

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ondexxya 200 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 200 mg andeksaneta alfa (*andexanet alfa*)*.

Pēc sagatavošanas katrs šķīduma ml satur 10 mg andeksaneta alfa.

* Andeksanets alfa tiek iegūts Ķīnas kāmjū olnīcu (*Chinese Hamster Ovary – CHO*) šūnās, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs Ondexxya flakons satur 2 mg polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

Balts līdz gandrīz balts, liofilizēts pulveris

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušiem pacientiem, kuri ārstēšanā saņem tiešo faktora Xa (FXa) inhibitoru (apiksabānu vai rivaroksabānu) un kuriem ir nepieciešama antikoagulācijas neitralizācija dzīvībai bīstamas vai nekontrolējamās asiņošanas dēļ.

4.2. Devas un lietošanas veids

Paredzēts lietošanai tikai stacionāros.

Devas

Andeksanetu alfa ievada intravenozas bolus injekcijas veidā ar mērķa ātrumu aptuveni 30 mg/min 15 minūšu laikā (maza deva) vai 30 minūšu laikā (liela deva), pēc tam 120 minūtes turpinot nepārtrauktu infūziju ar ātrumu 4 mg/min (maza deva) vai 8 mg/min (liela deva) (skatīt 1. tabulu). Andeksaneta alfa dozēšanas pamatā ir FK/FD modelēšanas un simulācijas eksperimenti (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

1. tabula. Devas shēmas

	Sākotnējā intravenozā bolus injekcija	Nepārtrauktā intravenozā infūzija	Kopējais nepieciešamais 200 mg flakonu skaits
Maza deva	400 mg ar mērķa ātrumu 30 mg/min	4 mg/min 120 minūšu laikā (480 mg)	5
Liela deva	800 mg ar mērķa ātrumu 30 mg/min	8 mg/min 120 minūšu laikā (960 mg)	9

Apiksabāna iedarbības neitralizācija

Ieteicamo Ondexxya devas shēmu izvēlas, ņemot vērā apiksabāna devu, ko pacients lieto antikoagulācijas neitralizācijas brīdī, kā arī laika periodu, kāds pagājis pēc pēdējās apiksabāna devas lietošanas (skatīt 2. tabulu). Ja pēdējās antikoagulanta devas lielums vai intervāls starp pēdējo devu un asiņošanas epizodi nav zināms, nav pieejami ieteikumi par devu. Pieņemot klīnisko lēmumu par ārstēšanas uzsākšanu, jāņem vērā arī sākuma stāvokļa anti-FXa līmenis (ja līmenis ir pieejams pieņemamā laika periodā).

2. tabula. Kopsavilkums par devas izvēli apiksabāna iedarbības neitralizācijai

FXa inhibitors	Pēdējā deva	Laika periods kopš pēdējās devas lietošanas pirms Ondexxya lietošanas uzsākšanas	
		< 8 stundas	≥ 8 stundas
Apiksabāns	≤ 5 mg	Maza deva	Maza deva
	> 5 mg	Liela deva	

Rivaroksabana iedarbības neitralizācija

Ieteicamo Ondexxya devas shēmu izvēlas, ņemot vērā rivaroksabana devu, ko pacients lieto antikoagulācijas neitralizācijas brīdī, kā arī laika periodu, kāds pagājis pēc pēdējās rivaroksabana devas lietošanas (skatīt 3. tabulu). Ja pēdējās antikoagulanta devas lielums vai intervāls starp pēdējo devu un asiņošanas epizodi nav zināms, nav pieejami ieteikumi par devu. Pieņemot klīnisko lēmumu par ārstēšanas uzsākšanu, jāņem vērā arī sākuma stāvokļa anti-FXa līmenis (ja līmenis ir pieejams pieņemamā laika periodā).

3. tabula. Kopsavilkums par devas izvēli rivaroksabana iedarbības neitralizācijai

FXa inhibitors	Pēdējā deva	Laika periods kopš pēdējās devas lietošanas pirms Ondexxya lietošanas uzsākšanas	
		< 8 stundas	≥ 8 stundas
Rivaroksabāns	≤ 10 mg	Maza deva	Maza deva
	> 10 mg	Liela deva	

Antikoagulantu terapijas atsākšana

Pēc Ondexxya ievadīšanas un masīvās asiņošanas apturēšanas jāapsver antikoagulantu lietošanas atsākšana, lai novērstu trombožu veidošanos pacienta pamatslimības dēļ. Antikoagulantu terapija pēc ārstēšanas jāatsāk, tiklīdz tas ir medicīniski indicēts, ja pacienta klīniskais stāvoklis ir stabils un ir nodrošināta pietiekama hemostāze. Laiks, līdz kuram var sagaidīt normālu antikoagulācijas pakāpi pēc

antitrombotiskās terapijas, vēl nav noteikts. Ārstam jāizvērtē antikoagulantu terapijas ieguvumu un atkārtotas asiņošanas risku attiecība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti (65 gadus veci un vecāki): gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi: nieru darbības traucējumu ietekme uz andeksaneta alfa iedarbību nav novērtēta. Pamatojoties uz pieejamiem datiem par klīrensu, devas pielāgošana nav ieteicama.

Aknu darbības traucējumi: pamatojoties uz pieejamiem datiem par andeksaneta alfa klīrensu, devas pielāgošana nav ieteicama. Drošums un efektivitāte pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija: andeksaneta alfa drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Intravenoza lietošana

Pēc tam, kad ir sagatavots atbilstošs Ondexxya flakonu skaits, sagatavoto šķīdumu (10 mg/ml) bez papildu atšķaidīšanas pārvieta uz sterilām, liela tilpuma šļircēm, ja ievadīšanai tiek izmantots perfuzors, vai uz piemērotiem, tukšiem intravenoziem maisiem, kas izgatavoti no poliolefīna (PO) vai polivinilhlorīda (PVH) materiāla (skatīt 6.6. apakšpunktu). Pirms ievadīšanas i.v. infūzijas veidā jāizmanto 0,2 vai 0,22 mikronu, sistēmā integrēts poliētera sulfona (PES) vai līdzvērtīga materiāla filtrs ar zemu proteīnu saistīšanas spēju.

Ondexxya ievada i.v. bolus injekcijas veidā ar mērķa ātrumu aptuveni 30 mg/min 15 minūšu laikā (maza deva) vai 30 minūšu laikā (liela deva), pēc tam 120 minūtes, turpinot nepārtrauktu infūziju ar ātrumu 4 mg (maza deva) vai 8 mg (liela deva) minūtē (skatīt 1. tabulu).

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Zināma alerģiska reakcija pret kāmjā proteīniem.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lietošanas ierobežojumi

Klīniskā efektivitāte ir pamatota ar anti-FXa aktivitātes neitralizāciju veseliem brīvprātīgajiem un hemostatiskās efektivitātes sasniegšanu asiņojošiem pacientiem, kas lietoja apiksabānu vai rivaroksabānu. Nav pierādīts klīniskais ieguvums saslimstības vai mirstības samazināšanās ziņā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Andeksanets alfa nav piemērots profilaktisks līdzeklis neatliekamām operāciju gadījumā. Lietošana edoksabāna vai enoksaparīna iedarbības neitralizācijai nav ieteicama datu trūkuma dēļ. Andeksanets alfa neitralizē tikai FXa inhibitoru iedarbību (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ārstēšanas uzraudzībai pārsvarā jāizmanto klīniskie rādītāji, kas liecina par atbilstošu atbildes reakciju (t.i., hemostāzes nodrošināšana), efektivitātes trūkumu (t.i., atkārtota asiņošana) un nevēlamām blakusparādībām (t.i., trombemboliski notikumi). Andeksaneta alfa terapijas uzraudzību nevajadzētu balstīt uz anti-FXa aktivitāti. Komerciālās anti-FXa aktivitātes analīzes nav piemērotas anti-FXa aktivitātes mērīšanai pēc andeksaneta alfa lietošanas, jo šo analīžu rezultāti uzrāda kļūdaini paaugstinātu anti-FXa aktivitātes līmeni, kas liek pārāk zemu novērtēt andeksaneta alfa nodrošināto neitralizējošo aktivitāti.

Devu ieteikumiem par pamatu ir izmantoti modelēti dati veseliem brīvprātīgajiem. Dati pacientiem ar asiņošanu ir ierobežoti un validācija pagaidām nav veiksmīga. Dati norāda uz augstāku trombožu risku pacientiem, kuri lieto lielāku andeksaneta alfa devu, un pacientiem, kuri lieto rivaroksabanu.

Klīniskajos pētījumos tika iekļauti pacienti ar intrakraniālu asiņošanu (IKA) (punktu skaits pēc Glāzgovas Komas skalas (*GCS — Glasgow Coma Scale*) > 7 un hematomas tilpums ≤ 60 ml). Andeksaneta alfa lietošana pacientiem ar smagāku IKA nav pētīta.

