

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamą reakciją, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ondexxya 200 mg milteliai infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 200 mg andeksaneto alfa*.

Paruošus kiekviename ml tirpalo yra 10 mg andeksaneto alfa.

*Andeksanetas alfa gaminamas rekombinantine DNR technologija kininių žiurkėnukų kiaušidžių (KŽK) ląstelėse.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename Ondexxya flakone yra 2 mg polisorbato 80.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuziniam tirpalui

Balti arba balkšvi liofilizuoti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ondexxya skiriama suaugusiems pacientams, gydomiems tiesioginiu Xa (FXa) faktoriaus inhibitoriumi (apiksabanu ar rivaroksabanu), kai reikia neutralizuoti antikoaguliaciją dėl gyvybei pavojingo ar nekontroliuojamo kraujavimo.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Skirta vartoti tik ligoninėse.

Dozavimas

Andeksanetas alfa skiriamas į veną smūgine infuzija (*bolus*) tiksliniu maždaug 30 mg/min. greičiu 15 minučių (maža dozė) arba 30 minučių (didelė dozė), po to skiriant 4 mg/min. (maža dozė) arba 8 mg/min. (didelė dozė) nepertraukiamą infuziją 120 minučių (žr. 1 lentelę). Andeksaneto alfa dozavimas pagrįstas FK / FD modeliavimo ir imitavimo duomenimis (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

1 lentelė. Dozavimo režimai

	Pradinė smūginė infuzija (<i>bolus</i>) į veną	Nepertraukiama infuzija į veną	Reikalingas bendras 200 mg flakonų skaičius
Maža dozė	400 mg tiksliniu 30 mg/min. greičiu	4 mg/min. 120 minučių (480 mg)	5
Didelė dozė	800 mg tiksliniu 30 mg/min. greičiu	8 mg/min. 120 minučių (960 mg)	9

Apiksabano neutralizavimas

Rekomenduojamas Ondexxya dozavimo režimas pagrįstas apiksabano doze, kurią pacientas vartoja antikoaguliacijos neutralizavimo metu, taip pat laiku nuo paskutinės paciento vartotos apiksabano dozės (žr. 2 lentelę). Kai nežinomi paskutinės antikoagulianto dozės stiprumas ir laikas, praėjęs po paskutinės dozės suvartojimo iki kraujavimo epizodo, dozavimo rekomendacijų nėra. Klinikinis sprendimas pradėti gydymą turi būti pagrįstas pradinio anti-FXa lygio matavimu (jeigu yra priimtino laiko intervalo lygis).

2 lentelė. Dozavimo apiksabanui neutralizuoti santrauka

FXa inhibitorius	Paskutinė dozė	Paskutinės dozės vartojimo laikas prieš pradedant vartoti Ondexxya	
		< 8 valandų	≥ 8 valandos
Apiksabanas	≤ 5 mg	Maža dozė	Maža dozė
	> 5 mg	Didelė dozė	

Rivaroksabano neutralizavimas

Rekomenduojama Ondexxya dozė yra pagrįsta rivaroksabano doze, kurią pacientas vartoja antikoaguliacijos neutralizavimo metu, taip pat laiku nuo paskutinės paciento vartotos rivaroksabano dozės (žr. 3 lentelę). Kai nežinomi paskutinės antikoagulianto dozės stiprumas ar laikas, praėjęs po paskutinės dozės suvartojimo iki kraujavimo epizodo, dozavimo rekomendacijų nėra. Klinikinis sprendimas pradėti gydymą turi būti pagrįstas pradinio anti-FXa lygio matavimu (jeigu yra priimtino laiko intervalo lygis).

3 lentelė. Dozavimo rivaroksobanui neutralizuoti santrauka

FXa inhibitorius	Paskutinė dozė	Paskutinės dozės vartojimo laikas prieš pradedant vartoti Ondexxya	
		< 8 valandų	≥ 8 valandos
Rivaroksabanas	≤ 10 mg	Maža dozė	Maža dozė
	> 10 mg	Didelė dozė	

Antitrombozinio gydymo atnaujinimas

Pavartojus Ondexxya ir nutraukus didelį kraujavimą, reikia apsvarstyti galimybę taikyti pakartotinį antikoaguliacinį gydymą, siekiant išvengti trombozinių reiškinių dėl esamos paciento sveikatos būklės. Antitrombozinį gydymą galima vėl pradėti iš karto, kai bus medicininių indikacijų, jei pacientas yra kliniškai stabilus ir yra pasiekta pakankama hemostazė. Laikas, kuriam parėjus galima tikėtis normalaus laipsnio antikoaguliacijos skiriant antitrombozinį gydymą, vis dar nenustatytas. Medicininis

vertinimas turi pasverti antikoaguliacijos naudos ir pakartotinio kraujavimo rizikos santykį (žr. 4.4 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyvi (65 metų ir vyresni) pacientai. Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija. Inkstų funkcijos sutrikimo įtaka andeksaneto alfa ekspozicijos lygiui nevertinta. Remiantis esamais klirensu duomenimis, dozės keisti nerekomenduojama.

Sutrikusi kepenų funkcija. Remiantis esamais andeksaneto alfa klirensu duomenimis, dozės keisti nerekomenduojama. Saugumo ir veiksmingumo, gydant pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, tyrimų neatlikta (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija. Andeksaneto alfa saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Leisti į veną

Paruošus tinkamą Ondexxya flakonų skaičių, paruoštą tirpalą (10 mg/ml) reikia perkelti į sterilius didelio tūrio švirkštus, jeigu leidimui naudojamas švirkštinis siurblys, arba į tinkamus tuščius intraveninius maišelius, kuriuos sudaro poliolefino (PO) arba polivinilchlorido (PVC) medžiaga, daugiau nebeskiedžiant (žr. 6.6 skyrių). Prieš intraveninę infuziją reikia naudoti 0,2 arba 0,22 mikrono įtaisyta polietersulfoninį (PES) arba lygiavertį mažai baltymų rišantį filtrą.

Ondexxya skiriamas i. v. smūgine (*bolus*) infuzija tiksliniu maždaug 30 mg/min. greičiu per 15 minučių (maža dozė) arba 30 minučių (didelė dozė), po to skiriant 4 mg (maža dozė) arba 8 mg (didelė dozė) per minutę nepertraukiamą infuziją 120 minučių (žr. 1 lentelę).

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Žinoma alerginė reakcija į žiurkėnukų baltymus.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vartojimo apribojimai

Klinikinis veiksmingumas pagrįstas anti-FXa aktyvumo neutralizavimu sveikiems savanoriams ir veiksmingos hemostazės pasiekimu kraujuojantiems pacientams, kuriems buvo skiriamas apiksabanas arba rivaroksabanas. Klinikinė nauda mažinant sergamumą ar mirtingumą neįrodyta (žr. 5.1 skyrių). Andeksanetas alfa nėra tinkamas išankstiniam skubios operacijos gydymui. Dėl duomenų trūkumo nerekomenduojama vartoti edoksabano arba enoksaparino neutralizacijai. Andeksanetas alfa nepanaikins ne FXa inhibitorių poveikio (žr. 5.1 skyrių).

Gydymo stebėsena turi būti daugiausia pagrįsta klinikiniais parametrais, rodančiais tinkamą atsaką (t. y. hemostazės pasiekimą), nepakankamą veiksmingumą (t. y. pakartotinį kraujavimą) ir nepageidaujamus reiškinius (t. y. tromboembolinius reiškinius). Gydymo andeksanetu alfa stebėsena neturėtų būti grindžiama anti-FXa aktyvumu. Komerciniai anti-FXa aktyvumo testai netinkami anti-FXa aktyvumo vertinimui po andeksaneto alfa infuzijos, nes šie testai parodo klaidingai didesnę anti-FXa aktyvumą, todėl pagal jų rezultatus andeksaneto alfa neutralizuojantis aktyvumas atrodo daug mažesnis nei iš tikrųjų yra.

Dozavimo rekomendacija pagrįsta sveikų savanorių duomenų modeliavimu. Duomenų apie kraujavusius pacientus yra nedaug, o jų patvirtinimas kol kas nėra sėkmingas. Duomenys rodo didesnę

trombozės riziką pacientams, gydomiems didesne andeksaneto alfa doze, ir pacientams, gydytiems rivaroksabanu.

Į klinikinius tyrimus buvo įtraukti intrakranijinį kraujavimą (IKK) patiriantys pacientai (balai pagal Glazgo komų skalę GKS > 7 ir hematomos tūris ≤ 60 ml). Pacientų, kuriems yra sunkesnis IKK, gydymas andeksanetu alfa neiširtas.

Trombozės reiškiniai

Po gydymo andeksanetu alfa gauta pranešimų apie pavojingus arterijų ir venų tromboembolijos reiškinius, įskaitant dažnus pranešimus apie anksti (per 72 valandas) po antikoaguliacijos neutralizavimo pasireiškusius reiškinius. Trombozės reiškinų rizika gali būti didesnė pacientams, kurie anksčiau buvo patyrę insultą, miokardo infarktą ar širdies nepakankamumą (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Pacientams, gydomiems FXa inhibitoriumi, yra pirminės ligos būklės, dėl kurių jie yra linkę į trombozės reiškinius. Gydymo FXa inhibitoriumi neutralizavimas pacientams kelia trombozės riziką, susijusią su jų pirmine liga. Taip pat buvo nustatytas nepriklausomas prokoaguliacinis andeksaneto alfa poveikis, kurį sąlygoja audinių faktoriaus sekos inhibitoriaus (angl. *tissue factor pathway inhibitor*, TFPI) slopinimas, galintis sukelti papildomą trombozės išsivystymo riziką. Šio poveikio trukmė kraujuojantiems pacientams nežinoma. Komplikacijoms valdyti anti-FXa aktyvumo, endogeninio trombozinio potencialo (ETP) arba trombozės žymenų laboratoriniai parametrai gali būti nepatikimi. Siekiant sumažinti šią riziką, pasibaigus gydymui, iš karto, kai bus medicininių indikacijų, reikia apsvarstyti galimybę atnaujinti gydymą antikoaguliantais (žr. 4.2 skyrių).

