

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ondexxya 200 mg infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 200 mg alfaandeksaneeti*.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml lahust 10 mg alfaandeksaneeti.

*Alfaandeksaneeti toodetakse hiina hamstri munasarjarakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Ondexxya üks viaal sisaldab 2 mg polüsorbaat 80.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse pulber

Valge kuni valkjas lüofiliseeritud pulber

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Xa faktori (FXa) otsese inhibiitoriga (apiksabaan või rivaroksabaan) ravi saavad täiskasvanud patsiendid, kui eluohtliku või ravile allumatu veritsuse tõttu on vaja nende ravimite antikoaguleeriv toime neutraliseerida.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ainult haiglas kasutamiseks.

Annustamine

Alfaandeksaneet manustatakse intravenoosse boolussüstena, mille optimaalne manustamiskiirus on ligikaudu 30 mg/min 15 minuti jooksul (väike annus) või 30 minuti jooksul (suur annus), millele järgneb 120-minutiline püsiinfusioon annuses 4 mg/min (väike annus) või 8 mg/min (suur annus) (vt tabel 1). Alfaandeksaneedi annustamine põhineb FK/FD modelleerimisel ja simulatsioonil (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Tabel 1. Manustamisskeemid

	Esialgne intravenoosne boolussüste	Intravenoosne püsiinfusioon	Nõutav 200 mg viaalide koguarv
Väike annus	400 mg optimaalse manustamiskiirusega 30 mg/min	4 mg/min 120 minuti jooksul (480 mg)	5
Suur annus	800 mg optimaalse manustamiskiirusega 30 mg/min	8 mg/min 120 minuti jooksul (960 mg)	9

Apiksabaani toime neutraliseerimine

Ondexxya soovitatav manustamisskeem põhineb nii antikoagulatsiooni neutraliseerimise hetkel võetaval apiksabaani annusel kui ka apiksabaani viimase annuse võtmisest möödunud ajal (vt tabel 2). Kui antikoagulandi viimase annuse tugevus või intervall viimase annuse ja verejooksuepisoodi vahel on teadmata, ei ole soovitus annustamise kohta võimalik anda. Ravi alustamise kliiniline otsus peab põhinema ravieelselt mõõdetud hüübimisfaktori Xa vastase aktiivsuse tasemel (kui selle taseme kohta on saadaval piisavalt asjakohased andmed).

Tabel 2. Kokkuvõte apiksabaani toime neutraliseerimiseks vajalikest annustest

FXa inhibiitor	Viimane annus	Viimase annuse ja Ondexxya ravi alustamise vaheline ajaperiood	
		< 8 tundi	≥ 8 tundi
Apiksabaan	≤ 5 mg	Väike annus	Väike annus
	> 5 mg	Suur annus	

Rivaroksabaani toime neutraliseerimine

Ondexxya soovitatav manustamisskeem põhineb nii antikoagulatsiooni neutraliseerimise hetkel võetaval rivaroksabaani annusel kui ka rivaroksabaani viimase annuse võtmisest möödunud ajal (vt tabel 3). Kui antikoagulandi viimase annuse tugevus või intervall viimase annuse ja verejooksuepisoodi vahel on teadmata, ei ole soovitus annustamise kohta võimalik anda. Ravi alustamise kliiniline otsus peab põhinema ravieelselt mõõdetud hüübimisfaktori Xa vastase aktiivsuse tasemel (kui selle taseme kohta on saadaval piisavalt asjakohased andmed).

Tabel 3. Kokkuvõte rivaroksabaani toime neutraliseerimiseks vajalikest annustest

FXa inhibiitor	Viimane annus	Viimase annuse ja Ondexxya-ravi alustamise vaheline ajaperiood	
		< 8 tundi	≥ 8 tundi
Rivaroksabaan	≤ 10 mg	Väike annus	Väike annus
	> 10 mg	Suur annus	

Antitrombootilise ravi taasalustamine

Pärast Ondexxya manustamist ja suure verejooksu lakkamist tuleb patsiendi põhihaigusest tingitud trombide ennetamiseks kaaluda antitrombootilise ravi taasalustamist. Kui patsient on kliiniliselt stabiilses seisundis ja verejooks on peatatud, võib antitrombootilist ravi taasalustada pärast Ondexxya-ravi niipea kui see on meditsiiniliselt näidustatud. Aega, mille jooksul on oodata antitrombootilise raviga saavutatava antikoagulatsiooni normaalse taseme saabumist, ei ole veel

kindlaks tehtud. Raviotsuse langetamiseks tuleb võrrelda antikoagulantravist saadavat kasu ja verejooksu kordumise riski (vt lõik 4.4).

Eirühmad

Eakad patsiendid (≥ 65 -aastased): eakatel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus: neerukahjustuse mõju alfaandeksaneedi ekspositsioonile ei ole hinnatud. Olemasolevate kliirensiandmete põhjal ei ole annuse kohandamine soovitatav.

Maksakahjustus: alfaandeksaneedi olemasolevate kliirensiandmete põhjal ei ole annuse kohandamine soovitatav. Maksakahjustusega patsientidel ei ole ravimi ohutust ja efektiivsust uuritud (vt lõik 5.2).

Lapsed: alfaandeksaneedi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Intravenoosseks kasutamiseks

Pärast seda, kui vajaliku arvu Ondexxya viaalide sisu on manustamiskõlblikuks muudetud, kantakse manustamiskõlblikuks muudetud lahus (10 mg/ml) üle sobivasse tühja, polüolefiinist või polüvinüülkloriidist intravenoosse lahuse kotti. Lahust enne manustamist rohkem ei lahjendata (vt lõik 6.6). Lahus infundeeritakse intravenoosselt, kasutades 0,2- või 0,22-mikroniliste avadega infusioonisüsteemisest, polüetersulfoonist või samaväärsest materjalist väikese valgusiduvusega filtrit.

Ondexxyat manustatakse i.v. boolussüstena, optimaalse manustamiskiirusega ligikaudu 30 mg/min 15 minuti jooksul (väike annus) või 30 minuti jooksul (suur annus), millele järgneb 120-minutiline püsiinfusioon annuses 4 mg/min (väike annus) või 8 mg/min (suur annus) (vt tabel 1).

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes koostisosade suhtes.

Teadaolev allergiline reaktsioon hamstri valkude suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kasutuspiirangud

Kliiniline efektiivsus põhineb FXa-vastase toime neutraliseerimisel tervetel vabatahtlikel ja hemostaatilise efektiivsuse saavutamisel verejooksuga patsientidel, kellele manustati apiksabaani või rivaroksabaani. Haigestumuse või suremuse vähenemisel põhinevat kliinilist kasu ei ole tõestatud (vt lõik 5.1). Alfaandeksaneet ei sobi kasutamiseks erakorralise operatsiooni premedikatsiooniks. Kasutamine edoksabaani või enoksapariini toime neutraliseerimiseks ei ole soovitatav, kuna andmed puuduvad. Alfaandeksaneet ei neutraliseeri muude kui FXa inhibiitorite toimet (vt lõik 5.1).

Ravi jälgimine peab põhinema peamiselt kliinilistel parameetritel, mis tõendavad asjakohast ravivastust (nt hemostaasi saavutamine), efektiivsuse puudumist (nt verejooksu taasteke) ja kõrvalnähtude esinemist (nt tromboemboolia juhud). Alfaandeksaneetravi jälgimine ei tohi põhineda FXa-vastasel aktiivsusel. FXa-vastase aktiivsuse kaubanduslikud testid ei sobi FXa-vastase aktiivsuse mõõtmiseks pärast alfaandeksaneedi manustamist, sest nende testide tulemusel saadakse ekslikult FXa-vastase aktiivsuse suurenenud väärtused, põhjustades seega alfaandeksaneedi pöördaktiivsuse olulist alahindamist.

Annusealased soovitused tuginevad tervete vabatahtlike andmete modelleerimisele. Verejooksuga patsientidelt saadud andmed on piiratud ja valideerimine ei ole veel õnnestunud. Andmete põhjal võib

eeldada, et suuremas annuses alfaandeksaneeti saavatel patsientidel ja rivaroksabaaniga ravitavatel patsientidel on tromboosi tekkerisk suurem.

Kliinilistesse uuringutesse on olnud kaasatud ka intrakraniaalse verejooksuga (Glasgow kooma skaala (*Glasgow Coma Scale*, GCS) skoor > 7 ja hematoomi maht ≤ 60 ml) patsiendid. Raskema intrakraniaalse verejooksuga patsientidel ei ole ravi alfaandeksaneediga uuritud.

Tromboosid/embooliad

Alfaandeksaneediga ravi järgselt on teatatud tõsistest arteriaalse ja venoosse trombemboolia juhtudest, mis hõlmab sagedasi teateid varajasest avaldumisest (72 tunni jooksul) pärast manustamist. Insuldi, müokardiinfarkti või südamepuudulikkuse anamneesiga patsientidel võib olla suurem risk trombootiliste tüsistuste tekkeks (vt lõigud 4.8 ja 5.1). FXa inhibiitoritega ravitavatel patsientidel on põhihaigused, mis soodustavad trombiide teket. FXa inhibiitorite ravitoime neutraliseerimise tagajärjel tekib patsientidel risk põhihaigusest tingitud trombiide tekkeks. Lisaks sellele on tõestatud alfaandeksaneedi sõltumatu koagulatsiooni soodustav toime, mida vahendab koefaktori raja inhibiitori (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI) inhibeerimine, mis võib tekitada täiendava tromboosiriski. Selle toime kestus verejooksuga patsientidel ei ole teada. Laboratoorsed parameetrid, näiteks FXa-vastane toime, endogeenne trombiide tekke potentsiaal (ETP) ja tromboosi markerid, ei pruugi olla usaldusväärsed. Riski vähendamiseks tuleb kaaluda antikoagulantravi taasalumist pärast Ondexxya-ravi lõpetamist niipea kui see on meditsiiniliselt asjakohane (vt lõik 4.2).

