

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ondexxa 200 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 200 mg andexanet alfa*.

Μετά την ανασύσταση, κάθε ml διαλύματος περιέχει 10 mg andexanet alfa.

*Το andexanet alfa παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε κύτταρα ωοθήκης κινέζικου κρικητού (CHO).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο Ondexxa περιέχει 2 mg πολυσορβικό 80.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση

Λευκή έως υπόλευκη λυοφιλιωμένη κόνις

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Για ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με άμεσο αναστολέα του παράγοντα Χα (FXa) (απιξαμπάνη ή ριβαροξαμπάνη) όταν απαιτείται αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης λόγω απειλητικής για τη ζωή ή ανεξέλεγκτης αιμορραγίας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Περιορίζεται μόνο για νοσοκομειακή χρήση.

Δοσολογία

Το andexanet alfa χορηγείται με τη μορφή εφάπαξ (bolus) ενδοφλέβιας δόσης με στοχευόμενο ρυθμό περίπου 30 mg/min εντός 15 λεπτών (χαμηλή δόση) ή 30 λεπτών (υψηλή δόση), ακολουθούμενη από τη χορήγηση συνεχούς έγχυσης 4 mg/min (χαμηλή δόση) ή 8 mg/min (υψηλή δόση) για 120 λεπτά (βλ. Πίνακα 1). Η δοσολογία του andexanet alfa βασίζεται στη μοντελοποίηση ΦΚ/ΦΔ και τις ασκήσεις προσομοίωσης (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Πίνακας 1: Δοσολογικά σχήματα

	Αρχική ενδοφλέβια δόση bolus	Συνεχής ενδοφλέβια έγχυση	Συνολικός αριθμός φιαλιδίων των 200 mg που απαιτείται
Χαμηλή δόση	400 mg με στοχευόμενο ρυθμό 30 mg/min	4 mg/min για 120 λεπτά (480 mg)	5
Υψηλή δόση	800 mg με στοχευόμενο ρυθμό 30 mg/min	8 mg/min για 120 λεπτά (960 mg)	9

Αναστροφή δράσης της απιξαμπάνης

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του Ondexxa βασίζεται στη δόση απιξαμπάνης που λαμβάνει ο ασθενής κατά τον χρόνο αναστροφής της αντιπηκτικής δράσης, καθώς και τον χρόνο που έχει παρέλθει από τη λήψη της τελευταίας δόσης απιξαμπάνης από τον ασθενή (βλ. Πίνακα 2). Εάν η περιεκτικότητα της τελευταίας δόσης αντιπηκτικού ή το διάστημα μεταξύ της τελευταίας δόσης και του αιμορραγικού επεισοδίου δεν είναι γνωστά, δεν υπάρχει διαθέσιμη σύσταση δόσης. Η μέτρηση του επιπέδου αντι-FXa κατά την έναρξη θα πρέπει να υποστηρίζει την κλινική απόφαση για έναρξη της θεραπείας (αν το επίπεδο είναι διαθέσιμο εντός ενός αποδεκτού χρονικού διαστήματος).

Πίνακας 2: Περίληψη δοσολογίας για την αναστροφή δράσης της απιξαμπάνης

Αναστολέας του FXa	Τελευταία δόση	Χρόνος λήψης της τελευταίας δόσης πριν από την έναρξη του Ondexxa	
		< 8 ώρες	≥ 8 ώρες
Απιξαμπάνη	≤ 5 mg	Χαμηλή δόση	Χαμηλή δόση
	> 5 mg	Υψηλή δόση	

Αναστροφή δράσης της ριβαροξαμπάνης

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του Ondexxa βασίζεται στη δόση ριβαροξαμπάνης που λαμβάνει ο ασθενής κατά τον χρόνο αναστροφής της αντιπηκτικής δράσης, καθώς και τον χρόνο που έχει παρέλθει από τη λήψη της τελευταίας δόσης ριβαροξαμπάνης από τον ασθενή (βλ. Πίνακα 3). Εάν η περιεκτικότητα της τελευταίας δόσης αντιπηκτικού ή το διάστημα μεταξύ της τελευταίας δόσης και του αιμορραγικού επεισοδίου δεν είναι γνωστά, δεν υπάρχει διαθέσιμη σύσταση δόσης. Η μέτρηση του επιπέδου αντι-FXa κατά την έναρξη θα πρέπει να υποστηρίζει την κλινική απόφαση για έναρξη της θεραπείας (αν το επίπεδο είναι διαθέσιμο εντός ενός αποδεκτού χρονικού διαστήματος).

Πίνακας 3: Περίληψη δοσολογίας για την αναστροφή δράσης της ριβαροξαμπάνης

Αναστολέας του FXa	Τελευταία δόση	Χρόνος λήψης της τελευταίας δόσης πριν από την έναρξη του Ondexxa	
		< 8 ώρες	≥ 8 ώρες
Ριβαροξαμπάνη	≤ 10 mg	Χαμηλή δόση	Χαμηλή δόση
	> 10 mg	Υψηλή δόση	

Επανάναρξη αντιθρομβωτικής θεραπείας

Μετά τη χορήγηση του Ondexxa και τη διακοπή μείζονος αιμορραγίας, θα πρέπει να μελετάται το ενδεχόμενο επανέναρξης της αντιπηκτικής αγωγής για την πρόληψη θρομβωτικών επεισοδίων λόγω της υποκείμενης πάθησης του ασθενούς. Η αντιθρομβωτική θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου μόλις ενδείκνυται ιατρικά μετά την αγωγή, εφόσον ο ασθενής είναι κλινικά σταθερός και έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση. Ο χρόνος έως τον οποίο μπορεί να αναμένεται φυσιολογικός βαθμός

αντιπηκτικής δράσης από την αντιθρομβωτική θεραπεία δεν έχει ακόμη καθοριστεί. Θα πρέπει να εφαρμόζεται ιατρική κρίση προκειμένου να σταθμίζονται τα οφέλη της αντιπηκτικής αγωγής έναντι του κινδύνου επανεμφάνισης αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας 65 ετών και άνω): Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία: Δεν έχει αξιολογηθεί η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στα επίπεδα έκθεσης στο andexanet alfa. Με βάση τα υφιστάμενα δεδομένα αναφορικά με την κάθαρση, δεν συνιστάται καμία προσαρμογή της δόσης.

Ηπατική δυσλειτουργία: Με βάση τα υφιστάμενα δεδομένα αναφορικά με την κάθαρση του andexanet alfa, δεν συνιστάται καμία προσαρμογή της δόσης. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του andexanet alfa σε παιδιά και εφήβους δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Ενδοφλέβια χρήση

Μετά την ανασύσταση του κατάλληλου αριθμού φιαλιδίων του Ondexxa, το ανασυσταθέν διάλυμα (10 mg/ml) χωρίς περαιτέρω αραίωση μεταφέρεται σε αποστειρωμένες σύριγγες μεγάλου όγκου σε περίπτωση χρήσης αντλίας σύριγγας για τη χορήγηση ή σε κατάλληλους κενούς σάκους ενδοφλέβιας έγχυσης από πολυολεφίνη (PO) ή χλωριούχο πολυβινύλιο (PVC) (βλ. παράγραφο 6.6). Πριν από τη χορήγηση μέσω IV έγχυσης θα πρέπει να χρησιμοποιείται φίλτρο σε σειρά (in-line) από πολυαιθεροσουλφόνη (PES) ή αντίστοιχο φίλτρο χαμηλής δέσμευσης πρωτεϊνών 0,2 ή 0,22 μικρών.

Το Ondexxa χορηγείται με τη μορφή εφάπαξ (bolus) IV δόσης με στοχευόμενο ρυθμό περίπου 30 mg/min εντός 15 λεπτών (χαμηλή δόση) ή 30 λεπτών (υψηλή δόση), ακολουθούμενη από τη χορήγηση συνεχούς έγχυσης 4 mg (χαμηλή δόση) ή 8 mg (υψηλή δόση) ανά λεπτό για 120 λεπτά (βλ. Πίνακα 1).

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα συστατικά που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Γνωστή αλλεργική αντίδραση στις πρωτεΐνες κρικητού.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Περιορισμοί χρήσης

Η κλινική αποτελεσματικότητα βασίζεται στην αναστροφή της αντι-FXa δραστηριότητας σε υγιείς εθελοντές και στην επίτευξη αιμοστατικής αποτελεσματικότητας σε αιμορραγούντες ασθενείς που έλαβαν δόσεις απιξαμπάνης ή ριβαροξαμπάνης. Κλινικό όφελος όσον αφορά τη μειωμένη νοσηρότητα ή θνησιμότητα δεν έχει καταδειχθεί (βλ. παράγραφο 5.1). Το andexanet alfa δεν είναι κατάλληλο για προκαταρκτική θεραπεία σε επείγουσες χειρουργικές επεμβάσεις. Η χρήση για την αναστροφή της εντοξαμπάνης ή της ενοξαπαρίνης δεν συνιστάται λόγω έλλειψης δεδομένων. Το andexanet alfa δεν αναστρέφει τη δράση μη FXa αναστολέων (βλ. παράγραφο 5.1).

Η παρακολούθηση της αγωγής θα πρέπει να βασίζεται κατά κύριο λόγο στις κλινικές παραμέτρους που υποδεικνύουν την κατάλληλη ανταπόκριση (δηλ. την επίτευξη αιμόστασης), την απουσία αποτελεσματικότητας (δηλ. την επανεμφάνιση αιμορραγίας) και τις ανεπιθύμητες ενέργειες (δηλ. τα θρομβοεμβολικά επεισόδια). Η παρακολούθηση της αγωγής με andexanet alfa δεν θα πρέπει να βασίζεται στην αντι-FXa δραστηριότητα. Οι εμπορικές δοκιμές της anti-FXa δραστηριότητας είναι ακατάλληλες για τη μέτρηση της αντι-FXa δραστηριότητας κατόπιν της χορήγησης του andexanet alfa, καθώς οι δοκιμές αυτές οδηγούν σε εσφαλμένα αυξημένα επίπεδα αντι-FXa δραστηριότητας, προκαλώντας έτσι σημαντική υποτίμηση της δραστηριότητας αναστροφής δράσης του andexanet alfa.

Η δοσολογική σύσταση βασίζεται σε μοντελοποίηση δεδομένων από υγιείς εθελοντές. Τα δεδομένα από αιμορραγούντες ασθενείς είναι περιορισμένα και η επικύρωση δεν είναι ακόμα επιτυχής. Δεδομένα υποδεικνύουν υψηλότερο κίνδυνο θρόμβωσης για τους ασθενείς που λαμβάνουν την υψηλότερη δόση του andexanet alfa, και για τους ασθενείς που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη.

Σε κλινικές μελέτες, συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ενδοκρανιακή αιμορραγία (ICrH) (αξιολόγηση GCS > 7 και όγκος αιματώματος $\leq$ 60 ml). Η θεραπεία ασθενών με πιο βαριάς μορφής ICrH με το andexanet alfa δεν έχει μελετηθεί.