Trombotiski notikumi

Pēc ārstēšanas ar andeksanetu alfa ir ziņots par nopietniem arteriāliem un venoziem trombemboliju gadījumiem, tostarp bieži ziņots par agrīnām izpausmēm (72 stundu laikā) pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas. Pacientiem, kuriem anamnēzē iepriekš bijis insults, miokarda infarkts vai sirds mazspēja, var būt lielāks trombotisku notikumu risks (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar FXa inhibitoru terapiju, ir pamatslimību stāvokļi, kas predisponē viņus trombotiskiem notikumiem. FXa inhibitoru terapijas atcelšana pakļauj pacientus trombotiskajam riskam, kas saistīts ar viņu pamatslimību. Turklāt ir pierādīta neatkarīga andeksaneta alfa prokoagulējošā iedarbība, ko izraisa audu faktora ceļa inhibitora (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI) inhibīcija, kas var radīt papildu trombozes attīstības risku. Šīs iedarbības ilgums pacientiem ar asiņošanu nav zināms. Tādi laboratoriskie parametri kā anti FXa aktivitāte, endogēnais trombotiskais potenciāls (ETP) vai trombozes marķieri var nebūt uzticami norādījumu sniegšanai. Lai mazinātu šo risku, pēc ārstēšanas pabeigšanas jāapsver antikoagulantu terapijas atsākšana tiklīdz tas ir medicīniski lietderīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Veseliem brīvprātīgajiem, lai gan netika ziņots par trombotiskiem notikumiem, pēc andeksaneta alfa lietošanas tika novērots no devas atkarīgs koagulācijas marķieru F1+2, TAT un D dimēra pieaugums un no devas atkarīgs TFPI samazinājums. Pētījumos 14-505 un 18-513 iekļautajiem pacientiem šie marķieri netika mērīti, un trombemboliskie notikumi netika novēroti (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Tādēļ ir ļoti ieteicama trombozes pazīmju un simptomu novērošana, un tā jāuzsāk agri pēc ārstēšanas.

Andeksaneta alfa lietošana kombinācijā ar citiem atbalsta pasākumiem

Andeksanetu alfa var lietot kombinācijā ar standarta hemostāzes atbalsta pasākumiem, kuriem jābūt medicīniski piemērotiem.

Andeksaneta alfa drošums nav izvērtēts pacientiem, kuri septiņu dienu laikā pirms asiņošanas bija saņēmuši protrombīna kompleksa koncentrātus, rekombinanto faktoru VIIa vai pilnasinis, jo šie pacienti tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Jāizvairās no ārstēšanas ar prokoagulācijas faktoriem (piem., 3. vai 4. faktora protrombīna kompleksa koncentrātiem (PKK)/aktivēta PKK, rekombinantā faktora VIIa, svaigi saldētas plazmas) un pilnasinņu ievadīšanas, ja vien tas nav absolūti nepieciešams, jo nav datu par šādu kombinētu terapiju lietošanu.

Mijiedarbība ar heparīnu

Jāizvairās no andeksaneta alfa lietošanas pirms heparinizācijas, piem., operāciju vai procedūru laikā, jo andeksanets alfa izraisa nejutīgumu pret heparīnu. Andeksaneta alfa kā heparīna vai zemas molekulmasas heparīna antidota izmantošana nav izvērtēta un nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ar infūziju saistītās reakcijas

Ja rodas vieglas vai vidēji smagas ar infūziju saistītās reakcijas, var būt pietiekama tikai rūpīga pacienta novērošana. Ja rodas vidēji smagi simptomi, var apsvērt īslaicīgu infūzijas pārtraukšanu vai palēnināšanu, atsākot infūziju, kad simptomi ir mazinājušies. Var lietot difenhidramīnu.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē ievadīto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 2 mg polisorbāta 80 katrā flakonā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi ar andeksanetu alfa nav veikti.

In vitro dati liecina par andeksaneta alfa un heparīna-antitrombīna III (ATIII) kompleksa mijiedarbību un heparīna antikoagulējošās iedarbības neitralizāciju. Saņemti ziņojumi par nejutīgumu pret heparīnu pēc reģistrācijas dokumentācijā neapstiprinātas (*off-label*) andeksaneta alfa lietošanas pirms operācijas, operāciju vai procedūru laikā, kurās nepieciešama heparinizācija (skatīt 4.4. apakšpunktu). Andeksaneta alfa kā heparīna vai zemas molekulmasas heparīna antidota izmantošana nav izvērtēta un nav ieteicama.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par andeksaneta alfa lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem, kas pierāda reproduktīvo toksicitāti, nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu). Andeksanetu alfa grūtniecības laikā vai sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai andeksanets alfa izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Terapijas laikā ar andeksanetu alfa krūts barošana būtu jāpārtrauc.

Fertilitāte

Dati par andeksaneta alfa ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Andeksanets alfa neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības veselīgiem brīvprātīgajiem bija vieglas vai vidēji smagas ar infūziju saistītas reakcijas, kas ietvēra tādus simptomus kā apsārtums, karstuma sajūta, klepus, disgeizija un aizdusa, kas parādījās dažu minūšu līdz dažu stundu laikā pēc infūzijas. Pētīto veselu pētāmo personu vidū sievietēm bija vairāk blakusparādību (galvenokārt ar infūziju saistītas reakcijas) nekā vīriešiem.

Klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar akūtu smagu asiņošanu un kuri tika ārstēti ar FXa inhibitoru (apiksabānu vai rivaroksabānu), visbiežāk novērotās blakusparādības bija drudzis (8,8 %), išēmisks insults (6,7 %) un miokarda infarkts (4,6 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

4. tabulā norādīts klīniskajos pētījumos ar andeksaneta alfa ārstētajiem pacientiem ar asiņošanu nevēlamo blakusparādību saraksts. Blakusparādības klasificētas pēc orgānu sistēmu klases (OSK) un biežuma, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); reti ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); vai nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

4. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts asiņojošiem pacientiem no klīniskajiem pētījumiem

Orgānu sistēmu klasifikācija	Bieži	Retāk
------------------------------	-------	-------

	$\geq 1/100$ līdz $< 1/10$	$\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Išēmisks insults ^b	Transitoriska išēmiska lēkme
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	Miokarda infarkts ^c	Sirds apstāšanās
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	Dziļo vēnu tromboze	Arteriālā embolija ^d
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	Plaušu embolija	
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Drudzis	
<i>Traumas, saindēšanās un procedūras komplikācijas</i>		Ar infūziju saistīta reakcija ^a

^a Ziņotās pazīmes/simptomi (drebuļi, vājuma sajūta, hipertensija, skābekļa desaturācija, uzbudinājums un apjukums) bija pārejoši un viegli vai vidēji smagi.

^b Išēmiskais insults ietver, piemēram, vēlamos terminus: cerebrovaskulārais negadījums, smadzenīšu insults un smadzeņu infarkts.

^c Miokarda infarkts ietver, piemēram, vēlamo terminu: akūts miokarda infarkts.

^d Arteriālā embolija ietver, piemēram, vēlamo terminu: iegurņa artērijas oklūzija, nieru infarkts un augšstilba artērijas embolija.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Trombotiski notikumi

Klīniskajos pētījumos ir novēroti arteriāli un venozi trombotiski notikumi, tostarp išēmisks insults, miokarda infarkts, plaušu embolija, dziļo vēnu tromboze, arteriāla sistēmiska embolija un pārejoša išēmiska lēkme, un bieži ziņots par agrīnām izpausmēm (72 stundu laikā) pēc ārstēšanas ar andeksanetu alfa (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

FXa inhibitoru terapijas atcelšana pakļauj pacientus viņu pamatslimības trombotiskuma riskam. Turklāt no anti-FXa neatkarīgā prokoagulējošā iedarbība, ko izraisa andeksanetu alfa, var radīt papildu trombozes attīstības risku pēc ārstēšanas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav klīniskās pieredzes par andeksaneta alfa pārdozēšanu. Klīnisko pētījumu laikā netika konstatēta devu ierobežojoša toksicitāte.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: visi citi ārstnieciskie līdzekļi, antidoti. ATĶ kods: V03AB38

Darbības mehānisms

Andeksanets alfa ir rekombinanta cilvēka FXa proteīna forma, kas ir modificēta tādā veidā, ka tai nepiemīt FXa enzīma aktivitāte. Aktīvā serīna vieta ir aizstāta ar alanīnu, padarot molekulu nespējīgu atšķēlt un aktivēt protrombīnu, kā arī ir likvidēta gamma karboksilglutamīnskābes (Gla) grupa, padarot proteīnu nespējīgu veidot protrombināzes kompleksu un tādējādi likvidējot jebkādu antikoagulanta iedarbību.

Andeksanets alfa ir specifisks FXa inhibitoru darbības neitralizētājs. Darbības mehānisms ietver piesaistīšanos pie FXa inhibitora un tā sašķelšanu. Turklāt ir novērots, ka andeksanets alfa saistās ar audu faktora ceļa inhibitoru (*tissue factor pathway inhibitor* – TFPI) un inhibē to. TFPI aktivitātes inhibīcija var palielināt audu faktora ierosinātu trombīna veidošanos, izraisot prokoagulanta iedarbību.

Farmakodinamiskā iedarbība

Andeksaneta alfa iedarbību iespējams novērtēt, nosakot farmakodinamiskos marķierus, to skaitā pieejamā FXa inhibitora brīvo frakciju, kā arī trombīna veidošanās atjaunošanos. Turklāt ir pierādīts, ka andeksanets alfa inhibē TFPI aktivitāti.

Komerčiālās anti-FXa aktivitātes analīzes nav piemērotas anti-FXa aktivitātes mērīšanai pēc andeksaneta alfa lietošanas. Tā kā andeksanets alfa atgriezeniski saistās pie FXa inhibitora, šajās analīzēs pašlaik izmantotā augstā paraugu atšķaidīšanas pakāpe izraisa inhibitora atdalīšanos no andeksaneta alfa, kas rada kļūdaini paaugstinātas anti-FXa aktivitātes līmeņa vērtības un tāpēc liek pārāk zemu novērtēt andeksaneta alfa nodrošināto neitralizējošo aktivitāti.

Prospektīvos, randomizētos, placebo kontrolētos devas noteikšanas pētījumos ar modificētām analīzēm, kas nav komerciāli pieejamas, veselām personām tika noteikta andeksaneta alfa deva un devas lietošanas shēma, kas nepieciešama anti-FXa aktivitātes neitralizācijai un trombīna veidošanās atjaunošanai, lietojot FXa inhibitorus (apiksabānu vai rivaroksabānu).