Nors sveikiems savanoriams trombozės reiškinų nepastebėta, buvo stebėtas nuo dozės priklausomas kraujo krešėjimo žymenų F1 + 2, TAT ir D-dimero padidėjimas bei nuo dozės priklausantis TFPI sumažėjimas po andeksaneto alfa vartojimo. Šie žymenys nebuvo matuojami pacientams, įtrauktiems į 14-505 ir 18-513 tyrimus, tačiau buvo stebėta tromboembolinių reiškinų (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Todėl primygtinai rekomenduojama stebėti, ar nepasireiškia trombozės požymių ir simptomų, bei tai reikia pradėti daryti tuoj pat po gydymo.

Andeksaneto alfa vartojimas kartu su kitomis palaikomosiomis priemonėmis

Andeksanetą alfa galima vartoti kartu su standartinėmis hemostazinėmis palaikomosiomis priemonėmis, ši galimybė turi būti apsvarstoma pagal medicinines indikacijas.

Andeksaneto alfa saugumas pacientams, kurie per septynias dienas iki kraujavimo reiškinio buvo gydomi protrombino komplekso koncentratais, rekombinantiniu VIIa faktoriumi arba visos sudėties krauju, neiširtas, nes jie nebuvo įtraukti į klinikinius tyrimus. Kadangi nepakanka duomenų apie vartojimą kartu, reikia vengti skirti prokoagulantų faktorius (pvz., 3 arba 4 faktoriaus protrombino komplekso koncentratų (PKK) / aktyvintą PKK, rekombinantinį VIIa faktorių, šviežiai šaldytą plazmą) ir visos sudėties kraują, nebent tai yra neabejotinai būtina.

Sąveika su heparinu

Reikia vengti skirti andeksaneto alfa prieš heparinizaciją (pvz., chirurginių operacijų ar procedūrų metu), nes andeksanetas alfa sukelia nereagavimą į hepariną. Andeksaneto alfa, kaip heparino arba mažo molekulinio svorio heparino priešnuodžio, vartojimas neiširtas ir nerekomenduojamas (žr. 4.5 skyrių).

Su infuzija susijusios reakcijos

Pasireiškus lengvoms ar vidutinio sunkumo infuzinėms reakcijoms, gali užtekti atidaus stebėjimo. Esant vidutinio sunkumo simptomams, gali tekti trumpai sustabdyti arba sulėtinti infuziją, atnaujinant ją sumažėjus simptomams. Gali būti skiriamas difenhidraminas.

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename šio vaistinio preparato flakone yra 2 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų su andeksanetu alfa neatlikta.

In vitro duomenys rodo andeksaneto alfa sąveiką su heparino ir antitrombino III (ATIII) kompleksu bei heparino antikoaguliacinio poveikio neutralizavimą. Nustatyta, kad andeksanetą alfa vartojant ne pagal indikacijas prieš chirurginę operaciją, chirurginės operacijos ar procedūrų, kurioms reikalinga heparinizacija, metu, nebūna reakcijos į hepariną (žr. 4.4 skyrių). Andeksaneto alfa, kaip heparino arba mažo molekulinio svorio heparino priešnuodžio, vartojimas neištirtas ir nerekomenduojamas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie andeksaneto alfa vartojimą nėštumo metu nėra. Nepakanka tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima nustatyti toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Andeksaneto alfa nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar andeksanetas alfa išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Gydomo andeksanetu alfa metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Duomenų apie andeksaneto alfa poveikį vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Andeksanetas alfa gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai sveikiems savanoriams pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo lengvos ar vidutinio sunkumo su infuzija susijusios reakcijos su tokiais simptomais, kaip paraudimas, karščio pojūtis, kosulys, disgeuzija ir dusulys, atsiradę nuo infuzijos praėjus nuo kelių minučių iki kelių valandų. Tarp tirtų sveikų tiriamųjų moterų patyrė daugiau nepageidaujamų reakcijų (dažniausiai su infuzija susijusių reakcijų) nei vyrai.

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems pasireiškė ūminis masyvus kraujavimas ir buvo gydyti FXa inhibitoriumi (apiksabanu ar rivaroksabanu), metu dažniausiai stebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo karščiavimas (8,8%), išeminis insultas (6,7%) ir miokardo infarktas (4,6%).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

4 lentelėje išvardytos klinikinių tyrimų metu kraujuojantiems andeksanetu alfa gydytiems pacientams pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos. Nepageidaujamos reakcijos sugrupuotos pagal organų sistemų klasę (OSK) ir dažnį, kuris apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) arba dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

4 lentelė. Kraujuojantiems pacientams klinikinių tyrimų metu pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Organų sistemų grupė	Dažnas ≥ 1/100 to < 1/10	Nedažnas ≥ 1/1 000 to < 1/100
Nervų sistemos sutrikimai	Išeminis insultas ^b	Praeinantis smegenų išemijos priepuolis
Širdies sutrikimai	Miokardo infarktas ^c	Širdies sustojimas
Kraujagyslių sutrikimai	Giliųjų venų trombozė	Arterijų embolija ^d
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Plaučių embolija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas	
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		Su infuzija susijusi reakcija ^a

^a Užfiksuoti požymiai ir simptomai (šaltkrėtis, hipertenzija, sumažėjęs išotinis deguonimi, susijaudinimas ir sumišimas) buvo trumpalaikiai, nuo lengvo iki vidutinio intensyvumo.

^b Išeminis insultas apima tokias pageidaujamas sąvokas: cerebrovaskulinis (smegenų kraujagyslių) reiškiny, smegenų insultas ir smegenų infarktas.

^c Miokardo infarktas apima tokias pageidaujamas sąvokas: ūminis miokardo infarktas.

^d Arterijų embolija apima tokias pageidaujamas sąvokas: klubinės arterijos okliuzija, inkstų infarktas ir šlaunies arterijos embolija.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Trombozės reiškiniai

Klinikinių tyrimų metu buvo pastebėti arterijų ir venų trombozės reiškiniai, įskaitant išeminį insultą, miokardo infarktą, plaučių emboliją, giliųjų venų trombozę, arterinę sisteminę emboliją ir praeinantį smegenų išemijos priepuolį, dažnai buvo pranešta apie anksti (per 72 valandas) po gydymo andeksanetu alfa pasireiškusių reiškinį (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Neutralizavus gydymą FXa inhibitoriumi, pacientams kyla trombozės rizika dėl jų pagrindinės ligos. Be to, nuo anti-FXa nepriklausomas prokoaguliacinis andeksaneto alfa poveikis gali kelti papildomą trombozės atsiradimo po gydymo riziką.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos. Tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinės andeksaneto alfa perdozavimo patirties nėra. Klinikinių tyrimų metu dozė ribojančio toksinio poveikio nenustatyta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – visi kiti terapiniai vaistiniai preparatai, priešnuodžiai. ATC kodas – V03AB38.

Veikimo mechanizmas

Andeksanetas alfa yra rekombinantinė žmogaus FXa baltymo forma, kuri buvo modifikuota, kad neturėtų FXa fermentinio aktyvumo. Aktyvios vietos serinas buvo pakeistas alaninu, todėl molekulė nebegali skilti ir aktyvinti protrombino, gama-karboksigtutam rūgšties (Gla) domeną buvo pašalintas, taip panaikinant baltymo gebą sudaryti protrombinazės kompleksą, taip panaikinant bet koki antikoaguliacinį poveikį.

Andeksanetas alfa yra specifinė FXa inhibitorių neutralizavimo medžiaga. Veikimo mechanizmas apima FXa inhibitoriaus prijungimą ir sekvestravimą. Be to, pastebėta, kad andeksanetas alfa jungiasi prie audinių faktoriaus sekos inhibitoriaus (TFPI) ir jį slopina. TFPI aktyvumo slopinimas gali padidinti audinių faktoriaus inicijuotą trombino susidarymą, sukeldamas prokoaguliacinį poveikį.

Farmakodinaminis poveikis

Andeksaneto alfa poveikis gali būti vertinamas pagal farmakodinaminius rodiklius, įskaitant laisvąją esamą FXa inhibitoriaus frakciją, taip pat pagal trombino gamybos atkūrimą. Be to, nustatyta, kad andeksanetas alfa slopina TFPI aktyvumą.

Komerciniai anti-FXa aktyvumo testai netinkami anti-FXa aktyvumo vertinimui po andeksaneto alfa infuzijos. Dėl grįžamojo andeksaneto alfa jungimosi su FXa inhibitoriumi ir dėl to, kad šiuo metu atliekant šiuos testus mėginiai labai praskiedžiami, inhibitorius atsiskiria nuo andeksaneto alfa, todėl nustatomas klaidingai didesnis anti-FXa aktyvumas, ir dėl šios priežasties pagal šių testų rezultatus neutralizuojantis andeksaneto alfa aktyvumas atrodo daug mažesnis nei iš tikrųjų yra.

