и за проучване 14-504 (ривароксабан) са процентната промяна в анти-FXa активността от изходното ниво до слединфузионния надир.

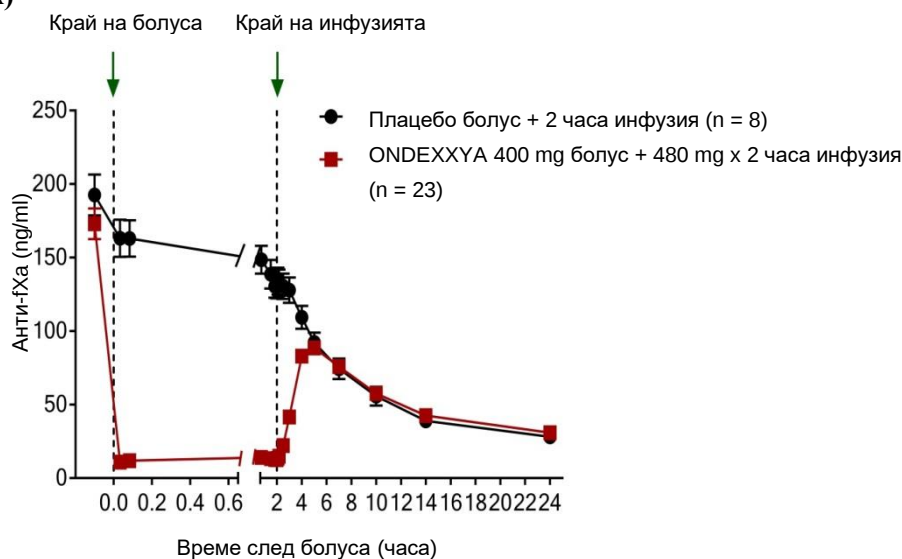
При участниците, лекувани с апиксабан в проучване 14-503, процентната промяна [$\pm$ стандартно отклонение (SD)] в анти-FXa активността е -92,34% ($\pm$ 2,809%) за групата на андексанет алфа и -32,70% ($\pm$ 5,578%) за групата на плацебо ($p < 0,0001$), последната отразява присъщия клирънс на антикоагуланта.

При участниците, лекувани с апиксабан в проучване 14-504, процентната промяна ($\pm$ SD) в анти-FXa активността е -96,72 ($\pm$ 1,838%) за групата на андексанет алфа и -44,75% ($\pm$ 11,749%) за групата на плацебо ($p < 0,0001$), като последната отразява присъщия клирънс на антикоагуланта.

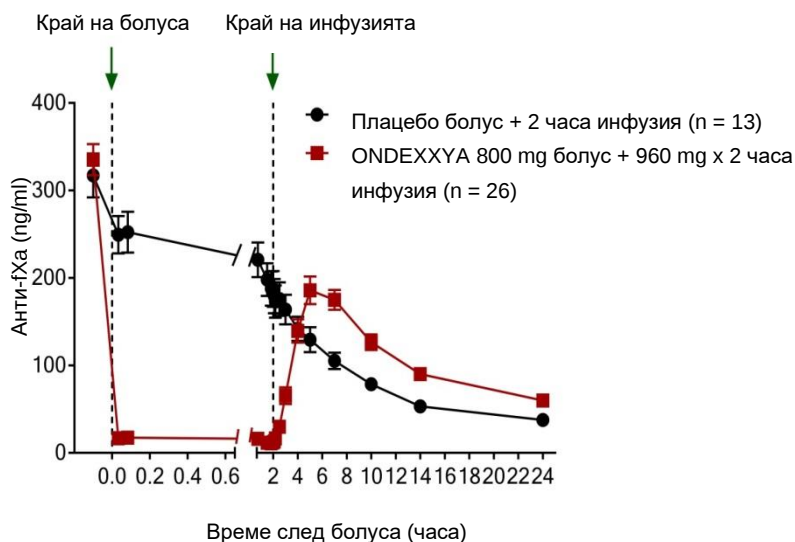
Времето на анти-FXa активността преди и след приложение на андексанет алфа е показано на фигура 1. Намаляването на анти-FXa активността корелира с възстановяването на образуването на тромбин. Прагът на анти-FXa активността за нормализиране на образуването на тромбин (определено от средния ЕТР (ендогенен тромбинов потенциал) и стандартните отклонения) е изчислен на 44,2 ng/ml (в рамките на едно стандартно отклонение на нормален ЕТР), въз основа на сборни данни от проучвания 14-503 и 14-504.

Фигура 1: Промяна в анти-FXa активността (ng/ml) при здрави участници на антикоагулационна терапия с апиксабан (А) и ривароксабан (Б)

(А)



(Б)



Възстановяване на образуването на тромбин

Както в проучване 14-503, така и в проучване 14-504, лечението с андексанет алфа е довело също така до статистически значимо увеличаване на образуването на тромбин при здрави участници на антикоагулационна терапия с аликсабан или ривароксабан в сравнение с плацебо ($p < 0,0001$). Възстановяване на образуването на тромбин до нива в рамките на нормата (определени като едно стандартно отклонение от изходните нива) в рамките на две минути и поддържане за период от 20 часа са постигнати при приложение само на болус и на болус плюс инфузия при участниците на аликсабан, на които е прилагана ниска доза андексанет алфа. При участниците на ривароксабан висока доза андексанет алфа (болус плюс инфузия) е довела до увеличаване на образуването на тромбин над две стандартни отклонения. Не са правени клинични оценки при лекувани с аликсабан участници на висока доза андексанет алфа и лекувани с ривароксабан участници на ниска доза андексанет алфа в тези проучвания.