Maksimālā anti-FXa aktivitātes neitralizācija tika sasniegta divu minūšu laikā pēc bolus injekcijas beigām. Ilgstoša anti-FXa aktivitātes samazināšanās tika nodrošināta, ievadot andeksaneta alfa bolus injekciju un pēc tam — nepārtrauktu infūziju. Anti-FXa aktivitāte atgriezās placebo vai augstākā līmenī aptuveni divas stundas pēc bolus injekcijas vai infūzijas beigām atkarībā no devas.

Ja andeksanetu alfa lietoja bolus injekcijas veidā, pēc kuras ievadīja nepārtrauktu infūziju, maksimālais nesaistītā FXa inhibitora koncentrācijas samazinājums bija straujš (divu minūšu laikā pēc bolus injekcijas beigām), iedarbība saglabājās infūzijas laikā un pēc tam pakāpeniski laika gaitā palielinājās, sasniedzot maksimumu aptuveni divas stundas pēc infūzijas beigām.

Trombīna veidošanās atjaunošanās pēc zāļu ievadīšanas bija atkarīga no devas un devas ievadīšanas shēmas, un pēc aptuveni četrām stundām tā nekorelēja ar anti-FXa aktivitāti (skatīt turpmāk „Trombīna veidošanās atjaunošanās”).

Konstatēts, ka pēc andeksaneta alfa bolusa devas ievadīšanas veselām personām, plazmas TFPI aktivitāte tiek pilnībā inhibēta uz laika periodu no 2 minūtēm līdz 14,5 stundām, un 3 dienu laikā atgriežas sākuma stāvoklī. Audu faktora (*tissue factor* – TF) ierosināta trombīna veidošanās nekavējoties palielinājās virs sākotnējā līmeņa (pirms antikoagulācijas) un saglabājās paaugstināta > 20 stundas, salīdzinot ar placebo. TFPI inhibīcijas prokoagulanta iedarbības ticamību pamato secīgs un ilgstošs D-dimēru, TAT un F1 + 2 pieaugums.

Imūngenitāte

Antivielas pret zālēm (ADA) tika konstatētas reti. Netika novēroti pierādījumi par ADA ietekmi uz farmakokinētiku, efektivitāti vai drošumu. Tomēr dati joprojām ir ierobežoti.

Populācijas farmakokinētiskā/farmakodinamiskā (FK/FD) modelēšana un simulācija

FK/FD modelēšana un simulācijas balstās uz alfa andeksaneta un FXa inhibitora FK mijiedarbību un attiecībām starp biomarķieriem, šajā gadījumā anti-FXa aktivitāti, TFPI aktivitāti un ETP. Joprojām pastāv neskaidrības par antikoagulanta apiksabāna vai rivaroksabāna atšķirīgo iedarbību, reversās iedarbības ilgumu, kas ir atkarīgs no anti-TFPI iedarbības, un par nepārtrauktas infūzijas nepieciešamību. Simulāciju precizitāte pacientiem ar asiņošanu ir mazāka nekā veselīgiem brīvprātīgajiem, jo ir liela atšķirība starp indivīdiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Andeksaneta alfa efektivitāte un drošums ir pētīta šādos pētījumos: 1) randomizētos, placebo kontrolētos II fāzes devas noteikšanas pētījumos veselīgiem brīvprātīgajiem, kuri lietoja FXa

inhibitorus, lai noteiktu devas, kas nepieciešamas darbības neitralizācijai, 2) divos III fāzes pētījumos — vienā ar apiksabānu, bet otrā ar rivaroksabanu, lai apstiprinātu lielas un mazas devas shēmas efektivitāti, 3) starptautiskā, daudzcentru, prospektīvā, atklātā IIIb/IV (ANNEXA-4) fāzes pētījumā pacientiem ar akūtu masīvas asiņošanas epizodi, kuras gadījumā nepieciešama tūlītēja FXa antikoagulējošās iedarbības neitralizācija un 4) randomizēts, atklāts IV fāzes pētījums (ANNEXA-I) pacientiem ar akūtu intrakraniālu asiņošanu (IKA).

Antikoagulācijas neitralizācija veselām personām vecumā no 50 līdz 75 gadiem (pētījums 14-503 un pētījums 14-504)

Prospektīvā, randomizētā, placebo kontrolētā pētījumā veselas personas (vecuma mediāna 56,5 gadi), kas lietoja apiksabānu 5 mg divas reizes dienā, saņēma andeksanetu alfa (n = 24), ko ievadīja kā 400 mg i.v. bolus injekciju, kurai tūlīt sekoja 120 minūtes ilga i.v. infūzija 4 mg minūtē (480 mg) vai placebo (n = 8).

Līdzīgā pētījumā personas (vecuma mediāna 57 gadi), kas lietoja rivaroksabanu 20 mg vienu reizi dienā, saņēma andeksanetu alfa (n = 26), ko ievadīja kā 800 mg i.v. bolus injekciju, kurai tūlīt sekoja 120 minūtes ilga i.v. infūzija 8 mg minūtē (960 mg) vai placebo (n = 13).

Anti-FXa aktivitātes samazināšana

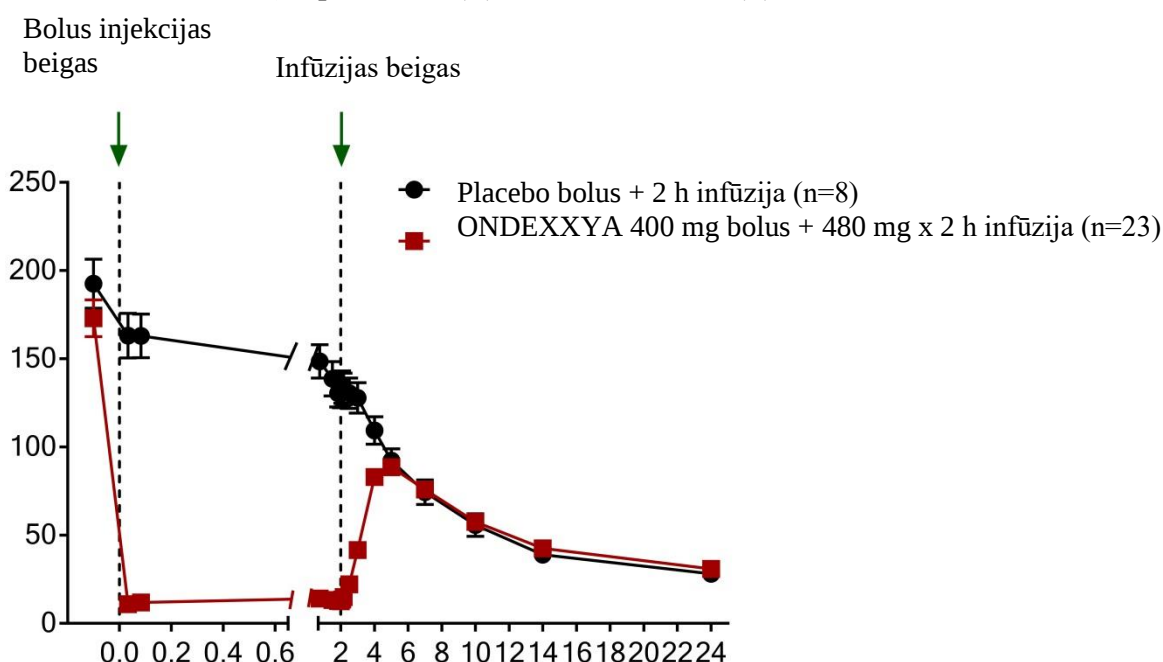
Pētījuma 14-503 (apiksabāns) un pētījuma 14-504 (rivaroksabāns) primārais mērķa kritērijs bija anti-FXa aktivitātes procentuālās izmaiņas maksimālā samazinājuma punktā pēc infūzijas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli.

Personām, kuras pētījumā 14-503 lietoja apiksabānu, anti-FXa aktivitātes procentuālās izmaiņas ($\pm$ standarta deviācija (SD)) bija -92,34% ($\pm$ 2,809%) andeksaneta alfa grupā un -32,70% ($\pm$ 5,578%) placebo grupā ($p < 0,0001$), pēdējais rādītājs atspoguļo antikoagulantu dabisko klīrensu.

Personām, kuras pētījumā 14-504 lietoja rivaroksabanu, anti-FXa aktivitātes procentuālās izmaiņas ($\pm$ SD) bija -96,72% ($\pm$ 1,838%) andeksaneta alfa grupā un -44,75% ($\pm$ 11,749%) placebo grupā ($p < 0,0001$), pēdējais rādītājs atspoguļo antikoagulantu dabisko klīrensu.