Atliekant perspektyvinius, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamus, dozių parinkimo tyrimus, kuriuose dalyvavo sveiki tiriamieji, naudojant modifikuotus testus, kurių nėra prekyboje, nustatyta andeksaneto alfa dozė ir dozavimo režimas, reikalingas FXa aktyvumui neutralizuoti ir FXa inhibitoriams (apiksabanui arba rivaroksabanui) trombino gamybai atkurti.

Maksimalus anti-FXa aktyvumo neutralizavimas buvo pasiektas per dvi minutes po *bolus* suleidimo pabaigos. Vartojant andeksanetą alfa kaip smūginę infuziją (*bolus*) ir po to skiriant nepertraukiamą infuziją, pasireiškė ilgalaikis anti-FXa aktyvumo sumažėjimas. Anti-FXa aktyvumas grįžo į placebo ir aukštesnį lygį, praėjus maždaug dviem valandoms po *bolus* ar infuzijos pabaigos, priklausomai nuo dozavimo.

Kai andeksanetas alfa buvo skiriamas smūgine infuzija (*bolus*) ir po to buvo skiriama nepertraukiama infuzija, maksimalus neprisijungusių FXa inhibitorių kiekio sumažėjimas buvo greitas (per dvi minutes nuo *bolus* suleidimo pabaigos) ir išliko visą infuziją, po to laikui bėgant palaipsniui didėjo ir didžiausias kiekis buvo pasiektas maždaug po dviejų valandų po infuzijos pabaigos.

Trombino gamybos atkūrimas po vartojimo buvo priklausomas nuo dozės ir dozavimo režimo, jis nekoreliavo su anti-FXa aktyvumu praėjus maždaug keturioms valandoms (žr. toliau, „trombino gamybos atkūrimas“).

Nustatyta, kad TFPI aktyvumas plazmoje visiškai nuslopinamas, praėjus 2 minutėms–14,5 valandos po andeksaneto alfa smūginės infuzijos (*bolus*) suleidimo sveikiems savanoriams ir sugrįžta į pradinio įvertinimo lygį per 3 paras. Audinių faktoriaus (angl. *tissue-factor*, TF) inicijuotas trombino susidarymas iškart padidėjo virš pradinio įvertinimo lygio (prieš antikoaguliaciją) ir, priešingai nei placebo poveikyje, išliko padidėjęs > 20 valandų. Prokoaguliacinio TFPI slopinimo poveikio tikėtumą patvirtina nuoseklūs ir ilgalaikiai D-dimerų, TAT ir F1+2 kiekių sumažėjimai.

Imunogeniškumas

Antikūnų prieš vaistinių preparatų (APV) buvo aptikta retai. Negauta jokių APV poveikio farmakokinetikai, veiksmingumui ar saugumui įrodymų. Tačiau duomenys vis dar yra riboti.

Farmakokinetikos / farmakodinamikos (FK / FD) populiacijoje modeliavimas ir imitavimas

FK / FD modeliavimas ir imitavimas pagrįsti andeksaneto alfa ir FXa inhibitoriaus FK sąveika bei ryšiais tarp biologinių žymenų, šiuo atveju aktyvumu prieš FXa, TFPI aktyvumu ir ETP. Išlieka neaiškumų dėl skirtingo poveikio antikoagulantams apiksabanui arba rivaroksabanui, nuo poveikio prieš TFPI priklausančio neutralizuojamojo poveikio trukmės ir nepertraukiamos infuzijos poreikio. Kraujuojančių pacientų modeliavimo tikslumas yra mažesnis nei sveikų savanorių dėl didelio kintamumo skirtingų pacientų organizme.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Andeksaneto alfa veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami atliekant: 1) atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamus, II fazės dozių parinkimo tyrimus su sveikais savanoriais, kuriems buvo skiriami FXa inhibitoriai, siekiant nustatyti neutralizavimui reikalingą dozę; 2) du III fazės tyrimus: vieną su apiksabanu ir vieną su rivaroksabanu, siekiant patvirtinti didelių ir mažų dozių režimų veiksmingumą; 3) pasaulinį, daugiacentrį, perspektyviai apibrėžtą, atvirąjį IIIb/IV fazės tyrimą (ANNEXA-4), kuriame dalyvavo pacientai, kuriems buvo ūminio stipraus kraujavimo epizodas, dėl kurio reikėjo nedelsiant neutralizuoti FXa antikoaguliacinį poveikį; ir 4) atviru būdu atsitiktinių imčių IV fazės tyrimą (ANNEXA-1), kuriame dalyvavo pacientai, patyrę ūminį intrakranijinį kraujavimą (IKK).

Antikoaguliacijos neutralizavimas sveikiems 50–75 metų tiriamiesiems (tyrimai 14-503 ir 14-504)

Perspektyviniame, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamame tyrime sveikiems tiriamiesiems, kurių amžiaus mediana buvo 56,5 metų, vartojantiems 5 mg apiksabano du kartus per parą, buvo skiriama 400 mg andeksaneto alfa (n = 24) i. v. *bolus* injekcija ir nedelsiant po to skiriama 4 mg per minutę i. v. infuzija 120 minučių (480 mg) arba placebo (n = 8).

Panašiam tyrimui tiriamiesiems, kurių amžiaus mediana buvo 57 metai, vartojantiems 20 mg rivaroksabano kartą per parą, buvo skiriama 800 mg andeksaneto alfa (n = 26) i. v. *bolus* injekcija ir nedelsiant po to skiriama 8 mg per minutę i. v. infuzija 120 minučių (960 mg) arba placebo (n = 13).

Anti-FXa aktyvumo mažinimas

Pagrindinė tyrimo 14-503 (apiksabano) ir tyrimo 14-504 (rivaroksabano) vertinamoji baigtis buvo anti-FXa aktyvumo procentinis pokytis nuo pradinio įvertinimo iki mažiausios vertės po infuzijos.

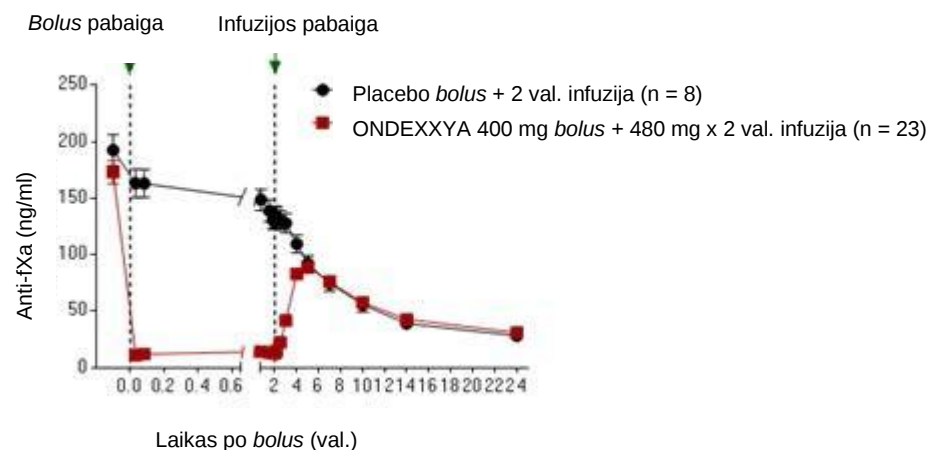
Tyrimo 14-503 metu apiksabanu gydytiems tiriamiesiems anti-FXa aktyvumo procentinis pokytis ($\pm$ standartinis nuokrypis, SD) buvo -92,34 % ($\pm$ 2,809 %) alfa andeksaneto grupėje ir -32,70 % ($\pm$ 5,578 %) placebo grupėje ($p < 0,0001$), pastarasis rodiklis rodo būdingą antikoagulianto klirensą.

Tyrimo 14-504 metu rivaroksabanu gydytiems tiriamiesiems anti-FXa aktyvumo procentinis pokytis ($\pm$ SD) buvo -96,72 % ($\pm$ 1,838 %) andeksaneto alfa grupėje ir -44,75 % ($\pm$ 11,749 %) placebo grupėje ($p < 0,0001$), pastarasis rodiklis rodo būdingą antikoagulianto klirensą.

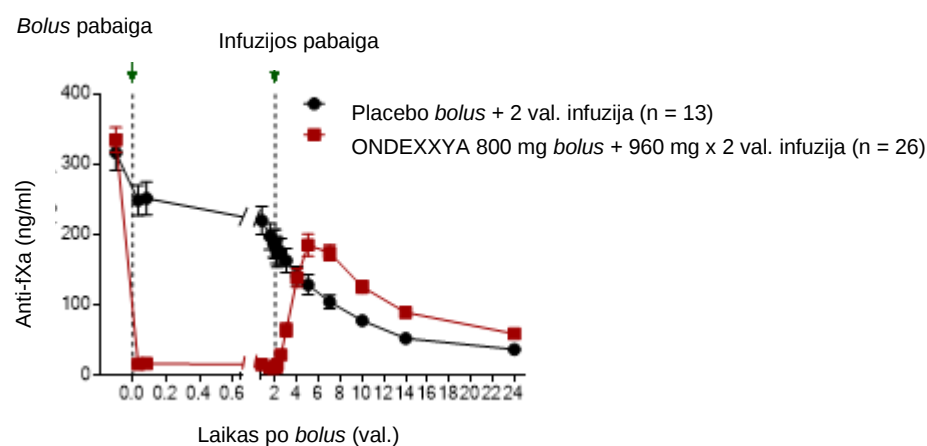
Anti-FXa aktyvumo kinetinės analizės prieš ir po andeksaneto alfa vartojimo pateikiamos 1 pav. Anti-FXa aktyvumo sumažėjimas koreliuoja su trombino gamybos atkūrimu. Apskaičiuota, kad anti-FXa aktyvumo ribinės vertės normalizuojant trombino gamybą (apibrėžiamos vidutiniais endogeninio trombino potencialo (ETP) ir standartiniais nuokrypiais) buvo 44,2 ng/ml (per vieną normalaus ETP standartinį nuokrypį), remiantis tyrimų 14-503 ir 14-504 jungtiniais duomenimis.