Kuigi trombootilistest tüsistustest ei teatatud, täheldati tervetel vabatahtlikel pärast alfaandeksaneedi manustamist koagulatsioonimarkerite (F1+2, TAT ja D-dimeer) hulga annusest olenevat suurenemist ja TFPI annusest sõltuvaid vähenemisi. Uuringutesse 14-505 ja 18-513 kaasatud patsientidel neid markereid ei hinnatud, kuid täheldati trombemboolia juhte (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Seetõttu on tungivalt soovitatav jälgida patsiente tromboosi/emboolia nähtude ja sümptomite osas ning jälgimist tuleb alustada varakult pärast ravi.

Alfaandeksaneedi kasutamine koos muude toetusmeetmetega

Alfaandeksaneeti võib kasutada koos standardsete meditsiiniliselt sobivate hemostaasi toetusmeetmetega.

Alfaandeksaneedi ohutust ei ole hinnatud patsientidel, kes said seitsme päeva jooksul enne verejooksu protrombiini kompleksi kontsentrante, rekombinantset VIIa faktorit või täisverepreparaate, kuna need patsiendid jäeti kliinilistest uuringutest välja. Koagulatsiooni soodustavaid faktoreid (nt 3 või 4 faktoriga protrombiinikompleksi kontsentraat (*prothrombin complex concentrate*, PCC) / aktiveeritud PCC, rekombinantne VIIa faktor, värskelt külmutatud plasma) ja täisverd võib kasutada ainult äärmisel vajadusel, kuna puuduvad andmed nende raviviiside kombineerimise kohta.

Koostoime hepariiniga

Alfaandeksaneedi kasutamist enne hepariniseerimist, nt operatsiooni või protseduuride ajal, tuleb vältida, sest alfaandeksaneet põhjustab hepariini toime kadumist. Alfaandeksaneedi kasutamist hepariini või madalmolekulaarse hepariini antidoodina ei ole hinnatud ja sellel otstarbel ei soovitata ravimit kasutada (vt lõik 4.5).

Infusioonireaktsioonid

Kerge või mõõduka infusioonireaktsiooni korral võib piisata hoolikast jälgimisest. Mõõdukate sümptomite tekkimisel võib kaaluda infundeerimise lühiajalist katkestamist või aeglustamist ning jätkata infusiooniga pärast sümptomite taandumist. Võib manustada difenhüdramiini.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Ravim sisaldab 2 mg polüisorbaat 80 ühes viaalis. Polüisorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Alfaandeksaneedi koostoimeid ei ole uuritud.

In vitro andmed viitavad alfaandeksaneedi ja hepariini-antitrombiin III (ATIII) kompleksi koostoimele ja hepariini antikoagulatiivse toime neutraliseerimisele. Alfaandeksaneedi kasutamisel registreerimata näidustusel enne operatsiooni, operatsiooni ajal või protseduuride puhul, mis nõuavad heparinisatsiooni, on teatatud hepariini toime kadumisest (vt lõik 4.4). Alfaandeksaneedi kasutamist hepariini või madalmolekulaarse hepariini antidoodina ei ole hinnatud ja sellel otstarbel ei soovitata ravimit kasutada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Alfaandeksaneedi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsete põhjal ei saa välistada kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Alfaandeksaneeti ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas alfaandeksaneet eritub rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada alfaandeksaneediga ravi ajal.

Fertiilsus

Alfaandeksaneedi toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Alfaandeksaneet ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Tervetel vabatahtlikel kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid kerged või mööduvad infusioonireaktsioonid, mis hõlmasid selliseid sümptomeid nagu õhetus, kuumatunne, köha, düsgeusia ja düspnoe, mis avaldusid mõne minuti kuni mõne tunni möödumisel infusioonist. Tervete uuritavate seas esines naistel rohkem kõrvaltoimeid (peamiselt infusioonireaktsioonid) kui meestel.

Kliinilistes uuringutes, sealhulgas ägeda suure verejooksuga ja FXa inhibiitoriga (apiksabaan või rivaroksabaan) ravi saavatel patsientidel olid kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed pürektsia (8,8%), isheemiline insult (6,7%) ja müokardiinfarkt (4,6%).

Kõrvaltoimete koondtabel

Tabelis 4 on esitatud kliinilistes uuringutes alfaandeksaneediga ravitud verejooksuga patsientidel esinenud kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed on rühmitatud organsüsteemi klasside järgi ning esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 4. Verejooksuga patsientidel kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimete loend

Organsüsteemi klass	Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
Närvisüsteemi häired	Isheemiline insult ^b	Transitoorne isheemiline atakk
Südame häired	Müokardiinfarkt ^c	Südameiseiskus
Vaskulaarsed häired	Süvaveeni tromboos	Arteriaalne emboolia ^d
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Kopsuarteri trombemboolia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Pürektsia	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Infusiooniga seotud reaktsioonid ^a

^aTeatatud nähud/sümptomid (jõuetus, külmavärinad, hüpertensioon, hapniku desaturatsioon, erutus ja segasus) olid möödunud ja kerge kuni mõõduka raskusega.

^bIsheemiline insult hõlmab järgmisi eelistermineid: tserebrovaskulaarne juhtum, väikeaju insult ja ajuinfarkt.

^cMüokardiinfarkt hõlmab järgmist eelisterminet: äge müokardiinfarkt.

^dArteriaalne emboolia hõlmab järgmisi eelistermineid: niudearteri oklusioon, neeruinfarkt ja reiearteri emboolia.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Trombootilised tüsistused

Kliinilistes uuringutes on täheldatud arteriaalse ja venoosse tromboosi juhtusid, sealhulgas isheemilist insulti, müokardiinfarkti, kopsuarteri trombembooliat, süvaveeni tromboosi, süsteemset arteriaalset embooliat ja transitoorset isheemilist atakki, mille puhul on sageli teatatud varajasest avaldumisest (72 tunni jooksul) pärast ravi alfaandeksaneediga (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

FXa inhibiitori toime neutraliseerimisega kaasneb patsientidele nende põhihaigusega seotud tromboosirisk. Lisaks võib alfaandeksaneedi FXa vastase aktiivsuse neutraliseerimisest sõltumatu koagulatsiooni soodustav toime suurendada ravijärgset tromboosiriski.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Alfaandeksaneedi üleannustamise kliinilised kogemused puuduvad. Kliinilistes uuringutes ei ole annust piiravat toksilisust täheldatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kõik teised raviained, antidoodid. ATC-kood: V03AB38

Toimemehhanism

Alfaandeksaneet on inimese FXa valgu rekombinantne ravimvorm, mille FXa ensümaatilise toime on modifitseerimise käigus kõrvaldatud. Aktiivses seondumiskohas asendati seriin alaniiniga, mistõttu molekul ei suuda protrombiini lõhustada ega aktiveerida; lisaks eemaldati γ -karboksüglutaamhappe (Gla) domeen, millega kõrvaldati valgu suutlikkus moodustada protrombinaasi kompleksi ning sellest lähtuvalt ka antikoaguleeriv toime.

Alfaandeksaneet on spetsiifiliselt FXa inhibiitoreid neutraliseeriv aine. Toimemehhanism hõlmab FXa inhibiitori sidumist ja sekvestreerimist. Peale selle on täheldatud alfaandeksaneedi seondumist koefaktori raja inhibiitoriga (TFPI) ja selle inhibeerimist. TFPI aktiivsuse inhibeerimine võib suurendada koefaktori poolt trombiini moodustamise algatamist, mis kutsub esile koagulatsiooni soodustava toime.

Farmakodünaamilised toimed

Alfaandeksaneedi toime hindamisel saab lähtuda farmakodünaamiliste markerite, sh olemasoleva FXa inhibiitori vaba fraktsiooni ning trombiini moodustumise taastumise kaudu. Peale selle tõestati, et alfaandeksaneet inhibeerib TFPI aktiivsust.

FXa-vastase aktiivsuse testid ei sobi Fxa-vastase aktiivsuse mõõtmiseks pärast alfaandeksaneedi manustamist. Alfaandeksaneedi ja FXa inhibiitori pöörduva seondumise tõttu põhjustab nendes testides praegu kasutatav proovi suur lahjendus inhibiitori dissotsieerumist alfaandeksaneedist, mis põhjustab ekslikult FXa aktiivsuse suurenenud väärtuste määramist, põhjustades seega alfaandeksaneedi pöördaktiivsuse olulist alahindamist.

Tervetel tehtud prospektiivsetes randomiseeritud, platseebokontrolliga annuse leidmise uuringutes määrati kindlaks FXa-vastase aktiivsuse neutraliseerimiseks ning FXa inhibiitorite (apiksabaan või rivaroksabaan) kasutamisel trombiini tekke taastamiseks nõutav alfaandeksaneedi annus ja manustamisskeem modifitseeritud testidega, mida kaubanduslikult ei turustata.