Θρομβωτικά επεισόδια

Σοβαρά αρτηριακά και φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια έχουν αναφερθεί μετά τη θεραπεία με το andexanet alfa, συμπεριλαμβανομένων συχνών αναφορών πρώιμης εκδήλωσης (εντός 72 ωρών) μετά την αναστροφή. Ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή καρδιακής ανεπάρκειας ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αναστολέα FXa έχουν υποκείμενες νόσους που τους προδιαθέτουν σε θρομβωτικά επεισόδια. Η αναστροφή της θεραπείας με αναστολείς του FXa εκθέτει τους ασθενείς στον θρομβωτικό κίνδυνο της υποκείμενης νόσου τους. Επιπλέον, έχει καταδειχθεί ανεξάρτητη προσηκτική επίδραση του andexanet alfa, μεσολαβούμενη από την αναστολή του αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα (TFPI), γεγονός που μπορεί να ενέχει επιπρόσθετο κίνδυνο ανάπτυξης θρόμβωσης. Η διάρκεια αυτής της επίδρασης σε αιμορραγούντες ασθενείς δεν είναι γνωστή. Οι εργαστηριακές παράμετροι, όπως η αντι-FXa δραστηριότητα, το ενδογενές δυναμικό θρομβίνης (ETP) ή οι δείκτες θρόμβωσης ενδέχεται να μην παρέχουν αξιόπιστη καθοδήγηση. Προκειμένου να μειωθεί αυτός ο κίνδυνος, η επανέναρξη της αντιπηκτικής θεραπείας θα πρέπει μελετάται όσο το δυνατόν συντομότερα ενδείκνυται ιατρικά μετά την ολοκλήρωση της αγωγής (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε υγιείς εθελοντές, ενώ δεν αναφέρθηκαν θρομβοεμβολικά επεισόδια, παρατηρήθηκαν δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις στους δείκτες πήξης F1+2, TAT και το D-dimer, και δοσοεξαρτώμενες μειώσεις στον TFPI, μετά τη χορήγηση του andexanet alfa. Αυτοί οι δείκτες δεν μετρήθηκαν σε ασθενείς που εντάχθηκαν στις μελέτες 14-505 και 18-513, αλλά έχουν παρατηρηθεί θρομβοεμβολικά επεισόδια (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Ως εκ τούτου, συνιστάται ιδιαίτερα η παρακολούθηση για σημεία και συμπτώματα θρόμβωσης και θα πρέπει να ξεκινά νωρίς μετά τη θεραπεία.

Χρήση του andexanet alfa σε συνδυασμό με άλλα υποστηρικτικά μέτρα

Το andexanet alfa μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με τυπικά υποστηρικτικά μέτρα αιμόστασης, τα οποία θα πρέπει να θεωρούνται ιατρικώς κατάλληλα.

Η ασφάλεια του andexanet alfa δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς που έλαβαν συμπτκνώματα συμπλέγματος προθρομβίνης, ανασυνδυασμένο παράγοντα VIIa ή ολικό αίμα εντός επτά ημερών πριν από το αιμορραγικό συμβάν, καθώς αυτοί εξαιρέθηκαν από τις κλινικές μελέτες. Οι αγωγές με προπηκτικούς παράγοντες [π.χ. συμπύκνωμα συμπλέγματος προθρομβίνης (PCC) παράγοντα-3 ή παράγοντα-4]/ενεργοποιημένα PCC, ανασυνδυασμένος παράγοντας VIIa, πρόσφατα κατεψυγμένο πλάσμα] και το ολικό αίμα θα πρέπει να αποφεύγονται εκτός και αν είναι απολύτως απαραίτητες, λόγω της έλλειψης δεδομένων σε συνδυασμό με αυτές τις αγωγές.

Αλληλεπίδραση με ηπαρίνη

Η χρήση του andexanet alfa πριν από τον ηπαρινισμό, π.χ. κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων ή διαδικασιών, θα πρέπει να αποφεύγεται καθώς το andexanet alfa προκαλεί έλλειψη ανταπόκρισης στην ηπαρίνη. Η χρήση του andexanet alfa ως αντίδοτου για την ηπαρίνη ή την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους δεν έχει αξιολογηθεί και δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση

Σε περίπτωση ήπιων ή μέτριων αντιδράσεων στην έγχυση, μπορεί να επαρκεί η προσεκτική παρατήρηση. Για μέτρια συμπτώματα, μπορεί να μελετηθεί το ενδεχόμενο σύντομης διακοπής ή επιβράδυνσης της έγχυσης με συνέχισή της αφού υποχωρήσουν τα συμπτώματα. Μπορεί να χορηγηθεί διφαινυδραμίνη.

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Αυτό το φάρμακο περιέχει 2 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με το andexanet alfa.

Δεδομένα in vitro υποδεικνύουν αλληλεπίδραση του andexanet alfa με το σύμπλεγμα ηπαρίνης-αντιθρομβίνης III (ATIII) και εξουδετέρωση της αντιπηκτικής δράσης της ηπαρίνης. Η εκτός ένδειξης χρήση του andexanet alfa προεγχειρητικά, κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης ή κατά τη διάρκεια διαδικασιών που απαιτούν ηπαρινισμό έχει αναφερθεί ότι προκάλεσε έλλειψη ανταπόκρισης στην ηπαρίνη (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση του andexanet alfa ως αντίδοτου για την ηπαρίνη ή την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους δεν έχει αξιολογηθεί και δεν συνιστάται.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα από τη χρήση του andexanet alfa σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς, όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το andexanet alfa δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το andexanet alfa απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνίδια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με andexanet alfa.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα για την επίδραση του andexanet alfa στη γονιμότητα του ανθρώπου.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το andexanet alfa δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι συχνότερα παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε υγιείς εθελοντές ήταν ήπιες ή μέτριες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, οι οποίες αποτελούνταν από συμπτώματα όπως έξαψη,

αίσθηση θερμού, βήχας, δυσγευσία και δύσπνοια που εμφανίστηκαν εντός μερικών λεπτών έως μερικών ωρών από την έγχυση. Μεταξύ των υγιών συμμετεχόντων που μελετήθηκαν, οι γυναίκες εμφάνισαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (κυρίως αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση) απ' ό,τι οι άνδρες.

Σε κλινικές μελέτες που περιλάμβαναν ασθενείς με οξεία μείζονα αιμορραγία και οι οποίοι βρίσκονταν υπό θεραπεία με αναστολέα FXa (απιξαμπάνη ή ριβαροξαμπάνη), οι πιο συχνά παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πυρεξία (8,8%), ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (6,7%) και έμφραγμα του μυοκαρδίου (4,6%).

Πινακοποιημένος κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 4 παρέχει τον κατάλογο των ανεπιθύμητων ενεργειών από κλινικές μελέτες σε αιμορραγούντες ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με andexanet alfa. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) και συχνότητα εμφάνισης, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) ή μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 4: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών από κλινικές μελέτες σε αιμορραγούντες ασθενείς

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$	Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ^β	Παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
Καρδιακές διαταραχές	Έμφραγμα του μυοκαρδίου ^γ	Καρδιακή ανακοπή
Αγγειακές διαταραχές	Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση	Εμβολή αρτηριακή ^δ
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πνευμονική εμβολή	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση ^α

^α Αναφερθέντα σημεία/συμπτώματα (ακαμψία, ρίγη, υπέρταση, αποκορεσμός οξυγόνου, διέγερση και σύγχυση) ήταν παροδικά και ήπια έως μέτρια σε σοβαρότητα.

^β Το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο περιλαμβάνει π.χ. τους προτιμώμενους όρους: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παρεγκεφαλικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και εγκεφαλικό έμφρακτο.

^γ Το έμφραγμα του μυοκαρδίου περιλαμβάνει π.χ. τον προτιμώμενο όρο: οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

^δ Η εμβολή αρτηριακή περιλαμβάνει π.χ. τους προτιμώμενους όρους: απόφραξη της λαγόνιας αρτηρίας, νεφρικό έμφρακτο και εμβολή της μηριαίας αρτηρίας.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Θρομβωτικά επεισόδια

Αρτηριακά και φλεβικά θρομβωτικά επεισόδια, συμπεριλαμβανομένων ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, εμφράγματος του μυοκαρδίου, πνευμονικής εμβολής, εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, αρτηριακής συστηματικής εμβολής και παροδικού ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές, με συχνές αναφορές πρώιμης εκδήλωσης (εντός 72 ωρών) μετά από θεραπεία με andexanet alfa (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Η αναστροφή της θεραπείας με αναστολέα FXa εκθέτει τους ασθενείς στον θρομβωτικό κίνδυνο της υποκείμενης νόσου τους. Επιπρόσθετα, οι ανεξάρτητες από την αντι-FXa προπηκτικές επιδράσεις του andexanet alfa μπορεί να ενέχουν επιπρόσθετο κίνδυνο ανάπτυξης θρόμβωσης μετά τη θεραπεία.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με υπερδοσολογία του andexanet alfa. Δεν έχουν παρατηρηθεί δοσοπεριοριστικές τοξικότητες κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Όλα τα άλλα θεραπευτικά προϊόντα, αντίδοτα, κωδικός ATC: V03AB38

Μηχανισμός δράσης

Το andexanet alfa αποτελεί ανασυνδυασμένη μορφή της πρωτεΐνης του ανθρώπινου FXa, η οποία έχει τροποποιηθεί ώστε να μην έχει ενζυματική δραστηριότητα FXa. Η ενεργός περιοχή σερίνη αντικαταστάθηκε από την αλανίνη, καθιστώντας το μόριο ανίκανο να διασπάσει και να ενεργοποιήσει την προθρομβίνη, ενώ η περιοχή του γ-καρβοξυγλουταμινικού οξέος (Gla) αφαιρέθηκε ώστε να εξαιρεθεί η δυνατότητα της πρωτεΐνης να συνδεθεί στο σύμπλεγμα της προθρομβινάσης, αφαιρώντας με αυτόν τον τρόπο οποιαδήποτε αντιπηκτική δράση.

Το andexanet alfa αποτελεί ειδικό παράγοντα αναστροφής για τους αναστολείς του FXa. Ο μηχανισμός δράσης περιλαμβάνει τη δέσμευση και την απομόνωση του αναστολέα του FXa. Επίσης, έχει παρατηρηθεί ότι το andexanet alfa δεσμεύεται στον αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα (TFPI) και τον αναστέλλει. Η αναστολή της δραστηριότητας του TFPI μπορεί να αυξήσει την εκκινούμενη από τον ιστικό παράγοντα παραγωγή θρομβίνης, επάγοντας μια προπηκτική επίδραση.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Οι επιδράσεις του andexanet alfa μπορούν να μετρηθούν μέσω φαρμακοδυναμικών δεικτών, συμπεριλαμβανομένου του ελεύθερου κλάσματος του διαθέσιμου αναστολέα του FXa, καθώς και μέσω της αποκατάστασης της παραγωγής θρομβίνης. Επίσης, έχει καταδειχθεί ότι το andexanet alfa αναστέλλει τη δραστηριότητα του TFPI.

Οι εμπορικές δοκιμές της αντι-FXa δραστηριότητας είναι ακατάλληλες για τη μέτρηση της αντι-FXa δραστηριότητας κατόπιν της χορήγησης του andexanet alfa. Λόγω της αναστρέψιμης δέσμευσης του andexanet alfa στον αναστολέα FXa, η υψηλή αραίωση δείγματος που χρησιμοποιείται επί του παρόντος σε αυτές τις δοκιμές οδηγεί σε αποσύνδεση του αναστολέα από το andexanet alfa, με αποτέλεσμα την ανίχνευση εσφαλμένα αυξημένων επιπέδων anti-FXa δραστηριότητας, προκαλώντας έτσι σημαντική υποτίμηση της δραστηριότητας αναστροφής δράσης του andexanet alfa.