1 pav. Anti-FXa aktyvumo pokytis (ng/ml) sveikiems tiriamiesiems, kuriems buvo skiriami antikoagulantai apiksabanas (A) ir rivaroksabanas (B)

(A)



(B)



Trombino gamybos atkūrimas

Tyrimų 14-503 ir 14-504 metu gydant andeksanetu alfa taip pat statistiškai reikšmingai padidėjo trombino gamyba sveikiems tiriamiesiems, kuriems buvo skiriami antikoagulantai apiksabanas arba rivaroksabanas, palyginti su placebo ($p < 0,0001$). Trombino gamybos atkūrimas iki normalių intervalų (apibrėžiamas kaip vienas standartinis nuokrypis nuo pradinio lygio) per dvi minutes ir jos palaikymas 20 valandų buvo pasiektas skiriant tik *bolus* ir skiriant *bolus* kartu su infuzija mažomis andeksaneto alfa dozėmis tiriamiesiems, gydomiems apiksabanu. Tiriamiesiems, vartojantiems rivaroksabaną, didelės andeksaneto alfa dozės (*bolus* kartu su infuzija) padidino trombino gamybą, kuri viršijo du standartinius nuokrypius. Dideles andeksaneto alfa dozes vartojusių tiriamųjų, gydomų apiksabanu, klinikinio įvertinimo neatlikta, mažas andeksaneto alfa dozes vartojusių tiriamųjų, gydomų rivaroksabanu, įvertinimo šių tyrimų metu neatlikta.

Laisvo FXa inhibitoriaus koncentracijos pokytis nuo pradinio įvertinimo, esant mažiausiai vertei

Vidutinės neprisijungusios apiksabano ir rivaroksabano koncentracijos buvo atitinkamai $< 3,5$ ng/ml ir 4 ng/ml po andeksaneto alfa *bolus* suleidimo ir buvo palaikomos per visą nepertraukiamą infuziją.

FXa inhibitoriaus antikoaguliacinio poveikio neutralizavimas pacientams, kuriems yra ūminis stiprus kraujavimas (tyrimas 14-505)

IIIb/IV fazės tarptautiniame, perspektyviniame, vienos grupės, atvirajame tyrime 14-505 (ANNEXA-4) andeksanetas alfa buvo skiriamas 477 pacientams, gydomiems FXa inhibitoriais, iš kurių 419 vartojo apiksabaną ir rivaroksabaną, kuriems pasireiškė ūminis stiprus kraujavimas. Dvi gretutinės pagrindinės vertinamosios baigtys buvo: a) procentinis anti-FXa aktyvumo pokytis nuo

pradinio iki mažiausio lygio, praėjus penkioms minutėms po *bolus* suleidimo pabaigos iki infuzijos pabaigos; ir b) gero arba puikaus (palyginti su prastu ar jokių) hemostazinio veiksmingumo dažnis per 12 valandų po infuzijos, remiantis nepriklausomu klinikinių baigčių patvirtinimo komiteto vertinimu (angl. *independent endpoint adjudication committee*).

Maždaug pusė pacientų buvo vyrai, vidutinis amžius buvo 77,9 metų. Dauguma pacientų anksčiau buvo gydomi apiksabanu (245 iš 477; 51,4 %) arba rivaroksabanu (atitinkamai 174 iš 477; 36,5 %), edoksabanu (36 iš 477; 7,5 %) arba enoksaparinu (22 iš 477; 4,6 %) ir patyrė intrakranijinį kraujavimą (IKK) (329 iš 477; 69 %) arba virškinimo trakto (VT) kraujavimą (109 iš 477; 22,9 %).

381 iš 477 pacientų (79,9 %) buvo skiriamas mažos andeksaneto alfa dozės vartojimo režimas, o 96 iš 477 pacientų (20,1 %) buvo skiriamas didelės dozės vartojimo režimas, kaip nurodyta 4.2 skyriuje.

Anti-FXa pokytis nuo pradinio iki mažiausio rodmens

347 iš 477 pacientų (73 %) buvo galima vertinti veiksmingumą, jiems buvo skiriamas andeksanetas alfa nuo patvirtinto stipraus kraujavimo ir jų pradinis anti-FXa aktyvumas buvo didesnis nei 75 ng/ml. Šių pacientų tarpe anti-FXa aktyvumo mediana pradinio įvertinimo metu buvo 147 ng/ml apiksabaną vartojantiems pacientams ir 214 ng/ml rivaroksabaną vartojantiems pacientams. Anti-FXa aktyvumo sumažėjimo nuo pradinio įvertinimo iki mažiausio rodmens mediana (95 % PI) buvo -93,3 % (-94,2 %, -92,5 %) vartojant apiksabaną ir -94,1 % (-95,1 %, -93,0 %) vartojant rivaroksabaną.

Hemostazinis veiksmingumas

Hemostazinis veiksmingumas buvo vertintas kaip geras arba puikus 79 % iš 169 pacientų, vartojančių apiksabaną, ir 80 % iš 127 pacientų, vartojančių rivaroksabaną.

Tyrimo 14-505 analizė parodė, kad anti-FXa aktyvumo (surogatinio rodmens) pokytis neprognozavo hemostazinio veiksmingumo pasiekimo.

Anti-TFPI poveikis

Nustatytas greitas ir ilgalaikis (trunkantis maždaug 3 dienas po infuzijos) prokoagulianto anti-TFPI poveikis pacientams, kuriems buvo stiprus kraujavimas, tai atitiko atitinkami tyrimų, kuriuose dalyvavo sveiki savanoriai, rezultatai (14-503, 14-504, 16-508, 19-514).

Mirtys

Iš saugumo populiacijos (N = 419) mirė 75 (18 %) pacientai. Mirtingumas buvo 19,0 % (55 iš 289) pacientų, kuriems buvo IKK, 14,7 % (14 iš 95) – kraujavimas iš VT ir 17,1 % (6 iš 35) – kitų tipų kraujavimas. Su širdies ir kraujagyslių sistema susijusios mirties priežastys (n = 36): hemoraginis insultas (n = 6), išeminis insultas (n = 10), staigi kardialinė mirtis (įskaitant nepatvirtintus atvejus) (n = 6), elektromechaninė širdies disociacija (n = 4), miokardo infarktas (n = 2), kraujavimas, išskyrus hemoraginį insultą (n = 2) ir kitos su širdies ir kraujagyslių sistema susijusios priežastys (n = 6). Mirtys ne dėl širdies ir kraujagyslių reiškinių (n = 39): infekcija / sepsis (n = 11), kvėpavimo nepakankamumas (n = 6), nelaimingas atsitikimas / trauma (n = 2), vėžys (n = 2) ir kita / ne su kraujagyslėmis susijusi priežastis (n = 18).

Vidutinis laikas iki mirties buvo 15 dienų po gydymo. Visos mirtys įvyko iki 44 dienų.

Tromboemboliniai reiškiniai

Tyrimo 14-505 metu 45 iš 419 (11 %) pacientų buvo vienas arba daugiau šių tromboembolinių reiškinių: insultas (angl. *cerebrovascular accident*, CVA) (19 iš 45; 42 %), giliųjų venų trombozė (11 iš 45; 24 %), miokardo infarktas (MI), įskaitant ūminį miokardo infarktą ir miokardo išemiją (9 iš 45; 20 %), plaučių embolija (PE) (5 iš 45; 11 %) ir praeinantysis smegenų išemijos priepuolis (PSIP) (1 iš 45; 2 %). Laiko iki pirmojo tromboembolinio reiškinio mediana buvo 10 dienų. Iš viso 38 % (17 iš 45) pacientų, kuriems buvo tromboembolinių reiškinių, tromboembolinis reiškinys pasireiškė per pirmąsias tris dienas. 266 iš 419 tiriamųjų, kurie buvo gydomi andeksanetu alfa, per 30 dienų po gydymo profilaktiškai, remiantis klinikiniu vertinimu, buvo skiriama bent viena antikoagulianto dozė.

Hemostazinis veiksmingumas ir FXa aktyvumo neutralizavimas pacientams, kuriems pasireiškė IKK (tyrimas 18-513)

Tyrimas 18-513 (ANNEXA-I) – tai atviru būdu atliktas atsitiktinių imčių IV fazės tyrimas su koduotu pirminių veiksmingumo ir saugumo vertinamųjų baigčių vertinimu, kurio metu buvo siekta nustatyti andeksaneto alfa veiksmingumą ir saugumą, palyginti su įprasta priežiūra, pacientams, kuriems pasireiškė ūminis intrakranijinis kraujavimas (IKK), kai hematomos tūris yra nuo $\geq 0,5$ iki ≤ 60 ml, per 6 valandas nuo simptomų atsiradimo iki pradinio skenavimo ir per 15 valandų nuo geriamojo FXa inhibitoriaus išgėrimo.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo palyginti andeksaneto alfa poveikį veiksmingos hemostazės dažniui su įprasta priežiūra, kuris buvo įvertintas praėjus 12 valandų po atsitiktinės atrankos ir apibrėžiamas kaip sudėtinis rodmuo: hematomos tūrio padidėjimas $\leq 35\%$, palyginti su pradiniu, IR mažiau nei 7 punktų NIHSS balo pokytis, palyginti su pradiniu balu, IR gelbėjimo terapijos nebuvimu per 3–12 valandų po atsitiktinės atrankos. Antrinė vertinamoji baigtis buvo anti-FXa aktyvumo procentinis pokytis nuo pradinio iki mažiausio rodmens per pirmąsias 2 valandas po atsitiktinės atrankos.

