

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ondexxa 200 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 200 mg ta' andexanet alfa*.

Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ta' soluzzjoni jkun fih 10 mg ta' andexanet alfa.

*Andexanet alfa huwa magħmul minn teknoloġija ta' DNA rikombinanti f'ċelluli tal-Ovarju tal-Ħamster Ċiniż (CHO, *Chinese Hamster Ovary*).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kunjett ta' Ondexxa fih 2 mg ta' polysorbate 80.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

Trab lajofilizzat ta' lewn abjad sa abjad jagħti fil-griz

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Għal pazjenti adulti ttrattati b'inibitur dirett tal-fattur Xa (FXa) (apixaban jew rivaroxaban) meta jkun hemm bżonn ta' treġġiġh lura tal-antikoagulazzjoni minhabba ħruġ ta' demm mhux ikkontrollat jew ta' periklu għall-ħajja.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Ristrett għall-użu fi sptar biss.

Pożoloġija

Andexanet alfa jingħata bħala bolus ġol-vini b'rata fil-mira ta' madwar 30 mg/min għal 15-il minuta (doża baxxa) jew 30 minuta (doża għolja), segwita minn għoti ta' infużjoni kontinwa ta' 4 mg/min (doża baxxa) jew 8 mg/min (doża għolja) għal 120 minuta (ara Tabella 1). Il-pożoloġija ta' andexanet alfa hija bbażata fuq l-immudellar PK/PD u fuq eżerċizzji ta' simulazzjoni (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Tabella 1: Korsijiet tad-dożaġġ

	Bolus ġol-vini inizjali	Infużjoni ġol-vini kontinwa	Numru totali ta' kunjetti ta' 200 mg meħtieġa
Doża baxxa	400 mg f' doża fil-mira ta' 30 mg/min	4 mg/min għal 120 minuta (480 mg)	5
Doża għolja	800 mg f' doża fil-mira ta' 30 mg/min	8 mg/min għal 120 minuta (960 mg)	9

Treġġiġh lura ta' apixaban

Il-kors tad-doża rakkomandat ta' Ondexxa huwa bbażat fuq id-doża ta' apixaban li l-pazjent ikun qed jiehu fil-ħin tat-treġġiġh lura tal-antikoagulazzjoni, kif ukoll fuq il-ħin minn mindu l-pazjent ikun ħa l-aħħar doża ta' apixaban (ara Tabella 2). Jekk il-qawwa tal-aħħar doża ta' antikoagulant jew l-intervall bejn l-aħħar doża u l-episodju ta' fsad ma jkunux magħrufa, l-ebda rakkomandazzjoni ta' doża ma hija disponibbli. Il-kejl tal-livell anti-FXa fil-linja bażi għandu jgħin fid-deċiżjoni klinika sabiex jinbada t-trattament (jekk il-livell ikun disponibbli fi żmien aċċettabbli).

Tabella 2: Sommarju tad-dożaġġ għat-treġġiġh lura ta' apixaban

Inibitur FXa	L-aħħar doża	Il-ħin tal-aħħar doża qabel ma jinbada Ondexxa	
		< 8 sigħat	≥ 8 sigħat
Apixaban	≤ 5 mg	Doża baxxa	Doża baxxa
	> 5 mg	Doża għolja	

Treġġiġh lura ta' rivaroxaban

Il-kors tad-doża rakkomandat ta' Ondexxa huwa bbażat fuq id-doża ta' rivaroxaban li l-pazjent ikun qed jiehu fil-ħin tat-treġġiġh lura tal-antikoagulazzjoni, kif ukoll fuq il-ħin minn mindu l-pazjent ikun ħa l-aħħar doża ta' rivaroxaban (ara Tabella 3). Jekk il-qawwa tal-aħħar doża ta' antikoagulant jew l-intervall bejn l-aħħar doża u l-episodju ta' fsad ma jkunux magħrufa, l-ebda rakkomandazzjoni ta' doża ma hija disponibbli. Il-kejl tal-livell anti-FXa fil-linja bażi għandu jgħin fid-deċiżjoni klinika sabiex jinbada t-trattament (jekk il-livell ikun disponibbli fi żmien aċċettabbli).

Tabella 3: Sommarju tad-dożaġġ għat-treġġiġh lura ta' rivaroxaban

Inibitur FXa	L-aħħar doża	Il-ħin tal-aħħar doża qabel ma jinbada Ondexxa	
		< 8 sigħat	≥ 8 sigħat
Rivaroxaban	≤ 10 mg	Doża baxxa	Doża baxxa
	> 10 mg	Doża għolja	

Kif terġa' tinbada t-terapija antitrombotika

Wara l-ġhoti ta' Ondexxa u l-waqfien ta' hruġ tad-demmm magħguri, għandha tiġi kkunsidrata l-antikoagulazzjoni mill-ġdid biex jiġu evitati avvenimenti trombotiċi minhabba l-kundizzjoni medika sottostanti tal-pazjent. It-terapija antitrombotika tista' terġa' tinbada hekk kif jiġi indikat medikament wara t-trattament jekk il-pazjent ikun klinikament stabbli u tkun inkisbet emostasi adegwata. Il-ħin sakemm huwa mistenni grad normali ta' antikoagulazzjoni mit-terapija antitrombotika għadu ma ġiex stabbilit. Il-ġudizzju mediku għandu jibbilanċja l-benefiċċji tal-antikoagulazzjoni mar-riskji ta' hruġ tad-demmm mill-ġdid (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani (li għandhom 65 sena jew iżjed): L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment renali: L-effett ta' indeboliment renali fuq il-livelli tal-esponiment għal andexanet alfa ma ġiex evalwat. Abbażi ta' *data* li diġà teżisti fuq l-eliminazzjoni, mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża.

Indeboliment epatiku: Abbażi ta' *data* li diġà teżisti fuq l-eliminazzjoni ta' andexanet alfa, mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża. Is-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment epatiku (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika: Is-sigurtà u l-effikaċja ta' andexanet alfa fit-tfal u fl-adolesxenti għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għal ġol-vini

Wara li numru adegwat ta' kunjetti ta' Ondexxya jiġu rikostitwiti, is-soluzzjoni rikostitwita (10 mg/mL) mingħajr dilwizzjoni ulterjuri tiġi ttrasferita f'siringi sterili ta' volum kbir f'każ li tintuża pompa tas-siringa għall-ġhoti jew f'boroż għall-użu għal ġol-vini vojta u adegwati li jkunu magħmula minn materjal ta' polyolefin (PO) jew polyvinyl chloride (PVC) (ara sezzjoni 6.6). Qabel l-ġhoti permezz ta' infużjoni ġol-vini (IV) għandu jintuża filtru in-line tal-polyethersulfone (PES) ta' 0.2 jew 0.22 micron jew filtru ekwivalenti b'livell baxx ta' rbit mal-proteini.