Σε προοπτικές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες κυμαινόμενης δόσης που διενεργήθηκαν σε υγιείς συμμετέχοντες, καθορίστηκαν η δόση και το δοσολογικό σχήμα του andexanet alfa που απαιτούνται για την αναστροφή της αντι-FXa δραστηριότητας και την αποκατάσταση της παραγωγής θρομβίνης για τους αναστολείς του FXa (απιξαμπάνη ή ριβαροξαμπάνη) με τροποποιημένες μελέτες που δεν είναι διαθέσιμες εμπορικά.

Η μέγιστη αναστροφή της αντι-FXa δραστηριότητας επιτεύχθηκε εντός δύο λεπτών από την ολοκλήρωση της χορήγησης εφάπαξ δόσης (bolus). Η χορήγηση του andexanet alfa με τη μορφή

δόσης bolus ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση οδήγησε σε σταθερή μείωση της αντι-FXa δραστηριότητας. Η αντι-FXa δραστηριότητα επέστρεψε στα επίπεδα του εικονικού φαρμάκου και άνω, περίπου δύο ώρες μετά το τέλος μιας δόσης bolus ή μιας δοσοεξαρτώμενης έγχυσης.

Όταν το andexanet alfa χορηγήθηκε με τη μορφή δόσης bolus ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση, η μέγιστη μείωση των μη δεσμευμένων αναστολέων του FXa ήταν ταχεία (εντός δύο λεπτών από το τέλος της δόσης bolus), και διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της έγχυσης και, έπειτα, αυξήθηκε σταδιακά με την πάροδο του χρόνου, φτάνοντας στο μέγιστο περίπου δύο ώρες μετά το τέλος της έγχυσης.

Η αποκατάσταση της παραγωγής θρομβίνης μετά τη χορήγηση ήταν εξαρτώμενη από τη δόση και το δοσολογικό σχήμα και δεν συσχετιζόταν με την αντι-FXa δραστηριότητα πέραν των τεσσάρων ωρών περίπου (βλ. παρακάτω, «αποκατάσταση της παραγωγής θρομβίνης»).

Έχει καταδειχθεί ότι η δραστηριότητα του TFPI στο πλάσμα αναστέλλεται πλήρως εντός 2 λεπτών έως 14,5 ωρών μετά τη χορήγηση bolus του andexanet alfa σε υγιή άτομα και επιστρέφει στην αρχική τιμή εντός 3 ημερών. Η εκκινούμενη από τον ιστικό παράγοντα (TF) παραγωγή θρομβίνης αυξήθηκε αμέσως πάνω από την αρχική τιμή (πριν την αντιπηκτική δράση) και παρέμεινε αυξημένη για > 20 ώρες σε αντίθεση με το εικονικό φάρμακο. Η αληθοφάνεια της προπηκτικής επίδρασης της αναστολής του TFPI υποστηρίζεται από τις διαδοχικές και διατηρούμενες κλίσεις των D-dimers, TAT και F1+2.

Ανοσογονικότητα

Αντισώματα κατά του φαρμάκου (ADA) σπάνια ανιχνεύθηκαν. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις επίδρασης των ADA στην φαρμακοκινητική, την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια. Ωστόσο, τα δεδομένα εξακολουθούν να είναι περιορισμένα.

Πληθυσμιακή φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική (ΦΚ/ΦΔ) μοντελοποίηση και προσομοίωση

Η μοντελοποίηση ΦΚ/ΦΔ και οι προσομοιώσεις βασίζονται στην αλληλεπίδραση μεταξύ andexanet alfa και ΦΚ αναστολέα του FXa και στις σχέσεις μεταξύ βιοδεικτών, εδώ αντί-FXa-δραστηριότητα, TFPI-δραστηριότητα και ETP. Παραμένουν αβεβαιότητες σχετικά με τη διαφορετική επίδραση του αντιπηκτικού arixaban ή rivaroxaban, τη διάρκεια του φαινομένου αναστροφής εξαρτώμενη από την αντί-TFPI-επίδραση και για την αναγκαιότητα συνεχούς έγχυσης. Η ακρίβεια των προσομοιώσεων σε ασθενείς με αιμορραγία είναι μικρότερη από αυτή των υγιών εθελοντών λόγω της μεγάλης μεταβλητότητας μεταξύ των ατόμων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του andexanet alfa έχουν αξιολογηθεί ως εξής: 1) σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, Φάσης II μελέτες κυμαινόμενης δόσης με χορήγηση αναστολέων του FXa σε υγιείς εθελοντές για τον καθορισμό των δόσεων που απαιτούνται για την αναστροφή, 2) σε δύο μελέτες Φάσης III, η μία με απιξαμπάνη και η άλλη με ριβαροξαμπάνη, προς επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας των υψηλών και των χαμηλών δοσολογικών σχημάτων, 3) σε μια παγκόσμια, πολυκεντρική, οριζόμενη προοπτικά, ανοικτή μελέτη Φάσης IIIb/IV (ANNEXA-4) σε ασθενείς με οξύ μείζον αιμορραγικό επεισόδιο που απαιτεί επείγουσα αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του FXa, και 4) σε μία τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη Φάσης IV (ANNEXA-I) σε ασθενείς που εμφανίζουν οξεία ενδοκρανιακή αιμορραγία (ICrH).

Αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης σε υγιείς συμμετέχοντες ηλικίας 50-75 ετών (Μελέτες 14-503 και 14-504)

Σε μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, υγιείς συμμετέχοντες με διάμεση ηλικία τα 56,5 έτη, οι οποίοι ελάμβαναν απιξαμπάνη 5 mg δις ημερησίως, έλαβαν andexanet alfa (n=24) χορηγούμενο ως IV δόση bolus των 400 mg ακολουθούμενη αμέσως από IV έγχυση με ρυθμό 4 mg ανά λεπτό για 120 λεπτά (480 mg) ή εικονικό φάρμακο (n=8).

Σε μια παρόμοια μελέτη, συμμετέχοντες με διάμεση ηλικία τα 57 έτη, οι οποίοι ελάμβαναν ριβαροξαμπάνη 20 mg ημερησίως, έλαβαν andexanet alfa (n=26) χορηγούμενο ως IV δόση bolus των

800 mg ακολουθούμενη αμέσως από IV έγχυση με ρυθμό 8 mg ανά λεπτό για 120 λεπτά (960 mg) ή εικονικό φάρμακο (n=13).

Μείωση της αντι-FXa δραστηριότητας

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο για αμφοτέρους τη Μελέτη 14-503 (απιξαμπάνη) και τη Μελέτη 14-504 (ριβαροξαμπάνη) ήταν η ποσοστιαία μεταβολή της αντι-FXa δραστηριότητας από την έναρξη έως το χαμηλότερο σημείο (ναδύρ) μετά την έγχυση.

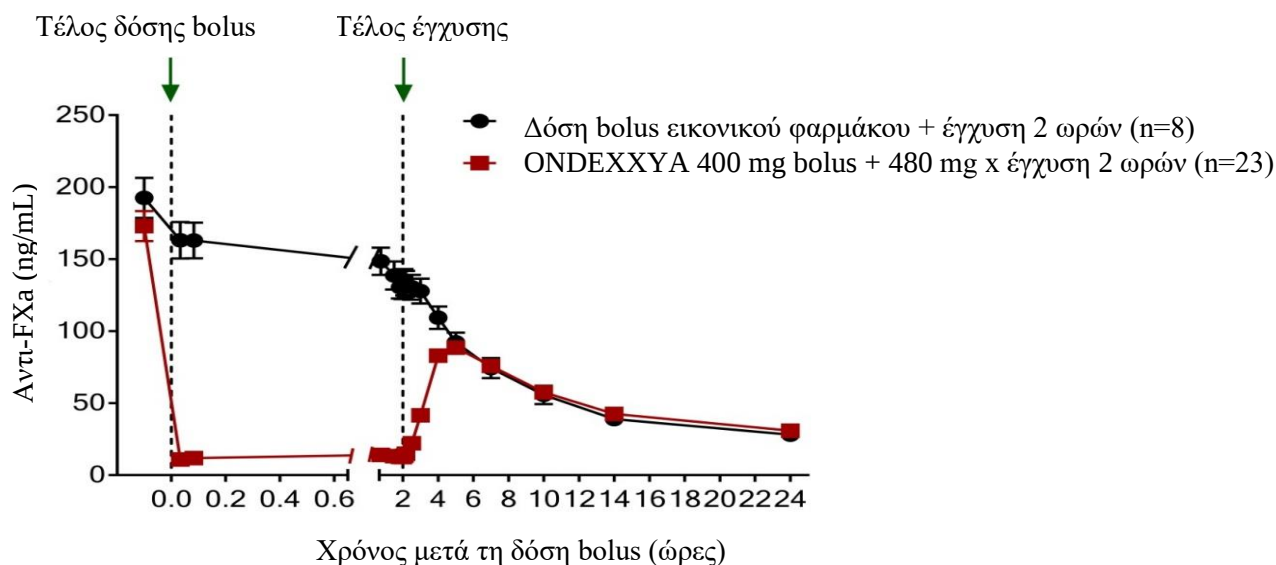
Μεταξύ των συμμετεχόντων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με απιξαμπάνη στη Μελέτη 14-503, η ποσοστιαία μεταβολή [$\pm$ τυπική απόκλιση (SD)] της αντι-FXa δραστηριότητας ήταν -92,34% ($\pm$ 2,809%) για την ομάδα του andexanet alfa και -32,70% ($\pm$ 5,578%) για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p < 0,0001$), με το δεύτερο να αντικατοπτρίζει την ενδογενή κάθαρση του αντιπηκτικού.

Μεταξύ των συμμετεχόντων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ριβαροξαμπάνη στη Μελέτη 14-504, η ποσοστιαία μεταβολή ($\pm$ SD) της αντι-FXa δραστηριότητας ήταν -96,72% ($\pm$ 1,838%) για την ομάδα του andexanet alfa και -44,75% ($\pm$ 11,749%) για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($p < 0,0001$), με το δεύτερο να αντικατοπτρίζει την ενδογενή κάθαρση του αντιπηκτικού.

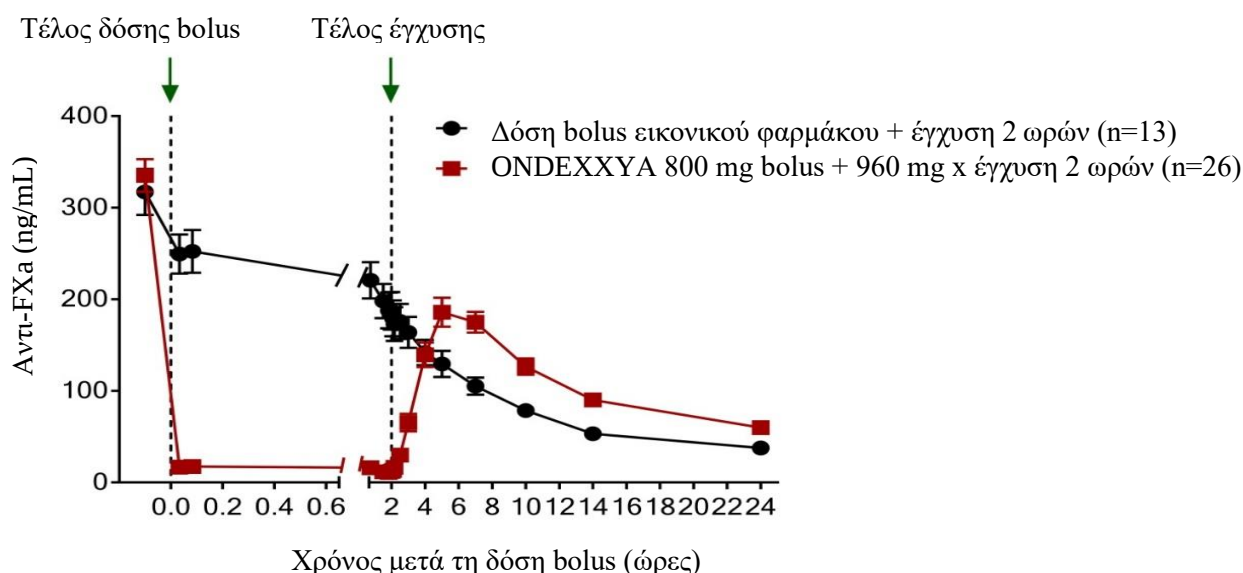
Οι χρονικές πορείες της αντι-FXa δραστηριότητας πριν και μετά τη χορήγηση του andexanet alfa παρουσιάζονται στην Εικόνα 1. Η μείωση της αντι-FXa δραστηριότητας συσχετίζεται με την αποκατάσταση της παραγωγής θρομβίνης. Το κατώφλι της αντι-FXa δραστηριότητας για την κανονικοποίηση της παραγωγής θρομβίνης (οριζόμενη από το μέσο ETP και τις τυπικές αποκλίσεις) εκτιμήθηκε στα 44,2 ng/ml (εντός μίας τυπικής απόκλισης από το κανονικό ETP) με βάση συγκεντρωτικά δεδομένα από τις Μελέτες 14-503 και 14-504.