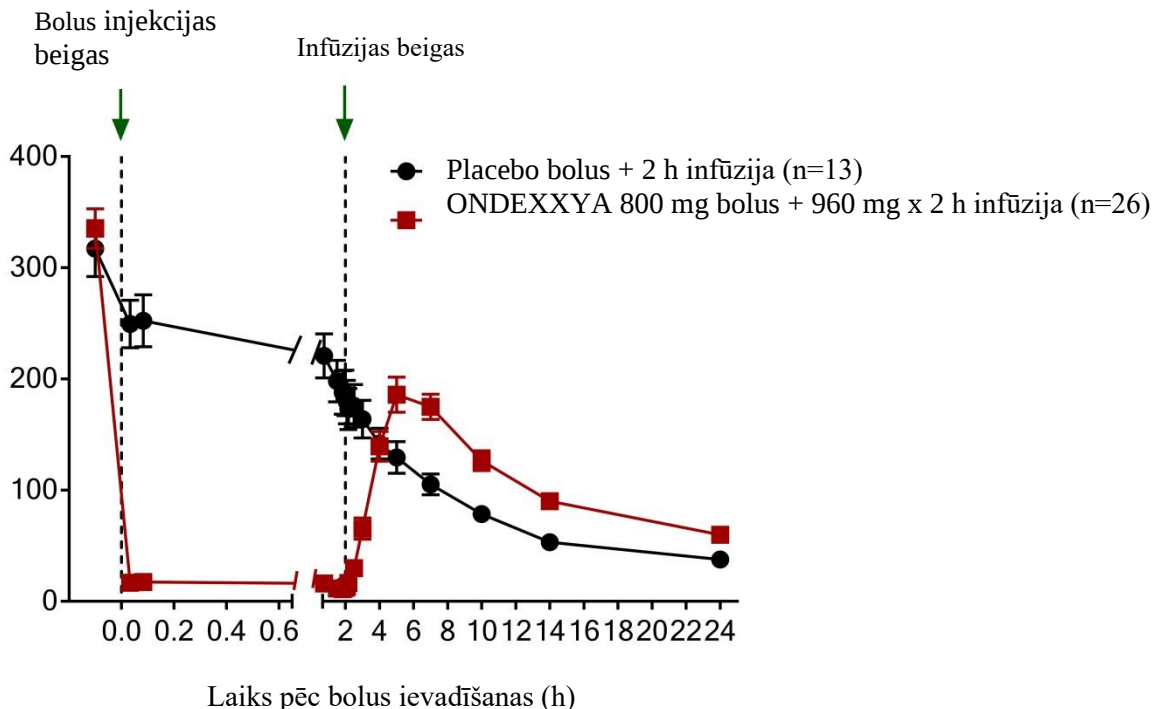
1. attēlā attēlotas anti-FXa aktivitātes izmaiņas laika gaitā pirms andeksaneta alfa ievadīšanas un pēc tās. Anti-FXa aktivitātes samazināšanās korelē ar trombīna veidošanās atjaunošanos. Pamatojoties uz apkopotiem datiem no pētījuma 14-503 un pētījuma 14-504, aprēķinātais anti-FXa aktivitātes sliekšnis trombīna veidošanās normalizēšanai (definēts, izmantojot vidējo ETP un standarta novirzes) bija 44,2 ng/ml (normāla ETP vienas standarta novirzes robežās).

1. attēls. Anti-FXa aktivitātes (ng/ml) izmaiņas veselām personām, kas antikoagulācijas nolūkos lietoja apiksabānu (A) un rivaroksabanu (B)



Laiks pēc bolus ievadīšanas (h)

(A)



(B)

Trombīna veidošanās atjaunošanās

Abos pētījumos — gan pētījumā 14-503, gan pētījumā 14-504, ārstēšana ar andeksanetu alfa izraisīja arī statistiski ticamu trombīna veidošanās palielināšanos veselām personām, kuras antikoagulācijas nolūkos lietoja apiksabānu vai rivaroksabānu, salīdzinājumā ar placebo ($p < 0,0001$). Trombīna veidošanās atjaunošanās normas diapazonā (definēts kā viena standarta novirze no sākuma stāvokļa koncentrācijas) divu minūšu laikā un šīs koncentrācijas saglabāšana 20 stundas tika panākta, ievadot tikai bolus injekciju vai bolus injekciju un infūziju andeksaneta alfa mazās devas grupā personām, kuras lietoja apiksabānu. Personām, kuras lietoja rivaroksabānu, andeksaneta alfa lielās devas (bolus injekcija un infūzija) ievadīšana izraisīja trombīna veidošanās palielināšanos, kas pārsniedza divas standarta novirzes. Personām, kuras ārstēšanā lietoja apiksabānu un saņēma lielu andeksaneta alfa devu, kā arī personām, kuras ārstēšanā lietoja rivaroksabānu un saņēma mazu andeksaneta alfa devu, šajos pētījumos klīniskā izvērtēšana netika veikta.

Brīvā FXa inhibitora koncentrācijas izmaiņas maksimālā samazinājuma punktā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli

Pēc andeksaneta alfa bolus injekcijas ievadīšanas vidējās nesaistītā apiksabāna un rivaroksabāna koncentrācijas bija attiecīgi $< 3,5$ ng/ml un 4 ng/ml, un šīs koncentrācijas saglabājās nepārtrauktās infūzijas laikā.

FXa inhibitora antikoagulējošās iedarbības neitralizācija pacientiem ar akūtu masīvu asiņošanu (pētījums 14-505)

Pētījumā 14-505 (ANNEXA-4), IIIb/IV fāzes daudznacionālā, prospektīvā, vienas grupas, atklātā pētījumā andeksanetu alfa ievadīja 477 pacientiem, kuri lietoja FXa inhibitorus, no kuriem 419 lietoja apiksabānu un rivaroksabānu, un kuriem bija akūta masīva asiņošana. Divi koprimārie mērķa kritēriji bija šādi: a) anti-FXa aktivitātes procentuālās izmaiņas maksimālā samazinājuma punktā laika periodā

no piecām minūtēm pēc bolus injekcijas beigām līdz infūzijas beigām salīdzinājumā ar sākuma stāvokli un b) labas vai izcilas (salīdzinājumā ar vāju vai iztrūkstošu) hemostatiskās efektivitātes rādītājs 12 stundu laikā pēc infūzijas atbilstoši neatkarīgās mērķa kritēriju izvērtēšanas komitejas slēdzienam.

Aptuveni puse no pacientiem bija vīrieši, un vidējais vecums bija 77,9 gadi. Vairums pacientu iepriekš bija saņēmuši vai nu apiksabānu (245/477; 51,4%) vai rivaroksabanu (174/477; 36,5%), vai edoksabānu (36/477; 7,5%), vai enoksaparīnu (22/477; 4,6%) (un bija vai nu intrakraniālā asiņošana (IKA) (329/477; 69%), vai arī kuņģa-zarnu trakta (KZT) asiņošana (109/477; 22,9%).

381/477 (79,9%) saņēma mazu devu andeksaneta alfa shēmu, bet 96/477 pacienti (20,1%) saņēma lielu devu shēmu atbilstoši 4.2. apakšpunktam.

Anti-FXa aktivitātes izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz zemākajam līmenim No 477 iekļautajiem pacientiem 347 (73%) varēja novērtēt efektivitāti, jo viņiem tika dozēts andeksanets alfa apstiprinātas smagas asiņošanas gadījumā, un viņu sākotnējā stāvokļa anti-FXa aktivitāte bija virs 75 ng/ml. Šiem pacientiem anti-FXa aktivitātes mediāna sākotnējā stāvoklī bija 147 ng/ml pacientiem, kuri lietoja apiksabānu, un 214 ng/ml pacientiem, kuri lietoja rivaroksabanu. Anti-FXa aktivitātes izmaiņu no sākotnējā stāvokļa līdz zemākajam līmenim samazināšanās mediāna (95% TI) bija -93,3% (-94,2%; -92,5%) apiksabānam un -94,1% (-95,1%; -93,0%) rivaroksabanam.

Hemostātiskā efektivitāte

Hemostātiskā efektivitāte bija novērtēta kā laba vai izcila 79% no 169 pacientiem, kuri lietoja apiksabānu un 80% no 127 pacientiem, kuri lietoja rivaroksabanu.

Pētījuma 14-505 analīze liecināja, ka anti-FXa aktivitātes izmaiņas (surogātkritērijs) neprognozē hemostātisko efektivitāti.

Anti-TFPI iedarbība

Tūlītēja un ilgstoša (apmēram 3 dienas pēc infūzijas) prokoagulanta anti-TFPI iedarbība tika dokumentēta pacientiem ar masīvu asiņošanu — saskaņā ar attiecīgiem rezultātiem, kas iegūti pētījumos par veselīem brīvprātīgajiem (14-503, 14-504, 16-508, 19-514).

Nāves gadījumi

Drošuma populācijā (N = 419) 75 pacienti (18%) nomira. Mirstības rādītājs pacientiem ar IKA bija 19,0% (55/289), pacientiem ar KZT asiņošanu — 14,7% (14/95) un pacientiem ar citas lokalizācijas asiņošanu — 17,1% (6/35). Kardiovaskulārie nāves iemesli (n = 36) bija šādi: hemorāģisks insults (n = 6), išēmisks insults (n = 10), pēkšņa kardiāla nāve (tai skaitā bez lieciniekiem) (n = 6), kardiomehāniskā/sūkņa mazspēja (n = 4), miokarda infarkts (n = 2), cita veida asiņošana, kas nav hemorāģisks insults (n = 2), un citi kardiovaskulāri iemesli (n = 6). Nekardiovaskulāras etioloģijas nāves gadījumi (n = 39) bija šādi: infekcija/sepsis (n = 11), elpošanas mazspēja (n = 6), negadījums/trauma (n = 2), vēzis (n = 2) un cits/nevaskulārs iemesls (n = 18).

Vidējais laiks, līdz iestājas nāve, bija 15 dienas pēc ārstēšanas. Visi nāves gadījumi notika pirms 44. dienas.

Trombemboliski notikumi

Pētījumā 14-505, 45/419 (11%) pacientiem radās viens vai vairāki no šādiem trombemboliskiem notikumiem: cerebrovaskulārs notikums (CVN) (19/45; 42%), dziļo vēnu tromboze (11/45; 24%), miokarda infarkts (MI), ieskaitot akūtu miokarda infarktu un miokarda išēmiju (9/45; 20%), plaušu embolija (PE) (5/45; 11%) un pārejoša išēmiska lēkme (*transient ischaemic attack*, TIA) (1/45; 2%). Laika līdz pirmajam trombemboliskajam notikumam mediāna bija 10 dienas. Kopumā 38% pacientu ar trombemboliskiem notikumiem (17/45) trombemboliski notikumi radās pirmo trīs dienu laikā. No 419 pacientiem, kuri saņēma andeksanetu alfa, 266 pacienti saņēma vismaz vienu antikoagulantu devu 30 dienu laikā pēc ārstēšanas profilaktiskos nolūkos, pamatojoties uz klīnisko vērtējumu.