Tugevaim FXa-vastase toime neutraliseerimine saavutati kahe minuti möödumisel boolussüste tegemisest. Alfaandeksaneedi boolussüste ning sellele järgnenud püsiinfusiooni tulemusel jäi FXa-vastase toime langus kestma. FXa-vastane toime saavutas platsebo taseme ning tugevnus üle selle ligikaudu kaks tundi pärast boolussüste või infusiooni lõpetamist, olenevalt annusest.

Kui alfaandeksaneeti manustati boolussüstena, millele järgnes püsiinfusioon, vähenes seondumata FXa inhibiitorite kogus kiiresti (kahe minuti jooksul boolussüste lõpetamisest), püsis kogu infundeerimise ajal väiksena ning seejärel taastus aja jooksul, saavutades maksimaalse toime ligikaudu kaks tundi pärast infusiooni lõppu.

Trombiini moodustumise taastumine pärast manustamist sõltus annusest ja raviskeemist ega korreleerunud FXa-vastase toimega kauem kui ligikaudu neli tundi (vt „Trombiini moodustumise taastumine” allpool).

Alfaandeksaneedi boolusannuse manustamise järgselt tervetele isikutele kestis TFPI aktiivsuse täielik inhibeerimine plasmas 2 minutist 14,5 tunnini ja selle ravieelne tase taastus 3 päeva jooksul. Koefaktori (TF) poolt algatatud trombiini moodustumine suurenes kohe üle ravieelse taseme (enne antikogulatsiooni) ja püsis kõrgeks > 20 tundi erinevalt platseebost. TFPI inhibeerimise koagulatsiooni soodustava toime tõenäosust toetavad D-dimeeride, TAT ja F1+2 järjestikused ja püsivad langused.

Immunogeensus

Ravimivastaseid antikehi (*anti-drug antibodies*, ADA) tuvastati harva. ADA mõju kohta farmakokineetikale, efektiivsusele või ohutusele tõendeid ei leitud. Kuid andmeid on endiselt piiratud hulgal.

Populatsiooni farmakokineetiline/farmakodünaamiline (FK/FD) modelleerimine ja simulatsioon

FK/FD modelleerimine ja simulatsioonid tuginevad alfaandeksaneedi ja FXa inhibiitori farmakokineetika vastastikusel mõjul ja biomarkerite vahelistel seostel, siin FXa-vastane toime, TFPI-vastane toime ja ETP. Ei ole täit kindlust antikoagulandi apiksabaani või rivaroksabaani erineva mõju, TFPI-vastasest toimest sõltuva pöördtoime kestuse ja püsiinfusiooni vajaduse suhtes. Simulatsioonide täpsus verejooksupatsientidel on väiksem kui tervetel vabatahtlikel suure indiviididevahelise varieeruvuse tõttu.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Alfaandeksaneedi efektiivsust ja ohutust on hinnatud järgmistes uuringutes: 1) randomiseeritud, platseebokontrolliga II faasi annuse leidmise uuringud tervetel vabatahtlikel, kellele manustati antikoaguleeriva toime neutraliseerimiseks nõutavate annuste väljaselgitamiseks FXa inhibiitoreid; 2) kaks III faasi uuringut, üks neist apiksabaani ja teine rivaroksabaaniga, väikese ja suure annusega raviskeemide efektiivsuse kinnitamiseks; 3) globaalne mitmekeskuseline, avatud IIIb/IV faasi prospektiivne uuring (ANNEXA-4), kus hinnatakse ägeda raske verejooksuga patsiente, kes vajavad FXa-ga seotud antikoaguleeriva toime erakorralist neutraliseerimist; ning 4) randomiseeritud avatud IV faasi uuring (ANNEXA-I) ägeda intrakraniaalse verejooksuga patsientidel.

Antikoaguleeriva toime neutraliseerimine tervetel 50...75-aastastel uuritavatel (uuringud 14-503 ja 14-504)

Randomiseeritud, platseebokontrolliga prospektiivses uuringus manustati tervetele uuritavatele (mediaanvanus 56,5 aastat), kes said apiksabaani annuses 5 mg kaks korda ööpäevas, alfaandeksaneeti (n = 24) 400 mg intravenoosse boolussüstena, millele järgnes kohe 120 minutit kestev intravenoosne infusioon annuses 4 mg/min (480 mg), või platseebot (n = 8).

Sarnases uuringus manustati uuritavatele (mediaanvanus 57 aastat), kes said rivaroksabaani annuses 20 mg ööpäevas, alfaandeksaneeti (n = 26) 800 mg intravenoosse boolussüstena, millele järgnes kohe 120 minutit kestev intravenoosne infusioon annuses 8 mg/min (960 mg), või platseebot (n = 13).

FXa-vastase toime vähenemine

Nii uuringu 14-503 (apiksabaan) kui ka uuringu 14-504 (rivaroksabaan) esmane tulemusnäitaja oli FXa-vastase toime protsentuaalne muutus alates ravieelsetest näitajatest kuni infusioonijärgse nadiirini.

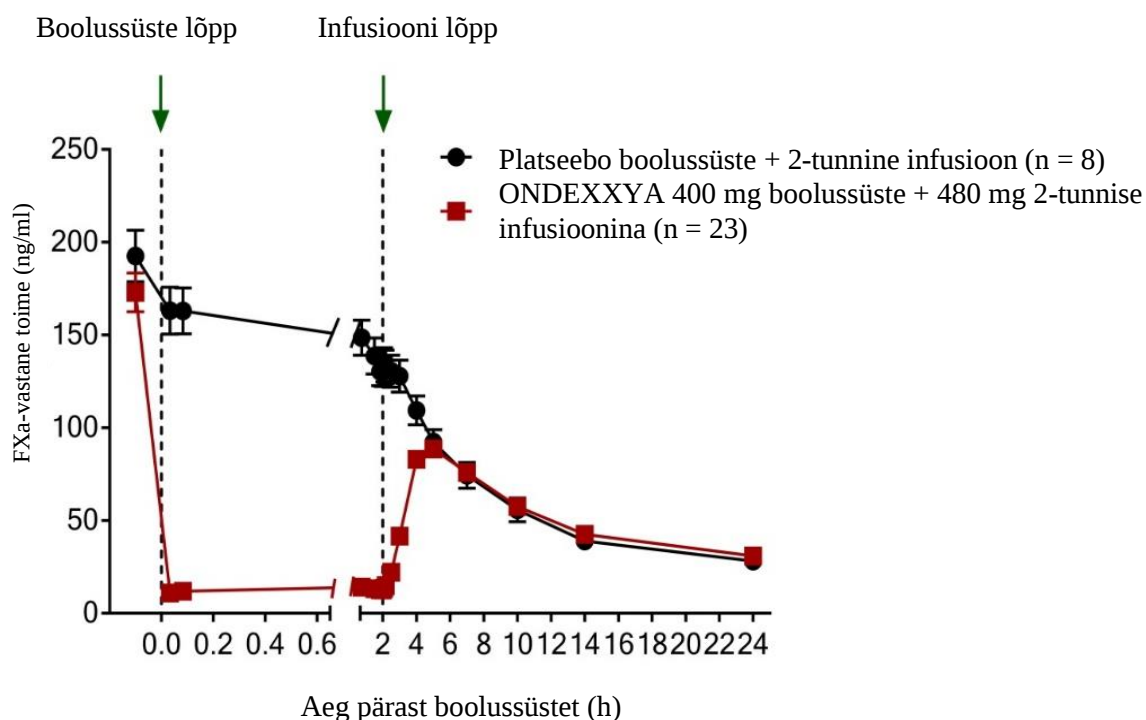
Uuringus 14-503 apiksabaanravi saanud uuritavatel oli FXa-vastase toime protsentuaalne muutus [$\pm$ standardhälve (SD)] alfaandeksaneedi rühmas -92,34% ($\pm$ 2,809%) ja platseeborühmas -32,70% ($\pm$ 5,578%) ($p < 0,0001$), kusjuures viimane kajastas antikoagulandi loomuomast kliirensit.

Uuringus 14-504 rivaroksabaanravi saanud uuritavatel oli FXa-vastase toime protsentuaalne muutus ($\pm$ SD) alfaandeksaneedi rühmas -96,72% ($\pm$ 1,838%) ja platseeborühmas -44,75% ($\pm$ 11,749%) ($p < 0,0001$), kusjuures viimane kajastas antikoagulandi loomuomast kliirensit.