Εικόνα 1: Μεταβολή της αντι-FXa δραστηριότητας (ng/ml) σε υγιείς συμμετέχοντες υπό αντιπηκτική αγωγή με απιξαμπάνη (Α) και ριβαροξαμπάνη (Β)

(Α)



(Β)



Αποκατάσταση της παραγωγής θρομβίνης

Σε αμφότερες τη Μελέτη 14-503 και τη Μελέτη 14-504, η θεραπεία με andexanet alfa οδήγησε επίσης σε στατιστικά σημαντική αύξηση της παραγωγής θρομβίνης σε υγιείς συμμετέχοντες υπό αντιπηκτική αγωγή με απιξαμπάνη ή ριβαροξαμπάνη έναντι του εικονικού φαρμάκου ($p < 0,0001$). Η αποκατάσταση της παραγωγής θρομβίνης σε επίπεδο εντός του φυσιολογικού εύρους (οριζόμενο ως μία τυπική απόκλιση από τα επίπεδα έναρξης) εντός δύο λεπτών και διατηρούμενο για 20 ώρες επιτεύχθηκε μόνο με δόση bolus και με δόση bolus συν έγχυση για τη χαμηλή δόση του andexanet alfa σε συμμετέχοντες υπό αγωγή με απιξαμπάνη. Για τους συμμετέχοντες υπό αγωγή με ριβαροξαμπάνη, το υψηλής δόσης andexanet alfa (δόση bolus συν έγχυση) οδήγησε σε αυξημένη παραγωγή θρομβίνης, πάνω από δύο τυπικές αποκλίσεις. Σε αυτές τις μελέτες, δεν πραγματοποιήθηκε καμία κλινική αξιολόγηση των συμμετεχόντων υπό αγωγή με απιξαμπάνη για το υψηλής δόσης andexanet alfa, ούτε καμία αξιολόγηση των συμμετεχόντων υπό αγωγή με ριβαροξαμπάνη για το χαμηλής δόσης andexanet alfa.

Μεταβολή από την έναρξη στη συγκέντρωση ελεύθερου αναστολέα του FXa στο ναδίρ

Οι μέσες μη δεσμευμένες συγκεντρώσεις απιξαμπάνης και ριβαροξαμπάνης ήταν < 3,5 ng/ml και 4 ng/ml, αντίστοιχα, έπειτα από bolus χορήγηση του andexanet alfa, και διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια της συνεχούς έγχυσης.

Αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης του αναστολέα του FXa σε ασθενείς με οξεία μείζονα αιμορραγία (μελέτη 14-505)

Στη μελέτη 14-505 (ANNEXA-4), μια πολυεθνική, προοπτική, μονού σκέλους, ανοικτή μελέτη φάσης IIIb/IV, το andexanet alfa χορηγήθηκε σε 477 ασθενείς υπό αγωγή με αναστολείς του FXa, οι 419 εκ των οποίων λάμβαναν απιξαμπάνη και ριβαροξαμπάνη, και οι οποίοι εμφάνισαν οξεία μείζονα αιμορραγία. Τα δύο συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν: α) η ποσοστιαία μεταβολή της αντι-FXa δραστηριότητας από την έναρξη έως το ναδίρ μεταξύ πέντε λεπτών μετά το τέλος της δόσης bolus έως και το τέλος της έγχυσης, και β) το ποσοστό της καλής ή εξαιρετικής (συγκριτικά με την κακή ή την καμία) αιμοστατική αποτελεσματικότητα εντός 12 ωρών μετά την έγχυση, όπως βαθμολογείται από μια ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης καταληκτικών σημείων.

Περίπου το ήμισυ των ασθενών ήταν άνδρες, και η μέση ηλικία ήταν τα 77,9 έτη. Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν λάβει προηγουμένως είτε απιξαμπάνη (245/477, 51,4%) είτε ριβαροξαμπάνη (174/477, 36,5%) ή εντοξαμπάνη (36/477, 7,5%) ή ενοξαπαρίνη (22/477, 4,6%) και εμφάνισαν είτε ενδοκρανιακή αιμορραγία (ICrH) (329/477, 69%) είτε γαστρεντερική αιμορραγία (109/477, 22,9%). 381/477 (79,9%) ασθενείς έλαβαν το χαμηλής δόσης σχήμα του andexanet alfa, ενώ 96/477 ασθενείς (20,1%) έλαβαν το υψηλής δόσης σχήμα, σύμφωνα με την παράγραφο 4.2.

Μεταβολή της αντι-FXa από την έναρξη έως το ναδίρ

Από τους 477 ασθενείς που εντάχθηκαν, οι 347 (73%) ήταν αξιολογήσιμοι ως προς την αποτελεσματικότητα, καθώς έλαβαν δόση andexanet alfa για επιβεβαιωμένη μείζονα αιμορραγία και είχαν αντι-FXa δραστηριότητα κατά την έναρξη πάνω από 75 ng/ml. Για τους συγκεκριμένους ασθενείς, η διάμεση αντι-FXa δραστηριότητα κατά την έναρξη ήταν 147 ng/ml για τους ασθενείς που ελάμβαναν απιξαμπάνη και 214 ng/ml για τους ασθενείς που ελάμβαναν ριβαροξαμπάνη. Για την αντι-FXa δραστηριότητα, η διάμεση (95% CI) μείωση από την έναρξη έως το ναδίρ στην αντι-FXa δραστηριότητα για την απιξαμπάνη ήταν -93,3% (-94,2%, -92,5%), ενώ για τη ριβαροξαμπάνη ήταν -94,1% (-95,1%, -93,0%).

Αιμοστατική αποτελεσματικότητα

Η αιμοστατική αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε ως καλή ή εξαιρετική στο 79% των 169 ασθενών που ελάμβαναν απιξαμπάνη και στο 80% των 127 ασθενών που ελάμβαναν ριβαροξαμπάνη.

Η ανάλυση της μελέτης 14-505 κατέδειξε ότι η μεταβολή στην αντι-FXa δραστηριότητα (υποκατάστατη τιμή) δεν είχε προγνωστική αξία για την επίτευξη αιμοστατικής αποτελεσματικότητας.

Αντι-TFPI επίδραση

Μία άμεση και σταθερή (για περίπου 3 ημέρες μετά την έγχυση) προπηκτική αντι-TFPI επίδραση καταγράφηκε σε ασθενείς με μείζονα αιμορραγία, που συνάδει με τα αντίστοιχα αποτελέσματα από μελέτες σε υγιείς εθελοντές (14-503, 14-504, 16-508, 19-514).

Θάνατοι

Στον πληθυσμό ασφάλειας (N = 419), απεβίωσαν 75 ασθενείς (18%). Τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν 19,0% (55/289) στους ασθενείς με ενδοκρανιακή αιμορραγία (ICrH), 14,7% (14/95) στους ασθενείς με γαστρεντερική αιμορραγία και 17,1% (6/35) στους ασθενείς με άλλους τύπους αιμορραγίας. Τα καρδιαγγειακά αίτια θανάτου (n = 36) περιλάμβαναν: αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο (n = 6), ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (n = 10), αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (συμπεριλαμβανομένου του θανάτου απουσία μαρτύρων) (n = 6), καρδιομηχανική βλάβη/βλάβη καρδιακής αντλίας (n = 4), έμφραγμα του μυοκαρδίου (n = 2), αιμορραγία πέραν του αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου (n = 2), και άλλα καρδιαγγειακά αίτια (n = 6). Οι μη καρδιαγγειακοί θάνατοι (n = 39) περιλάμβαναν: λοίμωξη/σήψη (n = 11), αναπνευστική ανεπάρκεια (n = 6), ατύχημα/τραυματισμό (n = 2), καρκίνο

(n = 2) και άλλο/μη αγγειακό αίτιο (n = 18). Ο μέσος χρόνος έως τον θάνατο ήταν 15 ημέρες μετά τη θεραπεία. Όλοι οι θάνατοι επήλθαν πριν από την Ημέρα 44.

Θρομβοεμβολικά επεισόδια

Στη μελέτη 14-505, 45/419 (11%) ασθενείς εμφάνισαν ένα ή περισσότερα από τα εξής θρομβοεμβολικά επεισόδια: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) (19/45, 42%), εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (11/45, 24%), έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΕΜ) συμπεριλαμβανομένου του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και της μυοκαρδιακής ισχαιμίας (9/45, 20%), πνευμονική εμβολή (ΠΕ) (5/45, 11%), και παροδικό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΠΙΕ) (1/45, 2%). Ο διάμεσος χρόνος έως το πρώτο θρομβοεμβολικό επεισόδιο ήταν 10 ημέρες. Συνολικά το 38% των ασθενών με θρομβοεμβολικά επεισόδια (17/45) εμφάνισε το θρομβοεμβολικό επεισόδιο τις πρώτες τρεις ημέρες. Εκ των 419 συμμετεχόντων που έλαβαν andexanet alfa, οι 266 έλαβαν τουλάχιστον μία δόση αντιπηκτικής αγωγής εντός 30 ημερών μετά τη θεραπεία, ως μέσο προφύλαξης βάσει κλινικής κρίσης.

Αιμοστατική αποτελεσματικότητα και αναστροφή της FXa δραστηριότητας σε ασθενείς με οξεία ενδοκρανιακή αιμορραγία (ICrH) (μελέτη 18-513)

Η μελέτη 18-513 (ANNEXA-I) ήταν μία τυχαιοποιημένη ανοικτή μελέτη Φάσης IV με τυφλοποιημένη αξιολόγηση για τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, για τον καθορισμό της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του andexanet alfa σε σύγκριση με τη συνήθη φροντίδα σε ασθενείς που εμφανίζουν οξεία ενδοκρανιακή αιμορραγία (ICrH) με όγκο αιματώματος $\geq 0,5$ έως ≤ 60 ml, εντός 6 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων έως την αρχική σάρωση, και εντός 15 ωρών από την από του στόματος λήψη αναστολέα FXa.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η αξιολόγηση της επίδρασης του andexanet alfa έναντι της συνήθους φροντίδας στο ποσοστό αποτελεσματικής αιμόστασης, το οποίο αξιολογήθηκε στις 12 ώρες μετά την τυχαιοποίηση και ορίστηκε ως ένα σύνθετο από $\leq 35\%$ αύξηση στον όγκο του αιματώματος σε σύγκριση με την αρχική τιμή ΚΑΙ μια μεταβολή μικρότερη των 7 μονάδων από τους αρχικούς βαθμούς βαθμολογίας NIHSS ΚΑΙ τη μη λήψη θεραπειών διάσωσης εντός 3 έως 12 ωρών μετά την τυχαιοποίηση. Το δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η ποσοστιαία μεταβολή από την αρχική τιμή έως το ναδίρ της αντι-FXa δραστηριότητας κατά τις πρώτες 2 ώρες μετά την τυχαιοποίηση.