Hemostatiskā efektivitāte un FXa aktivitātes maiņa pacientiem ar ICrH (pētījums 18-513)

Pētījums 18-513 (ANNEXA-I) bija randomizēts, atklāts IV fāzes pētījums ar maskētu vērtēšanu attiecībā uz primārajiem efektivitātes un drošuma mērķa kritērijiem, lai noteiktu andeksaneta alfa efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar parasto aprūpi pacientiem ar akūtu intrakraniālu hemorāģiju

(ICrH) ar hematomas tilpumu no $\geq 0,5$ līdz ≤ 60 ml, 6 stundu laikā no simptomu sākuma līdz pamatskenēšanai un 15 stundu laikā pēc perorāla FXa inhibitora lietošanas.

Primārais mērķa kritērijs bija novērtēt andeksaneta alfa ietekmi salīdzinājumā ar parasto aprūpi attiecībā uz efektīvas hemostāzes biežumu, kas tika novērtēta 12 stundas pēc randomizācijas un definēta kā hematoma tilpuma palielināšanās par ≤ 35 %, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju, un mazāk nekā 7 punktu izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējiem NIHSS punktiem, un glābšanas terapijas nesaņemšana 3 līdz 12 stundu laikā pēc randomizācijas. Sekundārais mērķa kritērijs bija anti-FXa aktivitātes procentuālās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz zemākajam līmenim pirmo 2 stundu laikā pēc randomizācijas.

ANNEXA-I pētījumā piemērotie pacienti tika randomizēti 1:1, lai saņemtu andeksanetu alfa vai parasto aprūpi. Kopumā tika iekļauti 530 pacienti, no kuriem 320 (60,4 %) saņēma apiksbānu un 154 (29,1 %) - rivaroksabānu. Šie pacienti veidoja paplašināto populāciju, ko izmantoja drošuma un jutīguma analīzēs. Efektivitāte tika novērtēta starpposma analīzē, kurā tika iekļauti 452 pacienti (primārā efektivitātes populācija), no kuriem 275 (60,8 %) bija saņēmuši apiksbānu un 129 (28,5 %) - rivaroksabānu. Paplašinātajā populācijā vecuma mediāna bija 80 gadi, 52,3 % pacientu bija vīrieši un 93,3 % pacientu bija baltās rases. Visbiežākā indikācija FXa inhibitoru lietošanai bija priekškambaru fibrilācija (84,0 %).

Kopumā 76,8 % un 21,2 % pacientu andeksaneta alfa grupā saņēma attiecīgi mazo un lielo devu shēmu. Parastās aprūpes grupā 87,6 % pacientu tika ārstēti ar PCC, 10,3 % pacientu nesaņēma nekādu hemostatisko terapiju (tika atļauts lietot trombocītus vai fāsētus eritrocītus) un 0,9 % pacientu tika ārstēti ar citu terapiju.

Biežākā asiņošanas vieta bija intracerebrālā hemorāģija (91,7 %), lielākā daļa asiņošanas bija spontāna (86,9 %) un hematoma tilpuma mediāna (IQR) sākuma stadijā bija 9,9 (3,6, 24,5) ml. Laika mediāna no simptomu parādīšanās līdz ārstēšanai bija 4,1 stunda.

Hemostatiskā efektivitāte

Primārās efektivitātes populācijā andeksanets alfa bija statistiski pārkāps par parasto aprūpi efektīvas hemostāzes sasniegšanā 12 stundu laikā akūtas ICrH pacientiem, kuri saņēma tiešo perorālo FXa inhibitoru (67,0% vs. 53,1%, starpība 13,4% [95% TI 4,6%, 22,2%], $p=0,0032$).

Anti-FXa izmaiņas no sākotnējā līmeņa līdz zemākajam līmenim

Primārās efektivitātes populācijā andeksanets alfa bija statistiski pārkāps par parasto aprūpi, samazinot anti-FXa aktivitāti no sākotnējā līmeņa līdz zemākajam līmenim pirmajās 2 stundās pēc randomizācijas akūtas ICrH pacientiem, kuri saņēma tiešo perorālo FXa inhibitoru (-94,4 % vs. -27,5 % samazinājuma mediānu, $p < 0,0001$). Ārstēšanas laikā anti-FXa aktivitātes zemākā līmeņa mediāna bija 5,1 ng/ml andeksaneta alfa grupā un 80,9 ng/ml parastās aprūpes grupā. Mediāna (95 % TI) no sākuma līdz anti-FXa aktivitātes samazinājuma zemākajam līmenim attiecīgi andeksaneta alfa un parastās aprūpes grupā bija -94,1 % (-95,1 %, -93,3 %) salīdzinājumā ar -20,8 % (-28,4 %, -13,9 %) pacientiem, kuri iepriekš lietojuši apiksbānu, un -96,4 % (-97,3 %, -94,9 %) salīdzinājumā ar -46,8 % (-60,6 %, -35,5 %) pacientiem, kuri iepriekš lietojuši rivaroksabānu.

Trombotiskie notikumi

ANNEXA I pētījumā tika ziņots par trombotiskiem notikumiem 26 pacientiem (10,9 %) andeksaneta alfa grupā un 13 pacientiem (5,6 %) parastās aprūpes grupā 30 dienas pēc randomizācijas.

Nemot vērā pamatslimību vēsturi, tika konstatēts, ka pacientiem andeksaneta alfa grupā, kuriem anamnēzē iepriekš bijis insults vai miokarda infarkts, vai sirds mazspēja, bija skaitliski augstāks trombotisko notikumu biežums, salīdzinot ar pacientiem, kuriem šīs pamatslimības anamnēzē nebija bijušas. No 73 pacientiem, kuriem iepriekš anamnēzē bija insults vai miokarda infarkts, 10 pacientiem (13,7 %) bija trombotisks notikums, salīdzinot ar 16 no 166 pacientiem (9,6 %), kuriem šīs slimības nebija bijušas. No 40 pacientiem, kuriem anamnēzē bija sirds mazspēja, 8 pacientiem (20,0 %) bija trombotisks notikums, salīdzinot ar 18 no 199 pacientiem (9,0 %) bez šīs slimības anamnēzes (skatīt

4.4. apakšpunktu). Šāds skaitliskais pieaugums netika novērots attiecīgajās apakšgrupās parastās aprūpes ārstēšanas grupā.

Pacientiem andeksaneta alfa grupā un parastās aprūpes grupā bija attiecīgi viens vai vairāki šādi novērtēti trombotiski notikumi: išēmiskais insults (6,7 % vs. 1,3 %), miokarda infarkts (4,6 % vs. 1,3 %), plaušu embolija (0,4 % vs. 2,6 %), arteriāla sistēmiska embolija (1,3 % vs. 0,4 %) un dziļo vēnu tromboze (0,4 % vs. 0,9 %). Laika mediāna līdz trombotiska notikuma rašanās brīdim bija attiecīgi 3 un 14 dienas andeksaneta alfa un parastās aprūpes grupā. Andeksaneta alfa grupā pirmajās 3 dienās trombotisku notikumu piedzīvoja 14 pacienti salīdzinājumā ar 1 pacientu parastās aprūpes grupā. Visi trombotiskie notikumi, kas notika pirmajās 5 dienās pēc ārstēšanas, bija arteriāli notikumi. Nevieni no skartajiem pacientiem pirms trombotiskā notikuma nebija saņēmis kādu antikoagulanta devu. Novērtēti trombotiski notikumi, kas izraisīja nāvi, tika reģistrēti 6 pacientiem (2,5 %) andeksaneta alfa grupā un 2 pacientiem (0,9 %) parastās aprūpes grupā.

Kopumā 182 pacientiem (76,2 %) andeksaneta alfa grupā un 168 pacientiem (72,4 %) parastās aprūpes grupā 30 dienu laikā pēc randomizācijas, pamatojoties uz klīnisko vērtējumu, tika atsākta jebkura antikoagulanta lietošana.

Mirstība

Kopumā 67 pacienti (28,0 %) andeksaneta alfa grupā un 61 pacients (26,3 %) parastās aprūpes grupā nomira pirms 30. dienas pēc randomizācijas. Kopumā andeksaneta alfa grupā bija 54 pacienti (22,6 %), bet parastās aprūpes grupā - 51 pacients (22,0 %), kas nomira slimnīcā. Ar asiņošanu saistīta nāve 72 stundu laikā pēc randomizācijas tika reģistrēta 12 pacientiem (5,0%) andeksaneta alfa grupā un 16 pacientiem (6,9%) parastās aprūpes grupā.

Funkcionālie iznākumi

NIHSS skalas izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 72 stundām pēc randomizācijas bija skaitliski labākas andeksaneta alfa grupā, salīdzinot ar parastās aprūpes grupu, ar starpību -1,2, 95% TI (-2,3%, -0,2%) vidēji 72 stundu laikā. Ietekme uz neiroloģisko stāvokļa pasliktināšanos (NIHSS skalas pieaugums ≥ 4 vai GCS skalas samazinājums ≥ 2 24 stundas pēc randomizācijas), mRS skalas un GCS skalas rādītāju abās ārstēšanas grupās bija līdzīga. Funkcionālās neatkarības (mRS 0-3) izredžu attiecība 30. dienā, salīdzinot andeksaneta alfa un parasto aprūpi, bija 1,23, 95 % TI (0,78, 1,92), bet GCS rādītāju atšķirība vidēji 72 stundu laikā bija 0,1, 95 % TI (-0,4, 0,6).