Промяна в концентрацията на несвързан инхибитор на FXa при надир спрямо изходно ниво
Средните концентрации на несвързан аликсабан и ривароксабан са съответно $< 3,5 \text{ ng/ml}$ и 4 ng/ml след приложение на болус андексанет алфа и са поддържани по време на непрекъснатата инфузия.

Реверсия на антикоагулацията от инхибитор на FXa при пациенти с остър масивен кръвоизлив (проучване 14-505)

В проучване 14-505 (ANNEXA-4), едно Фаза IIIb/IV многонационално, проспективно, открито проучване с едно рамо андексанет алфа е прилаган на 477 пациенти на инхибитори на FXa, които са получили остро масивно кървене, 419 от които са били на аликсабан и ривароксабан. Двете съпървични крайни точки са били: а) процентна промяна в анти-FXa активността от изходното ниво до надира между пет минути след края на болуса до края на инфузията и б) ниво на добра или отлична (в сравнение със слаба или никаква) хемостатична ефикасност в рамките на 12 часа след инфузията, според оценката на независима комисия за оценка на крайните точки.

Приблизително половината от пациентите са мъже и средната възраст е 77,9 години. Повечето пациенти преди това са получавали съответно аликсабан (245/477; 51,4%), ривароксабан (174/477; 36,5%), едоксабан (36/477; 7,5%) или еноксапарин (22/477; 4,6%) и са имали или интракраниална хеморагия (ИКХ) (329/477; 69%), или стомашно-чревна (СЧ) кървене (109/477; 22,9%).

381/477 пациенти (79,9%) са получавали схема на прилагане с ниска доза андексанет алфа, а 96/477 пациенти (20,1%) са получавали схема на прилагане с висока доза в съответствие с точка 4.2.

Анти-FXa промяна от изходно ниво до надир

От 477-те включени в проучването пациенти 347 (73%) са оценяеми за ефикасност, тъй като им е прилаган андексанет алфа за потвърдено масивно кървене и са имали анти-FXa активност на изходното ниво над 75 ng/ml . За тези пациенти медианата на анти-FXa активност на изходното ниво е 147 ng/ml за пациенти на аликсабан и 214 ng/ml за пациенти на ривароксабан. За анти-FXa активност медианата на понижението (95% CI) от изходното ниво до надира на анти-FXa активност е -93,3% (-94,2%, -92,5%) за аликсабан и -94,1% (-95,1%; -93,0%) за ривароксабан.

Хемостатична ефикасност

Хемостатичната ефикасност е оценена като добра или отлична при 79% от 169 пациенти, приемащи аликсабан, и при 80% от 127 пациенти, приемащи ривароксабан.

Анализът на проучване 14-505 доказва, че промяната в анти-FXa активността (сурогатен маркер) не е прогностична за постигане на хемостатична ефикасност.

Анти-TFPI-ефект

Незабавен и поддържан (за около 3 дни след инфузията) прокоагулантен анти-TFPI-ефект е документиран при пациенти с масивно кървене – съвместимо със съответните резултати от проучвания при здрави доброволци (14-503, 14-504, 16-508, 19-514).

Смъртни случаи

При пациентите в популацията за безопасност (N = 419) 75 пациенти (18%) са починали. Смъртността е 19,0% (55/289) при пациентите с ИКХ, 14,7% (14/95) със СЧ кървене и 17,1% (6/35) с други видове кървене. Сърдечносъдовите причини за смърт (n = 36) включват: хеморагичен инсулт (n = 6), исхемичен инсулт (n = 10), внезапна сърдечна смърт (включително непотвърдена от свидетел) (n = 6), недостатъчност на сърдечната механика/изпомпващата функция на сърцето (n = 4), миокарден инфаркт (n = 2), кръвоизлив, различен от хеморагичен инсулт (n = 2) и други сърдечносъдови причини (n = 6). Причините, които не са сърдечносъдови (n = 39), включват: инфекция/сепсис (n = 11), дихателна недостатъчност (n = 6), злополука/травма (n = 2), раково заболяване (n = 2) и други/несъдови причини (n = 18). Средното време до смъртта е 15 дни след лечението. Всички смъртни случаи настъпват преди Ден 44.

Тромбоемболични събития

В проучване 14-505 45/419 (11%) пациенти са имали едно или повече от следните тромбоемболични събития: мозъчносъдов инцидент (МСИ) (19/45; 42%), дълбока венозна тромбоза (11/45; 24%), миокарден инфаркт (МИ), включително остър миокарден инфаркт и миокардна исхемия (9/45; 20%), белодробна емболия (БЕ) (5/45; 11%) и транзиторна исхемична атака (ТИА) (1/45; 2%). Медианата на времето до първото тромбоемболично събитие е 10 дни. Общо 38% пациенти с тромбоемболични събития (17/45) получават тромбоемболично събитие през първите три дни. От 419 пациенти, които получават андексанет алфа, 266 получават най-малко една антикоагулантна доза в рамките на 30 дни след лечението като профилактична мярка въз основа на клинична преценка.