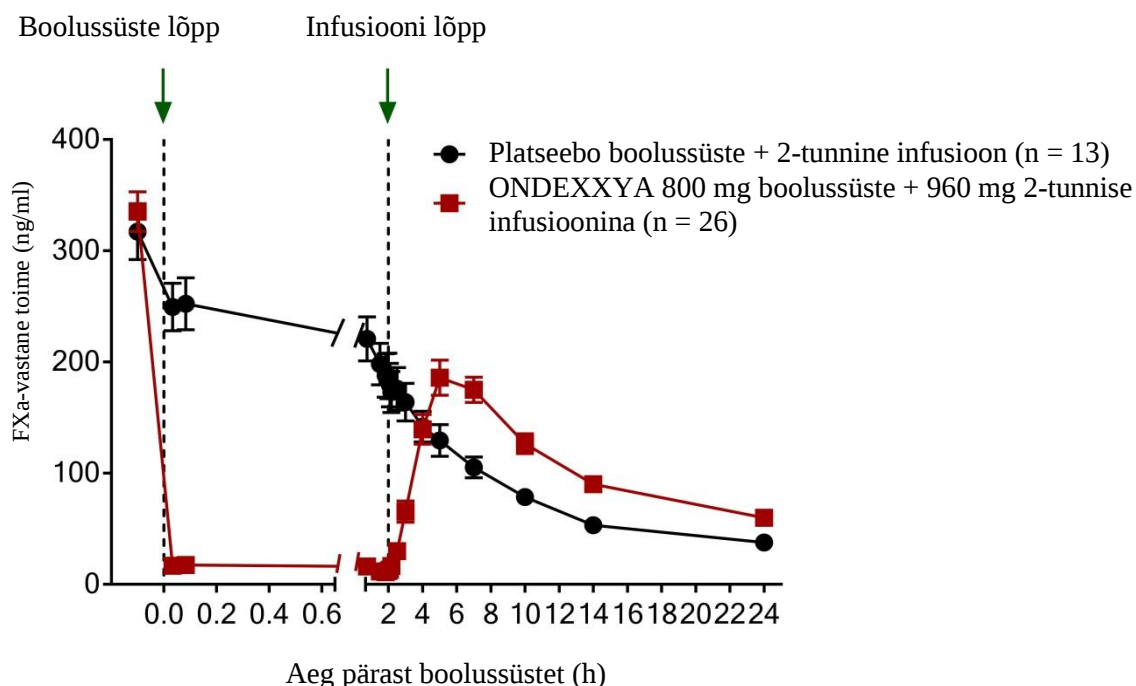
FXa-vastase toime ajaline kulg enne ja pärast alfaandeksaneedi manustamist on toodud joonisel 1. FXa-vastase toime vähenemine korreleerub trombiini moodustumise taastumisega. Uuringutest 14-503 ja 14-504 kogutud koondandmete alusel oli trombiini moodustumise normaliseerumisele viitav FXa-vastase toime piirmäär (määratletud kui keskmine endogeense trombiini potentsiaal $\pm$ standardhälve) hinnanguliselt 44,2 ng/ml ($\pm$ normaalse endogeense trombiini potentsiaali üks standardhälve).

Joonis 1. FXa-vastase toime muutus (ng/ml) tervetel uuritavatel, kes said antikoagulantravi apiksabaani (A) või rivaroksabaaniga (B)

(A)



(B)



Trombiini moodustumise taastumine

Lisaks suurendas ravi alfaandeksaneediga nii uuringus 14-503 kui ka uuringus 14-504 trombiini moodustumist apiksabaani või rivaroksabaaniga antikoagulantravi saavatel tervetel uuritavatel statistiliselt olulisel määral võrreldes uuritavatega, kellele manustati platseebot ($p < 0,0001$). Trombiini moodustumise taastumine normaalvahemiku piiresse (määratletud kui üks standardhälve ravieelsetest näitajatest) kahe minuti jooksul ja selle püsimine 20 tunni jooksul saavutati apiksabaaniga ravi saanud uuringus osalejatel ainuüksi alfaandeksaneedi väikese annuse boolussüstega ning alfaandeksaneedi väikese annuse boolussüste ja infusiooni kombinatsiooniga. Rivaroksabaaniga ravi

saanud uuringus osalejatel andis alfaandeksaneedi suure annuse (boolussüste pluss infusioon) manustamine tulemuseks trombiini moodustumise suurenemise üle kahe standardhälbe. Neis uuringutes ei hinnatud kliiniliselt suures annuses alfaandeksaneedi manustamist apiksabaaniga ravitud uuringus osalejatele ega hinnatud väikeses annuses alfaandeksaneedi manustamist rivaroksabaaniga ravitud uuringus osalejatele.

Vabade FXa inhibiitorite kontsentratsiooni muutus nadiiris võrreldes algnäitajatega

Apiksabaani ja rivaroksabaani keskmised seondumata kontsentratsioonid pärast alfaandeksaneedi boolussüstet olid vastavalt < 3,5 ng/ml ja 4 ng/ml ning need püsisid kogu püsiinfusiooni kestel.

FXa inhibiitorite antikoaguleeriva toime neutraliseerimine ägeda raske verejooksuga patsientidel (uuring 14-505)

Rahvusvahelises ühe ravirühmaga avatud IIb/IV faasi prospektiivses uuringus 14-505 (ANNEXA-4) manustati alfaandeksaneeti 477-le FXa inhibiitoreid saavale ägeda olulise veritsusega patsiendile, kellest 419 said ravi apiksabaani ja rivaroksabaaniga. Kaks esmast kaastulemusnäitajat olid: a) FXa-vastase toime protsentuaalne muutus ravieelsetest näitajatest nadiirini ajavahemikus viis minutit pärast boolussüste lõpetamist kuni infusiooni lõpuni; b) hea või ülihea hemostaasi efektiivsus (võrreldes halva ja puuduvaga) 12 tunni jooksul pärast infusiooni, lähtuvalt sõltumatu tulemusnäitajate hindamiskomisjoni hinnangust.

Ligikaudu pooled patsientidest olid meessoost ja keskmine iga oli 77,9 aastat. Enamik patsiente olid saanud eelnevalt kas apiksabaani (245/477; 51,4%) või rivaroksabaani (174/477; 36,5%) või edoksabaani (36/477; 7,5%) või enoksapariini (22/477; 4,6%) ja neil esines kas intrakraniaalne verejooks (329/477; 69%) või seedetrakti verejooks (109/477; 22,9%). 381 patsienti 477-st (79,9%) raviti alfaandeksaneeti väikese annusega, samas kui 96 patsienti 477-st (20,1%) said ravimit suures annuses, nagu lõigus 4.2 ette nähtud.

FXa-vastase toime muutus ravi algusest kuni madalaima tasemeni

Uuringusse kaasatud 477 patsiendist 347 kohta (73%) olid efektiivsuse hindamiseks väärtuslikud andmed, sest neile annustati kinnitatud olulise veritsuse korral alfaandeksaneeti ja nende ravieelne hüübimisfaktori Xa aktiivsus oli üle 75 ng/ml. Nende patsientide hulgas oli apiksabaani võtvatel patsientidel FXa-vastase toime mediaan ravieelselt 147 ng/ml ja rivaroksabaani võtvatel patsientidel 214 ng/ml. Hüübimisfaktori Xa vastase toime osas oli ravi algusest kuni nadiirini apiksabaani puhul hüübimisfaktori Xa vastase toime mediaanne (95% usaldusvahemik) vähenemine -93,3% (-94,2%; -92,5%) ja rivaroksabaani korral -94,1% (-95,1%; -93,0%).

Hemostaatiline efektiivsus

Hemostaatiline efektiivsus hinnati heaks või väga heaks 79%-l 169 patsiendist, kes kasutasid apiksabaani, ja 80%-l 127-st patsiendist, kes kasutasid rivaroksabaani.

Uuringu 14-505 analüüs näitas, et muutus FXa-vastases toimes (surrogaat) ei olnud hemostaatilise efektiivsuse saavutamise prediktiivne näitaja.

TFPI-vastane toime

Olulise veritsusega patsientidel registreeriti kohene ja püsiv (ligikaudu 3 päeva pärast infusiooni) hüübimist soodustav TFPI-vastane toime, mis on kooskõlas ka tervete vabatahtlikega tehtud vastavate uuringute tulemustega (14-503, 14-504, 16-508, 19-514).

Surmajuhtumid

Ohutuspopulatsioonis osalenutest (N = 419) 75 patsienti (18%) surid. Suremuse määr oli intrakraniaalse verejooksuga patsientidel 19,0% (55/289), seedetrakti verejooksuga patsientidel 14,7% (14/95) ja muud tüüpi verejooksuga patsientidel 17,1% (6/35). Kardiovaskulaarsed surma põhjused (n = 36) olid muu hulgas hemorraagiline insult (n = 6), isheemiline insult (n = 10), kardiaalne äkksurm (sh tunnistajateta juhud) (n = 6), südame mehaaniline häire / pumbafunktsiooni puudulikkus (n = 4), müokardiinfarkt (n = 2), verejooks, v.a hemorraagiline insult (n = 2), ja muud kardiovaskulaarsed põhjused (n = 6). Mittekardiovaskulaarsed surma põhjused (n = 39) olid muu hulgas infektsioon/sepsis

(n = 11), hingamispuudulikkus (n = 6), õnnetusjuhtum/trauma (n = 2), vähkkasvaja (n = 2) ja muud mittevaskulaarsed põhjused (n = 18). Keskmine aeg surmani oli 15 päeva pärast ravi. Kõik surmajuhtumid toimusid enne 44. päeva.

Trombemboolilised tüsistused

Uuringus 14-505 tekkis 45 patsiendil 419-st (11%) üks või mitu järgmist trombemboolilist tüsistust: tserebrovaskulaarne häire (19/45; 42%), süvaveeni tromboos (11/45; 24%), müokardiinfarkt, sealhulgas äge müokardiinfarkt ja müokardi isheemia (9/45; 20%), kopsuarteri trombemboolia (5/45; 11%) ja transitoorne isheemiline atakk (1/45; 2%). Mediaanaeg esimese trombemboolilise tüsistuse tekkeni oli 10 päeva. Kokku 38%-l patsientidest, kellel trombemboolia nähud tekkisid (17/45), tekkis trombemboolia näht esimesel kolmel päeval. Kokku 419 uuringus osalejast, keda raviti alfaandeksaneediga, said 266 profülaktilise meetmena 30 päeva jooksul pärast ravi vähemalt ühe antikoagulandi annuse kliinilise hinnangu alusel.