Στην ANNEXA-I, οι επιλέξιμοι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 σε andexanet alfa ή συνήθη θεραπεία. Συνολικά, εντάχθηκαν 530 ασθενείς, εκ των οποίων 320 (60,4%) είχαν λάβει απιξαμπάνη και 154 (29,1%) είχαν λάβει ριβαροξαμπάνη. Αυτοί σχημάτισαν τον εκτεταμένο πληθυσμό που χρησιμοποιήθηκε για αναλύσεις ασφάλειας και ευαισθησίας. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε σε μια ενδιάμεση ανάλυση που περιελάμβανε 452 ασθενείς (πληθυσμός πρωτεύουσας αποτελεσματικότητας), εκ των οποίων 275 (60,8%) είχαν λάβει απιξαμπάνη και 129 (28,5%) είχαν λάβει ριβαροξαμπάνη. Στον εκτεταμένο πληθυσμό, η διάμεση ηλικία ήταν 80 έτη, το 52,3% ήταν άρρενες και το 93,3% των ασθενών ήταν λευκοί. Η πιο συχνή ένδειξη για αναστολείς FXa ήταν η κοιλιακή μαρμαρυγή (84,0%).

Συνολικά, το 76,8% και 21,2% των ασθενών στην ομάδα του andexanet alfa έλαβαν το χαμηλό και υψηλό δοσολογικό σχήμα, αντίστοιχα. Στην ομάδα της συνήθους φροντίδας, το 87,6% των ασθενών έλαβαν θεραπεία με PCC, το 10,3% των ασθενών δεν έλαβαν αιμοστατική αγωγή (επιτρέπονταν αιμοπετάλια ή συμπυκνωμένα ερυθροκύτταρα) και το 0,9% των ασθενών έλαβαν άλλη θεραπεία.

Η πιο συχνή εντόπιση αιμορραγίας ήταν η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (91,7%), οι περισσότερες αιμορραγίες ήταν αυθόρμητες (86,9%) και ο διάμεσος (IQR) όγκος αιματώματος κατά την έναρξη ήταν 9,9 (3,6, 24,5) ml. Ο διάμεσος χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων έως τη θεραπεία ήταν 4,1 ώρες.

Αιμοστατική αποτελεσματικότητα

Στον πληθυσμό πρωτεύουσας αποτελεσματικότητας, το andexanet alfa ήταν στατιστικά ανώτερο από τη συνήθη φροντίδα στην επίτευξη αποτελεσματικής αιμόστασης στις 12 ώρες σε οξεία ICrH σε ασθενείς που έλαβαν άμεσο από του στόματος αναστολέα FXa (67,0% έναντι 53,1%, διαφορά 13,4% [95% ΔΕ 4,6%, 22,2%], p=0,0032).

Μεταβολή του αντι-FXa από την έναρξη έως το ναδίρ

Στον πληθυσμό πρωτεύουσας αποτελεσματικότητας, το andexanet alfa ήταν στατιστικά ανώτερο από τη συνήθη φροντίδα στη μείωση της δραστηριότητας του αντι-FXa από την έναρξη έως το ναδίρ κατά τις πρώτες 2 ώρες μετά την τυχαιοποίηση σε οξεία ICtH σε ασθενείς που έλαβαν άμεσο από του στόματος αναστολέα FXa (−94,4% έναντι −27,5% διάμεση μείωση, $p < 0,0001$). Η διάμεση τιμή ναδίρ της αντι-FXa δραστηριότητας κατά τη θεραπεία ήταν 5,1 ng/ml στην ομάδα andexanet alfa και 80,9 ng/ml στην ομάδα συνήθους φροντίδας. Η διάμεση μείωση (95% ΔΕ) από την αρχική τιμή έως το ναδίρ της αντι-FXa δραστηριότητας ήταν −94,1% (−95,1%, −93,3%) έναντι −20,8% (−28,4%, −13,9%) για τους ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως απιξαμπάνη και −96,4% (−97,3%, −94,9%) έναντι −46,8% (−60,6%, −35,5%) για τη ριβαροξαμπάνη, στην ομάδα andexanet alfa και συνήθους φροντίδας, αντίστοιχα.

Θρομβωτικά επεισόδια

Στη μελέτη ANNEXA-I, τεκμηριωμένα θρομβωτικά επεισόδια εντός 30 ημερών μετά την τυχαιοποίηση αναφέρθηκαν σε 26 ασθενείς (10,9%) στην ομάδα του andexanet alfa και σε 13 ασθενείς (5,6%) στην ομάδα συνήθους φροντίδας.

Κατά την εξέταση του ιστορικού υποκείμενης νόσου, οι ασθενείς στην ομάδα του andexanet alfa με προηγούμενο ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου ή εμφράγματος του μυοκαρδίου, ή ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, διαπιστώθηκε ότι είχαν αριθμητικά υψηλότερο ποσοστό θρομβωτικών επεισοδίων, σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς ιστορικό αυτών των υποκείμενων νόσων. Από τους 73 ασθενείς που είχαν προηγούμενο ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου ή εμφράγματος του μυοκαρδίου, 10 ασθενείς (13,7%) εμφάνισαν θρομβωτικό επεισόδιο, σε σύγκριση με 16 από τους 166 ασθενείς (9,6%) χωρίς αυτό το ιατρικό ιστορικό. Στους 40 ασθενείς που είχαν ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας, 8 ασθενείς (20,0%) εμφάνισαν θρομβωτικό επεισόδιο, σε σύγκριση με 18 από τους 199 ασθενείς (9,0%) χωρίς αυτό το ιατρικό ιστορικό (βλ. παράγραφο 4.4). Τέτοιες αριθμητικές αυξήσεις δεν παρατηρήθηκαν στις αντίστοιχες υποομάδες στην ομάδα συνήθους φροντίδας.

Οι ασθενείς στην ομάδα του andexanet alfa και στην ομάδα συνήθους φροντίδας εμφάνισαν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα τεκμηριωμένα θρομβωτικά επεισόδια, αντίστοιχα: ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (6,7% έναντι 1,3%), έμφραγμα του μυοκαρδίου (4,6% έναντι 1,3%), πνευμονική εμβολή (0,4% έναντι 2,6%), αρτηριακή συστηματική εμβολή (1,3% έναντι 0,4%) και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (0,4% έναντι 0,9%). Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης θρομβωτικού επεισοδίου ήταν 3 και 14 ημέρες στην ομάδα του andexanet alfa και στην ομάδα συνήθους φροντίδας, αντίστοιχα. Στην ομάδα του andexanet alfa, 14 ασθενείς εμφάνισαν θρομβωτικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 ημερών, σε σύγκριση με 1 ασθενή στην ομάδα συνήθους φροντίδας. Όλα τα θρομβωτικά επεισόδια που εμφανίστηκαν εντός των πρώτων 5 ημερών μετά τη θεραπεία ήταν αρτηριακά επεισόδια. Κανένας από τους ασθενείς που επηρεάστηκαν δεν είχε λάβει κάποια δόση αντιπηκτικού πριν από το θρομβωτικό επεισόδιο. Τεκμηριωμένα θρομβωτικά επεισόδια που οδήγησαν σε θάνατο αναφέρθηκαν σε 6 ασθενείς (2,5%) στην ομάδα του andexanet alfa και σε 2 ασθενείς (0,9%) στην ομάδα συνήθους φροντίδας.

Συνολικά, 182 ασθενείς (76,2%) στην ομάδα του andexanet alfa και 168 ασθενείς (72,4%) στην ομάδα συνήθους φροντίδας ξεκίνησαν εκ νέου κάποιο αντιπηκτικό εντός 30 ημερών μετά την τυχαιοποίηση βάσει κλινικής κρίσης.

Θνησιμότητα

Συνολικά, 67 ασθενείς (28,0%) στην ομάδα του andexanet alfa και 61 ασθενείς (26,3%) στην ομάδα συνήθους φροντίδας απεβίωσαν πριν την Ημέρα 30 μετά την τυχαιοποίηση. Συνολικά, υπήρχαν 54 ασθενείς (22,6%) στην ομάδα του andexanet alfa και 51 ασθενείς (22,0%) στην ομάδα συνήθους φροντίδας με θάνατο εντός νοσοκομείου. Θάνατοι σχετιζόμενοι με αιμορραγία εντός 72 ωρών μετά την τυχαιοποίηση αναφέρθηκαν σε 12 ασθενείς (5,0%) στην ομάδα του andexanet alfa και σε 16 ασθενείς (6,9%) στην ομάδα συνήθους φροντίδας.

Λειτουργικά αποτελέσματα

Η μεταβολή από την αρχική τιμή στη βαθμολογία NIHSS έως και 72 ώρες μετά την τυχαιοποίηση ήταν αριθμητικά καλύτερη στην ομάδα του andexanet alfa σε σύγκριση με την ομάδα συνήθους

φροντίδας, με διαφορά -1,2, 95% ΔΕ (-2,3%, -0,2%) για τον μέσο όρο σε διάστημα 72 ωρών. Οι επιδράσεις στη νευρολογική επιδείνωση (αύξηση της βαθμολογίας NIHSS ≥ 4 ή μείωση της βαθμολογίας GCS ≥ 2 στις 24 ώρες μετά την τυχαιοποίηση), τη βαθμολογία mRS και τις βαθμολογίες GCS ήταν παρόμοιες μεταξύ αμφοτέρων των ομάδων θεραπείας. Ο λόγος πιθανοτήτων για λειτουργική ανεξαρτησία (mRS 0-3) την Ημέρα 30 κατά τη σύγκριση του andexanet alfa με τη συνήθη φροντίδα ήταν 1,23, 95% ΔΕ (0,78, 1,92), με διαφορά βαθμολογίας GCS 0,1, 95% ΔΕ (-0,4, 0,6) για τον μέσο όρο σε διάστημα 72 ωρών.

Προθρομβωτικοί εργαστηριακοί δείκτες

Παρατηρήθηκαν δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις των δεικτών πήξης F1+2, TAT και τα D-dimers μετά τη χορήγηση του andexanet alfa σε 223 υγιείς εθελοντές οι οποίοι έλαβαν αναστολείς FXa και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με andexanet alfa. Δεν εμφανίστηκαν θρομβοεμβολικά επεισόδια σε αυτούς τους υγιείς εθελοντές. Οι δείκτες F1+2, TAT και τα D-dimers δεν μετρήθηκαν στους ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη 14-505 και 18-513, και δεν είναι γνωστή η συνάφειά τους στους αιμορραγούντες ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το andexanet alfa σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία και την πρόληψη των σχετιζόμενων με τον αναστολέα του FXa αιμορραγιών (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μελέτες του andexanet alfa παρουσία άμεσων αναστολέων του FXa σε υγιείς συμμετέχοντες κατέδειξαν δόσοαναλογική φαρμακοκινητική εντός του προοριζόμενου εύρους θεραπευτικής δόσης που αξιολογήθηκε τόσο για την τιμή C_{max} όσο και για την περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC). Η φαρμακοκινητική του andexanet alfa δεν έχει μελετηθεί σε αιμορραγικούς ασθενείς για λόγους σκοπιμότητας.