Ondexxya jingħata bħala bolus ġol-vini (IV) b'rata fil-mira ta' madwar 30 mg/min għal 15-il minuta (doża baxxa) jew 30 minuta (doża għolja), segwita minn ġhoti ta' infużjoni kontinwa ta' 4 mg (doża baxxa) jew 8 mg (doża għolja) kull minuta għal 120 minuta (ara Tabella 1).

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Reazzjoni allergika magħrufa għall-proteini tal-ħamster.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Limitazzjonijiet tal-użu

L-effikaċja klinika hija bbażata fuq it-treġġiġh lura ta' attività anti-FXa f'voluntiera b'saħħithom u l-kisba ta' effikaċja emostatika f'pazjenti bi ħruġ ta' demm li jkunu ngħataw doża ta' apixaban jew rivaroxaban. Ma ġiex muri benefiċċju kliniku f'termini ta' tnaqqis ta' morbożità (ara sezzjoni 5.1). Andexanet alfa mhux adegwat għal trattament minn qabel ta' kirurġija urgenti. L-użu għal edoxaban jew enoxaparin mhux rakkomandat minħabba nuqqas ta' *data*. Andexanet alfa mhux se jreġġa' lura l-effetti ta' inibituri li mhumie x FXa (ara sezzjoni 5.1).

Il-monitoraġġ tat-trattament għandu jkun primarjament ibbażat fuq parametri kliniċi li jindikaw rispons adegwat (jiġifieri, li tinkiseb l-emostasi), nuqqas ta' effikaċja (jiġifieri, ħruġ ta' demm mill-ġdid), u avvenimenti avversi (jiġifieri, avvenimenti tromboemboliċi). Il-monitoraġġ tat-trattament ta' andexanet alfa ma għandux ikun ibbażat fuq l-attività anti-FXa. L-assaġġi kummerċjali tal-attività anti-FXa mhumie xierqa għall-kejl tal-attività anti-FXa wara l-ġhoti ta' andexanet alfa peress li dawn l-assaġġi jirriżultaw f'livelli għoljin b'mod żbaljat ta' attività anti-FXa, u b'hekk jikkawżaw sottovalutazzjoni sostanzjali tal-attività ta' treġġiġh lura ta' andexanet alfa.

Ir-rakkomandazzjoni tad-dożaġġ hija bbażata fuq immudellar tad-*data* f'voluntiera b'saħħithom. Id-*data* minn pazjenti bi ħruġ ta' demm hija limitata u l-validazzjoni għadha ma kellhiex suċċess, s'issa. Id-*data* tissuġġerixxi riskju oghla ta' trombozi għal pazjenti li qed jirċievu doża oghla ta' andexanet alfa., u pazjenti li qed jiehdu rivaroxaban.

Il-pazjenti b'emorraġija intrakranjali (ICrH, Intracranial Haemorrhage) (GCS > 7 u volum tal-ematoma ≤ 60 mL) ġew inklużi fi studji kliniċi. It-trattament ta' pazjenti b'ICrH aktar severa b'andexanet alfa ma ġiex studjat.

Avvenimenti trombotiċi

Ġew irrappurtati avvenimenti tromboemboliċi serji fl-arterji u fil-vini wara t-trattament b'andexanet alfa, li jinkludu rapporti frekwenti ta' manifestazzjoni bikrija (fi żmien 72 siegħa) wara t-treġġiġh lura. Il-pazjenti bi storja ta' puplesija, infart mijokardjali jew insuffiċjenza tal-qalb jistgħu jkunu f'riskju oghla ta' avvenimenti trombotiċi (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Il-pazjenti ttrattati b'terapija tal-inibitur FXa għandhom stati tal-mard sottostanti li jippreddisponuhom għal avvenimenti trombotiċi. It-terapija tat-treġġiġh lura tal-inibitur FXa tesponi lill-pazjenti għar-riskju trombotiku tal-marda sottostanti tagħhom. Barra minn hekk, ġie muri l-effett favur il-koagulazzjoni indipendenti ta' andexanet alfa, medjat mill-inibizzjoni tal-inibitur tal-mogħdija tal-fattur tat-tessut (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*), li jista' jgħallq riskju addizzjonali li individwu jiżviluppa trombozi. Id-dewmien ta' dan l-effett f'pazjenti bi ħruġ ta' demm mhux magħruf. Il-parametri tal-laboratorju bħal attività anti-FXa, potenzjal trombotiku endoġenu (ETP, *endogenous thrombotic potential*), jew markers ta' trombozi jistgħu ma jkunux affidabbli għall-gwida. Biex jitnaqqas dan ir-riskju, għandu jiġi kkunsidrat li titkompla mill-ġdid t-terapija bil-medicini kontra t-tagħqid tad-demm hekk kif ikun medikament xieraq wara li jitlesti t-trattament (ara sezzjoni 4.2).

F'voluntiera b'saħħithom, filwaqt li l-ebda avvenimenti trombotiċi ma ġie rrapportat, kienu osservati żidiet dipendenti fuq id-doża fil-markers tal-koagulazzjoni F1+2, TAT u D-dimer, u tnaqqis fit-TFPI dipendenti fuq id-doża, wara l-ġuż ta' andexanet alfa. Dawn il-markers ma kinux imkejla f'pazjenti rreġistrati fl-istudji 14-505 u 18-513, iżda kienu osservati avvenimenti tromboemboliċi (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1) Għalhekk huwa rakkomandat bis-siġħ li jsir monitoraġġ għal sinjali u sintomi ta' trombozi, u dan għandu jinbeda kmieni wara t-trattament.

L-użu ta' andexanet alfa flimkien ma' miżuri ta' appoġġ oħra

Andexanet alfa jista' jintuża flimkien ma' miżuri standard ta' appoġġ emostatiċi, li għandhom jiġu kkunsidrati bħala medikament xierqa.