Protrombotiskie laboratorijas marķieri

Pēc andeksaneta alfa lietošanas novēroja no devas atkarīgu koagulācijas marķieru F1+2, TAT un D dimēru koncentrācijas paaugstināšanos 223 veseliem brīvprātīgajiem, kuri saņēma FXa inhibitorus un tika ārstēti ar andeksanetu alfa; šiem veselajiem brīvprātīgajiem trombemboliski notikumi netika konstatēti. F1+2, TAT un D-dimēri netika noteikti pacientiem, kuri tika iekļauti pētījumā 14-505 un 18-513; to nozīme pacientiem ar asiņošanu nav zināma.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus andeksaneta alfa vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās FXa inhibitoru izraisītu asiņošanu ārstēšanai un profilaksei (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Reģistrācija „ar nosacījumiem”

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Andeksaneta alfa pētījumos, kuros veseli brīvprātīgie lietoja tiešos FXa inhibitorus, C_{max} rādītājam un laukumam zem līknes (AUC) tika konstatēta devai proporcionāla farmakokinētika izvērtētās paredzamās terapeitiskās devas diapazonā. Alfa andeksaneta farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar asiņošanu iespējamības apsvērumu dēļ.

5. tabula. Farmakokinētiskie parametri andexaneta alfa 400 un 800 mg bolus injekcijām

FK parametrs	400 mg bolus	800 mg bolus
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]
Klīrenss (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]

Avots: pētījums 19-514

Iesniegtie dati ir ģeometriskais vidējais [min., maks.]

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Gados vecāki pacienti

Pētījumā, kurā tika salīdzināta andeksaneta alfa farmakokinētika gados vecākiem pacientiem (65-69 gadi) un jaunākām (26-42 gadi) veselām personām, kuras lietoja apiksabānu, andeksaneta alfa farmakokinētiska gados vecākiem pacientiem statistiski ticami neatšķīrās no farmakokinētikas jaunākām personām.

Nieru darbības traucējumi

Andeksaneta alfa farmakokinētikas pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Pamatojoties uz pieejamajiem FK datiem, nieres nepiedalās vai minimāli piedalās andeksaneta alfa klīrensā, tāpēc pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Aknu darbības traucējumi

Andeksaneta alfa farmakokinētikas pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti. Proteīnu izcelsmes zāļu biliārā un/vai fekālā eliminācija nav pazīstams proteīnu eliminācijas ceļš. Tāpēc tiek uzskatīts, ka pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Dzimums

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, dzimumam nav klīniski būtiskas ietekmes uz andeksaneta alfa farmakokinētiku.

Pediātriskā populācija

Andeksaneta alfa farmakokinētika pediātriskiem pacientiem nav pētīta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos žurkām un pērtiķiem laika periodā līdz divām nedēļām iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu un atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Pētījumi, lai izvērtētu andeksaneta alfa mutagenitāti un iespējamu kancerogenitāti, nav veikti. Pamatojoties uz tā darbības mehānismu un proteīnu īpašībām, nav paredzama kancerogēna vai genotoksiska iedarbība.

Andeksaneta alfa reproduktivitātes un attīstības pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tris bāze
Tris hidrohlorīds
L-arginīna hidrohlorīds
Saharoze
Mannīts
Polisorbāts 80

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Flakons (neatvērts)

5 gadi, uzglabājot no 2 °C līdz 8 °C temperatūrā.

Sagatavotas zāles

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 16 stundas, uzglabājot primārā iepakojuma flakonā no 2 °C līdz 8 °C temperatūrā. Ja nepieciešams, sagatavoto šķīdumu pēc pārvietošanas uz i.v. maisu var uzglabāt vēl astoņas stundas istabas temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles pēc sagatavošanas ir jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas ilgumu un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pulveris 20 ml flakonā (I klases stikls) ar aizbāzni (butilgumija)

Iepakojumā ir četri vai pieci flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Sagatavošana

Pirms zāļu sagatavošanas uzsākšanas nepieciešami šādi piederumi:

- aprēķinātais flakonu skaits (skatīt 4.2. apakšpunktu);
- tāds pats skaits 20 ml (vai lielāku) šķīdinātāja šļirču, kas aprīkotas ar 20 G izmēra (vai mazāka diametra, piem., 21 G izmēra) adatu;
- spirta salvetes;
- liela (50 ml vai lielāka) sterila šļirce. Ja ievadīšanai tiek izmantots perfuzors, jālieto vairākas šļirces, lai iepildītu sagatavoto zāļu galīgo tilpumu;
- intravenozi poliolefīna (PO) vai polivinilhlorīda (PVH) materiāla maisi (150 ml vai lielāki), lai tajos varētu iepildīt sagatavoto zāļu galīgo tilpumu (ja ievadīšanai tiek izmantots i.v. maiss);
- ūdens injekcijām;

- 0,2 vai 0,22 mikronu, sistēmā integrēts poliētera sulfona (PES) vai līdzvērtīga materiāla filtrs ar zemu proteīnu saistīšanas spēju.

Pirms sagatavošanas vai ievadīšanas pacientam andeksanetu alfa nav nepieciešams sasildīt līdz istabas temperatūrai. Sagatavošanas procedūras laikā jāizmanto aseptiska tehnika.

Katrs flakons jāsgatavo, ievērojot šādus norādījumus:

1. Noņemiet no katra flakona noplēšamo vāciņa virspusi.
2. Noslaukiet katra flakona gumijas aizbāzni ar spirta salveti.
3. Izmantojot 20 ml (vai lielāku) šļirci un 20 G izmēra ((vai mazāka diametra, piem., 21 G izmēra)) adatu, ievielci 20 ml ūdeni injekcijām.
4. Izduriet šļirces adatu cauri gumijas aizbāžņa centram.
5. Nospiediet uz leju virzuli, lai flakonā lēni ievadītu 20 ml ūdeni injekcijām, vēršot plūsmu flakona iekšējās sienas virzienā, lai līdz minimumam samazinātu putošanos.
6. Uzmanīgi virpiniet katru flakonu, līdz viss pulveris ir pilnībā izšķīdis. NEKRATIET flakonus, jo tas var izraisīt putošanos. Katram flakonam nepieciešamais izšķīšanas laiks ir aptuveni no trīs līdz piecām minūtēm.
7. Sagatavotais šķīdums pirms ievadīšanas jāpārbauda, vai tas nesatur daļiņas un/vai nav mainījis krāsu. Nelietojiet, ja redzamas necaurspīdīgas daļiņas vai šķīdums ir mainījis krāsu.
8. Lai nepieciešamās devas sagatavošana būtu maksimāli efektīva un lai līdz minimumam samazinātu kļūdu iespējamību, pirms uzsāciet nākamo darbību, injicējiet katrā vajadzīgajā flakonā 20 ml ūdens injekcijām.
9. Izlietojiet astoņu stundu laikā pēc sagatavošanas, ja zāles uzglabājat istabas temperatūrā.

Ievadīšana ar perfuzoru

1. Pēc tam, kad ir sagatavoti visi nepieciešamie flakoni, no katra flakona tiek ievilkts sagatavotais šķīdums, izmantojot liela tilpuma (50 ml vai lielāku) šļirci, kas aprīkota ar 20 G izmēra ((vai mazāka diametra, piem., 21 G izmēra)) adatu.
2. Bolus injekciju un infūziju sagatavo atsevišķās liela tilpuma šļircēs.
3. Papildu tilpuma dēļ lielās devas bolus injekcija un infūzija vēlāk jāsadala papildu šļircēs (divas šļirces gan bolus injekcijai, gan infūzijai).
4. Lai izvairītos no nejaušas gaisa ievilkšanas, esiet uzmanīgi un turiet šļirci ar adatu uz augšu, kā arī starplaikā starp vairākām šķīduma ievilkšanām no flakoniem nenolaidiet šļirci uz leju.
5. Pievienojiet papildaprīkojumu (t.i., pagarinājuma caurulītes, 0,2 vai 0,22 mikronu, sistēmā integrētu poliētera sulfona (PES) vai līdzvērtīga materiāla filtru ar zemu proteīnu saistīšanas spēju, perfuzoru), lai sagatavotos ievadīšanai.
6. Ievadiet sagatavoto šķīdumu ar atbilstošu ātrumu.
7. Izmetiet visas izlietotās šļirces, adatas un flakonus, tai skaitā sagatavotā šķīduma neizlietoto daļu.

Ievadīšana ar intravenoziem maisiem

1. Pēc tam, kad ir sagatavoti visi nepieciešamie flakoni, ievielci no katra flakona sagatavoto šķīdumu, izmantojot liela tilpuma (50 ml vai lielāku) šļirci, kas aprīkota ar 20 G izmēra ((vai mazāka diametra, piem., 21 G izmēra)) adatu.
2. Pārvietojiet sagatavoto šķīdumu no šļirces piemērotā i.v. maisā.
3. Pēc nepieciešamības atkārtojiet 1. un 2. darbību, lai uz PO vai PVH i.v. maisiem pārvietotu visu bolus injekcijas un infūzijas tilpumu.
4. Bolus injekcijas un infūzijas šķīdumu ieteicams sadalīt divos atsevišķos maisos, lai tiktu nodrošināts pareizs ievadīšanas ātrums. Lai gan bolus injekcijas un infūzijas šķīdumu ir atļauts ievadīt arī vienā PO vai PVH i.v. maisā, uzsākot infūziju pēc bolus injekcijas, jāpārlicinās par pareizu infūzijas ātrumu.
5. Pievienojiet papildaprīkojumu (t.i., pagarinājuma caurulītes, 0,2 vai 0,22 mikronu, sistēmā integrētu poliētera sulfona (PES) vai līdzvērtīga materiāla filtru ar zemu proteīnu saistīšanas spēju, i.v. sūkni), lai sagatavotos ievadīšanai.