Πίνακας 5: Παράμετροι φαρμακοκινητικής για έγχυση δόσης bolus 400 και 800 mg του andexanet alfa

Παράμετρος ΦΚ	Δόση 400 mg	Δόση 800 mg
AUC _{0-∞} (hr*μg/mL)	61,3 [43,8, 94,9]	127 [57,5, 209]
C _{max} (μg/mL)	61,0 [40,3, 98,5]	118 [50,2, 191]
Κάθαρση (L/ώρα)	6,52 [4,21, 9,13]	6,29 [3,83, 13,9]
T _{1/2} (ώρες)	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]

Πηγή: μελέτη 19-514

Τα δεδομένα που παρατίθενται είναι γεωμετρικές μέσες τιμές [ελάχ., μέγ.].

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Σε μια μελέτη που συνέκρινε τη φαρμακοκινητική του andexanet alfa σε ηλικιωμένους (65-69 ετών) και νεότερους (26-42 ετών) υγιείς συμμετέχοντες που είχαν λάβει απιξαμπάνη, η φαρμακοκινητική του andexanet alfa στους ηλικιωμένους συμμετέχοντες δεν ήταν στατιστικά διαφορετική από αυτήν στους νεότερους συμμετέχοντες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες για τη διερεύνηση της φαρμακοκινητικής του andexanet alfa σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα ΦΚ, το andexanet alfa έχει μικρή έως καμία νεφρική κάθαρση και, ως εκ τούτου, δεν θα απαιτούσε προσαρμογή της δόσης για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες για τη διερεύνηση της φαρμακοκινητικής του andexanet alfa σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Η αποβολή πρωτεϊνών θεραπευτικών παραγόντων μέσω της χολικής οδού ή/και των κοπράνων δεν αποτελεί γνωστή οδό πρωτεϊνικής αποβολής. Ως εκ τούτου, δεν θεωρείται απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης για τους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Φύλο

Με βάση ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, το φύλο δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του andexanet alfa.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική του andexanet alfa δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας και μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων για έως και δύο εβδομάδες σε ποντικούς και πιθήκους.

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της ενδεχόμενης μεταλλαξιογόνου και καρκινογόνου δράσης του andexanet alfa. Με βάση τον μηχανισμό δράσης της και τα χαρακτηριστικά των πρωτεϊνών, δεν αναμένονται καρκινογόνες ή γονιδιοτοξικές επιδράσεις.

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες της αναπαραγωγικής ικανότητας και της ανάπτυξης σε ζώα με το andexanet alfa.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Βάση tris

Tris υδροχλωρική

L-αργινίνη υδροχλωρική

Σακχαρόζη

Μαννιτόλη

Πολυσορβικό 80

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Φιαλίδιο (σφραγισμένο)

Πέντε χρόνια όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C.

Ανασυσταθέν φαρμακευτικό προϊόν

Η χημική και η φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχουν καταδειχθεί για 16 ώρες σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C στο φιαλίδιο της κύριας συσκευασίας. Εφόσον απαιτείται, το ανασυσταθέν διάλυμα, αφού μεταφερθεί στον σάκο IV, μπορεί να φυλαχθεί για οκτώ επιπλέον ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Από μικροβιολογικής άποψης, αφού ανασυσταθεί, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).

Μην καταψύχετε.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κόνις σε φιαλίδιο των 20 ml (γυαλί τύπου I) με πόμα εισχώρησης (βουτυλικό καουτσούκ).

Μέγεθος συσκευασίας τεσσάρων ή πέντε φιαλιδίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Ανασύσταση

Τα εξής απαιτούνται πριν από την έναρξη της ανασύστασης:

- Υπολογισμένος αριθμός φιαλιδίων (βλ. παράγραφο 4.2).
- Ο ίδιος αριθμός συρίγγων διαλύτη των 20 ml (ή μεγαλύτερων), οι οποίες φέρουν βελόνα 20 gauge (ή μικρότερη σε διάμετρο, π.χ. 21 gauge).
- Επιθέματα αλκοόλης.
- Μεγάλη (των 50 ml ή μεγαλύτερη) αποστειρωμένη σύριγγα. Αν χρησιμοποιείται αντλία σύριγγας για τη χορήγηση, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν πολλαπλές σύριγγες ώστε να περιέχουν τον τελικό όγκο του ανασυσταθέντος προϊόντος.
- Σάκοι ενδοφλέβιας έγχυσης από πολυολεφίνη (PO) ή χλωριούχο πολυβινύλιο (PVC) (των 150 ml ή μεγαλύτεροι) ώστε να περιέχουν τον τελικό όγκο του ανασυσταθέντος προϊόντος (αν η χορήγηση πραγματοποιείται με σάκο IV).
- Ύδωρ για ενέσιμα
- Φίλτρο σε σειρά (in-line) από πολυαιθεροσουλφόνη (PES) ή αντίστοιχο φίλτρο χαμηλής δέσμευσης πρωτεϊνών 0,2 ή 0,22 μικρών.

Το andexanet alfa δεν χρειάζεται να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από την ανασύσταση ή τη χορήγηση στον ασθενή. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται άσηπτη τεχνική κατά τη διαδικασία ανασύστασης.

Η ανασύσταση κάθε φιαλιδίου γίνεται σύμφωνα με τις ακόλουθες οδηγίες:

1. Αφαιρέστε το αποσπώμενο καπάκι από κάθε φιαλίδιο.
2. Σκουπίστε το ελαστικό πώμα εισχώρησης κάθε φιαλιδίου με ένα επίθεμα αλκοόλης.
3. Με χρήση μιας σύριγγας των 20 ml (ή μεγαλύτερης) και μιας βελόνας 20 gauge (ή μικρότερης σε διάμετρο, π.χ. 21 gauge), αναρροφήστε 20 ml ύδατος για ενέσιμα.
4. Εισαγάγετε τη βελόνα της σύριγγας μέσα από το κέντρο του ελαστικού πώματος εισχώρησης.
5. Πιέστε προς τα κάτω το έμβολο για να εγχύσετε αργά τα 20 ml ύδατος για ενέσιμα μέσα στο φιαλίδιο, κατευθύνοντας τη ροή προς το εσωτερικό τοίχωμα του φιαλιδίου προκειμένου να ελαχιστοποιήσετε τον σχηματισμό αφρού.
6. Περιδινήστε ελαφρά κάθε φιαλίδιο, έως ότου διαλυθεί πλήρως όλη η κόνις. ΜΗΝ ΑΝΑΚΙΝΕΙΤΕ τα φιαλίδια, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει σχηματισμό αφρού. Ο χρόνος διάλυσης για κάθε φιαλίδιο είναι περίπου τρία έως πέντε λεπτά.
7. Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να επιθεωρείται για τυχόν ύπαρξη σωματιδιακής ύλης ή/και αποχρωματισμού πριν από τη χορήγηση. Μην το χρησιμοποιείτε αν υπάρχουν αδιαφανή σωματίδια ή αποχρωματισμός.
8. Για την αποτελεσματικότερη ανασύσταση της απαιτούμενης δόσης, και για την ελαχιστοποίηση των σφαλμάτων, εγχύστε σε κάθε απαιτούμενο φιαλίδιο 20 ml ύδατος για ενέσιμα πριν προχωρήσετε στο επόμενο βήμα.
9. Να το χρησιμοποιείτε εντός οκτώ ωρών μετά την ανασύσταση όταν αυτό φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου.

Χορήγηση με χρήση αντλίας σύριγγας

1. Αφού ανασυσταθούν όλα τα απαιτούμενα φιαλίδια, το ανασυσταθέν διάλυμα αναρροφάται από κάθε φιαλίδιο, με χρήση της σύριγγας μεγάλου όγκου (των 60 ml ή μεγαλύτερης), η οποία φέρει βελόνα 20 gauge (ή μικρότερη σε διάμετρο, π.χ. 21 gauge).
2. Η δόση bolus και η έγχυση προετοιμάζονται σε διαφορετικές σύριγγες μεγάλου όγκου.
3. Λόγω του επιπλέον όγκου, η δόση bolus και η έγχυση υψηλής δόσης πρέπει να χωρίζονται περαιτέρω σε επιπλέον σύριγγες (δύο σύριγγες, μία για τη δόση bolus και μία για την έγχυση).
4. Για να αποφευχθεί η ακούσια μεταφορά αέρα, προσέχετε ώστε να κρατάτε τη σύριγγα με τη βελόνα προς τα επάνω και να μην αφήσετε κάτω τη σύριγγα μεταξύ πολλαπλών αναρροφήσεων από τα φιαλίδια.
5. Συνδέστε τον συμπληρωματικό εξοπλισμό (δηλ. σωλήνες επέκτασης, φίλτρο σε σειρά (in-line) από πολυαιθεροσουλφόνη (PES) ή αντίστοιχο φίλτρο χαμηλής δέσμμευσης πρωτεϊνών 0,2 ή 0,22 μικρών, αντλία σύριγγας) κατά την προετοιμασία για τη χορήγηση.
6. Χορηγήστε το ανασυσταθέν διάλυμα με τον κατάλληλο ρυθμό.
7. Απορρίψτε όλες τις σύριγγες, τις βελόνες και τα φιαλίδια, συμπεριλαμβανομένης τυχόν μη χρησιμοποιημένης ποσότητας ανασυσταθέντος διαλύματος.

Χορήγηση με χρήση σάκων ενδοφλέβιας έγχυσης

1. Αφού ανασυσταθούν όλα τα απαιτούμενα φιαλίδια, αναρροφήστε το ανασυσταθέν διάλυμα από κάθε φιαλίδιο, με χρήση της σύριγγας μεγάλου όγκου (των 50 ml ή μεγαλύτερης), η οποία φέρει βελόνα 20 gauge (ή μικρότερη σε διάμετρο, π.χ. 21 gauge).
2. Μεταφέρετε το ανασυσταθέν διάλυμα από τη σύριγγα σε κατάλληλο σάκο IV.
3. Επαναλάβετε τα βήματα 1 και 2 όπως απαιτείται για να μεταφέρετε τον πλήρη όγκο της δόσης bolus και της έγχυσης σε σάκους IV από PO ή PVC.
4. Συνιστάται η δόση bolus και η έγχυση να χωρίζονται σε δύο σάκους για να διασφαλίζεται ο σωστός ρυθμός χορήγησης. Αν και επιτρέπεται επίσης η χρήση ενός σάκου IV από PO ή PVC για τη δόση bolus και την έγχυση, θα πρέπει να διασφαλίζεται ο σωστός ρυθμός έγχυσης κατά τη μετάβαση από τη δόση bolus στην έγχυση.
5. Συνδέστε τον συμπληρωματικό εξοπλισμό (δηλ. σωλήνες επέκτασης, φίλτρο σε σειρά (in-line) από πολυαιθεροσουλφόνη (PES) ή αντίστοιχο φίλτρο χαμηλής δέσμμευσης πρωτεϊνών 0,2 ή 0,22 μικρών, αντλία ενδοφλέβιας χορήγησης) κατά την προετοιμασία για τη χορήγηση.
6. Χορηγήστε το ανασυσταθέν διάλυμα με τον κατάλληλο ρυθμό.