ANNEXA-I tinkami dalyvauti pacientai atsitiktinės atrankos būdu santykiu 1:1 buvo suskirstyti į gydymo andeksanetu alfa ir įprastos priežiūros grupes. Iš viso į tyrimą buvo priimta 530 pacientų, iš kurių 320 (60,4%) vartojo apiksabaną ir 154 (29,1%) – rivaroksabaną. Jie sudarė išplėstinę populiaciją, kurios duomenys buvo naudoti saugumo ir jautrumo analizėms atlikti. Veiksmingumas buvo įvertintas atliekant tarpinę analizę, į kurią buvo įtraukti 452 pacientų duomenys (pirminė veiksmingumo populiacija), iš kurių 275 (60,8%) vartojo apiksabaną ir 129 (28,5%) – rivaroksabaną. Pacientų išplėstinėje populiacijoje amžiaus mediana buvo 80 metų, 52,3% tiriamųjų buvo vyriškos lyties ir 93,3% pacientų buvo baltųjų rasės. Dažniausia FXa inhibitorių vartojimo indikacija buvo prieširdžių virpėjimas (84,0%).

Iš viso 76,8% ir 21,2% pacientų andeksaneto alfa grupėje buvo gydyti atitinkamai pagal mažos ir didelės dozės vartojimo planus. Įprastos priežiūros grupėje 87,6% pacientų buvo gydyti protrombino komplekso koncentratu (angl. *prothrombin complex concentrate, PCC*), 10,3% negavo jokio hemostazinio gydymo (buvo leidžiama perpilti trombocitų ar eritrocitų masės) ir 0,9% pacientų buvo gydyti kitokiais gydymo būdais.

Dažniausia kraujavimo lokalizacija buvo intrakranijinis kraujavimas (91,7%), dauguma atvejų kraujavimas pasireiškė spontaniškai (86,9%), o hematomos tūrio mediana (IQR) buvo 9,9 (3,6, 24,5) ml. Laiko nuo simptomų atsiradimo iki gydymo mediana – 4,1 valandos.

Hemostazinis veiksmingumas

Remiantis pirminės veiksmingumo populiacijos duomenimis, andeksanetas alfa buvo statistiškai reikšmingai pranašesnis, palyginti su įprasta priežiūra, pasiekiant veiksmingą hemostazę praėjus 12 valandų po ūminio IKK pacientams, kurie vartojo tiesioginį geriamąjį FXa inhibitorių (67,0%, palyginti su 53,1%, skirtumas 13,4% [95% PI 4,6%, 22,2%], $p = 0,0032$).

Anti-FXa pokytis nuo pradinio iki mažiausiojo rodmens

Remiantis pirminės veiksmingumo populiacijos duomenimis, gydymas andeksanetu alfa statistiškai reikšmingai geriau, palyginti su įprasta priežiūra, mažino anti-FXa aktyvumą nuo pradinio iki mažiausiojo rodmens per pirmąsias 2 valandas po atsitiktinio ūminio IKK patyrusių pacientų, vartojančių tiesioginį geriamąjį FXa inhibitorių, suskirstymo į grupes ($-94,4\%$, palyginti su $-27,5\%$ sumažėjimo mediana, $p < 0,0001$). Anti-FXa aktyvumo mažiausiojo rodmens gydant mediana buvo 5,1 ng/ml andeksaneto alfa grupėje ir 80,9 ng/ml įprastos priežiūros grupėje. Sumažėjimo nuo pradinio anti-FXa aktyvumo iki mažiausiojo rodmens gydymo andeksanetu alfa ir įprastos priežiūros grupėse mediana (95% PI) buvo atitinkamai $-94,1\%$ ($-95,1\%$, $-93,3\%$), palyginti su $-20,8\%$ ($-28,4\%$, $-13,9\%$) pacientams, kurie pirmiau vartojo apiksabaną, ir $-96,4\%$ ($-97,3\%$, $-94,9\%$), palyginti su $-46,8\%$ ($-60,6\%$, $-35,5\%$) pacientams, kurie pirmiau vartojo rivaroksabaną.

Trombozės reiškiniai

Remiantis ANNEXA- I tyrimo duomenimis, pranešta, kad trombozės reiškiniai per 30 dienų po atsitiktinės atrankos pasireiškė 26 pacientams (10,9%) andeksaneto alfa grupėje ir 13 pacientų (5,6%) įprastos priežiūros grupėje.

Atsižvelgus į gretutinių ligų istoriją, nustatyta, kad andeksaneto alfa grupės pacientams, kurie anksčiau buvo patyrę insultą, miokardo infarktą arba širdies nepakankamumą, trombozės atvejų skaičius buvo gerokai didesnis, palyginti su pacientais, kurie nebuvo sirgę šiomis ligomis. Tarp 73 pacientų, kurie pirmiau buvo patyrę insultą ar miokardo infarktą, 10 pacientų (13,7%) pasireiškė tromboze, palyginti su 16 iš 166 pacientų (9,6%), neturinčių tokios anamnezės. Iš 40 pacientų, kuriems buvo pasireiškęs širdies nepakankamumas, 8 pacientams (20,0%) buvo nustatytas trombozės atvejis, palyginti su 18 iš 199 pacientų (9,0%), neturinčių tokios anamnezės (žr. 4.4 skyrių). Tokio atvejų padaugėjimo nepastebėta atitinkamuose įprastos priežiūros grupės pogrupiuose.

Gydymo andeksanetu alfa ir įprastos priežiūros grupių pacientams pasireiškė po vieną ar daugiau toliau išvardytų trombozės reiškinių, atitinkamai: išeminis insultas (6,7%, palyginti su 1,3%), miokardo infarktas (4,6%, palyginti su 1,3%), plaučių embolija (0,4%, palyginti su 2,6%), sisteminė arterijų embolija (1,3%, palyginti su 0,4%) ir giliųjų venų trombozė (0,4%, palyginti su 0,9%). Laiko iki trombozės reiškinio mediana gydymo andeksanetu alfa ir įprastos priežiūros grupėse buvo atitinkamai 3 ir 14 dienų. Remiantis gydymo andeksanetu alfa grupės duomenimis, 14 pacientų trombozės reiškinys pasireiškė per pirmąsias 3 dienas, palyginti su 1 pacientu įprastos priežiūros grupėje. Visais trombozės atvejais, kurie pasireiškė per pirmąsias 5 dienas po gydymo, tai buvo arterijų reiškiniai. Prieš trombozės atvejį nė vienas iš paveiktų pacientų negavo jokios antikoagulantų dozės. Trombozės reiškiniai, dėl kurių ištiko mirtis, buvo užregistruoti 6 pacientams (2,5%) gydymo andeksanetu alfa grupėje ir 2 pacientams (0,9%) įprastos priežiūros grupėje.

Iš viso 182 pacientams (76,2%) gydymo andeksanetu alfa grupėje ir 168 pacientams (72,4%) įprastos priežiūros grupėje per 30 dienų po atsitiktinės atrankos, remiantis klinikiniu vertinimu, vėl buvo pradėtas vartoti koks nors antikoaguliantas.

Mirtingumas

Iš viso 67 pacientai (28,0%) gydymo andeksanetu alfa grupėje ir 61 pacientas (26,3%) įprastos priežiūros grupėje mirė iki 30 dienos po atsitiktinės atrankos. Iš viso 54 pacientai (22,6%) gydymo andeksanetu alfa grupėje ir 51 pacientas (22,0%) įprastos priežiūros grupėje mirė ligoninėje. Buvo pranešta, kad su kraujavimu susijusios mirtys per 72 valandas po atsitiktinio suskirstymo į grupes, ištiko 12 pacientų (5,0%) gydymo andeksanetu alfa grupėje ir 16 pacientų (6,9%) įprastos priežiūros grupėje.

Funkciniai rodmenys

NIHSS balo pokytis iki 72 valandų, palyginti su pradiniu balu, skaitine išraiška buvo geresnis gydymo andeksanetu alfa grupėje, palyginti su įprastos priežiūros grupe, kai skirtumas -1,2, 95% PI (-2,3%, - 0,2%). Poveikis neurologinių sutrikimų pasunkėjimui (NIHSS balo padidėjimas ≥ 4 arba GCS balo sumažėjimas ≥ 2 praėjus 24 valandoms po atsitiktinės atrankos), mRS balas ir GCS balai abiejose gydymo grupėse buvo panašūs. Funkcinės nepriklausomybės (mRS 0-3) 30-ą dieną šansų santykis gydant andeksanetu alfa, palyginti su įprasta priežiūra, buvo 1,23, 95% PI (0,78, 1,92), kai GCS balo skirtumas yra 0,1, 95% PI (-0,4, 0,6) vidutiniškai per 72 valandas.