Is-sigurtà ta' andexanet alfa ma ġiex evalwata f'pazjenti li rċievu konċentrati tal-kumpless protrombina, fattur VIIa rikombinanti, jew demm siġħ fi żmien sebat ijiem qabel l-avveniment ta' ħruġ ta' demm, għax kienu esklużi mill-istudji kliniċi. Trattamenti b'fatturi favur il-koagulazzjoni (eż., fattur-3 jew-4 konċentrat kumpless tal-protrombin (PCC, prothrombin complex concentrate)/PCC attiv, fattur VIIa rikombinanti, plażma ffrizata friska) u demm siġħ għandhom jiġu evitati hlief jekk ikunu assolutament meħtieġa, minhabba nuqqas ta' *data* flimkien ma' dawn it-trattamenti.

Interazzjoni ma' heparin

L-użu ta' andexanet alfa qabel l-użu tal-heparin eż. waqt operazzjonijiet, jew waqt proċeduri għandu jiġi evitat minhabba li andexanet alfa jikkawża n-nuqqas ta' rispons ta' heparin. L-użu ta' andexanet alfa bħala antidotu għal heparin jew heparin ta' piż molekulari baxx ma ġiex evalwat u mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni

F'każ ta' reazzjonijiet ħfief jew moderati tal-infużjoni, l-osservazzjoni bir-reqqa taf tkun biżżejjed. Għal sintomi moderati, għandhom jiġu kkunsidrati interruzzjoni qasira jew tnaqqis tar-rata tal-infużjoni u terġa' titkompla l-infużjoni wara li s-sintomi jfjieu. Jista' jingħata diphenhydramine.

Traccabilità

Sabiex tittnejb it-traċċabilità ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jigu rreġistrati b'mod ċar.

Eċċipjent b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 2 mg ta' polysorbate 80 f'kull kunjett. Il-polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni b'andexanet alfa.

Data in vitro tissuggerixxi interazzjoni ta' andexanet alfa mal-kumpless anti-thrombin III (ATIII) tal-heparin u newtralizzazzjoni tal-effett antikoagulant tal-heparin. Għe rrapportat li l-użu off-label ta' andexanet alfa qabel operazzjoni, waqt operazzjoni, jew waqt proċeduri li jirrikjedu eparinizzazzjoni jikkawża nuqqas ta' rispons għall-heparin (ara għal sezzjoni 4.4). L-użu ta' andexanet alfa bħala antidotu ta' heparin jew heparin ta' piż molekulari baxx ma għiex evalwat u mhuwiex rakkomandat.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' andexanet alfa f'nisa tqal. Studji f'annimali mhux biżżejjed biex juru xi effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' andexanet alfa mhux irrikmandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal u li ma jużawx kontraċettivi.

Treddigh

Mhux magħruf jekk andexanet alfa jgħix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/tfal żgħar mhux eskluż. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'andexanet alfa.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* dwar l-effetti ta' andexanet alfa fuq il-fertilità tal-bniedem.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Andexanet alfa m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi osservati bl-aktar mod frekwenti f'pazjenti b'saħħithom kienu reazzjonijiet ħfief jew moderati marbuta mal-infużjoni li kienu jinkludu sintomi bħal fwawar, shana, sogħla, disturbi fit-togħma, u dispnea li jseħhu fi żmien ftit minuti għal ftit sigħat wara l-infużjoni. Fost l-individwi b'saħħithom li ġew studjati, in-nisa kellhom aktar reazzjonijiet avversi (l-aktar reazzjonijiet relatati mal-infużjoni) mill-irġiel.

Fi studji kliniċi li jinkludu f'pazjenti li kellhom ħruġ ta' demm akut magġuri u li kienu taħt trattament b'inibitur ta' Fxa (apixaban jew rivaroxaban), ir-reazzjonijiet avversi osservati bl-aktar mod frekwenti kienu deni (8.8%), puplesija iskemika (6.7%), u infart mijokardjali (4.6%).

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Tabella 4 tipprovdi lista ta' reazzjonijiet avversi minn studji kliniċi f'pazjenti bi ħruġ ta' demm ittrattati b'andexanet alfa. Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi (SOC) u l-frekwenza, bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 4: Lista ta' reazzjonijiet avversi minn studji klinici f'pazjenti bi hrug ta' demm

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni ≥ 1/100 to < 1/10	Mhux komuni ≥ 1/1,000 to < 1/100
<i>Disturbi tas-sistema nervuża</i>	Puplesija iskemika ^b	Attakk iskemiku tranżitorju
<i>Disturbi tal-qalb</i>	Infart mijokardjali ^c	Arrest kardijaku
<i>Disturbi vaskulari</i>	Trombozi fil-vini profonda	Emboliżmu fl-arterja ^d
<i>Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali</i>	Emboliżmu pulmonarju	
<i>Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet tas-sit amministrattiv</i>	Deni	
<i>Ħsara, avvelenament u komplikazzjonijiet proċedurali</i>		Reazzjoni relatata mal-infużjoni ^a

^a Sinjali/sintomi rrapportati (roġdiet, tkexkix ta' bard, desaturazzjoni tal-ossigenu, aġitazzjoni u konfużjoni) kienu tranżitorji u minn hief sa moderati fis-severità.

^b Puplesija iskemika tinkludi, eż. it-termini ppreferuti: inċident ċerebrovaskulari, puplesija ċerebellari u infart ċerebrali.

^c Infart mijokardjali jinkludi, eż. it-termini ppreferuti: infart mijokardjali akut.

^d Emboliżmu fl-arterja jinkludi, eż. it-termini ppreferuti: okkluzjoni tal-arterja iljaka, infart tal-kliewi u emboliżmu tal-arterja femorali.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Avvenimenti trombotiċi

Avvenimenti trombotiċi fl-arterji u l-vini, li jinkludu puplesija iskemika, infart mijokardjali, emboliżmu pulmonarju, trombozi fil-vina profonda, emboliżmu sistemiku tal-arterja u attakk iskemiku tranżitorju ġew osservati fil-provi klinici, b'rapporti frekwenti ta' manifestazzjoni bikrija (fi żmien 72 siegħa) wara t-trattament b'andexanet alfa (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

It-terapija tat-treġġiġh lura tal-inibitur FXa tesponi lill-pazjenti għar-riskju trombotiku tal-marda sottostanti tagħhom. Barra minn hekk, l-effett favur il-koagulazzjoni indipendenti ta' andexanet alfa, jista' jgħallq riskju addizzjonali li individwu jiżviluppa trombozi wara t-trattament.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda esperjenza klinika b'doża eċċessiva ta' andexanet alfa. L-ebda tossiċità li tillimita d-doża ma giet osservata matul l-istudji klinici.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Kull prodott terapewtiku ieħor, antidoti, Kodiċi ATC: V03AB38

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Andexanet alfa huwa forma rikombinanti tal-proteina umana tal-FXa li giet immodifikata biex ma jkollhiex l-attività enzimatika ta' FXa. Is-sit attiv serine ġie issostitwit b'alanine, u b'hekk il-molekula

ma setgħetx tifred u tattiva l-protrombina, u d-dominju tal-gamma-carboxyglutamic acid (Gla) ġie mneħhi biex tiġi eliminata l-abilità tal-proteina li tingħaqad fil-kumpess tal-prothrombinase, u b'hekk jitneħhew kwalunkwe effetti antikoagulanti.