Хемостатична ефикасност и реверсия на активността на FXa при пациенти с ИКХ (проучване 18-513)

Проучване 18-513 (ANNEXA-I) е рандомизирано, отворено проучване фаза IV със заслепена оценка на първичните крайни точки за ефикасност и безопасност за определяне на ефикасността и безопасността на андексанет алфа в сравнение с обичайните грижи при пациенти с остра интракраниална хеморагия (ИКХ) с обем на хематом $\geq 0,5$ до ≤ 60 ml в рамките на 6 часа от поява на симптом до сканиране на изходно ниво и в рамките на 15 часа след прием на перорален инхибитор на FXa.

Първичната крайна точка е да се оцени ефектът на андексанет алфа спрямо обичайните грижи върху процента на ефективна хемостаза, която е оценена 12 часа след рандомизация и е определена като съставна от $\leq 35\%$ увеличаване на обема на хематома в сравнение с изходното ниво И промяна с по-малко от 7 точки в скората по NIHSS на изходното ниво, И без използване на спасителни терапии в рамките на 3 до 12 часа след рандомизация. Вторичната крайна точка е процентната промяна от изходно ниво до надир на анти-FXa активността по време на първите 2 часа след рандомизация.

В ANNEXA-I подходящите пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават андексанет алфа или обичайни грижи. Включени са общо 530 пациенти, от които 320 (60,4%) получават аликсабан и 154 (29,1%) получават ривароксабан. Те формират разширената популация, използвана за анализи на безопасността и чувствителността. Ефикасността е оценена в междинен анализ, който включва 452 пациенти (популация за първична ефикасност), от които 275 (60,8%) получават аликсабан и 129 (28,5%) получават ривароксабан. В разширената популация медианата на възрастта е 80 години, 52,3% са мъже и 93,3% от пациентите са от бялата раса. Най-често срещаното показание за инхибитори на FXa е предсърдно мъждене (84,0%).

Общо 76,8% и 21,2% от пациентите в групата на андексанет алфа получават съответно схема с ниска и висока доза. В групата на обичайни грижи 87,6% от пациентите се лекуват с РСС, 10,3% от пациентите не получават хемостатично лечение (тромбоцити или еритроцитна маса са разрешени) и 0,9% от пациентите се лекуват с друга терапия.

Най-често срещаното местонахождение на кървене е интрацеребрална хеморагия (91,7%), най-честите случаи на кървене са спонтанни (86,9%) и медианата (IQR) на обема на хематома на изходно ниво е 9,9 (3,6, 24,5) ml. Медианата на времето от поява на симптом до лечение е 4,1 часа.

Хемостатична ефикасност

В популацията за оценка на първичната ефикасност андексанет алфа има статистическо превъзходство спрямо обичайните грижи за постигане на ефективна хемостаза към 12 часа при остра ИКХ при пациенти, получаващи директен перорален инхибитор на FXa (67,0%) спрямо 53,1%, разлика 13,4% [95% CI 4,6%; 22,2%], $p=0,0032$).

Промяна на анти-FXa от изходно ниво до надир

В популацията за оценка на първична ефикасност андексанет алфа има статистическо превъзходство спрямо обичайните грижи за намаляване на анти-FXa активността от изходно ниво до надир през първите 2 часа след рандомизация при остра ИКХ при пациентите, получаващи директен перорален инхибитор на FXa (-94,4% спрямо -27,5% намаляване на медианата, $p < 0,0001$). Медианата на надир на анти-FXa активността при лечението е 5,1 ng/ml в групата на андексанет алфа и 80,9 ng/ml в групата на обичайни грижи. Намаляването на медианата (95% CI) от изходно ниво до надир на анти-FXa активността е -94,1% (-95,1%; -93,3%) спрямо -20,8% (-28,4%; -13,9%) при пациентите, които преди това са приемали апиксабан и -96,4% (-97,3%; -94,9%) спрямо -46,8% (-60,6%; -35,5%) за ривароксабан съответно в групата на андексанет алфа и обичайни грижи.

Тромботични събития

В проучването ANNEXA I оценени тромботични събития за периода 30 дни след рандомизация се съобщават при 26 пациенти (10,9%) в групата на андексанет алфа и при 13 пациенти (5,6%) в групата на обичайни грижи.

Когато се взема предвид анамнезата на основното заболяване, пациентите в групата на андексанет алфа с предходна анамнеза за инсулт или миокарден инфаркт, или с анамнеза за сърдечна недостатъчност имат числено по-висок процент на тромботични събития в сравнение с пациентите без анамнеза за тези основни заболявания. От 73 пациенти, които имат анамнеза за инсулт или миокарден инфаркт, 10 пациенти (13,7%) имат тромботично събитие в сравнение с 16 от 166 пациенти (9,6%) без тази медицинска анамнеза. При 40-те пациенти, които имат анамнеза за сърдечна недостатъчност, 8 пациенти (20,0%) имат тромботично събитие в сравнение с 18 от 199 пациенти (9,0%) без тази медицинска анамнеза (вж. точка 4.4). Подобни числени увеличения не се наблюдават в съответните подгрупи на групата на лечение с обичайни грижи.