Hemostaatiline efektiivsus ja FXa-vastase aktiivsuse neutraliseerimine intrakraniaalse verejooksuga patsientidel (uuring 18-513)

Uuring 18-513 (ANNEXA-I) oli randomiseeritud avatud IV faasi uuring esmase efektiivsuse ja ohutuse tulemusnäitajate pimehindamisega, et kindlaks teha alfaandeksaneedi efektiivsus ja ohutus võrreldes tavaraviga ägeda intrakraniaalse verejooksuga patsientidel, kelle hematoomi maht on $\geq 0,5$ kuni ≤ 60 ml, 6 tunni jooksul sümptomite ilmnemisest kuni ravieelse pildidiagnostika uuringuni ja 15 tunni jooksul pärast suukaudse FXa inhibiitori manustamist.

Esmane tulemusnäitaja oli hinnata alfaandeksaneedi toimet võrreldes tavaraviga efektiivse hemostaasi määrale, mida hinnati 12 tundi pärast randomiseerimist ja määratleti kui järgmiste näitajate koondtulemust: hematoomi mahu $\leq 35\%$ suurenemine võrreldes ravieelsega JA ravieelse NIHSS skoori muutus vähem kui 7 punkti võrra NING päästeravi mittesaamine 3...12 tunni jooksul pärast randomiseerimist. Teisene tulemusnäitaja oli FXa-vastase aktiivsuse protsentuaalne muutus ravi algusest kuni madalaima tasemeni esimese 2 tunni jooksul pärast randomiseerimist.

Uuringus ANNEXA-I randomiseeriti sobivad patsiendid vahekorras 1 : 1 saama alfaandeksaneeti või tavaravi. Kokku kaasati uuringusse 530 patsienti, kellest 320 (60,4%) olid saanud apiksabaani ja 154 (29,1%) rivaroksabaani. Need patsiendid moodustasid laiendatud populatsiooni ohutus- ja sensitiivsusanalüüsiks. Efektiivsust hinnati vaheanalüüsi põhjal, mis hõlmas 452 patsienti (esmane efektiivsuspopulatsioon), kellest 275 (60,8%) olid saanud apiksabaani ja 129 (28,5%) rivaroksabaani. Laiendatud populatsioonis oli vanuse mediaan 80 aastat, 52,3% olid meessoost ja 93,3% patsientidest europiidsest rassist. Kõige sagedam FXa inhibiitorite kasutamise näidustus oli kodade virvendusarütmia (84,0%).

Kokku 76,8% ja 21,2% alfaandeksaneedi rühma patsientidest said vastavalt väikese- ja suureannuselist raviskeemi. Tavaravi rühmas said 87,6% patsientidest raviks PCC-d, 10,3% patsientidest hemostaatiliselt ravi ei saanud (lubatud oli trombotsüütide või erütrotsüütide massi ülekanne) ning 0,9% patsientidest said muud ravi.

Kõige sagedam verejooks oli intratserebraalne verejooks (91,7%), enamik verejookse olid spontaansed (86,9%) ja hematoomi mahu ravieelne mediaan (IQR) oli 9,9 (3,6; 24,5) ml. Sümptomite tekkest kuni ravini kulunud aja mediaan oli 4,1 tundi.

Hemostaatiline efektiivsus

Esmases efektiivsuspopulatsioonis oli alfaandeksaneet statistiliselt parem tavaravist efektiivse hemostaasi saavutamisel 12 tunni möödudes ägeda intrakraniaalse verejooksuga patsientidel, kes said otsese toimega suukaudset FXa inhibiitorit (67,0% vs. 53,1%, erinevus 13,4% [95% CI 4,6%; 22,2%], $p = 0,0032$).

FXa-vastase toime muutus ravi algusest kuni madalaima tasemeni

Esmases efektiivsuspopulatsioonis oli alfaandeksaneet statistiliselt parem tavaravist FXa-vastase aktiivsuse vähendamisel ravi algusest kuni madalaima tasemeni esimese 2 tunni jooksul pärast randomiseerimist ägeda intrakraniaalse verejooksuga patsientidel, kes said otsese toimega suukaudset

FXa inhibiitorit (vähenemise mediaan -94,4% vs. -27,5%, $p < 0,0001$). FXa-vastase aktiivsuse raviaegse madalaima taseme mediaan oli 5,1 ng/ml alfaandeksaneedi rühmas ja 80,9 ng/ml tavaravi rühmas. FXa-vastase toime ravi algusest kuni madalaima tasemeni vähenemise mediaan (95% CI) oli -94,1% (-95,1%; -93,3%) vs. -20,8% (-28,4%; -13,9%) eelnevalt apiksabaani saanud patsientidel ja -96,4% (-97,3%; -94,9%) vs. -46,8% (-60,6%; -35,5%) eelnevalt rivaroksabaani saanud patsientidel vastavalt alfaandeksaneedi ja tavaravi rühmas.

Trombootilised tüsistused

Uuringus ANNEXA-I teatati kinnitatud trombootilistest tüsistustest 30 päeva jooksul pärast randomiseerimist 26 patsiendil (10,9%) alfaandeksaneedi rühmas ja 13 patsiendil (5,6%) tavaravi rühmas.

Võttes arvesse haiguste anamneesi, leiti, et alfaandeksaneedi rühma patsientidel, kellel oli eelnevalt olnud insult või müokardiinfarkt või anamneesis südamepuudulikkus, oli arvuliselt suurem trombootiliste tüsistuste määr võrreldes patsientidega, kellel neid haigusi anamneesis ei olnud. 73-st eelnevalt insulti või müokardiinfarkti põdenud patsiendist 10-l (13,7%) tekkis trombootiline tüsistus, neid haigusi mittepõdenud patsientidel tekkis see 16 patsiendil 166-st (9,6%). 40-st südamepuudulikkuse anamneesiga patsiendist 8-l (20,0%) tekkis trombootiline tüsistus, südamepuudulikkuse anamneesita patsientidel tekkis see 18 patsiendil 199-st (9,0%) (vt lõik 4.4). Selliseid arvulisi suurenemisi ei täheldatud vastavates alarühmades tavaravi rühmas.

Alfaandeksaneedi rühma ja tavaravi rühma patsientidel esines vastavalt üks või enam järgmistkinnitatud trombootilist tüsistust: isheemiline insult (6,7% vs. 1,3%), müokardiinfarkt (4,6% vs. 1,3%), kopsuarteri trombemboolia (0,4% vs. 2,6%), süsteemne arteriaalne emboolia (1,3% vs. 0,4%) ja süvaveeni tromboos (0,4% vs. 0,9%). Trombootilise tüsistuse tekkimiseni kulunud aja mediaan oli 3 ja 14 päeva vastavalt alfaandeksaneedi ja tavaravi rühmas.

Alfaandeksaneedi rühmas tekkis 14 patsiendil trombootiline tüsistus esimese 3 päeva jooksul võrreldes 1 patsiendiga tavaravi rühmas. Kõik trombootilised tüsistused, mis tekkisid esimese 5 ravijärgse päeva jooksul, olid arteriaalsed tüsistused. Ükski tüsistusega patsient ei olnud saanud enne trombootilise tüsistuse tekkimist ühtegi antikoagulandi annust. Surmaga lõppenud kinnitatud trombootilistest tüsistustest teatati 6 patsiendil (2,5%) alfaandeksaneedi rühmas ja 2 patsiendil (0,9%) tavaravi rühmas.

Kokku 182 patsienti (76,2%) alfaandeksaneedi rühmas ja 168 patsienti (72,4%) tavaravi rühmas alustasid uuesti ravi mis tahes antikoagulandiga 30 päeva jooksul pärast randomiseerimist kliinilise hinnangu põhjal.

Suremus

Kokku 67 patsienti (28,0%) alfaandeksaneedi rühmas ja 61 patsienti (26,3%) tavaravi rühmas suri enne 30 päeva möödumist randomiseerimisest. Haiglaravi ajal suri kokku 54 patsienti (22,6%) alfaandeksaneedi rühmas ja 51 patsienti (22,0%) tavaravi rühmas. Verejooksuga seotud surmajuhtudest 72 tunni jooksul pärast randomiseerimist teatati 12 patsiendi (5,0%) puhul alfaandeksaneedi rühmas ja 16 patsiendi (6,9%) puhul tavaravi rühmas.

Funktsionaalsed tulemused

NIHSS skoori muutus algväärtusest kuni 72 tunni möödumiseni randomiseerimisest oli arvuliselt parem alfaandeksaneedi rühmas tavaravi rühmaga võrreldes; erinevus -1,2 (95% CI -2,3%; -0,2%) keskmise kohta 72 tunni jooksul. Toime neuroloogilise seisundi halvenemisele (NIHSS skoori suurenemine ≥ 4 või GCS skoori vähenemine ≥ 2 24 tundi pärast randomiseerimist), mRS skoorile ja GCS skooridele oli sarnane mõlema ravirühma vahel. Funktsionaalse sõltumatuse (mRS 0...3) šansside suhe 30. päeval alfaandeksaneedi ja tavaravi võrdluses oli 1,23 (95% CI 0,78; 1,92); GCS skoori erinevus 0,1 (95% CI -0,4; 0,6) keskmise kohta 72 tunni jooksul.