Απόρριψη

Όλες οι χρησιμοποιημένες σύριγγες, βελόνες και φιαλίδια, συμπεριλαμβανομένης τυχόν μη χρησιμοποιηθείσας ποσότητας του ανασυσταθέντος διαλύματος, θα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Απριλίου 2019
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 04 Απριλίου 2025

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

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

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στο άρθρο 9 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 507/2006 και κατά συνέπεια ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει τις PSURs κάθε 6 μήνες.

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθη επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,

- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
<i>Ειδική υποχρέωση (SOB) 1:</i> Προκειμένου να χαρακτηριστεί περαιτέρω η ασφάλεια του Ondexxa, η επάρκεια της δοσολογίας και η φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ του Ondexxa και της ενοξαπαρίνης μετά την έγχυση, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει τα αποτελέσματα μιας φάσης 1 τυχαιοποιημένης, μονά τυφλής ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης σε υγιείς εθελοντές που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ριβαροξαμπάνη ή απιξαμπάνη.	Υποβολή της τελικής Αναφοράς κλινικής μελέτης έως τον Δεκέμβριο 2026
<i>Ειδική υποχρέωση (SOB) 2:</i> Λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα της επιβεβλημένης φάσης 1, μονά τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης, προκειμένου να αξιολογηθεί η αιμοστατική δράση και ο κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων του Ondexxa, ο ΚΑΚ θα πρέπει να διεξάγει μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με άμεσο αναστολέα του παράγοντα Χα (FXa) (απιξαμπάνη ή ριβαροξαμπάνη) όταν απαιτείται αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης λόγω απειλητικής για τη ζωή ή ανεξέλεγκτης αιμορραγίας, σύμφωνα με ένα συμφωνημένο πρωτόκολλο.	Υποβολή του πρωτοκόλλου της μελέτης εντός 3 μηνών από την ολοκλήρωση της SOB 1. Υποβολή της τελικής Αναφοράς κλινικής μελέτης έως τον Δεκέμβριο 2031

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ondexxa 200 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση
andexanet alfa

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 200 mg andexanet alfa.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Βάση tris, tris υδροχλωρική, L-αργινίνη υδροχλωρική, σακχαρόζη, μαννιτόλη, πολυσορβικό 80

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση
4 x 1 φιαλίδια των 200 mg
5 x 1 φιαλίδια των 200 mg

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για μία μόνο χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ondexxa 200 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση
andexanet alfa
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

200 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.
Για μία μόνο χρήση.
AstraZeneca AB

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή και τον χρήστη

Ondexxa 200 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση andexanet alfa

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας. Σημειώστε ότι αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται κυρίως σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης και ο γιατρός θα έχει αποφασίσει ότι το χρειάζεσταν.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Ondexxa και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν λάβετε το Ondexxa
3. Πώς χρησιμοποιείται το Ondexxa
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Ondexxa
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Ondexxa και ποια είναι η χρήση του

Το Ondexxa περιέχει το δραστικό συστατικό andexanet alfa. Αναστρέφει την επίδραση συγκεκριμένων αντιπηκτικών που λέγονται αναστολείς του παράγοντα Χα (απιξαμπάνη ή ριβαροξαμπάνη). Οι αναστολείς του παράγοντα Χα χορηγούνται για την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων στα αιμοφόρα αγγεία σας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας δώσει Ondexxa για να αναστρέψει γρήγορα την επίδραση του αντιπηκτικού σε περίπτωση απειλητικής για τη ζωή ή μη ελεγχόμενης αιμορραγίας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν λάβετε το Ondexxa

Μην χρησιμοποιήσετε το Ondexxa

- σε περίπτωση αλλεργίας στο andexanet alfa ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση αλλεργίας στις πρωτεΐνες κρικητού.
- σε περίπτωση που παίρνετε ηπαρίνη.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Η αναστροφή της επίδρασης ενός αναστολέα του παράγοντα Χα με το Ondexxa μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιματικών θρόμβων. Μετά τη θεραπεία με το Ondexxa, ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε θα ξεκινήσετε ξανά την αντιπηκτική θεραπεία.

Μια ανεξάρτητη επίδραση του andexanet alfa που προάγει την πήξη μπορεί να ενέχει πρόσθετο κίνδυνο ανάπτυξης θρόμβωσης.

Αν εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη χορήγηση του Ondexxa με έγχυση (ενστάλαξη), ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να επιβραδύνει ή να διακόψει προσωρινά τη θεραπεία σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας δώσει ένα αντισταμινικό φάρμακο, για να βοηθήσει στην αντιμετώπιση τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4).

Αν έχει προγραμματιστεί χειρουργική επέμβαση για εσάς, η οποία απαιτεί αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη, το Ondexxa θα πρέπει να αποφεύγεται.

Παιδιά και έφηβοι

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για τη χρήση του Ondexxa σε παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και Ondexxa

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Αυτό το φάρμακο έχει σχεδιαστεί για να αναστρέφει την επίδραση μόνο φαρμάκων που περιέχουν αναστολέα του παράγοντα Χα. Είναι απίθανο το Ondexxa να επηρεάσει την επίδραση άλλων φαρμάκων ή άλλα φάρμακα να επηρεάσουν το Ondexxa.

Η θεραπεία με Ondexxa θα πρέπει να αποφεύγεται αν υπάρχει το ενδεχόμενο να καταστεί απαραίτητη η αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη. Το Ondexxa προκαλεί έλλειψη ανταπόκρισης στην ηπαρίνη.

Κύηση και θηλασμός

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.

Το Ondexxa δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή αν έχετε τη δυνατότητα να μείνετε έγκυος και δεν χρησιμοποιείτε αντισύλληψη.

Μη θηλάζετε το παιδί σας ενώ λαμβάνετε αυτό το φάρμακο. Δεν είναι γνωστό αν το andexanet alfa απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αυτό το φάρμακο είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητά σας για οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων.

Το Ondexxa περιέχει πολυσορβικό 80

Αυτό το φάρμακο περιέχει 2 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο που ισοδυναμούν με 0,1 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς χρησιμοποιείται το Ondexxa

Αυτό το φάρμακο προορίζεται μόνο για νοσοκομειακή χρήση.

Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα σας δώσει αυτό το φάρμακο με ένεση ή έγχυση σε μια φλέβα.

Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα υπολογίσει τη δόση αυτού του φαρμάκου, την οποία χρειάζεστε. Αυτό βασίζεται στο συγκεκριμένο αντιπηκτικό φάρμακο που παίρνετε, καθώς και στη δόση και στο χρονικό διάστημα που έχει παρέλθει από την τελευταία σας δόση του αντιπηκτικού φαρμάκου.

Αφού λάβετε το Ondexxa, ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε θα ξεκινήσετε ξανά την αντιπηκτική σας θεραπεία.

Λεπτομερείς οδηγίες για τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας σχετικά με τον τρόπο χορήγησης του Ondexxa παρέχονται στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης (βλ. «Οδηγίες χειρισμού»).

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν σε ανθρώπους με αιμορραγία

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)

- Εγκεφαλικό επεισόδιο
- Καρδιακή προσβολή
- Θρόμβος αίματος στο πόδι, το μπράτσο, τον πνεύμονα ή τον εγκέφαλο
- Πυρετός

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

- Μίνι εγκεφαλικό επεισόδιο
- Καρδιακή ανακοπή
- Σημεία/συμπτώματα αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση όπως ρίγη, υψηλή αρτηριακή πίεση, δύσπνοια, σύγχυση ή διέγερση.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Ondexxa

Αυτό το φάρμακο θα φυλάσσεται στο νοσοκομείο και αυτές οι οδηγίες προορίζονται μόνο για το προσωπικό του νοσοκομείου.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο φιαλίδιο και στο κουτί μετά την ένδειξη «EXP».

Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).

Μην καταψύχετε.

Αφού ανασυσταθεί, το Ondexxa πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ondexxa

- Η δραστική ουσία είναι το andexanet alfa.
- Τα άλλα συστατικά είναι βάση tris, tris υδροχλωρική, L-αργινίνη υδροχλωρική, σακχαρόζη, μαννιτόλη, πολυσορβικό 80.

Εμφάνιση του Ondexxa και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Ondexxa παρέχεται σε φιαλίδια από γυαλί με τη μορφή λευκής έως υπόλευκης κόνεως για διάλυμα προς έγχυση, της οποίας γίνεται ανασύσταση (διάλυση) πριν από τη χρήση. Το ανασυσταθέν διάλυμα είναι ένα διαυγές, άχρωμο ή ελαφρώς κίτρινο διάλυμα.

Κάθε συσκευασία περιέχει τέσσερα ή πέντε φιαλίδια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους».

Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριώνΛεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας.

Το andexanet alfa δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό και δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία αιμορραγίας που σχετίζεται με οποιονδήποτε αναστολέα FXa πέραν της ριβαροξαμπάνης ή της απιξαμπάνης. Επίσης, δεν αναστρέφει τη δράση μη FXa αναστολέων.

Δοσολογία και χορήγηση

Το andexanet alfa χορηγείται με τη μορφή εφάπαξ (bolus) ενδοφλέβιας (IV) δόσης με στοχευόμενο ρυθμό περίπου 30 mg/min εντός 15 (χαμηλή δόση) ή 30 λεπτών (υψηλή δόση), ακολουθούμενη αμέσως από τη χορήγηση συνεχούς έγχυσης 4 mg (χαμηλή δόση) ή 8 mg (υψηλή δόση) ανά λεπτό για 120 λεπτά (βλ. Πίνακα 1).

Πίνακας 1: Δοσολογικά σχήματα

	Αρχική ενδοφλέβια δόση bolus	Συνεχής ενδοφλέβια έγχυση	Συνολικός αριθμός φιαλιδίων των 200 mg που απαιτείται
Χαμηλή δόση	400 mg με στοχευόμενο ρυθμό 30 mg/min	4 mg/min για 120 λεπτά (480 mg)	5
Υψηλή δόση	800 mg με στοχευόμενο ρυθμό 30 mg/min	8 mg/min για 120 λεπτά (960 mg)	9

Οι δοσολογικές συστάσεις έχουν καθοριστεί από τις επιδράσεις του andexanet alfa σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε ένας άμεσος αναστολέας του FXa και από την ικανότητα αναστροφής των επιπέδων της αντι-FXa δραστηριότητας. Η δοσολογία χρησιμοποιήθηκε σε μελέτες σε ασθενείς με οξεία μείζονα αιμορραγία.

Αναστροφή δράσης της απιξαμπάνης

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του andexanet alfa βασίζεται στη δόση απιξαμπάνης που λαμβάνει ο ασθενής κατά τον χρόνο αναστροφής της αντιπηκτικής δράσης, καθώς και τον χρόνο που έχει παρέλθει από τη λήψη της τελευταίας δόσης απιξαμπάνης από τον ασθενή (βλ. Πίνακα 2). Εάν η περιεκτικότητα της τελευταίας δόσης αντιπηκτικού ή το διάστημα μεταξύ της τελευταίας δόσης και του αιμορραγικού επεισοδίου δεν είναι γνωστά, δεν υπάρχει διαθέσιμη σύσταση δόσης. Η μέτρηση του επιπέδου αντι-FXa κατά την έναρξη θα πρέπει να υποστηρίζει την κλινική απόφαση για έναρξη της θεραπείας (αν το επίπεδο είναι διαθέσιμο εντός ενός αποδεκτού χρονικού διαστήματος).