Пациентите в групата на андексанет алфа и групата на обичайни грижи изпитват съответно едно или повече от следните оценени тромботични събития: исхемичен инсулт (6,7% спрямо 1,3%), миокарден инфаркт (4,6% спрямо 1,3%), белодробна емболия (0,4% спрямо 2,6%), артериална системна емболия (1,3% спрямо 0,4%) и дълбока венозна тромбоза (0,4% спрямо 0,9%). Медианата на времето до тромботично събитие е съответно 3 и 14 дни в групата на андексанет алфа и обичайни грижи. В групата на андексанет алфа 14 пациенти изпитват тромботично събитие в рамките на първите 3 дни в сравнение с 1 пациент в групата на обичайни грижи. Всички тромботични събития, които възникват в рамките на първите 5 дни след лечение са артериални събития. Никой от засегнатите пациенти не получава каквато и да е доза антикоагулант преди тромботичното събитие. Оценени тромботични събития, водещи до смърт, се съобщават при 6 пациенти (2,5%) в групата на андексанет алфа и 2 пациенти (0,9%) в групата на обичайни грижи.

Общо 182 пациенти (76,2%) в групата на андексанет алфа и 168 пациенти (72,4%) в групата на обичайни грижи започват отново антикоагулант в рамките на 30 дни след рандомизация въз основа на клинична преценка.

Смъртност

Общо 67 пациенти (28,0%) в групата на андексанет алфа и 61 пациенти (26,3%) в групата на обичайни грижи са починали преди 30-я ден след рандомизацията. Общо има 54 пациенти (22,6%) в групата на андексанет алфа и 51 пациенти (22,0%) в групата на обичайни грижи с летален изход в болница. Свързани с кървене смъртни случаи в рамките на 72 часа след рандомизацията се съобщават при 12 пациенти (5,0%) в групата на андексанет алфа и 16 пациенти (6,9%) в групата на обичайни грижи.

Функционални резултати

Промяната от изходно ниво в скората по NIHSS до 72 часа след рандомизацията е числено подобър в групата на андексанет алфа в сравнение с групата на обичайни грижи, с разлика -1,2; 95% CI (-2,3%; -0,2%) средно за 72 часа. Ефектите върху неврологичното влошаване (увеличаване на скората по NIHSS с ≥ 4 или намаляване на скората по GCS ≥ 2 към 24 часа след рандомизацията), скорът по mRS и скоростите по GCS са сходни между двете групи на лечение. Съотношението на шансовете за функционална независимост (mRS 0-3) към 30-я ден при сравнение на андексанет алфа с обичайните грижи е 1,23; 95% CI (0,78; 1,92), с разлика в скората по GCS 0,1; 95% CI (-0,4; 0,6) средно за 72 часа.

Протромботични лабораторни маркери

След приложение на андексанет алфа е наблюдавано зависимо от дозата повишение на коагулационните маркери F1+2, TAT и D-димери при 223 здрави доброволци, които получават FXa инхибитори и са лекувани с андексанет алфа; не са възникнали тромбоемболични събития при тези здрави доброволци. F1+2, TAT и D-димери не са измервани при пациентите в проучването 14-505 и 18-513 и тяхната значимост при пациенти с кървене не е известна.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с андексанет алфа в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение и превенция на свързани с инхибитор на FXa кръвоизливи (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

Разрешаване под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Проучванията на андексанет алфа в присъствието на директни инхибитори на FXa при здрави участници са демонстрирали пропорционална на дозата фармакокинетика в планирания терапевтичен дозов диапазон както за C_{max} , така и за площта под кривата (AUC). Фармакокинетиката на андексанет алфа не е проучена при пациенти с кървене поради съображения, свързани с възможността за осъществяване.

Таблица 5: Фармакокинетични параметри за болус инжекция андексанет алфа от 400 и 800 mg

ФК параметър	Болус 400 mg	Болус 800 mg
AUC _{0-∞} (hr*µg/ml)	61,3 [43,8; 94,9]	127 [57,5; 209]

ФК параметър	Болус 400 mg	Болус 800 mg
C _{max} (µg/ml)	61,0 [40,3; 98,5]	118 [50,2; 191]
Клирънс (l/час)	6,52 [4,21; 9,13]	6,29 [3,83; 13,9]
T _{1/2} (час)	3,78 [2,59; 6,39]	4,24 [2,47; 6,52]
V _{ss} (l)	9,47 [6,08; 15,3]	8,94 [5,36; 23,1]

Източник: Проучване 19-514

Представените данни представляват средна геометрична стойност [мин., макс.].

Фармакокинетика при специални популации

Популация в старческа възраст

В едно проучване, сравняващо фармакокинетиката на андексанет алфа при здрави участници в старческа възраст (65-69 години) и млади участници (26-42 години), които са получавали аликсбан, няма статистически значима разлика във фармакокинетиката на андексанет алфа при участниците в старческа възраст и при младите участници.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани проучвания на фармакокинетиката на андексанет алфа при пациенти с бъбречно увреждане. Въз основа на наличните фармакокинетични данни андексанет алфа има малък или няма бъбречен клирънс и следователно не е необходимо коригиране на дозата за пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани проучвания на фармакокинетиката на андексанет алфа при пациенти с чернодробно увреждане. Елиминирането на терапевтични протеини чрез жлъчката или фецеса не е познат път на елиминиране на протеините. Поради това не се счита, че е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане.

Пол

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ полът не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на андексанет алфа.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на андексанет алфа не е проучена при педиатрични пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност и проучвания за токсичност при многократно прилагане до две седмици при плъхове и маймуни.

Не са провеждани проучвания за оценка на мутагенния и канцерогенния потенциал на андексанет алфа. Въз основа на механизма на действието и характеристиките на протеините, не се очакват канцерогенни или генотоксични ефекти.