Laboratoorsed tromboosimarkerid

Pärast alfaandeksaneedi manustamist täheldati koagulatsioonimarkerite (F1+2, TAT ja D-dimeerid) hulga annussõltuvat suurenemist 223 tervel vabatahtlikul, kellele manustati hüübimisfaktori Xa inhibiitoreid ja keda raviti alfaandeksaneediga; neil tervetel vabatahtlikel trombemboolia nähte ei

esinenud. Uuringutesse 14-505 ja 18-513 kaasatud patsientidel F1+2, TAT-d ja D-dimeere ei hinnatud ja nende asjakohasus verejooksuga patsientidel ei ole teada.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada alfaandeksaneedi läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta FXa inhibiitoritega seotud verejooksude ravi ja ennetamise korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Tingimuslik heakskiit

Ravimipreparaat on saanud müügiloa tingimusliku heakskiidu alusel. See tähendab, et selle ravimipreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimipreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Uuringutes, kus alfaandeksaneedi hinnati tervetel uuringus osalejatel otseste FXa inhibiitorite juuresolekul, täheldati annusega proportsionaalset farmakokineetikat kogu kavandatud raviannuse vahemikus, mida hinnati nii C_{max} kui ka kõveraalluse pindala (*area under the curve*, AUC) suhtes. Verejooksupatsientidel ei ole alfaandeksaneedi farmakokineetikat uuritud teostatavusega seotud põhjustel.

Tabel 5. Alfaandeksaneedi 400 ja 800 mg boolussüsti farmakokineetilised parameetrid

Farmakokineetika parameeter	400 mg boolusannus	800 mg boolusannus
AUC _{0-∞} (h*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]
Kliirens (l/h)	6,52 [4,21; 9,13]	6,29 [3,83; 13,9]
T _{1/2} (h)	3,78 [2,59; 6,39]	4,24 [2,47; 6,52]
V _{ss} (l)	9,47 [6,08; 15,3]	8,94 [5,36; 23,1]

Allikas: uuring 19-514

Esitatud andmed on geomeetrilised keskmised [min, max]

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Eakad

Uuringus, kus alfaandeksaneedi farmakokineetikat võrreldi apiksabaani saanud eakatel (65...69-aastased) ja noorematel (26...42-aastased) tervetel uuritavatel, ei erinenud alfaandeksaneedi farmakokineetika eakatel statistiliselt olulisel määral noorematel uuritavatel täheldatust.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole alfaandeksaneedi farmakokineetikat uuritud. Olemasolevate farmakokineetika andmete põhjal on alfaandeksaneedi neerudekaudne kliirens vähene või puudub, mistõttu ei ole neerukahjustusega patsientidel annuse kohandamine vajalik.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole alfaandeksaneedi farmakokineetikat uuritud. Valgupõhised ravimid ei eritu teadaolevalt sapi ja/ega väljaheitega. Seetõttu ei peeta maksakahjustusega patsientidel annuse kohandamist vajalikuks.

Sugu

Populatsiooni farmakokineetika andmeid ei avalda sugu kliiniliselt olulist toimet alfaandeksaneedi farmakokineetikale.

Lapsed

Lastel ei ole alfaandeksaneedi farmakokineetikat uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottide ja ahvidega läbi viidud kuni kahe nädalase farmakoloogilise ohutuse ja korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Alfaandeksaneedi mutageensuse ja kartsinogeensuse hindamiseks ei ole uuringuid tehtud. Valkude toimemehhanismi ja omaduste põhjal ei ole kartsinogeenseid ega genotoksilisi toimeid oodata.

Alfaandeksaneediga ei ole reproduktiooni ega arengut uurivaid loomkatseid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Trometamool
Tris-vesinikkloriid
Arginiinvesinikkloriid
Sahharoos
Mannitool
Polüsorbaat 80

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Viaal (avamata)

5 aastat temperatuuril 2 °C...8 °C.

Manustamiskõlblikuks muudetud ravimpreparaat

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus originaalviaalis on tõestatud 16 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C. Vajadusel võib manustamiskõlblikuks muudetud ravimit pärast i.v. lahuse kotti üleviimist hoida toatemperatuuril veel kuni kaheksa tundi. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe pärast manustamiskõlblikuks muutmist ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle kasutuseelse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pulber punnkorgiga (butüülkummist) suletud 20 ml viaalis (I tüüpi klaasist).

Pakendis on neli või viis viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Manustamiskõlblikuks muutmine

Enne manustamiskõlblikuks muutmist peavad käepärast olema järgmised vahendid.

- Vajalik arv viaale (vt lõik 4.2).
- Sama arv 20 ml (või suuremaid) süstlaid lahustiga, millele on kinnitatud 20 G (või väiksema läbimõõduga, nt 21 G) nõel.
- Alkoholiga immutatud tampoonid.
- Suur (vähemalt 50 ml) steriilne süstal. Kui manustamiseks kasutatakse perfuusorit, tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahuse lõppmaht mitme süstla vahel ära jagada.
- Polüolefiinist või polüvinüülkloriidist intravenoosse lahuse kotid (vähemalt 150 ml), kuhu lisatakse manustamiskõlblikuks muudetud lahuse lõppmaht (kui lahus manustatakse intravenooset kotti kasutades).
- Süstevesi.
- 0,2- või 0,22-mikroniliste avadega infusioonisüsteemisine polüetersulfoonist või samaväärsest materjalist väikese valgusiduvusega filter.

Alfaandeksaneeti ei ole vaja enne manustamiskõlblikuks muutmist ega manustamist toatemperatuurini soojendada. Manustamiskõlblikuks muutmisel tuleb kasutada aseptilist meetodit.

Iga viaali sisu manustamiskõlblikuks muutmisel tuleb järgida alltoodud juhiseid.

1. Eemaldage igalt viaalilt selle kate.
2. Puhastage iga viaali kummist punnkorki alkoholiga immutatud tampooniga.
3. Kasutades vähemalt 20 ml süstalt ja 20 G (või väiksema läbimõõduga, nt 21 G) nõela, tõmmake süstlasse 20 ml süstevett.
4. Sisestage süstlanõel läbi kummist punnkorgi keskosa.
5. Vajutage kolbi aeglaselt allapoole ja süstige 20 ml süstevett viaali; vahu tekke minimeerimiseks suunake veejuga vastu viaali seina.
6. Keerutage iga viaali õrnalt kuni pulbri täieliku lahustumiseni. ÄRGE LOKSUTAGE viaale, kuna see võib põhjustada vahu teket. Iga viaali sisu lahustamiseks kulub ligikaudu kolm kuni viis minutit.
7. Manustamiskõlblikuks muudetud lahust tuleb enne manustamist kontrollida tahkete osakeste ja/või värvimuutuse osas. Kui täheldate nähtavaid osakesi või värvimuutust, ärge lahust kasutage.
8. Vajaliku annuse efektiivseima manustamiskõlblikuks muutmise ja vigade minimeerimise tagamiseks süstige igasse vajaminevasse viaali kõigepealt 20 ml süstevett ning alles seejärel jätkake järgmise etapiga.
9. Toatemperatuuril hoitud lahus tuleb ära kasutada kaheksa tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Perfuusoriga manustamine

1. Kui nõutava arvu viaalide sisu on manustamiskõlblikuks muudetud, tõmmatakse manustamiskõlblikuks muudetud lahus igast viaalist suurde (vähemalt 50 ml) süstlasse, millel on 20 G (või väiksema läbimõõduga, nt 21 G) nõel.
2. Boolussüstid ja infusioon valmistatakse ette eraldi suure mahuga süstaldes.
3. Lisamahu tõttu tuleb suured boolus- ja infusiooniannused jaotada mitme süstla vahel (mõlemale, nii boolussüstele kui ka infusioonile tuleb võtta kaks süstalt).
4. Ennetamaks soovimatut õhu ülekannet tuleb süstlanõela hoida suunaga ülespoole ning vältida süstla käestpanekut erinevatest viaalidest ravimi väljatõmbamise vahel.

5. Manustamiseks ettevalmistamiseks kinnitage lisavarustus (st pikendusvoolikud, 0,2 või 0,22 mikroniliste avadega infusioonisüsteemisene polüetersulfoonist või samaväärsest materjalist väikese valgusiduvusega filter, perfusor).
6. Manustage manustamiskõlblikuks muudetud lahus sobival kiirusel.
7. Kõik kasutatud süstlad, nõelad ja viaalid, kaasaarvatud manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kasutamata jäägid, tuleb ära visata.