6. Ievadiet sagatavoto šķīdumu ar atbilstošo ātrumu.

Likvidēšana

Visas izlietotās šļirces, adatas un flakoni, tai skaitā sagatavotā šķīduma neizlietotā daļa jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2019. gada 26. aprīlis
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2025. gada 4. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Prasības šo zāļu PSUR iesniegšanai ir noteiktas Regulas (EK) Nr. 507/2006 9. pantā, un attiecīgi reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ) iesniedz PSUR ik pēc 6 mēnešiem.

Šo zāļu PSUR iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
SOB 1: Lai sīkāk raksturotu Ondexxya drošumu, dozēšanas atbilstību un farmakodinamisko mijiedarbību starp Ondexxya un enoksaparīnu pēc infūzijas, RAĪ jāiesniedz 1. fāzes randomizēta, vienkārši maskēta, placebo kontrolēta pētījuma ar veselīgiem brīvprātīgajiem, kas iepriekš ārstēti ar rivaroksabānu vai apiksabānu, rezultāti.	Iesniegt galīgo KPZ līdz 2026. gada decembrim
SOB 2: Ņemot vērā uzdotā 1. fāzes vienkārši maskētā, placebo kontrolētā pētījuma rezultātus, lai novērtētu Ondexxya hemostatisko iedarbību un trombemboliisko risku, RAĪ saskaņā ar saskaņotu protokolu jāveic randomizēts kontrolēts klīniskais pētījums pacientiem, kuri tiek ārstēti ar tiešo Xa (FXa) faktora inhibitoru (apiksabānu vai rivaroksabānu), ja dzīvībai bīstamas vai nekontrolētas asiņošanas dēļ ir nepieciešama antikoagulācijas atcelšana.	Pētījuma protokola iesniegšana 3 mēnešu laikā pēc SOB 1 pabeigšanas Galīgā KPZ iesniegšana līdz 2031. gada decembrim

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJĀ KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ondexxya 200 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
andexanet alfa

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrs flakons satur 200 mg andeksaneta alfa.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: trīs bāze, trīs hidrohlorīds, L-arginīna hidrohlorīds, saharoze, mannīts, polisorbāts 80

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
4 x1 flakons ar 200 mg
5 x1 flakons ar 200 mg

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA MARĶĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Ondexxya 200 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
andexanet alfa
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

200 mg

6. CITA

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Tikai vienreizējai lietošanai.
AstraZeneca AB

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam un lietotājam

Ondexxa 200 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai *andexanet alfa*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju. Lūdzu, ņemiet vērā, ka šīs zāles galvenokārt lieto ārkārtas situācijās, un ārsts būs izlēmis, ka šīs zāles Jums ir nepieciešamas.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ondexxa un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ondexxa lietošanas
3. Kā lietot Ondexxa
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ondexxa
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ondexxa un kādam nolūkam to lieto

Ondexxa satur aktīvo vielu andeksanetu alfa. Tā neitralizē atsevišķu antikoagulantu, kurus sauc par faktora Xa inhibitoriem (apiksabāns vai rivaroksabāns), iedarbību. Jūs lietojat faktora Xa inhibitorus, lai novērstu asins recekļu veidošanos asinsvados. Ārsts var izlemt Jums ievadīt Ondexxa, lai ātri novērstu asinis šķidrinošo zāļu iedarbību dzīvībai bīstamas vai nekontrolētas asiņošanas gadījumā.

2. Kas Jums jāzina pirms Ondexxa lietošanas

Nelietojiet Ondexxa šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret andeksanetu alfa vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija pret kāmjā proteīniem;
- ja Jūs lietojat heparīnu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pēc faktora Xa inhibitora iedarbības neitralizācijas, izmantojot Ondexxa, var paaugstināties asins recekļu veidošanās risks. Pēc ārstēšanas ar Ondexxa Jūsu ārsts izlems, kad atsākt antikoagulantu terapiju.

Andeksaneta alfa neatkarīga prokoagulanta iedarbība var radīt papildu trombozes attīstības risku.

Ja Ondexxa infūzijas (pilināšanas) laikā Jums parādīsies blakusparādības, ārsts var izlemt palēnināt infūziju vai uz laiku to pārtraukt. Ārsts var nozīmēt Jums anihistamīnu grupas zāles, lai mazinātu blakusparādības (skatīt 4. punktu).

Ja Jums ir plānota operācija, kurai nepieciešama asins šķidrināšana ar heparīnu, no Ondexxa lietošanas ir jāizvairās.

Bērni un pusaudži

Informācija par Ondexxya lietošanu bērniem un pusaudžiem nav pieejama.

Citas zāles un Ondexxya

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Šīs zāles ir izveidotas tā, lai neitralizētu tikai faktora Xa inhibitoru iedarbību. Maz ticams, ka Ondexxya ietekmēs citu zāļu iedarbību vai citas zāles ietekmēs Ondexxya iedarbību.

Jāizvairās no Ondexxya lietošanas, ja varētu būt nepieciešama asins šķidrināšana ar heparīnu. Ondexxya izraisa nejutīgumu pret heparīnu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Pastāstiet ārstam, ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību.

Ondexxya nav ieteicams lietot grūtniecības laikā vai tad, ja Jums var iestāties grūtniecība un Jūs nelietojat kontracepciju.

Nebarojiet bērnu ar krūti šo zāļu lietošanas laikā. Nav zināms, vai andeksanets alfa izdalās cilvēka pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka šīs zāles varētu ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Ondexxya satur polisorbātu 80

Šīs zāles satur 2 mg polisorbāta 80 katrā flakonā, kas atbilst 0,1 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir zināmas alerģijas.

3. Kā lietot Ondexxya

Šīs zāles lieto tikai slimnīcā.

Jums šīs zāles ievadīs ārsts vai medmāsa, izdarot injekciju vai infūziju vēnā.

Ārsts vai medmāsa aprēķinās Jums nepieciešamo zāļu devu. Šim aprēķinam par pamatu tiek izmantota informācija par to, kādu tieši antikoagulantu Jūs lietojat, antikoagulanta deva un laiks kopš pēdējās antikoagulanta devas lietošanas.

Pēc ārstēšanas ar Ondexxya ārsts izlems, kad atsākt antikoagulantu terapiju.

Sīkāka informācija ārstam un medmācai par Ondexxya ievadīšanu ir sniegta šīs lietošanas instrukcijas beigās (skatīt „Lietošanas norādījumi”).

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Iespējamo blakusparādību saraksts pacientiem ar asiņošanu

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- insults;
- sirdstrieka;
- asins receklis kājā, rokā, plaušās vai smadzenēs;
- drudzis.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- mikroinsults;
- sirdsdarbības apstāšanās;
- ar infūziju saistītu reakciju pazīmes/simptomi, piemēram, drebuļi, paaugstināts asinsspiediens, elpas trūkums, apjukums vai uzbudinājums .

Iespējamo blakusparādību saraksts veseliem cilvēkiem

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ondexxya

Šīs zāles uzglabās slimnīcā un šie norādījumi ir paredzēti tikai slimnīcas personālam. Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona un kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Pēc sagatavošanas Ondexxya jāizlieto nekavējoties.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ondexxya satur

- Aktīvā viela ir andeksanets alfa.
- Citas sastāvdaļas ir trīs bāze, trīs hidrohlors, L-arginīna hidrohlors, saharoze, mannīts un polisorbāts 80.

Ondexxya ārējais izskats un iepakojums

Ondexxya tiek piegādāts stikla flakonos kā balts līdz gandrīz balts pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai, kas pirms lietošanas ir jāpagatavo (jāizšķīdina). Sagatavots šķīdums ir caurspīdīgs, bezkrāsains vai viegli iedzeltens šķīdums.

Katrā iepakojumā ir četri vai pieci flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

Ražotājs

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta.

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Nav pierādīta andeksaneta efektivitāte, ārstējot asiņošanu, ko izraisījis cits FXa inhibitors, nevis rivaroksabans vai apiksabāns, un šādā gadījumā andeksaneta alfa lietošana nav indicēta. Tāpat šo zāļu lietošana neneitralizē ne-FXa inhibitoru iedarbību.

Deva un lietošanas veids

Andeksanetu alfa ievada intravenozas (i.v.) bolus injekcijas veidā ar mērķa ātrumu aptuveni 30 mg/min 15 minūšu laikā (maza deva) vai 30 minūšu laikā (liela deva), tūlīt pēc tam 120 minūtes turpinot nepārtrauktu infūziju ar ātrumu 4 mg (maza deva) vai 8 mg (liela deva) minūtē (skatīt 1. tabulu).

1. tabula. Devas shēmas

	Sākotnējā intravenozā bolus injekcija	Nepārtrauktā intravenozā infūzija	Kopējais nepieciešamais 200 mg flakonu skaits
Maza deva	400 mg ar mērķa ātrumu 30 mg/min	4 mg/min 120 minūšu laikā (480 mg)	5
Liela deva	800 mg ar mērķa ātrumu 30 mg/min	8 mg/min 120 minūšu laikā (960 mg)	9

Ieteikumi par devām sagatavoti, ņemot vērā andeksaneta alfa iedarbību veseliem brīvprātīgajiem, kas lietoja tiešo FXa inhibitoru, un tā spēju atjaunot anti-FXa aktivitātes līmeni. Devas lietotas pētījumos pacientiem ar akūtu masīvu asiņošanu.