Не са провеждани проучвания върху животни с андексанет алфа за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Трис база
Трис хидрохлорид
L-аргининов хидрохлорид
Захароза
Манитол
Полисорбат 80

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Флакон (неотворен)

Пет години, съхраняван при температура от 2 °C до 8 °C.

Реконституиран лекарствен продукт

Доказана е химична и физична стабилност при употреба до 16 часа при температура от 2 °C до 8 °C в първичната опаковка флакон. Ако е необходимо, след прехвърляне в инфузионен сак, реконституираният разтвор може да се съхранява за още осем часа при стайна температура. От микробиологична гледна точка след реконституиране продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C).

Да не се замразява.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прах в 20 ml флакон (стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума).

Опаковка по четири или пет флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Реконституиране

Преди да се започне реконституиране на разтвора е необходимо следното:

- Изчислен брой флакони (вж. точка 4.2).
- Същият брой 20 ml (или по-големи) спринцовки за разтворител с игла с размер 20 G (или с по-малък диаметър, напр. 21 G).
- Напоеени със спирт тампони.
- Голяма (50 ml или по-голяма) стерилна спринцовка. Ако се използва инфузионна помпа, трябва да се използват няколко спринцовки за крайния обем на реконституирания продукт.
- Инфузионни сакове от полиолефин (PO) или поливинилхлорид (PVC) (150 ml или по-голям) за крайния обем на реконституирания продукт (ако за приложението се използва инфузионен сак).

- Вода за инжекции
- 0,2 или 0,22 микрона вграден филтър от полиетерсулфон (PES) или еквивалентен филтър с ниско свързване с протеини.

Не е необходимо андексанет алфа да е със стайна температура преди реконституиране или прилагане на пациента. По време на процедурата за реконституиране трябва да се прилага асептична техника.

Всеки флакон трябва да се реконституира, като се спазват следните указания:

1. Махнете отчупващото се капаче на всеки флакон.
2. Почистете гумената запушалка на всеки флакон с напоен със спирт тампон.
3. Като използвате 20 ml (или по-голяма) спринцовка и игла с размер 20 G (или или с по-малък диаметър, напр. 21 G), изтеглете 20 ml вода за инжекции.
4. Въведете иглата на спринцовката през центъра на гумената запушалка на флакона.
5. Натиснете буталото и бавно инжектирайте 20 ml вода за инжекции във флакона, като насочвате струята така, че да се стича по вътрешната стена на флакона, за да сведете образуването на пяна до минимум.
6. Завъртете леко всеки флакон, докато цялото количество прах се разтвори напълно. НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ флаконите, тъй като това ще предизвика разпенване. Времето за реконституиране за всеки флакон е приблизително три до пет минути.
7. Преди приложение реконституираният разтвор трябва да бъде проверен за наличие на частици и/или промяна в цвета. Да не се използва при наличие на непрозрачни частици или промяна на цвета.
8. За най-ефикасно реконституиране на необходимата доза и за да сведете грешките до минимум, преди да преминете към следващата стъпка, инжектирайте във всеки от необходимите флакони по 20 ml вода за инжекции.
9. Ако се съхранява при стайна температура, използвайте в рамките на осем часа след реконституирането.

Приложение чрез инфузионна помпа

1. Когато всички необходими флакони вече са разтворени, реконституираният разтвор се изтегля от всеки флакон, като се използва спринцовка с голям обем (50 ml или по-голяма), снабдена с игла с размер 20 G (или или с по-малък диаметър, напр. 21 G).
2. Болусът и инфузията се реконституират в отделни спринцовки с голям обем.
3. Поради допълнителния обем, болусът и инфузията на висока доза трябва да се разделят в допълнителни спринцовки (по две спринцовки за болус и за инфузия).
4. За да се предотврати случайно попадане на въздух, внимавайте да държите спринцовката, насочена с иглата нагоре, и не насочвайте спринцовката надолу при многократното изтегляне от флаконите.
5. Прикачете спомагателното оборудване (напр. удължители, 0,2 или 0,22 микрона вграден филтър от полиетерсулфон (PES) или еквивалентен филтър с ниско свързване с протеини, инфузионна помпа) при подготовката за приложение.
6. Приложете реконституирания разтвор с подходящата скорост.
7. Изхвърлете всички използвани спринцовки, игли и флакони, включително неизползваното количество от реконституирания разтвор.

Приложение с използването на инфузионни сакове

1. Когато всички необходими флакони вече са разтворени, изтеглете реконституирания разтвор от всеки флакон, като използвате спринцовка с голям обем (50 ml или по-голяма), снабдена с игла с размер 20 G (или или с по-малък диаметър, напр. 21 G).
2. Прехвърлете реконституирания разтвор от спринцовката в подходящ инфузионен сак.
3. Повторете стъпки 1 и 2, както е необходимо, за да прехвърлите целия обем на болуса и инфузията в инфузионни сакове от ПО или PVC.
4. Препоръчително е болусът и инфузията да се разделят в два отделни сака, за да се осигури правилна скорост на приложение. Въпреки че е допустимо да се използва един

инфузионен сак от РО или PVC за болуса и инфузията, при преминаването от болус на инфузия трябва да се осигури правилна скорост на инфузия.

5. Прикачете спомагателното оборудване (напр. удължители, 0,2 или 0,22 микрона вграден филтър от полиетерсулфон (PES) или еквивалентен филтър с ниско свързване с протеини, инфузионна помпа) при подготовката за приложение.
6. Приложете реконституирания разтвор с подходящата скорост.