Andexanet alfa huwa aġent speċifiku għat-treġġiġh lura għal inibituri ta' FXa. Il-mekkanizmu ta' azzjoni jinkludi l-irbit u s-sekwestru tal-inibitur FXa. Barra minn hekk, ġie osservat li andexanet alfa jeħel mal-inibitur tal-mogħdija tal-fattur tat-tessut (TFPI) u jinibixxi. L-inibizzjoni tal-attività ta' TFPI tista' żżid il-ġenerazzjoni tat-thrombin xprunata mill-fattur tat-tessut u b'hekk tinduċi effett favur il-koagulazzjoni.

Effetti farmakodinamiċi

L-effetti ta' andexanet alfa jistgħu jiġu mkejla permezz tal-markers farmakodinamiċi, li jinkludu frazzjoni ħielsa ta' inibitur ta' FXa disponibbli, kif ukoll permezz tat-treġġiġh lura tal-ġenerazzjoni tat-thrombin. Barra minn hekk, intwera li andexanet alfa jinibixxi l-attività ta' TFPI.

L-assaġġi kummerċjali tal-attività anti-FXa mhumie xierqa għall-kejl tal-attività anti-FXa wara l-ġhoti ta' andexanet alfa. Minhabba t-twaħħil reversibbli ta' andexanet alfa mal-inibitur tal-FXa, id-dilwizzjoni b'kampjun għoli li bħalissa tintuża f'dawn l-assaġġi twassal għal disassoċjazzjoni tal-inibitur minn andexanet alfa, li tirriżulta f'detezzjoni ta' livelli għoljin b'mod żbaljat tal-attività anti-FXa, b'hekk tikkawża sottovalutazzjoni sostanzjali tal-attività ta' treġġiġh lura ta' andexanet alfa.

Fi studji prospettivi fuq individwi b'saħħithom fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollati bil-plaċebo, u fejn id-doża kienu jvarjaw, ġew determinati d-doża u l-kors tad-doża ta' andexanet alfa meħtieġa biex l-attività anti-FXa tiġi mregġa' lura u l-ġenerazzjoni tat-thrombin tiġi rrestawrata għal inibituri ta' FXa (apixaban jew rivaroxaban) b'assaġġi modifikati li mhumie disponibbli kummerċjalment.

It-treġġiġh lura massimu ta' attività anti-FXa inkiseb fi żmien żewġ minuti wara li l-ġhoti tal-bolus tlesta. L-ġhoti ta' andexanet alfa bħala bolus segwit minn infużjoni kontinwa rriżulta fi tnaqqis sostnut fl-attività anti-FXa. L-attività anti-FXa reġġet lura għal-livelli tal-plaċebo u oġġla minn dawn il-livelli madwar sagħtejn wara li twettqu il-bolus jew l-infużjoni dipendenti fuq id-dożaġġ.

Meta andexanet alfa ngħata bħala bolus segwit minn infużjoni kontinwa, it-tnaqqis massimu f'inibituri ta' FXa mhux marbuta kien rapidu (fi żmien żewġ minuti wara l-bolus) u kien sostnut matul l-infużjoni mbagħad żdied b'mod gradwali maż-żmien, u lahaq massimu f'madwar sagħtejn wara li ntemmet l-infużjoni.

It-treġġiġh lura tal-ġenerazzjoni tat-thrombin wara l-ġhoti kienet dipendenti fuq id-doża u l-kors tad-doża, u ma kinitx tikkorela ma' attività anti-FXa għal aktar minn madwar erba' sigħat (ara hawn isfel, "treġġiġh lura tal-ġenerazzjoni tat-thrombin").

Attività ta' TFPI fil-plażma ġiet murija li tiġi inibita kompletament minn 2 minuti sa 14.5 sigħat wara l-ġhoti tal-bolus ta' andexanet alfa f'suġġetti b'saħħithom, u reġġet niżlet għal-linja bażi fi żmien 3 ijiem. Il-ġenerazzjoni tat-thrombin xprunata mill-fattur tat-tessut (TF, *tissue-factor*) żdiedet immedjatament 'il fuq mil-linja bażi (qabel l-antikoagulazzjoni), u baqgħet għolja għal > 20 siegħa f'kuntrast mal-plaċebo. Il-plawsibilità ta' effett favur il-koagulazzjoni bħala riżultat tal-inibizzjoni ta' TFPI hi appoġġjata mill-inklinazzjonijiet konsekuttivi u miżmuma ta' D-Dimers, TAT, u F1+2.

Immunogeniċità

L-antikorpi kontra l-mediċina (ADA) rari ġew identifikati. Ma ġiet osservata l-ebda evidenza ta' impatt ta' ADA fuq il-farmakokinetika, l-effikaċja jew is-sigurtà. Madankollu, id-data għadha limitata.