Apiksabāna iedarbības neitralizācija

Ieteicamo andeksaneta alfas devas shēmu izvēlas, ņemot vērā apiksabāna devu, ko pacients lieto antikoagulācijas neitralizācijas brīdī, kā arī laika periodu, kāds pagājis pēc pēdējās apiksabāna devas lietošanas (skatīt 2. tabulu). Ja pēdējās antikoagulanta devas lielums vai intervāls starp pēdējo devu un asiņošanas epizodi nav zināms, nav pieejami ieteikumi par devu. Pieņemot klīnisko lēmumu par ārstēšanas uzsākšanu, jāņem vērā arī sākuma stāvokļa anti-FXa līmenis (ja līmenis ir pieejams pieņemamā laika periodā).

2. tabula. Kopsavilkums par devas izvēli apiksabāna iedarbības neitralizācijai

FXa inhibitors	FXa inhibitora pēdējā deva	Laika periods kopš FXa inhibitora pēdējās devas lietošanas pirms andeksaneta alfa lietošanas uzsākšanas	
		< 8 stundas	≥ 8 stundas
Apiksabāns	≤ 5 mg	Maza deva	Maza deva
	> 5 mg	Liela deva	

Rivaroksabāna iedarbības neitralizācija

Ieteicamo andeksaneta alfas devas shēmu izvēlas, ņemot vērā rivaroksabāna devu, ko pacients lieto antikoagulācijas neitralizācijas brīdī, kā arī laika periodu, kāds pagājis pēc pēdējās rivaroksabāna devas lietošanas (skatīt 3. tabulu). Ja pēdējās antikoagulanta devas lielums vai intervāls starp pēdējo devu un asiņošanas epizodi nav zināms, nav pieejami ieteikumi par devu. Pieņemot klīnisko lēmumu par ārstēšanas uzsākšanu, jāņem vērā arī sākuma stāvokļa anti-FXa līmenis (ja līmenis ir pieejams pieņemamā laika periodā).

3. tabula. Kopsavilkums par devas izvēli rivaroksabana iedarbības neitralizācijai

FXa inhibitors	FXa inhibitora pēdējā deva	Laika periods kopš FXa inhibitora pēdējās devas lietošanas pirms andeksaneta alfa lietošanas uzsākšanas	
		< 8 stundas	≥ 8 stundas
Rivaroksabans	≤ 10 mg	Maza deva	Maza deva
	> 10 mg	Liela deva	

Pacienti, kas saņem FXa inhibitora terapiju, slimo ar pamatslimībām, kas veicina trombemboliju veidošanos. FXa inhibitora iedarbības neitralizēšana pakļauj pacientus pamatslimības radītajam trombožu riskam. Lai samazinātu šo risku, jāapsver antikoagulantu terapijas atsākšana, tiklīdz medicīniski iespējams.

Lietošanas norādījumi

Jāsagatavo andeksanets alfa un pēc tam 10 mg/ml šķīdums bez papildu atšķaidīšanas jāpārvieta uz sterilām, liela tilpuma šļircēm, ja ievadīšanai tiek lietots perfuzors, vai uz piemērotiem tukšiem i.v. maisiem, kas izgatavoti no poliolefīna (PO) vai polivinilhlorīda (PVH) materiāla. Pirms ievadīšanas i.v. infūzijas veidā jāizmanto 0,2 vai 0,22 mikronu, sistēmā integrēts poliētera sulfona (PES) vai līdzvērtīga materiāla filtrs ar zemu proteīnu saistīšanas spēju.

Pierādīts, ka sagatavoto šķīdumu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā saglabājas vismaz astoņas stundas 25 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles ir jāizlieto nekavējoties pēc atvēršanas. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms ievadīšanas atbild lietotājs.

Sagatavošana

Pirms sagatavošanas uzsākšanas Jums būs nepieciešami šādi piederumi:

- aprēķinātais flakonu skaits, kā norādīts 1. tabulā;
- tāds pats skaits 20 ml (vai lielāku) šķīdinātāja šļirci, kas aprīkotas ar 20 G izmēra (vai mazāka diametra, piem., 21 G izmēra) adatu;
- spirta salvetes;
- liela (50 ml vai lielāka) sterila šļirce. Ja ievadīšanai tiek izmantots perfuzors, jālieto vairākas šļirces, lai iepildītu sagatavoto zāļu galīgo tilpumu;
- intravenozi poliolefīna (PO) vai polivinilhlorīda (PVH) materiāla maisi (150 ml vai lielāki), lai tajos varētu iepildīt sagatavoto zāļu galīgo tilpumu (ja ievadīšanai tiek izmantoti i.v. maisi);
- ūdens injekcijām;
- 0,2 vai 0,22 mikronu, sistēmā integrēts poliētera sulfona (PES) vai līdzvērtīga materiāla filtrs ar zemu proteīnu saistīšanas spēju.

Pirms sagatavošanas vai ievadīšanas pacientam andeksanetu alfa nav nepieciešams sasildīt līdz istabas temperatūrai. Sagatavošanas procedūras laikā izmantojiet aseptisku tehniku.

Katra flakonu sagatavojiet, ievērojot šādus norādījumus:

1. Noņemiet no katra flakona noplēšamo vāciņa virspusi.
2. Noslaukiet katra flakona gumijas aizbāzni ar spirta salveti.
3. Izmantojot 20 ml (vai lielāku) šļirci un 20 G izmēra (vai mazāka diametra, piem., 21 G izmēra) adatu, ievielci 20 ml ūdeni injekcijām.
4. Izduri 20 ml šļirces adatu cauri gumijas aizbāžņa centram.
5. Nospiediet uz leju virzuli, lai flakonā lēni ievadītu 20 ml ūdeni injekcijām, vēršot plūsmu flakona iekšējās sienas virzienā, lai līdz minimumam samazinātu putošanos.

6. Uzmanīgi virpiniet katru flakonu, līdz pulveris ir pilnībā izšķīdis. NEKRATIET flakonus, jo tas var izraisīt putošanos. Katram flakonam nepieciešamais izšķīšanas laiks ir aptuveni no trīs līdz piecām minūtēm.
7. Sagatavotais šķīdums pirms ievadīšanas jāpārbauda, vai tas nesatur daļiņas un/vai nav mainījies krāsu. Nelietojiet, ja redzamas necaurspīdīgas daļiņas vai šķīdums ir mainījies krāsu.
8. Lai nepieciešamās devas sagatavošana būtu maksimāli efektīva un lai līdz minimumam samazinātu kļūdu iespējamību, pirms uzsāciet nākamo darbību, injicējiet katrā vajadzīgajā flakonā 20 ml ūdens injekcijām.
9. Andeksanetu alfa izlietojiet astoņu stundu laikā pēc sagatavošanas, ja zāles uzglabājat istabas temperatūrā.

Ievadīšana ar perfuzoru

1. Pēc tam, kad ir sagatavoti visi nepieciešamie flakoni, ievelciet no katra flakona sagatavoto šķīdumu, izmantojot liela tilpuma (50 ml vai lielāku) šļirci, kas aprīkota ar 20 G izmēra (vai mazāka diametra, piem., 21 G izmēra)) adatu.
2. Bolus injekciju un infūziju sagatavojiet atsevišķās liela tilpuma šļircēs.
3. Papildu tilpuma dēļ lielās devas bolus injekcija un infūzija vēlāk jāsadala papildu šļircēs (divas šļircēs gan bolus injekcijai, gan infūzijai).
4. Lai izvairītos no nejaušas gaisa ievilkšanas, esiet uzmanīgi un turiet šļirci ar adatu uz augšu, kā arī starplaikā starp vairākām šķīduma ievilkšanām no flakoniem nenolaidiet šļirci uz leju.
5. Pievienojiet papildaprīkojumu (t.i., pagarinājuma caurulītes, 0,2 vai 0,22 mikronu, sistēmā integrētu poliētera sulfona (PES) vai līdzvērtīga materiāla filtru ar zemu proteīnu saistīšanas spēju, perfuzoru), lai sagatavotos ievadīšanai.
6. Ievadiet sagatavoto šķīdumu ar atbilstošo ātrumu.
7. Izmetiet visas izlietotās šļircēs, adatas un flakonus, tai skaitā sagatavotā šķīduma neizlietoto daļu.

Ievadīšana ar intravenoziem maisiem

1. Pēc tam, kad ir sagatavoti visi nepieciešamie flakoni, ievelciet no katra flakona sagatavoto šķīdumu, izmantojot liela tilpuma (50 ml vai lielāku) šļirci, kas aprīkota ar 20 G izmēra (vai mazāka diametra, piem., 21 G izmēra)) adatu.
2. Pārvietojiet sagatavoto šķīdumu no šļircēs piemērotos i.v. maisos.
3. Pēc nepieciešamības atkārtojiet 1. un 2. darbību, lai uz PO vai PVH i.v. maisiem pārvietotu visu bolus injekcijas un infūzijas tilpumu.
4. Bolus injekcijas un infūzijas šķīdumu ieteicams sadalīt divos atsevišķos maisos, lai tiktu nodrošināts pareizs ievadīšanas ātrums. Lai gan bolus injekcijas un infūzijas šķīdumu ir atļauts ievadīt arī vienā PO vai PVH i.v. maisā, uzsākot infūziju pēc bolus injekcijas, jāpārlicinās par pareizu infūzijas ātrumu.
5. Pievienojiet papildaprīkojumu (t.i., pagarinājuma caurulītes, 0,2 vai 0,22 mikronu, sistēmā integrētu poliētera sulfona (PES) vai līdzvērtīga materiāla filtru ar zemu proteīnu saistīšanas spēju, i.v. sūkni), lai sagatavotos ievadīšanai.
6. Ievadiet sagatavoto šķīdumu ar atbilstošo ātrumu.

Likvidēšana

Visas izlietotās šļircēs, adatas un flakoni, tai skaitā sagatavotā šķīduma neizlietotā daļa jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.