Изхвърляне

Всички използвани спринцовки, игли и флакони, включително всяко неизползвано количество от разтвора трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1345/001 4 флакона

EU/1/18/1345/002 5 флакона

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26 април 2019 г.

Дата на последно подновяване: 04 април 2025 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в член 9 на Регламент (ЕС) No 507/2006 и в съответствие с тях, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ на всеки 6 месеца.

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД
РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14, от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
<i>SOB 1:</i> За да се охарактеризира допълнително безопасността на Ondexхуа, адекватността на дозировката и фармакодинамичното взаимодействие между Ondexхуа и еноксапарин след инфузия, ПРУ трябва да подаде резултатите от рандомизирано, сляпо, плацебо-контролирано проучване фаза 1 при здрави доброволци, лекувани преди това с ривароксабан или апиксабан.	Подаване на окончателния доклад от клиничното проучване до декември 2026 г.
<i>SOB 2:</i> Като се имат предвид резултатите от наложеното сляпо, плацебо-контролирано проучване фаза 1, за да се оцени хемостатичният ефект и рискът от тромбоемболични събития на Ondexхуа, ПРУ трябва да проведе рандомизирано контролирано клинично изпитване при пациенти, лекувани с директен инхибитор на фактор Ха (FXa) (апиксабан или ривароксабан), когато е необходима реверсия на антикоагулацията поради животозастрашаващо или неконтролирано кървене, в съответствие с одобрен протокол.	Представяне на протокол на проучването в рамките на 3 месеца след приключване на SOB 1 Подаване на окончателния доклад от клиничното проучване до декември 2031 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ondexxуа 200 mg прах за инфузионен разтвор
андексанет алфа

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 200 mg андексанет алфа.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: Трис база, Трис хидрохлорид, L-аргининов хидрохлорид, захароза, манитол, полисорбат 80

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инфузионен разтвор
4 x 1 флакон от 200 mg
5 x 1 флакон от 200 mg

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Ondexxуа 200 mg прах за инфузионен разтвор
андексанет алфа
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

200 mg

6. ДРУГО

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Само за еднократна употреба.
AstraZeneca AB

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента и потребителя

Ondexxуа 200 mg прах за инфузионен разтвор андексанет алфа (andexanet alfa)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, тъй като тя съдържа важна за Вас информация. Моля, обърнете внимание, че това лекарство се използва главно при спешни случаи и лекарят е преценил, че се нуждаете от него.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ondexxуа и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да получите Ondexxуа
3. Как се използва Ondexxуа
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Ondexxуа
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ondexxуа и за какво се използва

Ondexxуа съдържа активното вещество андексанет алфа. Той обръща ефектите на определени противосъсирващи лекарства, наречени инхибитори на фактор Ха (апиксабан или ривароксабан). Инхибиторите на фактор Ха се дават, за да се предотврати образуването на съсиреци в кръвоносните съдове. Вашият лекар може да реши да Ви даде Ondexxуа, за да обърне бързо ефектите от противосъсирващото лекарство в случай на животозастрашаващо или неконтролирано кървене.

2. Какво трябва да знаете, преди да получите Ondexxуа

Не използвайте Ondexxуа

- ако сте алергични към андексанет алфа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте алергични към протеини на хамстер
- ако получавате хепарин

Предупреждения и предпазни мерки

Обръщането на ефектите на инхибитор на фактор Ха с Ondexxуа може да увеличи риска от образуване на кръвни съсиреци. След лечение с Ondexxуа Вашият лекар ще реши кога да започнете отново лечението с противосъсирващо лекарство.

Независим прокоагулантен ефект на андексанет алфа може да представлява допълнителен риск за развитие на тромбоза.

Ако получите нежелани реакции, докато Ви се прилага Ondexхуа чрез инфузия (капково), Вашият лекар може да реши да забави или да прекъсне временно лечението Ви. Вашият лекар може да Ви даде антихистаминово лекарство, за да предотврати нежелани реакции (вж. точка 4).

Ако за Вас е планирана хирургична процедура, за която се налага прилагане на антикоагулантна терапия с хепарин, трябва да се избягва употреба на Ondexхуа.

Деца и юноши

Няма информация относно употребата на Ondexхуа при деца и юноши.

Други лекарства и Ondexхуа

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Това лекарство е предназначено, за да обръща ефектите само на лекарства, които са инхибитори на фактор Ха. Малко вероятно е Ondexхуа да повлияе на ефекта на други лекарства или други лекарства да повлияят на Ondexхуа.

Трябва да се избягва лечение с Ondexхуа, ако е възможно да се наложи антикоагулантна терапия с хепарин. Ondexхуа води до липса на отговор към хепарин.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар.

Ondexхуа не се препоръчва по време на бременност или ако е възможно да забременеете и не използвате противозачатъчни средства.

Не трябва да кърмите детето си, докато приемате това лекарство. Не е известно дали андексанет алфа се отделя в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е това лекарство да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

Ondexхуа съдържа полисорбат 80

Това лекарство съдържа 2 mg полисорбат 80 във всеки флакон, които са еквивалентни на 0,1 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как се използва Ondexхуа

Това лекарство е само за болнична употреба.

Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви приложат това лекарство чрез инжекция или инфузия във вената.