Immodellar u simulazzjoni farmokinetika/farmodinamika (PK/PD) tal-popolazzjoni

L-immodellar u s-simulazzjonijiet PK/PD jiddependu fuq l-interazzjoni bejn andexanet alfa u l-inibitur tal-FXa PK u fuq ir-relazzjonijiet bejn il-bijomarkaturi, hawnhekk kontra attività tal-FXa, attività tat-TFPI, u ETP. Għad hemm incertezzi fir-rigward tal-effett li jvarja tal-antikoagulant apixaban jew

rivaroxaban, it-tul tal-effett ta' treġġiġh lura dipendenti fuq l-effett anti-TFPI, u fuq in-neċessità ta' infużjoni kontinwa. Il-preċiżjoni ta' simulazzjonijiet f'pazjenti bi fsada hija inqas milli hi f'voluntiera b'saħħithom minhabba l-varjabilità inter-individwali għolja.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' andexanet alfa ġew evalwati kif ġej: 1) studji fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollati bil-placebo, ta' Fażi II, u fejn id-dożi kienu jvarjaw, li saru fuq voluntiera b'saħħithom li ngħataw inibituri ta' FXa biex jiġu stabbiliti dożi għat-treġġiġh lura; 2) żewġ studji ta' Fażi III, wiehded b'apixaban u l-iehor b'rivaroxaban, biex tiġi kkonfermata l-effikaċja tal-korsijiet tad-doża għolja u baxxa; 3) studju 14-505 globali, multiċentriku, definit b'mod prospettiv, open-label, tal-Fażi IIb/IV (ANNEXA-4) fuq pazjenti b'episodju ta' hruġ ta' demm akut maġġuri li jkunu jehtieġu treġġiġh lura urġenti tal-antikoagulazzjoni ta' FXa; u 4) studju fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, open-label, ta' Fażi IV (ANNEXA-I) f'pazjenti b'emorraġija intrakranjali akuta (ICrH).

Treġġiġh lura tal-antikoagulazzjoni f'individwi b'saħħithom li għandhom bejn il-50 u 75 sena (Studji 14-503 u 14-504)

Fi studju prospettiv, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollat bil-placebo, individwi b'saħħithom b'età medjana ta' 56.5 snin fuq doża ta' apixaban 5 mg darbtejn kuljum irċiew andexanet alfa (n = 24) li ngħata bħala bolus ġol-vini ta' 400 mg segwit immedjament minn infużjoni ġol-vini ta' 4 mg kull minuta għal 120 minuta (480 mg) jew placebo (n = 8).

Fi studju simili, individwi b'età medjana ta' 57 sena fuq doża ta' rivaroxaban 20 mg kuljum irċiew andexanet alfa (n = 26) li ngħata bħala bolus ġol-vini ta' 800 mg segwit immedjament minn infużjoni ġol-vini ta' 8 mg kull minuta għal 120 minuta (960 mg) jew placebo (n = 13).

Tnaqqis fl-attività anti-FXa

Il-punt ta' tmiem primarju kemm għal Studju 14-503 (apixaban) u għal Studju 14-504 (rivaroxaban) kien il-bidla perċentwali fl-attività anti-FXa mil-linja bażi għall-punt l-aktar baxx ta' wara l-infużjoni.

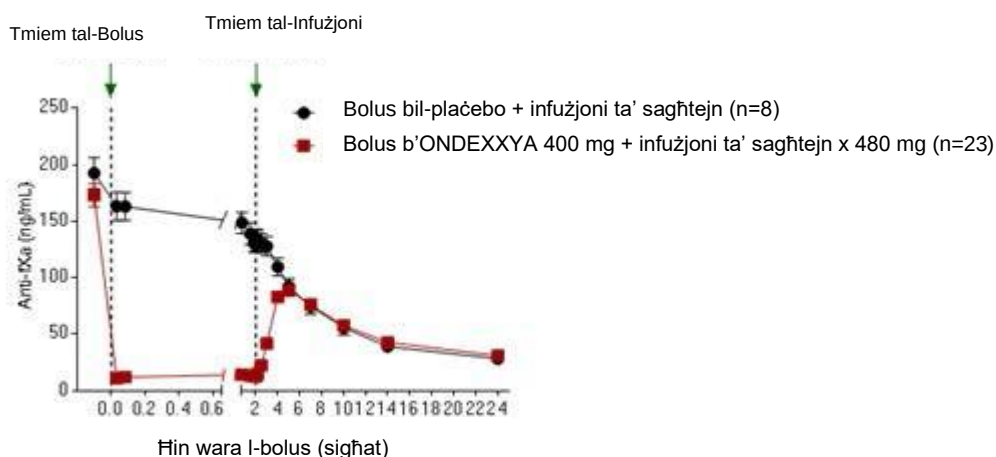
Fost l-individwi ttrattati b'apixaban fl-Istudju 14-503, il-bidla perċentwali ($\pm$ devjazzjoni standard (SD)) fl-attività anti-FXa kienet ta' -92.34% ($\pm$ 2.809%) għall-grupp ta' andexanet alfa u -32.70% ($\pm$ 5.578%) għall-grupp tal-placebo (p < 0.0001), tal-aħħar jirrifletti t-tneħħija intrinsika tal-antikoagulant.

Fost l-individwi ttrattati b'rivaroxaban fl-Istudju 14-504, il-bidla perċentwali ($\pm$ SD) fl-attività anti-FXa kienet ta' -96.72% ($\pm$ 1.838%) għall-grupp ta' andexanet alfa u -44.75% ($\pm$ 11.749%) għall-grupp tal-placebo (p < 0.0001), tal-aħħar jirrifletti t-tneħħija intrinsika tal-antikoagulant.

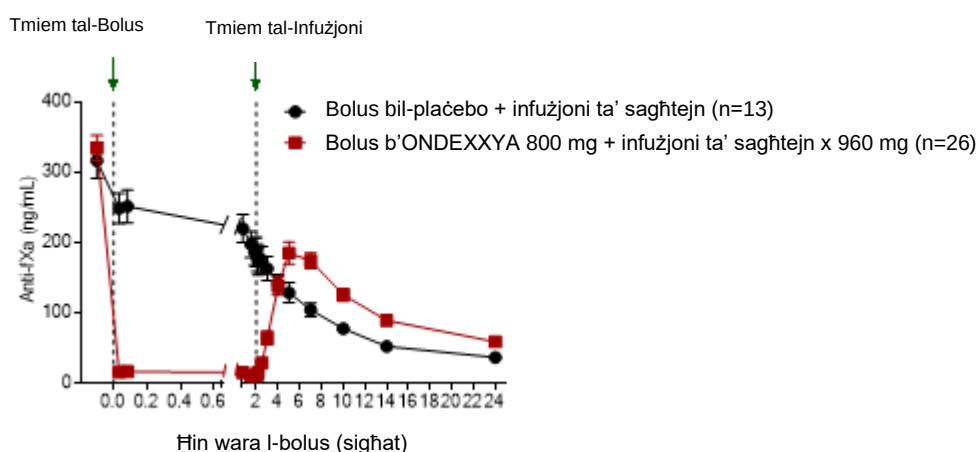
Il-perjodi ta' hin tal-attività anti-FXa qabel u wara l-għoti ta' andexanet alfa huma murija f'Figura 1. It-tnaqqis fl-attività anti-FXa jikkorrela mat-treġġiġh lura tal-ġenerazzjoni tat-thrombin. Il-limiti tal-attività anti-FXa għan-normalizzazzjoni tal-ġenerazzjoni tat-thrombina (definiti permezz ta' ETP medju u devjazzjonijiet standard) kien stmat li kien 44.2 ng/mL (fi hdan devjazzjoni standard waħda ta' ETP normali) abbażi ta' data miġbura minn Studji 14-503 u 14-504.