Intravenoosete kottide abil manustamine

1. Kui nõutava arvu viaalide sisu on manustamiskõlblikuks muudetud, tõmmake manustamiskõlblikuks muudetud lahus igast viaalist suurde (vähemalt 50 ml) süstlasse, millel on 20 G (või väiksema läbimõõduga, nt 21 G) nõel.
2. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus kandke süstlast sobivasse intravenoosse lahuse kotti.
3. Kogu boolussüsteks ja infundeerimiseks nõutava koguse viimiseks polüolefiinist või polüvinüülkloriidist intravenoosse lahuse kottidesse korrake vajadusel 1. ja 2. etappi.
4. Õige manustamiskiiruse tagamiseks on boolussüste lahuse ja infusioonilahuse soovitatav panna kahte eraldi kotti. Ehkki boolussüste lahuse ja infusioonilahuse manustamiseks on lubatud kasutada ka ühte polüolefiinist või polüvinüülkloriidist intravenoosse lahuse kotti, peab boolussüstelt infusioonile üleminekul tagama õige infusiooni kiiruse kasutamise.
5. Manustamiseks ettevalmistamiseks kinnitage lisavarustus (st pikendusvoolikud, 0,2- või 0,22-mikroniliste avadega infusioonisüsteemisene polüetersulfoonist või samaväärsest materjalist väikese valgusiduvusega filter, infusioonipump).
6. Manustage manustamiskõlblikuks muudetud lahus sobival kiirusel.

Hävitamine

Kõik kasutatud süstlad, nõelad ja viaalid, kaasaarvatud manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kasutamata jäägid, tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. aprill 2019
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04. aprill 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud määruse (EÜ) nr 507/2006 artiklis 9, mille kohaselt peab müügiloa hoidja esitama ohutusaruanded iga 6 kuu järel.

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Tähtaeg
<i>SOB 1:</i> Et täiendavalt iseloomustada Ondexxya ohutust, annustamise piisavust ja farmakodünaamilist koostoimet Ondexxya ja enoksapariini vahel pärast infusiooni, peab müügiloa hoidja esitama eelnevalt rivaroksabaani või apiksabaaniga ravitud tervete vabatahtlikega läbi viidud I faasi randomiseeritud ühepoolsest pimendatud platseebokontrolliga uuringu tulemused.	Kliinilise uuringu lõplik aruanne esitada 2026. a detsembriks
<i>SOB 2:</i> Võttes arvesse I faasi ühepoolsest pimendatud platseebokontrolliga uuringu tulemusi, peab müügiloa hoidja kokkulepitud protokollil alusel läbi viima randomiseeritud kontrollrühmaga kliinilise uuringu, et hinnata Ondexxya hemostaatilist toimet ja trombembooliliste sündmuste riski patsientidel, keda ravitakse otsese faktor Xa (FXa) inhibiitoriga (apiksabaan või rivaroksabaan) ja kellel on vaja antikoagulatsiooni neutraliseerimine eluohtliku või kontrollimatu verejooksu tõttu.	Uuringu protokoll esitada 3 kuu jooksul peale SOB 1 täitmist Kliinilise uuringu lõplik aruanne esitada 2031. a detsembriks

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ondexxya 200 mg infusioonilahuse pulber
alfaandeksaneet

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks viaal sisaldab 200 mg alfaandeksaneeti.

3. ABIAINED

Abiained: trometamool, tris-vesinikkloriid, arginiinvesinikkloriid, sahharoos, mannitool,
polüsorbaat 80

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse pulber
4 viaali, igas 200 mg
5 viaali, igas 200 mg

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Ondexxya 200 mg infusioonilahuse pulber
alfaandeksaneet
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

200 mg

6. MUU

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
AstraZeneca AB

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile ja kasutajale

Ondexxya 200 mg infusioonilahuse pulber alfaandeksaneet

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet. Palun pange tähele, et seda ravimit kasutatakse eeskätt erakorralises meditsiiniabis ja teie arst on otsustanud, et te vajate seda.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ondexxya ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ondexxya saamist
3. Kuidas Ondexxyat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ondexxyat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ondexxya ja milleks seda kasutatakse

Ondexxyas sisalduv toimeaine on alfaandeksaneet. See neutraliseerib teatavate hüübimisvastaste ainete (Xa faktori inhibiitorid apiksabaan või rivaroksabaan) toime. Xa faktori inhibiitoreid manustatakse verehüüvete (trombide) tekke vältimiseks teie veresoontes. Teie arst võib määrata Ondexxyat hüübimisvastase aine toime kiireks neutraliseerimiseks, kui teil on tekkinud eluohtlik või ravile allumatu veritsus.

2. Mida on vaja teada enne Ondexxya saamist

Ondexxyat ei tohi kasutada

- kui olete alfaandeksaneedi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui olete hamstri valkude suhtes allergiline.
- kui saate hepariini.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Xa faktori toime neutraliseerimine Ondexxya abil võib suurendada verehüüvete (trombide) tekkeriski. Pärast ravi Ondexxyaga otsustab teie arst, millal hüübimisvastast ravi taasalustada.

Alfaandeksaneedi sõltumatu koagulatsiooni soodustav toime võib põhjustada täiendavalt tromboosi tekkimise riski.

Kui teil tekivad Ondexxya infusiooni (tilgutiga) ajal kõrvaltoimed, võib arst ravi aeglustada või katkestada. Arst võib teile kõrvaltoimete leevendamiseks määrata antihistamiini (vt lõik 4).

Kui teil plaanitakse teha operatsiooni, mille käigus on vajalik vere hüübimise pärssimine (antikoaguleerimine) hepariiniga, tuleb Ondexxya kasutamist vältida.

Lapsed ja noorukid

Ondexxya kasutamise kohta lastel ja noorukitel andmed puuduvad.

Muud ravimid ja Ondexxya

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

See ravim on ette nähtud ainult Xa faktori inhibiitorite toime neutraliseerimiseks. Ei ole tõenäoline, et Ondexxya mõjutab muude ravimite toimet või et muud ravimid mõjutavad Ondexxya toimet.

Kui vajalik võib olla vere hüübimise pärssimine (antikoaguleerimine) hepariiniga, tuleb vältida ravi Ondexxyaga. Ondexxya võib põhjustada hepariini toime kadumist.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga.

Ondexxyat ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal või kui olete fertiilses eas ja ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Selle ravimi võtmise ajal ei tohi rinnaga toita. Ei ole teada, kas alfaandeksaneet eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Ondexxya sisaldab polüsorbaat 80

Ravim sisaldab 2 mg polüsorbaat 80 ühes viaalis, mis vastab 0,1 mg/ml-le. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Ondexxyat kasutada

See ravim on ette nähtud ainult haiglas kasutamiseks.

Arst või meditsiiniõde manustab teile seda ravimit veenisisesesse süste või infusioonina.

Arst või meditsiiniõde arvutab välja teile vajaliku ravimiannuse. Annus põhineb nii konkreettsel hüübimisvastasel ravimil, mida te kasutate, kui ka annusel ja hüübimisvastase ravimi viimase annuse võtmisest möödunud ajal.

Pärast ravi Ondexxyaga otsustab teie arst, millal hüübimisvastast ravi taasalustada.

Arstile või meditsiiniõdele mõeldud üksikasjalik Ondexxya manustamisjuhend on toodud infolehe lõpus (vt „Kasutusjuhend“).

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Veritsustega isikutel esinenud kõrvaltoimete loend

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- insult
- südameinfarkt
- verehüüve sääres, käsivarres, kopsus või ajus
- palavik

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- miniinsult
- südame seiskumine
- infusiooniga seotud reaktsioonide nähud/sümptomid nagu külmavärinad, kõrge vererõhk, õhupuudus, segasus või erutus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ondexxyat säilitada

Seda ravimit hoitakse haiglas ja juhised on mõeldud ainult haiglapersonalile.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaalil ja karbil pärast märget „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Manustamiskõlblikuks muudetud Ondexxya tuleb kohe ära kasutada.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ondexxya sisaldab

- Toimeaine on alfaandeksaneet.
- Teised koostisosad on trometamool, tris-vesinikkloriid, arginiinvesinikkloriid, sahharoos, mannitool ja polüsorbaat 80.

Kuidas Ondexxya välja näeb ja pakendi sisu

Ondexxya tarnitakse klaasviaalis valge või valkja infusioonilahuse pulbrina, mis muudetakse enne kasutamist manustamiskõlblikuks (lahustatakse). Manustamiskõlblikuks muudetud lahus on selge, värvitu või kergelt kollakas lahus.

Ühes pakendis on neli või viis viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootja

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

Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Alfaandeksaneedil ei ole tõestatud efektiivsust ega kasutamisinäidustust mis tahes muu FXa inhibiitori kui rivaroksabaani või apiksabaaniga seotud veritsuse korral. Ravim ei neutraliseeri muude kui FXa inhibiitorite toimet.

Annus ja manustamine

Alfaandeksaneet manustatakse intravenoosse (i.v.) boolussüstena, mille optimaalne manustamiskiirus on 30 mg/min 15 minuti jooksul (väike annus) või 30 minuti jooksul (suur annus), millele järgneb kohe 120-minutiline püsiinfusioon annuses 4 mg/min (väike annus) või 8 mg/min (suur annus) (vt tabel 1).

Tabel 1. Manustamisskeemid

	Esialgne intravenoosne boolussüste	Intravenoosne püsiinfusioon	Nõutav 200 mg viaalide koguarv
Väike annus	400 mg optimaalse manustamiskiirusega 30 mg/min	4 mg/min 120 minuti jooksul (480 mg)	5
Suur annus	800 mg optimaalse manustamiskiirusega 30 mg/min	8 mg/min 120 minuti jooksul (960 mg)	9

Soovitavate annuste määratlemisel lähtuti alfaandeksaneedi toimest otsest FXa inhibiitorit saanud tervetele vabatahtlikele ning FXa vastase toime neutraliseerimise ulatusest. Sellist annustamist kasutati ägeda raske verejooksuga patsientidel tehtud uuringutes.