Вашият лекар или медицинска сестра ще определят дозата от това лекарство, от която се нуждаете. Тя се основава на конкретното противосъсирващо лекарство, което приемате, и на дозата му, както и на времето от приемане на последната доза от него.

След като получите Ondexхуа, Вашият лекар ще реши кога да започнете отново лечението с Вашето противосъсирващо лекарство.

Подробни указания за Вашия лекар или медицинска сестра за това как да прилагат Ondexхуа са дадени в края на тази листовка (вижте „Указания за работа“).

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Списък на нежеланите реакции, наблюдавани при хора с кървене

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Инсулт
- Инфаркт
- Кръвен съсирек в крака, ръката, белия дроб или мозъка
- Висока температура

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Микроинсулт
- Сърдечен арест
- Признаци/симптоми на реакции, свързани с инфузията, като втрисане, високо кръвно налягане, задух, обърканост или възбуда.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява Ondexхуа

Това лекарство ще се съхранява в болницата и тези указания са предназначени само за болничен персонал.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху флакона и картонената опаковка след „Годен до/EXP:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C).

Да не се замразява.

След реконституиране Ondexхуа трябва да се използва веднага.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ondexxa

- Активно вещество: андексанет алфа.
- Други съставки: Трис база, Трис хидрохлорид, L-аргинин хидрохлорид, захароза, манитол, полисорбат 80.

Как изглежда Ondexxa и какво съдържа опаковката

Ondexxa се доставя в стъклени флакони като бял до почти бял прах за инфузионен разтвор, който се разтваря преди употреба. Реконституираният разтвор е бистър, безцветен или бледожълт.

Всяка опаковка съдържа четири или пет флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca

Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC

Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor

Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.

Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH

Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy

Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB

Tel: +46 8 553 26 000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти.

Андексанет алфа не е показал ефективност и не е показан за лечение на кървене, свързано с инхибитор на FXa, различен от ривароксабан или апиксабан. Освен това той не води до реверсия на ефектите на инхибитори, различни от FXa инхибиторите.

Дозировка и приложение

Андексанет алфа се прилага като интравенозен (i.v) болус при таргетна скорост приблизително 30 mg/min за период от 15 минути (ниска доза) или 30 минути (висока доза), последвано веднага от приложение на непрекъсната инфузия 4 mg/min (ниска доза) или 8 mg/min (висока доза) в продължение на 120 минути (вж. Таблица 1).

Таблица 1: Схеми на прилагане

	Начален интравенозен болус:	Непрекъсната интравенозна инфузия	Общ брой необходими 200 mg флакони
Ниска доза	400 mg при таргетна скорост от 30 mg/min	4 mg/min в продължение на 120 минути (480 mg)	5
Висока доза	800 mg при таргетна скорост от 30 mg/min	8 mg/min в продължение на 120 минути (960 mg)	9

Препоръките за дозировката се определят от ефектите на андексанет алфа при здрави доброволци, на които е прилаган директен инхибитор на FXa, и от способността за реверсиране на нивата на анти-FXa активността. Дозировката е използвана в проучвания при пациенти с остро масивно кървене.

Реверсия при апиксабан

Препоръчителната схема на прилагане на андексанет алфа се основава на дозата апиксабан, която пациентът приема към момента на реверсията на антикоагулацията и на времето от последната доза апиксабан на пациента (вж. Таблица 2). Ако концентрацията на последната доза антикоагулант или интервалът между последната доза и епизода на кървене са неизвестни, препоръка за дозата не може да се даде. Клиничното решение за започване на лечение трябва да бъде подкрепено чрез измереното изходно анти-FXa ниво (ако това ниво е налично в рамките на приемливо време).

Таблица 2: Обобщение на дозировката за реверсия при апиксабан

Инхибитор на FXa	Последна доза от инхибитора на FXa	Време от последната доза на инхибитора на FXa преди започване на андексанет алфа	
		< 8 часа	≥ 8 часа
Апиксабан	≤ 5 mg	Ниска доза	Ниска доза
	> 5 mg	Висока доза	

Реверсия при ривароксабан

Препоръчителната схема на прилагане на андексанет алфа се основава на дозата ривароксабан, която пациентът приема към момента на реверсията на антикоагулацията и на времето от последната доза ривароксабан на пациента (вж. Таблица 3). Ако концентрацията на последната доза антикоагулант или интервалът между последната доза и епизода на кървене са неизвестни, препоръка за дозата не може да се даде. Клиничното решение за започване на лечение трябва да бъде подкрепено чрез измереното изходно анти-FXa ниво (ако това ниво е налично в рамките на приемливо време).

Таблица 3: Обобщение на дозировката за реверсия при ривароксабан

Инхибитор на FXa	Последна доза от инхибитора на FXa	Време от последната доза на инхибитора на FXa преди започване на андексанет алфа	
		< 8 часа	≥8 часа
Ривароксабан	≤ 10 mg	Ниска доза	Ниска доза
	> 10 mg	Висока доза	

Пациентите, които са били лекувани с инхибитор на FXa са имали подлежащи заболявания, които са ги предразполагали към тромбоемболични събития. Реверсията на терапията с инхибитор на FXa излага пациентите на тромботичен риск поради подлежащото им заболяване. За да се намали този риск, трябва да се предвиди възобновяване на антикоагулантната терапия, веднага щом е медицински уместно.