Figura 1: Bidla f'attività anti-FXa (ng/mL) f'individwi b'saħħithom antikoagulati b'apixaban (A) u rivaroxaban (B)

(A)



(B)



Treġġiġh lura tal-ġenerazzjoni tat-thrombin

Kemm fi Studju 14-503 kif ukoll fi Studju 14-504, it-trattament b'andexanet alfa rriżulta wkoll f'żieda statistikament sinifikanti fil-ġenerazzjoni tat-thrombin f'individwi b'saħħithom antikoagulati b'apixaban jew rivaroxaban kontra plaċebo ($p < 0.0001$). It-treġġiġh lura tal-ġenerazzjoni tat-thrombin għal meded normali (definit b'ha devjazzjoni standard waħda mil-linja bażi) fi żmien żewġ minuti u sostnut għal 20 siegħa ntlahaq bil-bolus biss u bil-bolus flimkien ma' infużjoni għal individwi fuq apixaban li kienu qed jiehdu doża baxxa ta' andexanet alfa. Għal individwi fuq rivaroxaban, doża għolja ta' andexanet alfa (bolus flimkien ma' infużjoni) irriżultat f'żieda fil-ġenerazzjoni tat-thrombin oghla minn żewġ devjazzjonijiet standard. F'dawn l-istudji ma giet imwettqa l-ebda evalwazzjoni klinika għal individwi ttrattati b'apixaban b'doża għolja ta' andexanet alfa u l-ebda evalwazzjoni għal individwi ttrattati b'rivaroxaban b'doża baxxa ta' andexanet alfa.

Bidla mil-linja bażi fil-konċentrazzjoni ta' inibituri ta' FXa hielsa fl-aktar punt baxx

Il-konċentrazzjonijiet medji mhux marbuta ta' apixaban u rivaroxaban kienu ta' < 3.5 ng/mL u 4 ng/mL, rispettivament, wara għoti ta' andexanet alfa permezz ta' bolus u kienu sostnuti matul l-infużjoni kontinwa kollha.

It-treġġiġh lura ta' antikoagulazzjoni bl-inibitur ta' FXa f'pazjenti bi hrug ta' demm akut magġuri (studju 14 - 505)

Fi Studju 14-505 (ANNESSA-4), ta' Fażi IIIb/IV, multinazzjonali, prospettiv, ta' fergħa waħda u open-label, andexanet alfa ngħata lil 477 pazjent li kienu fuq inibituri ta' Fxa, li 419 minnhom kienu fuq

apixaban u rivaroxaban, li kellhom ħruġ ta' demm akut maġġuri. Iż-żewġ punti ta' tmiem ko-primarji kienu: a) bidla perċentwali fl-attività anti-FXa mil-linja bażi għall-aktar punt baxx bejn hames minuti wara t-tmiem tal-bolus sa meta tintemm l-infużjoni, u; b) ir-rata ta' effikaċja emostatika tajba jew eċċellenti (imqabbla ma' baxxa jew l-ebda) fi żmien 12-il siegħa wara l-infużjoni, kif ikklassifikata minn kumitat tal-aġġudikazzjoni tal-punt tat-tmiem indipendenti.

Madwar nofs il-pazjenti kienu rġiel, u l-età medja kienet ta' 77.49 snin. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rċivew minn qabel apixaban (245/477; 51.4%) jew rivaroxaban (174/477; 36.5%), jew edoxaban (36/477; 7.5%) jew enoxaparin (22/477; 4.6%) u kellhom emorraġija intrakranjali (ICrH) (329/477; 69%) jew ħruġ ta' demm gastrointestinali (GI) (109/477; 22.9%). 381/477 (79.9%) irċivew kors ta' doża baxxa ta' andexanet alfa, filwaqt li 96/477 pazjent (20.1%) irċivew kors ta' doża għolja, skont sezzjoni 4.2.

Bidla anti-FXa mil-linja ta' bażi sal-aktar punt baxx

Mill-477 pazjent irreġistrat, 347 (73%) kienu evalwabbli għall-effikaċja peress li ġew iddożati b'andexanet alfa għal ħruġ ta' demm maġġuri kkonfermat u kellhom attività anti-FXa fil-linja bażi oġhla minn 75 ng/mL. Għal dawn il-pazjenti, l-attività medjana ta' anti-FXa fil-linja bażi kienet ta' 147 ng/mL għal pazjenti li kienu qed jieħdu apixaban, u 214 ng/mL għal pazjenti li kienu qed jieħdu rivaroxaban. Għall-attività anti-FXa, it-tnaqqis medjan (95% CI) mil-linja bażi għall-aktar punt baxx fl-attività anti-FXa għal apixaban kienet ta' -93.3% (-94.2%, -92.5%); u għal rivaroxaban kienet ta' -94.1% (-95.1%; -93.0).

Effikaċja emostatika

L-effikaċja emostatika kienet ikklassifikata bħala tajba jew eċċellenti f'79% mill-169 pazjent li kienu qed jieħdu apixaban u fi 80% mill-127 pazjent li kienu qed jieħdu rivaroxaban.

Analizi tal-istudju 14-505 wriet li l-bidla fl-attività anti-FXa (sostituti) ma kinitx prevista għall-kisba ta' effikaċja emostatika.

Effett anti-TFPI

Ġie ddokumentat effett anti-TFPI prokoagulanti immedjat u sostnut (għal madwar 3 ijiem wara l-infużjoni) f'pazjenti bi ħruġ ta' demm maġġuri – konsistenti mar-riżultati rispettivi mill-istudji f'voluntiera b'saħħithom (14 - 503, 14 - 504, 16 - 508, 19 - 514).