Apiksabaani toime neutraliseerimine

Alfaandeksaneedi soovitatav manustamisskeem põhineb nii antikoagulatsiooni neutraliseerimise hetkel võetaval apiksabaani annusel kui ka apiksabaani viimase annuse võtmisest möödunud ajal (vt tabel 2). Kui antikoagulandi viimase annuse tugevus või intervall viimase annuse ja verejooksuepisoodi vahel on teadmata, ei ole soovitus annustamise kohta võimalik anda. Ravi alustamise kliiniline otsus peab põhinema ravieelselt mõõdetud hüübimisfaktori Xa vastase aktiivsuse tasemel (kui selle taseme kohta on saadaval piisavalt asjakohased andmed).

Tabel 2. Kokkuvõte apiksabaani toime neutraliseerimiseks vajalikest annustest

FXa inhibiitor	FXa inhibiitori viimane annus	FXa inhibiitori viimase annuse ja alfaandeksaneediga ravi alustamise vaheline ajaperiood	
		< 8 tundi	≥ 8 tundi
Apiksabaan	≤ 5 mg	Väike annus	Väike annus
	> 5 mg	Suur annus	

Rivaroksabaani toime neutraliseerimine

Alfaandeksaneedi soovitatav manustamisskeem põhineb nii antikoagulatsiooni neutraliseerimise hetkel võetaval rivaroksabaani annusel kui ka rivaroksabaani viimase annuse võtmisest möödunud ajal (vt tabel 3). Kui antikoagulandi viimase annuse tugevus või intervall viimase annuse ja verejooksuepisoodi vahel on teadmata, ei ole soovitus annustamise kohta võimalik anda. Ravi alustamise kliiniline otsus peab põhinema ravieelselt mõõdetud hüübimisfaktori Xa vastase aktiivsuse tasemel (kui selle taseme kohta on saadaval piisavalt asjakohased andmed).

Tabel 3. Kokkuvõte rivaroksabaani toime neutraliseerimiseks vajalikest annustest

FXa inhibiitor	FXa inhibiitori viimane annus	FXa inhibiitori viimase annuse ja alfaandeksaneediga ravi alustamise vaheline ajaperiood	
		< 8 tundi	≥ 8 tundi
Rivaroksabaan	≤ 10 mg	Väike annus	Väike annus
	> 10 mg	Suur annus	

FXa inhibiitoritega ravitavatel patsientidel on põhihaigused, mis soodustavad trombembooliate teket. FXa inhibiitorite ravitoime neutraliseerimise tagajärjel tekib patsientidel risk põhihaigusest tingitud trombide tekkeks. Riski vähendamiseks tuleb kaaluda antikoagulantravi taasalustamist niipea kui see on meditsiiniliselt asjakohane.

Käsitsemisjuhend

Alfaandeksaneet muudetakse manustamiskõlblikuks ning 10 mg/ml lahus kantakse seejärel täiendavalt lahjendamata üle perfuusori kasutamisel suure steriilsesse süstlasse või sobivatesse tühjadesse polüolefiinist või polüvinüülkloriidist i.v. lahuse kottidesse. Intravenoosel infusioonil tuleb kasutada 0,2- või 0,22-mikroniliste avadega infusioonisüsteemisest, polüetersulfoonist või samaväärsest materjalist väikese valgusiduvusega filtrit.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud vähemalt kaheksa tunni jooksul temperatuuril 25 °C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe pärast viaali avamist ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle kasutuseelse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Manustamiskõlblikuks muutmine

Enne manustamiskõlblikuks muutmist peavad käepärast olema järgmised vahendid.

- Vajalik arv viaale, nagu näidatud tabelis 1.
- Sama arv 20 ml (või suuremaid) süstlaid lahustiga, millele on kinnitatud 20 G (või väiksema läbimõõduga, nt 21 G) nõel.
- Alkoholiga immutatud tampoonid.
- Suur (vähemalt 50 ml) steriilne süstal. Kui manustamiseks kasutatakse perfuusorit, tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahuse lõppmaht mitme süstla vahel ära jagada.

- Polüolefiinist või polüvinüülkloriidist i.v. lahuse kotid (vähemalt 150 ml), kuhu lisatakse manustamiskõlblikuks muudetud lahuse lõppmaht (kui manustamiseks kasutatakse i.v. lahuse kotte).
- Süstevesi.
- 0,2- või 0,22-mikroniliste avadega infusioonisüsteemisene polüeetersulfoonist või samaväärsest materjalist väikese valgusiduvusega filter.

Alfaandeksaneeti ei ole vaja enne manustamiskõlblikuks muutmist ega manustamist toatemperatuurini soojendada. Manustamiskõlblikuks muutmisel tuleb kasutada aseptilist meetodit.

Iga viaali sisu manustamiskõlblikuks muutmisel tuleb järgida alltoodud juhiseid.

1. Eemaldage igalt viaalilt selle kate.
2. Puhastage iga viaali kummist punnkorki alkoholiga immutatud tampooniga.
3. Kasutades vähemalt 20 ml suurt süstalt ja 20 G (või väiksema läbimõõduga, nt 21 G) nõela, tõmmake süstlasse 20 ml süstevett.
4. Sisestage süstlanõel läbi kummist punnkorgi keskosa.
5. Vajutage kolbi aeglaselt allapoole ja süstige 20 ml süstevett viaali; vahu tekke minimeerimiseks suunake veejuga vastu viaali seina.
6. Keerutage iga viaali õrnalt kuni pulbri täieliku lahustumiseni. ÄRGE LOKSUTAGE viaale, kuna see võib põhjustada vahu teket. Iga viaali sisu lahustamiseks kulub ligikaudu kolm kuni viis minutit.
7. Manustamiskõlblikuks muudetud lahust tuleb enne manustamist kontrollida tahkete osakeste ja/või värvimuutuse osas. Kui täheldate nähtavaid osakesi või värvimuutust, ärge lahust kasutage.
8. Vajaliku annuse efektiivseima manustamiskõlblikuks muutmise ja vigade minimeerimise tagamiseks süstige igasse vajaminevasse viaali kõigepealt 20 ml süstevett ning alles seejärel jätkake järgmise etapiga.
9. Toatemperatuuril hoitud alfaandeksanet tuleb ära kasutada kaheksa tunni jooksul pärast manustamiskõlblikuks muutmist.

Perfuusoriga manustamine

1. Kui nõutava arvu viaalide sisu on manustamiskõlblikuks muudetud, tõmmatakse manustamiskõlblikuks muudetud lahus igast viaalist suurde (vähemalt 60 ml) süstlasse, millel on 20 G (või väiksema läbimõõduga, nt 21 G) nõel.
2. Boolussüstid ja infusioon tuleb ette valmistada eraldi suure mahuga süstaldes.
3. Lisamahu tõttu tuleb suured boolus- ja infusiooniannused jaotada mitme süstla vahel (mõlemale, nii boolussüstele kui ka infusioonile tuleb võtta kaks süstalt).
4. Ennetamaks soovimatut õhu ülekannet tuleb süstlanõela hoida suunaga ülespoole ning vältida süstla käestpanekut erinevatest viaalidest ravimi väljatõmbamise vahel.
5. Manustamiseks ettevalmistamiseks kinnitage lisavarustus (st pikendusvoolikud, õhufiltrid, perfuusor).
6. Manustage manustamiskõlblikuks muudetud lahus sobival kiirusel.
7. Kõik kasutatud süstlad, nõelad ja viaalid, kaasaarvatud manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kasutamata jäägid, tuleb ära visata.

Intravenoossete kottide abil manustamine

1. Kui nõutava arvu viaalide sisu on manustamiskõlblikuks muudetud, tõmmake manustamiskõlblikuks muudetud lahus igast viaalist suurde (vähemalt 50 ml) süstlasse, millel on 20 G (või väiksema läbimõõduga, nt 21 G) nõel.
2. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus kandke süstlast sobivasse i.v. lahuse kotti.
3. Kogu boolussüsteks ja infundeerimiseks nõutava koguse viimiseks polüolefiinist või polüvinüülkloriidist i.v. lahuse kottidesse korrake vajadusel 1. ja 2. etappi.
4. Õige manustamiskiiruse tagamiseks on boolussüste lahus ja infusioonilahus soovitatav panna kahte eraldi kotti. Ehkki boolussüste lahuse ja infusioonilahuse manustamiseks on lubatud kasutada ka ühte polüolefiinist või polüvinüülkloriidist intravenoosse lahuse kotti, peab boolussüstelt infusioonile üleminekul tagama õige infusiooni kiiruse kasutamise.

5. Manustamiseks ettevalmistamiseks kinnitage lisavarustus (st pikendusvoolikud, 0,2- või 0,22-mikroniliste avadega infusioonisüsteemisene polüetersulfoonist või samaväärsest materjalist väikese valgusiduvusega filter, infusioonipump).
6. Manustage manustamiskõlblikuks muudetud lahus sobival kiirusel.

Hävitamine

Kõik kasutatud süstlad, nõelad ja viaalid, kaasaarvatud manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kasutamata jäägid, tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.