Protromboziniai laboratoriniai žymenys

Nustatytas nuo dozės priklausomas kraujo krešėjimo žymenų F1 + 2, TAT ir D-dimerų padidėjimas po andeksaneto alfa vartojimo 223 sveikiems savanoriams, kurie buvo gydomi FXa inhibitoriais ir andeksanetu alfa, tromboembolinių reiškinių nenustatyta. F1+2, TAT ir D-dimerai nebuvo matuojami pacientams, kurie buvo įtraukti į tyrimus 14-505 ir 18-513, ir jų reikšmė kraujuojantiems pacientams nežinoma.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti andeksaneto alfa tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis su FXa inhibitoriumi susijusio kraujavimo gydymui ir profilaktikai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Sąlyginė registracija

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Andeksaneto alfa tyrimai, esant tiesioginių FXa inhibitorių sveikiems savanoriams, parodė dozei proporcingą farmakokinetiką taikant numatytą terapinį dozių intervalą, vertinant pagal C_{max} ir pagal plotą po koncentracijos ir laiko kreivę (AUC). FXa inhibitoriai neturėjo poveikio andeksaneto alfa farmakokinetikai vartojant terapines dozes. Andeksaneto alfa farmakokinetika kraujuojančių pacientų organizme netirta, nes tai įvykdyti nėra galimybių.

5 lentelė. Farmakokinetiniai 400 mg ir 800 mg andeksaneto alfa *bolus* injekcijos rodmenys

FK rodmuo	400 mg <i>bolus</i>	800 mg <i>bolus</i>
$AUC_{0-\infty}$ (val.*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]
Klirensas (l/val.)	6,52 [4,21; 9,13]	6,29 [3,83; 13,9]
$T_{1/2}$ (val.)	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]

Šaltinis: tyrimas 19-514

Pateikti duomenys yra geometrinis vidurkis [min., maks.].

Farmakokinetika ypatingose populiacijose

Senyvų žmonių populiacija

Atliekant tyrimą, kuriame buvo lyginama andeksaneto alfa farmakokinetika senyviams (65-69 metų) ir jaunesniams (26-42 metų) sveikiems tiriamiesiems, kuriems buvo skiriamas apiksabanas, andeksaneto alfa farmakokinetika senyviams tiriamiesiems statistiškai nesiskyrė nuo nustatytos jaunesniams tiriamiesiems.

Sutrikusi inkstų funkcija

Andeksaneto alfa farmakokinetikos tyrimų pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, neatlikta. Remiantis turimais FK duomenimis, andeksaneto alfa inkstų klirenso nėra arba jis yra nedidelis, todėl pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia.

Sutrikusi kepenų funkcija

Andeksaneto alfa farmakokinetikos tyrimų kepenų funkcijos sutrikimais sergantiems pacientams neatlikta. Eliminacija su tulžimi ir (arba) išmatomis nėra žinomas baltymų eliminacijos kelias. Todėl manoma, kad pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia.

Lytis

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, lytis neturi kliniškai reikšmingo poveikio andeksaneto alfa farmakokinetikai.

Vaikų populiacija

Andeksaneto alfa farmakokinetika pacientams vaikams neištirta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo ir kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų su žiurkėmis ir beždžionėmis, trukusių iki dviejų savaičių, duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Tyrimų andeksaneto alfa galimam mutageniškumui ir kancerogeniškumui įvertinti neatlikta. Remiantis veikimo mechanizmu ir baltymų savybėmis, kancerogeninis ar genotoksinis poveikis nėra tikėtinas.

Gyvūnų reprodukcijos ir vystymosi tyrimų su andeksanetu alfa neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Trometamolis
Trometamolio hidrochloridas
L-arginino hidrochloridas
Sacharozė
Manitolis
Polisorbatas 80

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Flakonas (neatidarytas)

5 metai, laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje.

Paruoštas vaistinis preparatas

Nustatyta, kad atidarius pakuotę vaistinio preparato cheminės ir fizinės savybės išlieka 16 valandų, laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje pirminės pakuotės flakone. Jei reikia, paruoštą tirpalą, perkeltą į intraveninį maišelį, kambario temperatūroje galima laikyti dar aštuonias valandas. Kad būtų išvengta užteršimo mikroorganizmais, paruoštą vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jei vaistinis preparatas nėra nedelsiant vartojamas, už laikymo iki vartojimo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Milteliai 20 ml flakone (I tipo stiklo) su kamščiu (butilo guma).

Pakuotėje yra keturi arba penki flakonai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Ruošimas

Prieš pradėdant ruošti, reikalingos šios priemonės:

- apskaičiuotas skaičius flakonų (žr. 4.2 skyrių);
- toks pat skaičius 20 ml (arba didesnių) tirpiklio švirkštų su įtaisyta 20 dydžio adata (arba mažesnio skersmens, pvz., 21 dydžio);
- alkoholiu suvilgyti tamponai;
- didelis (50 ml ar didesnis) sterilus švirkštas. Jei leidimui naudojamas švirkštinis siurblys, kartu turi būti naudojami keli švirkštai, kad tilptų galutinis paruošto vaistinio preparato tūris;
- intraveniniai poliolefino (PO) arba polivinilchlorido (PVC) medžiagos maišeliai (150 ml ar didesni), kuriuose tilptų galutinis paruošto vaistinio preparato tūris (jei leidžiama naudojant i. v. maišelį);
- injekcinis vanduo;
- 0,2 arba 0,22 mikrono įtaisytas polietersulfoninis (PES) arba lygiavertis mažai baltymų rišantis filtras.

Prieš ruošiant arba leidžiant pacientui, andeksaneto alfa nereikia laikyti, kol sušils iki kambario temperatūros. Ruošimo metu reikia naudoti aseptinę techniką.

Kiekvieno flakono turinys ruošiamas pagal toliau nurodytas instrukcijas.

1. Nuo kiekvieno flakono nuimkite nuimamąjį dangtelį su anga.
2. Nuvalykite kiekvieno flakono guminį kamštį alkoholiu suvilgytu tamponu.
3. 20 ml ar didesniu švirkštu ir 20 dydžio adata (arba mažesnio skersmens, pvz., 21 dydžio) įtraukite 20 ml injekcinio vandens.
4. Įdurkite švirkšto adatą per guminio kamščio centrą.
5. Stumkite stūmoklį žemyn, kad lėtai suleistumėte į flakoną 20 ml injekcinio vandens, nukreipdami srautą link vidinės flakono sienelės, kad mažiau putotų.
6. Švelniai pasukiokite kiekvieną flakoną, kol visi milteliai visiškai ištirps. NEKRATYKITE flakonų, nes tai gali sukelti putojimą. Kiekvieno flakono turinio tirpinimo laikas yra maždaug nuo trijų iki penkių minučių.
7. Prieš vartojant reikia apžiūrėti, ar paruoštame tirpale nėra kietųjų dalelių ir (arba) spalvos pokyčių. Jei yra nepermatomų dalelių arba spalvos pokyčių, vartoti negalima.
8. Kad geriausiai paruoštumėte reikiamą dozę ir išvengtumėte klaidų, prieš pereidami prie kito veiksmo, į kiekvieną reikiamą flakoną suleiskite 20 ml injekcinio vandens.
9. Jei laikoma kambario temperatūroje, suvartokite per aštuonias valandas po paruošimo.

Vartojimas naudojant švirkštinį siurbli

1. Paruošus visus reikiamus flakonus, paruoštas tirpalas iš kiekvieno flakono įtraukiamas didelio tūrio (50 ml ar daugiau) švirkštu su įtaisyta 20 dydžio adata (arba mažesnio skersmens, pvz., 21 dydžio).
2. *Bolus* ir infuzija ruošiami atskiruose didelio tūrio švirkštuose.
3. Dėl papildomo tūrio didelės dozės *bolus* ir infuzija turi būti toliau atskirti į papildomus švirkštus (du švirkštus, skirtus *bolus* ir infuzijai).
4. Kad netyčia nepatektų oro, atsargiai laikykite švirkštą adatą į viršų ir nenukreipkite švirkšto žemyn tarp kelių įtraukimų iš flakonų.
5. Ruošdami vartojimui, pritvirtinkite pagalbinę įrangą (t. y. ilginamuosius vamzdelius, 0,2 arba 0,22 mikrono įtaisyta polietersulfoninį (PES) arba lygiavertį mažai baltymų rišantį filtrą, švirkštinį siurbli).
6. Paruoštą tirpalą suleiskite atitinkamu greičiu.
7. Išmeskite visus naudotus švirkštus, adatas ir flakonus, įskaitant visą nesuvartotą paruošto tirpalo likutį.

Vartojimas naudojant intraveninį maišelį

1. Paruošę visus reikiamus flakonus, įtraukite paruoštą tirpalą iš kiekvieno flakono didelio tūrio (50 ml ar daugiau) švirkštu su įtaisyta 20 dydžio adata (arba mažesnio skersmens, pvz., 21 dydžio).
2. Paruoštą tirpalą iš švirkšto suleiskite į atitinkamą i. v. maišelį.
3. Jei reikia, pakartokite 1 ir 2 veiksmus, kad visą *bolus* ir infuzijos tūrį perkeltumėte į PO arba PVC i. v. maišelius.
4. Rekomenduojama, kad *bolus* ir infuzija būtų padalyti į du atskirus maišus, kad būtų užtikrintas tinkamas leidimo greitis. Nors taip pat leidžiama *bolus* ir infuzijai naudoti vieną PO arba PVC i. v. maišelį, pereinant nuo *bolus* prie infuzijos, reikia užtikrinti tinkamą infuzijos greitį.
5. Ruošdami vartojimui, pritvirtinkite pagalbinę įrangą (t. y. ilginamuosius vamzdelius, 0,2 arba 0,22 mikrono įtaisyta polietersulfoninį (PES) arba lygiavertį mažai baltymų rišantį filtrą, i. v. siurblių).
6. Paruoštą tirpalą suleiskite atitinkamu greičiu.