Указания за употреба

След като се реконституира андексанет алфа, готовият разтвор (10 mg/ml), без да се разрежда допълнително, се прехвърля в стерилни спринцовки с голям обем, ако се използва за приложение с инфузионна помпа, или се прехвърля в подходящи празни инфузионни сакове от полиолефин (PO) или поливинил хлорид (PVC). Преди да се приложи чрез i.v. инфузия, трябва да се използва 0,2 или 0,22 микрона вграден филтър от полиетерсулфон (PES) или еквивалентен филтър с ниско свързване с протеини.

Химическата и физическа стабилност на реконституираните разтвори е доказана за най-малко осем часа при температура от 25 °C. От микробиологична гледна точка след отваряне продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

Реконституиране

Преди да започнете реконституиране на разтвора ще Ви е необходимо следното:

- Изчислен брой флакони, както е дадено в Таблица 1.
- Същият брой 20 ml (или по-големи) спринцовки за разтворител с игла с размер 20 G (или с по-малък диаметър, напр. 21 G).
- Напоени със спирт тампони.
- Голяма (50 ml или по-голяма) стерилна спринцовка. Ако се използва инфузионна помпа, трябва да се използват няколко спринцовки за крайния обем на реконституирания продукт.
- Инфузионни сакове от полиолефин (PO) или поливинилхлорид (PVC) (150 ml или по-голям) за крайния обем на реконституирания продукт (ако за приложението се използва с инфузионни сакове).
- Вода за инжекция.
- 0,2 или 0,22 микрона вграден филтър от полиетерсулфон (PES) или еквивалентен филтър с ниско свързване с протеини.

Не е необходимо андексанет алфа да е със стайна температура преди реконституиране или прилагане на пациента. По време на процедурата за реконституиране трябва да се прилага асептична техника.

Всеки флакон се реконституира, като се спазват следните указания:

1. Махнете отчупващото се капаче на всеки флакон.
2. Почистете гумената запушалка на всеки флакон с напоен със спирт тампон.
3. Като използвате 20 ml (или по-голяма) спринцовка и игла с размер 20 G (или с по-малък

- диаметър, напр. 21 G), изтеглете 20 ml вода за инжекции.
4. Въведете иглата на спринцовката през центъра на гумената запушалка на флакона.
 5. Натиснете буталото и бавно инжектирайте 20 ml вода за инжекции във флакона, като насочвате струята така, че да се стича по вътрешната стена на флакона, за да сведете образуването на пяна до минимум.
 6. Завъртете леко всеки флакон, докато цялото количество прах се разтвори напълно. НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ флаконите, тъй като това ще предизвика разпенване. Времето за разтваряне на всеки флакон е приблизително три до пет минути.
 7. Преди приложение реконституираният разтвор трябва да бъде проверен за наличие на частици и/или промяна в цвета. Да не се използва при наличие на непрозрачни частици или промяна на цвета.
 8. За най-ефикасно реконституиране на необходимата доза и за да сведете грешките до минимум, преди да преминете към следващата стъпка, инжектирайте във всеки от необходимите флакони по 20 ml вода за инжекции.
 9. Ако се съхранява при стайна температура, андексанет алфа трябва да се използва в рамките на осем часа след реконституирането.

Приложение чрез перфузор

1. Когато всички необходими флакони вече са разтворени, изтеглете реконституирания разтвор от всеки флакон, като използвате спринцовка с голям обем (50 ml или по-голяма), снабдена с игла с размер 20 G (или с по-малък диаметър, напр. 21 G).
2. Пригответе болуса и инфузията в отделни спринцовки с голям обем.
3. Поради допълнителния обем, болусът и инфузията на висока доза трябва да се разделят в допълнителни спринцовки (по две спринцовки за болус и за инфузия).
4. За да се предотврати случайно попадане на въздух, внимавайте да държите спринцовката, насочена с иглата нагоре, и не насочвайте спринцовката надолу при многократното изтегляне от флаконите.
5. Прикачете спомагателното оборудване (например удължител, филтри за въздух, перфузор) при подготовката за приложение.
6. Приложете реконституирания разтвор с подходящата скорост.
7. Изхвърлете всички използвани спринцовки, игли и флакони, включително неизползваното количество от реконституирания разтвор.

Приложение с използването на инфузионни сакове

1. Когато всички необходими флакони вече са разтворени, изтеглете реконституирания разтвор от всеки флакон, като използвате спринцовка с голям обем (50 ml или по-голяма), снабдена с игла с размер 20 G (или с по-малък диаметър, напр. 21 G).
2. Прехвърлете реконституирания разтвор от спринцовката в подходящи IV сакове.
3. Повторете стъпки 1 и 2, както е необходимо, за да прехвърлите целия обем на болуса и инфузията в инфузионни сакове от PO или PVC.
4. Препоръчително е болусът и инфузията да се разделят в два отделни сака, за да се осигури правилна скорост на приложение. Въпреки че е допустимо да се използва един инфузионен сак от PO или PVC IV за болуса и инфузията, при преминаването от болус на инфузия трябва да се осигури правилна скорост на инфузия.
5. Прикачете спомагателното оборудване (например удължител, 0,2 или 0,22 микрона вграден филтър от полиетерсулфон (PES) или еквивалентен филтър с ниско свързване с протеини, инфузионна помпа) при подготовката за приложение.
6. Приложете реконституирания разтвор с подходящата скорост.

Изхвърляне

Всички използвани спринцовки, игли и флакони, включително всяко неизползвано количество от разтвора трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.