Πίνακας 2: Περίληψη δοσολογίας για την αναστροφή δράσης της απιξαμπάνης

Αναστολέας του FXa	Τελευταία δόση του αναστολέα του FXa	Χρόνος λήψης της τελευταίας δόσης του αναστολέα του FXa πριν από την έναρξη του andexanet alfa	
		< 8 ώρες	≥ 8 ώρες
Απιξαμπάνη	≤ 5 mg	Χαμηλή δόση	Χαμηλή δόση
	> 5 mg	Υψηλή δόση	

Αναστροφή δράσης της ριβαροξαμπάνης

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του andexanet alfa βασίζεται στη δόση ριβαροξαμπάνης που λαμβάνει ο ασθενής κατά τον χρόνο αναστροφής της αντιπηκτικής δράσης, καθώς και τον χρόνο που έχει παρέλθει από τη λήψη της τελευταίας δόσης ριβαροξαμπάνης από τον ασθενή (βλ. Πίνακα 3). Εάν η περιεκτικότητα της τελευταίας δόσης αντιπηκτικού ή το διάστημα μεταξύ της τελευταίας δόσης και του αιμορραγικού επεισοδίου δεν είναι γνωστά, δεν υπάρχει διαθέσιμη σύσταση δόσης. Η μέτρηση του επιπέδου αντι-FXa κατά την έναρξη θα πρέπει να υποστηρίζει την κλινική απόφαση για έναρξη της θεραπείας (αν το επίπεδο είναι διαθέσιμο εντός ενός αποδεκτού χρονικού διαστήματος).

Πίνακας 3: Περίληψη δοσολογίας για την αναστροφή δράσης της ριβαροξαμπάνης

Αναστολέας του FXa	Τελευταία δόση του αναστολέα του FXa	Χρόνος λήψης της τελευταίας δόσης του αναστολέα του FXa πριν από την έναρξη του andexanet alfa	
		< 8 ώρες	≥ 8 ώρες
Ριβαροξαμπάνη	≤ 10 mg	Χαμηλή δόση	Χαμηλή δόση
	> 10 mg	Υψηλή δόση	

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αναστολέα FXa έχουν υποκείμενες νόσους που τους προδιαθέτουν σε θρομβοεμβολικά επεισόδια. Η αναστροφή της θεραπείας με αναστολείς του FXa εκθέτει τους ασθενείς στον θρομβωτικό κίνδυνο της υποκείμενης νόσου τους. Προκειμένου να μειωθεί αυτός ο κίνδυνος, η επανέναρξη της αντιπηκτικής θεραπείας θα πρέπει να μελετάται όσο το δυνατόν συντομότερα αυτό ενδείκνυται ιατρικά.

Οδηγίες χειρισμού

Πρέπει να γίνεται ανασύσταση του andexanet alfa και το διάλυμα των 10 mg/ml να μεταφέρεται, έπειτα, χωρίς περαιτέρω αραίωση, σε αποστειρωμένες σύριγγες μεγάλου όγκου σε περίπτωση χρήσης αντλίας σύριγγας για τη χορήγηση ή σε κατάλληλους κενούς σάκους IV από πολυολεφίνη (PO) ή χλωριούχο πολυβινύλιο (PVC). Πριν από τη χορήγηση μέσω IV έγχυσης, θα πρέπει να χρησιμοποιείται φίλτρο σε σειρά (in-line) από πολυαιθεροσουλφόνη (PES) ή αντίστοιχο φίλτρο χαμηλής δέσμησης πρωτεϊνών 0,2 ή 0,22 μικρών.

Για τα ανασυσταθέντα διαλύματα, η χημική και η φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχουν καταδειχθεί για τουλάχιστον οκτώ ώρες σε θερμοκρασία 25°C. Από μικροβιολογικής άποψης, αφού ανοιχθεί, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

Ανασύσταση

Πριν από την έναρξη της ανασύστασης, απαιτούνται τα εξής:

- Υπολογισμένος αριθμός φιαλιδίων, όπως παρέχεται στον Πίνακα 1.
- Ο ίδιος αριθμός συρίγγων διαλύτη των 20 ml (ή μεγαλύτερων), οι οποίες φέρουν βελόνα 20 gauge (ή μικρότερη σε διάμετρο, π.χ. 21 gauge).
- Επιθέματα αλκοόλης.
- Μεγάλη (των 50 ml ή μεγαλύτερη) αποστειρωμένη σύριγγα. Αν η χορήγηση γίνεται με αντλία σύριγγας, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν πολλαπλές σύριγγες ώστε να περιέχουν τον τελικό όγκο του ανασυσταθέντος προϊόντος.
- Σάκοι ενδοφλέβιας έγχυσης από πολυολεφίνη (PO) ή χλωριούχο πολυβινύλιο (PVC) (των 150 ml ή μεγαλύτεροι) ώστε να περιέχουν τον τελικό όγκο του ανασυσταθέντος προϊόντος (αν η χορήγηση γίνεται με σάκους IV).
- Ύδωρ για ενέσιμα
- Φίλτρο σε σειρά (in-line) από πολυαιθεροσουλφόνη (PES) ή αντίστοιχο φίλτρο χαμηλής δέσμησης πρωτεϊνών 0,2 ή 0,22 μικρών

Το andexanet alfa δεν χρειάζεται να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από την ανασύσταση ή τη χορήγηση στον ασθενή. Να χρησιμοποιείτε άσηπτη τεχνική κατά τη διαδικασία ανασύστασης.

Να πραγματοποιείτε ανασύσταση κάθε φιαλιδίου σύμφωνα με τις ακόλουθες οδηγίες:

1. Αφαιρέστε το αποσπώμενο καπάκι από κάθε φιαλίδιο.
2. Σκουπίστε το ελαστικό πώμα εισχώρησης κάθε φιαλιδίου με ένα επίθεμα αλκοόλης.
3. Με χρήση μιας σύριγγας των 20 ml (ή μεγαλύτερης) και μιας βελόνας 20 gauge (ή μικρότερης σε διάμετρο, π.χ. 21 gauge), αναρροφήστε 20 ml ύδατος για ενέσιμα.
4. Εισαγάγετε τη βελόνα της σύριγγας μέσα από το κέντρο του ελαστικού πώματος εισχώρησης.

5. Πιέστε προς τα κάτω το έμβολο για να εγχύσετε αργά τα 20 ml ύδατος για ενέσιμα μέσα στο φιαλίδιο, κατευθύνοντας τη ροή προς το εσωτερικό τοίχωμα του φιαλιδίου προκειμένου να ελαχιστοποιήσετε τον σχηματισμό αφρού.
6. Περιδινήστε ελαφρά κάθε φιαλίδιο έως ότου διαλυθεί πλήρως όλη η κόνις. ΜΗΝ ΑΝΑΚΙΝΕΙΤΕ τα φιαλίδια, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει σχηματισμό αφρού. Ο χρόνος διάλυσης για κάθε φιαλίδιο είναι περίπου τρία έως πέντε λεπτά.
7. Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να επιθεωρείται για τυχόν ύπαρξη σωματιδιακής ύλης ή/και αποχρωματισμού πριν από τη χορήγηση. Μην το χρησιμοποιείτε αν υπάρχουν αδιαφανή σωματίδια ή αποχρωματισμός.
8. Για την αποτελεσματικότερη ανασύσταση της απαιτούμενης δόσης, και για την ελαχιστοποίηση των σφαλμάτων, εγχύστε σε κάθε απαιτούμενο φιαλίδιο 20 ml ύδατος για ενέσιμα πριν προχωρήσετε στο επόμενο βήμα.
9. Να χρησιμοποιείτε το andexanet alfa εντός οκτώ ωρών μετά την ανασύσταση όταν αυτό φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου.

Χορήγηση με χρήση αντλίας σύριγγας

1. Αφού ανασυσταθούν όλα τα απαιτούμενα φιαλίδια, αναρροφήστε το ανασυσταθέν διάλυμα από κάθε φιαλίδιο, με χρήση της σύριγγας μεγάλου όγκου (των 50 ml ή μεγαλύτερης), η οποία φέρει βελόνα 20 gauge (ή μικρότερη σε διάμετρο, π.χ. 21 gauge).
2. Προετοιμάστε τη δόση bolus και την έγχυση σε διαφορετικές σύριγγες μεγάλου όγκου.
3. Λόγω του επιπλέον όγκου, η δόση bolus και η έγχυση υψηλής δόσης θα πρέπει να χωρίζονται περαιτέρω σε επιπλέον σύριγγες (δύο σύριγγες, μία για τη δόση bolus και μία για την έγχυση).
4. Για να αποφευχθεί η ακούσια μεταφορά αέρα, προσέχετε ώστε να κρατάτε τη σύριγγα με τη βελόνα προς τα επάνω και να μην αφήσετε κάτω τη σύριγγα μεταξύ πολλαπλών αναρροφήσεων από τα φιαλίδια.
5. Συνδέστε τον συμπληρωματικό εξοπλισμό (δηλ. σωλήνες επέκτασης, φίλτρο σε σειρά (in-line) από πολυαιθεροσουλφόνη (PES) ή αντίστοιχο φίλτρο χαμηλής δέσμευσης πρωτεϊνών 0,2 ή 0,22 μικρών, αντλία σύριγγας) κατά την προετοιμασία για τη χορήγηση.
6. Χορηγήστε το ανασυσταθέν διάλυμα με τον κατάλληλο ρυθμό.
7. Απορρίψτε όλες τις σύριγγες, τις βελόνες και τα φιαλίδια, συμπεριλαμβανομένης τυχόν μη χρησιμοποιημένης ποσότητας ανασυσταθέντος διαλύματος.

Χορήγηση με χρήση σάκων ενδοφλέβιας έγχυσης

1. Αφού ανασυσταθούν όλα τα απαιτούμενα φιαλίδια, αναρροφήστε το ανασυσταθέν διάλυμα από κάθε φιαλίδιο, με χρήση της σύριγγας μεγάλου όγκου (των 50 ml ή μεγαλύτερης), η οποία φέρει βελόνα 20 gauge (ή μικρότερη σε διάμετρο, π.χ. 21 gauge).
2. Μεταφέρετε το ανασυσταθέν διάλυμα από τη σύριγγα σε κατάλληλους σάκους IV.
3. Επαναλάβετε τα βήματα 1 και 2 όπως απαιτείται για να μεταφέρετε τον πλήρη όγκο της δόσης bolus και της έγχυσης σε σάκους IV από PO ή PVC.
4. Συνιστάται η δόση bolus και η έγχυση να χωρίζονται σε δύο σάκους για να διασφαλίζεται ο σωστός ρυθμός χορήγησης. Αν και επιτρέπεται επίσης η χρήση ενός σάκου IV από PO ή PVC για τη δόση bolus και την έγχυση, θα πρέπει να διασφαλίζεται ο σωστός ρυθμός έγχυσης κατά τη μετάβαση από τη δόση bolus στην έγχυση.
5. Συνδέστε τον συμπληρωματικό εξοπλισμό (δηλ. σωλήνες επέκτασης, φίλτρο σε σειρά (in-line) από πολυαιθεροσουλφόνη (PES) ή αντίστοιχο φίλτρο χαμηλής δέσμευσης πρωτεϊνών 0,2 ή 0,22 μικρών, αντλία ενδοφλέβιας χορήγησης) κατά την προετοιμασία για τη χορήγηση.
6. Χορηγήστε το ανασυσταθέν διάλυμα με τον κατάλληλο ρυθμό.

Απόρριψη

Όλες οι χρησιμοποιημένες σύριγγες, βελόνες και φιαλίδια, συμπεριλαμβανομένης τυχόν μη χρησιμοποιηθείσας ποσότητας του ανασυσταθέντος διαλύματος, θα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές διατάξεις.