Tvarkymas

Visus naudotus švirkštus, adatas ir flakonus, įskaitant nesuvartotą paruošto tirpalo likutį, reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2019 m. balandžio 26 d.
Paskutinio perregistravimo data 2025 m. balandžio 04 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI
POREGISTRACINIS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS
REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Reglamento (EB) Nr. 507/2006 9 straipsnyje, atsižvelgiant į tai, registruotojas pateikia PASP kas 6 mėnesius.

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose. Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS
SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
<i>SOB 1.</i> Siekiant išsamiau apibūdinti Ondexxya saugumą, dozavimo tinkamumą ir farmakodinaminę sąveiką tarp Ondexxya ir enoksaparino po infuzijos, registruotojas turi pateikti 1 fazės atsitiktinių imčių vienpusiškai koduoto placebo kontroliuojamojo tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki savanoriai, pirmiau gydyti rivaroksabanu ar apiksabanu, duomenis.	Galutinės klinikinio tyrimo ataskaitos pateikimas – iki 2026 m. gruodžio mėn.
<i>SOB 2.</i> Atsižvelgiant į privalomojo 1 fazės vienpusiškai koduoto placebo kontroliuojamojo tyrimo duomenis ir siekiant įvertinti Ondexxya hemostazinį poveikį bei tromboembolijos reiškinių riziką, registruotojas turės atlikti atsitiktinių imčių kontroliuojamąjį klinikinį tyrimą su pacientais, gydomais tiesioginiu Xa (FXa) faktoriaus inhibitoriumi (apiksabanu arba rivaroksabanu), kai dėl gyvybei pavojingo arba nekontroliuojamo kraujavimo būtina neutralizuoti antikoaguliaciją pagal sutartą protokolą.	Tyrimo protokolą pateikti per 3 mėnesius po <i>SOB 1</i> užbaigimo. Galutinės klinikinio tyrimo ataskaitos pateikimas – 2031 m. gruodžio mėn.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Ondexxya 200 mg milteliai infuziniam tirpalui
andeksanetas alfa

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone yra 200 mg andeksaneto alfa.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: trometamolis, trometamolio hidrochloridas, L-arginino hidrochloridas, sacharozė, manitolis, polisorbatas 80

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuziniam tirpalui
4 x 1 flakonai po 200 mg
5 x 1 flakonai po 200 mg

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Ondexxa 200 mg milteliai infuziniam tirpalui
andeksanetas alfa
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

200 mg

6. KITA

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Tik vienkartiniam vartojimui.
AstraZeneca AB

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui ir vartotojui

Ondexxa 200 mg milteliai infuziniam tirpalui andeksanetas alfa

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija. Atkreipkite dėmesį, kad šis vaistas dažniausiai vartojamas skubiosios pagalbos situacijose, ir gydytojas nusprendė, kad jums jo reikia.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Ondexxa ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Ondexxa
3. Kaip vartoti Ondexxa
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ondexxa
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Ondexxa ir kam jis vartojamas

Ondexxa sudėtyje yra veikliosios medžiagos andeksaneto alfa. Jis neutralizuoja tam tikrų antikoagulantų, vadinamų Xa faktoriaus inhibitoriais (apiksabano arba rivaroksabano), poveikį. Xa faktoriaus inhibitoriai skiriami siekiant išvengti krešulių susidarymo kraujagyslėse. Gydytojas gali nuspręsti skirti Jums Ondexxa, kad būtų galima greitai neutralizuoti antikoagulianto poveikį gyvybei pavojingos ar nekontroliuojamos kraujavimo situacijos atveju.

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Ondexxa

Ondexxa vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija andeksanetui alfa arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra alergija žiurkėnukų baltymams;
- jeigu Jums leidžiamas heparinas.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Xa faktoriaus inhibitoriaus poveikio neutralizavimas vartojant Ondexxa gali padidinti kraujo krešulių susidarymo riziką. Po gydymo Ondexxa gydytojas nuspręs, kada vėl pradėti gydymą antikoaguliantais.

Nepriklausomas prokoaguliacinis andeksaneto alfa poveikis gali kelti papildomą trombozės išsivystymo riziką.

Jeigu Jums pasireiškia šalutinis poveikis, kai Jums skiriama Ondexxa infuzija (lašeline), gydytojas gali nuspręsti sulėtinti ar pristabdyti Jūsų gydymą. Gydytojas gali Jums skirti antihistamininį vaistą, kad padėtų pašalinti šalutinį poveikį (žr. 4 skyrių).

Jeigu Jums planuojama operacija, kurios metu reikalingas krešėjimo slopinimas heparinu, reikia vengti vartoti Ondexxya.

Vaikams ir paaugliams

Duomenų apie Ondexxya vartojimą vaikams ir paaugliams nėra.

Kiti vaistai ir Ondexxya

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Šis vaistas skirtas tik Xa faktoriaus inhibitorių vaistų poveikiui neutralizuoti. Nėra tikėtina, kad Ondexxya turės įtakos kitų vaistų poveikiui arba kad kiti vaistai turės įtakos Ondexxya poveikiui.

Reikia vengti gydymo Ondexxya, jeigu gali prireikti krešėjimo slopinimo heparinu. Ondexxya sukelia nereagavimą į hepariną.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, apie tai pasakykite gydytojui.

Ondexxya nerekomenduojama vartoti nėštumo metu arba jei galite pastoti ir nenaudojate kontracepcijos priemonių.

Nežindykite kūdikio, kol vartojate šį vaistą. Nežinoma, ar andeksanetas alfa išsiskiria į motinos pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šio vaisto poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus nėra tikėtinas.

Ondexxya sudėtyje yra polisorbato 80

Kiekviename šio vaisto flakone yra 2 mg polisorbato 80. Tai atitinka 0,1 mg/ml koncentraciją. Polisorbitai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Ondexxya

Šis vaistas skirtas tik vartojimui ligoninėje.

Gydytojas arba slaugytojas Jums suleis šį vaistą į veną injekcijos arba infuzijos būdu.

Gydytojas arba slaugytojas nustatys Jums reikalingą šio vaisto dozę. Tai paremta specifiniu antikoaguliantu, taip pat jo doze ir laiku nuo paskutinės Jūsų vartotos antikoagulianto dozės.

Jums skyrus Ondexxya, gydytojas nuspręs, kada vėl pradėti gydymą antikoaguliantais.

Išsami instrukcija gydytojui arba slaugytojui, kaip skirti Ondexxya, pateikiama šio pakuotės lapelio pabaigoje (žr. „Vartojimo instrukcija“).

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Šalutinio poveikio, nustatyto kraujuojantiems žmonėms, sąrašas

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- insultas;
- širdies priepuolis;
- kraujo krešuliai kojose, rankose, plaučiuose ar smegenyse;
- karščiavimas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- nedidelis insultas;
- širdies sustojimas;
- su infuzija susijusių reakcijų požymiai ir simptomai (šaltkrėtis, padidėjęs kraujospūdis, dusulys, sutrikusi orientacija ar susijaudinimas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Ondexxya

Šis vaistas bus laikomas ligoninėje, ši instrukcija skirta tik ligoninės personalui.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono po „EXP“ ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Paruošus, Ondexxya reikia nedelsiant vartoti.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Ondexxya sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra andeksanetas alfa.
- Pagalbinės medžiagos yra trometamolis, trometamolio hidrochloridas, L-arginino hidrochloridas, sacharozė, manitolis, polisorbato 80.

Ondexxya išvaizda ir kiekis pakuotėje

Ondexxya tiekiamas stikliniais flakonais kaip balti arba balkšvi milteliai infuziniam tirpalui, kuris prieš vartojant paruošiamas (ištirpinamas). Paruoštas tirpalas yra skaidrus, bespalvis ar gelsvas tirpalas.

Kiekvienoje pakuotėje yra keturi arba penki flakonai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Nenustatyta, kad andeksanetas alfa būtų veiksmingas gydant kraujavimą, susijusį su bet koku FXa inhibitoriumi, išskyrus rivaroksabaną arba apiksabaną, ir jis nėra skirtas šiai indikacijai. Taip pat jis nepanaikins ne FXa inhibitorių poveikio.

Dozavimas ir vartojimas

Andeksanetas alfa skiriamas į veną (i. v.) smūgine infuzija (*bolus*) tiksliniu maždaug 30 mg/min. greičiu 15 minučių (maža dozė) arba 30 minučių (didelė dozė), iš karto po to skiriant 4 mg/min. (maža dozė) arba 8 mg/min. (didelė dozė) nepertraukiamą infuziją 120 minučių (žr. 1 lentelę).

1 lentelė. Dozavimo režimai

	Pradinė smūginė infuzija (<i>bolus</i>) į veną	Nepertraukiamą infuziją į veną	Reikalingas bendras 200 mg flakonų skaičius
Maža dozė	400 mg tiksliniu 30 mg/min. greičiu	4 mg/min. 120 minučių (480 mg)	5
Didelė dozė	800 mg tiksliniu 30 mg/min. greičiu	8 mg/min. 120 minučių (960 mg)	9

Dozavimo rekomendacijos apibrėžtos pagal andeksaneto alfa poveikį sveikiems savanoriams, kuriems buvo skiriamas tiesioginis FXa inhibitorius, ir pagal gebą neutralizuoti anti-FXa aktyvumą. Tyrimų metu dozė buvo vartojama pacientams, kuriems pasireiškė ūminis stiprus kraujavimas.