Imwiet

Fil-popolazzjoni ta' sigurtà (N = 419), 75 pazjent (18%) mietu. Ir-rati ta' mortalità kienu 19.0% (55/289) f'pazjenti li kellhom ICrH, 14.7% (14/95) bi ħruġ ta' demm gastrointestinali, u 17.1% (6/35) b'tipi oħra ta' ħruġ ta' demm. Kawżi kardjovaskulari ta' mewt (n = 36) kienu jinkludu: puplesija bl-emorraġija (n = 6), puplesija iskemika (n = 10), mewt kardijaka għal għarrieda (inklużi dawk li ma kienx hemm xhieda) (n = 6), falliment kardjomekkaniku/tal-pompa (n = 4), infart mijokardiku (n = 2), ħruġ ta' demm apparti l-puplesija bl-emorraġija (n = 2), u kawżi kardjovaskulari oħra (n = 6). Imwiet mhux kardjovaskulari (n = 39) kienu jinkludu: infezzjoni/sepsi (n = 11), falliment respiratorju (n = 6), aċċident/trawma (n = 2), kanċer (n = 2), u kawża oħra/mhux vaskulari (n = 18).

Iż-żmien medju għall-mewt kien 15-il jum wara t-trattament. L-imwiet kollha seħħew qabel Jum 44.

Avvenimenti trombo-emboliċi

Fl-istudju 14-505, 45/419-il (11%) pazjent kellhom wieħed jew aktar mill-avvenimenti tromboemboliċi li ġejjin: aċċident ċerebrovaskulari (CVA, *cerebrovascular accident*) (19/45; 42%), trombożi tal-vini profondi (11/45; 24%), infart mijokardijaku (MI, *myocardial infarction*) inkluż infart mijokardiku akut u iskemija mijokardijaka (9/45; 20%); emboliżmu pulmonari (PE, *pulmonary embolism*) (5/45; 11%) u attakk iskemiku temporanju (TIA, *transient ischaemic attack*) (1/45; 2%). Iż-żmien medjan għall-ewwel avveniment tromboemboliku kien ta' 10 ijiem. Total ta' 38% tal-pazjenti b'avvenimenti tromboemboliċi (17/45) kellhom l-avveniment tromboemboliku matul l-ewwel tlett ijiem. Mill-419-il individwu li rċivew andexanet alfa, 266 irċivew mill-inqas doża waħda ta' antikoagulazzjoni fi żmien 30 jum wara t-trattament bħala miżura profilattika bbażata fuq il-gudizzju kliniku.

Effikaċja emostatika u treġġiġh lura ta' attività ta' FXa f'pazjenti b'ICrH (studju 18-513)

L-istudju 18-513 (ANNEXA-I) kien studju fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, open-label, ta' Fażi IV b'gudizzju fl-ghama dwar il-punti tat-tmiem tal-effikaċja u s-sigurtà, biex jiddetermina l-effikaċja u s-sigurtà ta' andexanet alfa mqabbel mal-kura normali fil-pazjenti b'emorragija intrakranjali (ICrH) u volum tal-ematoma ≥ 0.5 to ≤ 60 mL, fi żmien 6 sigħat mill-bidu tas-sintomi għal scan tal-linja bażi, u fi żmien 15-il siegħa mit-tehid tal-inibitur tal-FXa mill-ħalq.

Il-punt tat-tmiem primarju kien biex jevalwa l-effett ta' andexanet alfa mal-kura normali fuq ir-rata tal-emostasi effettiva, li kienet ivvalutata 12-il siegħa wara li l-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, u identifikata bħala komposta minn żieda $< 35\%$ ta' volum tal-ematoma mqabbel mal-linja bażi u bidla ta' inqas minn 7 punti mill-punti tal-linja ta' bażi NIHSS u mingħajr ma ġew irċevuti terapiji ta' rkupru minn 3 sa 12-il siegħa wara li l-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali. Il-punt tat-tmiem sekondarju kien il-bidla perċentwali mil-linja bażi sal-aktar punt baxx fl-attività anti-FXa matul l-ewwel sagħtejn wara li l-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali.

F'ANNEXA-I, il-pazjenti eligibbli ntgħażlu b'mod każwali 1:1 għal andexanet alfa jew kura normali. Total ta' 530 pazjent kienu rreġistrati, li minnhom 320 (60.4%) kienu rċevew apixaban u 154 (29.1%) kienu rċevew rivaroxaban. Dawn iffurmaw il-popolazzjoni estiża użata għall-analiżijiet tas-sigurtà u s-sensittività. L-effikaċja kienet ivvalutata f'analizi interim li inkluda 452 pazjent (popolazzjoni effikaċja primarja), li minnhom 275 (60.8%) kienu rċevew apixaban u 129 (28.5%) kienu rċevew rivaroxaban. Fil-popolazzjoni estiża, l-età medjana kienet 80 sena, 52.3% kienu maskili, u 93.3% mill-pazjenti kienu bojod. L-iktar indikazzjoni komuni għall-inibituri ta' FXa kienet fibrillazzjoni atrijali (84.0%).

In ġenerali, 76.8% u 21.2% tal-pazjenti fil-grupp andexanet alfa rċevew il-kors tad-doża baxxa u tad-doża għolja rispettivament. Fil-grupp tal-kura normali, 87.6% tal-pazjenti ġew ittrattati b'PCC, 10.3% ma rċevew l-ebda trattament emostatiku (kienu permessi pjastrini jew ċelloli ħomor tad-demmi ippakkjati) u 0.9% tal-pazjenti ġew ittrattati b'terapija oħra.

Is-sit l-iktar komuni tal-ħruġ tad-demmi kien emorragija intracerebrali (91.7%), l-aktar ħruġ tad-demmi kien spontanju (86.9%) u l-volum medjan tal-ematoma (IQR) fil-linja bażi kien 9.9 (3.6, 24.5) mL. Il-ħin medjan mill-bidu tas-sintomi sat-trattament kien 4.1 sigħat.

Effikaċja emostatika

Fil-popolazzjoni primarja tal-effikaċja, andexanet alfa kien statistikament superjuri għall-kura normali biex jikseb emostasi effettiva fi żmien 12-il siegħa f'pazjenti ta' ICrH akuta li rċevew inibitur ta' FXa direttament fil-ħalq (67.0% kontra 53.1%, differenza ta' 13.4% [95% CI 4.6%, 22.2%], $p=0.0032$).