Apiksabano neutralizavimas

Rekomenduojamas andeksaneto alfa dozavimo režimas pagrįstas apiksabano doze, kurią pacientas vartoja antikoaguliacijos neutralizavimo metu, taip pat laiku nuo paskutinės paciento vartotos apiksabano dozės (žr. 2 lentelę). Kai nežinomi paskutinės antikoagulianto dozės stiprumas ar laikas, praėjęs po paskutinės dozės suvartojimo iki kraujavimo epizodo, dozavimo rekomendacijų nėra. Klinikinis sprendimas pradėti gydymą turi būti pagrįstas pradinio anti-FXa lygio matavimu (jeigu yra priimtino laiko intervalo lygis).

2 lentelė. Dozavimo apiksabanui neutralizuoti santrauka

FXa inhibitorius	FXa inhibitoriaus paskutinė dozė	Paskutinės FXa inhibitoriaus dozės laikas prieš pradedant vartoti andeksanetą alfa	
		< 8 valandų	≥ 8 valandos
Apiksabanas	≤ 5 mg	Maža dozė	Maža dozė
	> 5 mg	Didelė dozė	

Rivaroksabano neutralizavimas

Rekomenduojamas andeksaneto alfa dozavimo režimas pagrįstas rivaroksabano doze, kurią pacientas vartoja antikoaguliacijos neutralizavimo metu, taip pat laiku nuo paskutinės paciento vartotos rivaroksabano dozės (žr. 3 lentelę). Kai nežinomi paskutinės antikoagulianto dozės stiprumas ar laikas, praėjęs po paskutinės dozės suvartojimo iki kraujavimo epizodo, dozavimo rekomendacijų nėra. Klinikinis sprendimas pradėti gydymą turi būti pagrįstas pradinio anti-FXa lygio matavimu (jeigu yra priimtino laiko intervalo lygis).

3 lentelė. Dozavimo rivaroksobanui neutralizuoti santrauka

FXa inhibitorius	FXa inhibitoriaus paskutinė dozė	Paskutinės FXa inhibitoriaus dozės laikas prieš pradedant vartoti andeksanetą alfa	
		< 8 valandų	≥ 8 valandos
Rivaroksabanas	≤ 10 mg	Maža dozė	Maža dozė
	> 10 mg	Didelė dozė	

Pacientams, gydomiems FXa inhibitoriumi, yra pirminės ligos būklės, dėl kurių jie yra linkę į tromboembolinius reiškinius. Gydymo FXa inhibitoriumi neutralizavimas pacientams kelia trombozės riziką, susijusią su jų pirmine liga. Siekiant sumažinti šią riziką, iš karto, kai bus medicininių indikacijų, reikia apsvarstyti galimybę atnaujinti gydymą antikoagulantais.

Ruošimo instrukcija

Andeksanetas alfa turi būti paruošiamas, tada 10 mg/ml tirpalas perkeliamas į sterilius didelio tūrio švirkštus, jeigu leidimui naudojamas švirkštinis siurblys, arba į tinkamus tuščius i. v. maišelius, sudarytus iš poliolefino (PO) arba polivinilchlorido (PVC) medžiagos, daugiau nebeskiedžiant. Prieš intraveninę infuziją reikia naudoti 0,2 arba 0,22 mikrono įtaisytą polietersulfoninį (PES) arba lygiavertį mažai baltymų rišantį filtrą.

Paruoštų tirpalų cheminis ir fizinis stabilumas nustatytas laikant 25 °C temperatūroje mažiausiai aštuonias valandas. Kad būtų išvengta užteršimo mikroorganizmais, paruoštą vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jei vaistinis preparatas nėra nedelsiant vartojamas, už laikymo iki vartojimo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Ruošimas

Prieš pradėdant ruošti, reikalingos šios priemonės:

- apskaičiuotas skaičius flakonų (žr. 1 lentelę);
- toks pat skaičius 20 ml (arba didesnių) tirpiklio švirkštų su įtaisyta 20 dydžio adata (arba mažesnio skersmens, pvz., 21 dydžio);
- alkoholiu suvilgyti tamponai;
- didelis (50 ml ar didesnis) sterilus švirkštas. Jei leidimui naudojamas švirkštinis siurblys, kartu turi būti naudojami keli švirkštai, kad tilptų galutinis paruošto vaistinio preparato tūris;
- intraveniniai poliolefino (PO) arba polivinilchlorido (PVC) medžiagos maišeliai (150 ml ar didesni), kuriuose tilptų galutinis paruošto vaistinio preparato tūris (jei leidžiama naudojant i. v. maišelį);
- injekcinis vanduo;
- 0,2 arba 0,22 mikrono įtaisytas polietersulfoninis (PES) arba lygiavertis mažai baltymų rišantis filtras.

Prieš ruošiant arba leidžiant pacientui, andeksaneto alfa nereikia laikyti, kol sušils iki kambario temperatūros. Ruošimo metu reikia naudoti aseptinę techniką.

Kiekvieno flakono turinį ištirpinkite pagal toliau nurodytas instrukcijas.

1. Nuo kiekvieno flakono nuimkite apsauginį dangtelį.
2. Nuvalykite kiekvieno flakono guminį kamštį alkoholiu suvilgytu tamponu.
3. 20 ml ar didesniu švirkštu ir 20 dydžio adata (arba mažesnio skersmens, pvz., 21 dydžio) įtraukite 20 ml injekcinio vandens.
4. Įdurkite švirkšto adatą per guminio kamščio centrą.
5. Stumkite stūmoklį, kad lėtai švirkstumėte 20 ml injekcinio vandens į flakoną, nukreipdami srautą į vidinę flakono sienelę, kad mažiau putotų.
6. Švelniai pasukite kiekvieną flakoną, kol visi milteliai visiškai ištirps. NEKRATYKITE flakonų, nes tai gali sukelti putojimą. Kiekvieno flakono turinio tirpinimo laikas yra maždaug nuo trijų iki penkių minučių.
7. Prieš vartojimą paruoštą tirpalą būtina apžiūrėti, ar jame nėra dalelių ir ar nepakitusi tirpalo spalva. Nenaudoti, jei yra nepermatomų dalelių arba jei spalva yra pakitusi.
8. Kad geriausiai paruoštumėte reikiamą dozę ir išvengtumėte klaidų, prieš pradėdant kitą žingsnį, į kiekvieną injekcinį flakoną reikia sušvirkšti 20 ml injekcinio vandens.
9. Jei laikoma kambario temperatūroje, suvartokite per aštuonias valandas po paruošimo.

Vartojimas naudojant švirkštinį siurblį

1. Ištirpinus visus reikiamus flakonus, iš kiekvieno flakono ištirpintas tirpalas įtraukiamas didelio tūrio (50 ml ar daugiau) švirkštu su įtaisyta 20 dydžio adata (arba mažesnio skersmens, pvz., 21 dydžio).
2. *Bolus* ir infuzija ruošiami atskiruose didelių tūrių švirkštuose.
3. Dėl papildomo tūrio didelės dozės *bolus* ir infuzija turi būti toliau atskirti į papildomus švirkštus (du švirkštai, skirti *bolus* ir infuzijai).
4. Kad netyčia nepatektų oro, atsargiai laikykite švirkštą adatą į viršų ir nenukreipkite švirkšto žemyn tarp kelių įtraukimų iš flakonų.
5. Ruošdami vartojimui, pritvirtinkite pagalbinę įrangą (t. y. ilginamuosius vamzdelius, 0,2 arba 0,22 mikrono įtaisyta polietersulfoninį (PES) arba lygiavertį mažai baltymų rišantį filtrą, švirkštinį siurblį).
6. Paruoštą tirpalą suleiskite atitinkamu greičiu.
7. Išmeskite visus naudotus švirkštus, adatas ir flakonus, įskaitant visą nesuvartotą paruošto tirpalo likutį.

Vartojimas naudojant intraveninius maišelius

1. Paruošę visus reikiamus flakonus, įtraukite paruoštą tirpalą iš kiekvieno flakono didelio tūrio (50 ml ar daugiau) švirkštu su įtaisyta 20 dydžio adata (arba mažesnio skersmens, pvz., 21 dydžio).
2. Paruoštą tirpalą iš švirkšto suleiskite į atitinkamus i. v. maišelius.
3. Jei reikia, pakartokite 1 ir 2 veiksmus, kad visą *bolus* ir infuzijos tūrį perkeltumėte į PO arba PVC i. v. maišelius.
4. Rekomenduojama, kad *bolus* ir infuzija būtų padalyti į du atskirus maišus, kad būtų užtikrintas tinkamas leidimo greitis. Nors taip pat leidžiama *bolus* ir infuzijai naudoti vieną PO arba PVC i. v. maišelį, pereinant nuo *bolus* prie infuzijos, reikia užtikrinti tinkamą infuzijos greitį.
5. Ruošdami vartojimui, pritvirtinkite pagalbinę įrangą (t. y. ilginamuosius vamzdelius, 0,2 arba 0,22 mikrono įtaisyta polietersulfoninį (PES) arba lygiavertį mažai baltymų rišantį filtrą, i. v. siurblij).
6. Paruoštą tirpalą suleiskite atitinkamu greičiu.

Tvarkymas

Visus naudotus švirkštus, adatas ir flakonus, įskaitant nesuvartotą paruošto tirpalo likutį, reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.