Bidla mil-linja bażi ta' anti-FXa fl-aktar punt baxx

Fil-popolazzjoni primarja tal-effikaċja, andexanet alfa kien statistikament superjuri għall-kura normali biex inaqqas l-attività anti-FXa mil-linja baż sal-aktar punt baxx matul l-ewwel sagħtejn wara li l-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, f'pazjenti li rċevew inibitur ta' FXa direttament fil-ħalq (-94.4% kontra -27.5% tnaqqis medjan, $p < 0.0001$). Il-medjan għall-attività fl-aktar punt baxx kien 5.1 ng/mL fil-grupp andexanet alfa u 80.9 ng/mL fil-grupp tal-kura normali. It-tnaqqis medjan (95% CI) mill-linja bażi għall-aktar punt baxx fl-attività anti-FXa kien 94.1% (-95.1% , -93.3%) kontra -20.8% (-28.4% , -13.9%) għall-pazjenti li kienu ħadu apixaban qabel u -96.4% (-97.3% , -94.9%) kontra -46.8% (-60.6% , -35.5%) għal rivaroxaban, fil-grupp andexanet alfa u l-grupp ta' kura normali, rispettivament.

Avvenimenti trombotiċi

Fl-istudju ta' ANNEXA-I, l-avvenimenti trombotiċi ġgudikati għal 30 jum wara li l-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali ġew irrappurtati f'26 pazjent (10.9%) fil-grupp andexanet alfa u 13-il pazjent (5.6%) fil-grupp ta' kura normali.

Meta ġiet ikkonsidrata l-istorja tal-mard sottostanti, il-pazjenti fil-grupp andexanet alfa bi storja ta' puplesija jew infart mijokardjali, jew storja ta' insuffiċjenza tal-qalb, instabu li kellhom rata numerikament oghla ta' avvenimenti trombotiċi, meta mqabbel ma' pazjenti mingħajr storja ta' dan il-mard sottostanti. Mit-73 pazjent li kellu storja ta' puplesija jew infart mijokardjali, 10 pazjenti (13.7%) kellhom avveniment trombotiku, meta mqabbel ma' 16 mill-166 pazjent (9.6%) mingħajr din l-istorja medika. Fl-40 pazjent li kellhom storja ta' insuffiċjenza tal-qalb, 8 pazjenti (20.0%) kellhom avveniment trombotiku, imqabbel ma' 18 minn 199 pazjent (9.0%) mingħajr din l-istorja medika (ara sezzjoni 4.4). Dawn iż-żidiet numeriċi ma' ġewx osservati fis-sottogruppi korrespondenti fil-grupp ta' trattament ta' kura normali.

Il-pazjenti fil-grupp andexanet alfa u l-grupp ta' kura normali esperjenzaw wieħed jew iktar mill-avvenimenti trombotiċi ġġudikati li ġejjin, rispettivament: puplesija iskemika (6.7% kontra 1.3%), infart mijokardjaku (4.6% kontra 1.3%), emboliżmu pulmonarju (0.4% kontra 2.6%), emboliżmu sistemiku tal-arterja (1.3% kontra 0.4%) u trombozi fil-vina profonda (0.4% kontra 0.9%). Il-hin medjan għall-avveniment trombotiku kien 3 u 14-il jum fil-gruppi andexanet alfa u dak tal-kura normali, rispettivament. Fil-grupp andexanet alfa, 14-il pazjent esperjenza avveniment trombotiku fl-ewwel 3 ijiem, imqabbel ma' pazjent 1 fil-grupp ta' kura normali. L-avvenimenti trombotiċi kollha li seħħew fi żmien l-ewwel 5 ijiem wara t-trattament kienu avvenimenti fl-arterja. L-ebda mill-pazjenti affettwati ma kienu rċewew ebda doża ta' antikoagulant qabel l-avveniment trombotiku. L-avvenimenti trombotiċi ġġudikati li wasslu għall-mewt ġew irrappurtati f'6 pazjenti (2.5%) fil-grupp andexanet alfa u 2 pazjenti (0.9%) fil-grupp ta' kura normali.

In ġenerali, 182 pazjent (76.2%) fil-grupp andexanet alfa u 168 pazjent (72.4%) fil-grupp ta' kura normali reġġu bdew mill-ġdid bi kwalunkwe antikoagulant fi żmien 30 jum wara li ntgħażlu b'mod każwali, ibbażat fuq ġudizzju kliniku.

Mortalità

Total ta' 67 pazjent (28.0%) fil-grupp andexanet alfa u 61 pazjent (26.3%) fil-grupp ta' kura normali mietu qabel Jum 30 wara li l-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali. In ġenerali, kien hemm 54 pazjent (22.6%) fil-grupp andexanet alfa u 51 pazjent (22.0%) fil-grupp ta' kura normali li mietu ġewwa l-isptar. Ġew irrappurtati mwiet relatati ma' hrug ta' demm fi żmien 72 siegħa wara li l-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi 12-il pazjent (5.0%) fil-grupp andexanet alfa u 16-il pazjent (6.9%) fil-grupp ta' kura normali.

Riżultati funzjonali

Il-bidla mill-linja bażi fil-punteġġ NIHSS sa 72 siegħa wara li l-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali kien numerikament aħjar fil-grupp andexanet alfa meta mqabbel mal-grupp ta' kura normali, b'differenza ta' -1.2, 95% CI (-2.3%, -0.2%) għall-medju fi żmien 72 siegħa. L-effetti fuq id-deterjorazzjoni newroloġika (żieda fil-punteġġ NIHSS >4 jew tnaqqis fil-punteġġ GCS <2 wara 24 siegħa mill-għażla tal-pazjenti b'mod każwali), ir-riżultati fil-punteġġ ta' mRS u GCS kienu simili bejn il-gruppi ta' trattament. Il-proporzjon ta' probabbiltà għall-independenza funzjonali (mRS 0-3) f' Jum 30 meta ġie mqabbel andexanet alfa mal-kura normali kien 1.23, 95% CI (0.78, 1.92), b'differenza fil-punteġġ GCS ta' 0.1, 95% CI (-0.4, 0.6) għall-medju fuq 72 siegħa.

Markers tal-laboratorju protrombotiċi

Kienu osservati żidiet dipendenti fuq id-doża fil-markers tal-koagulazzjoni F1+2, TAT u D-dimers wara l-ghoti ta' andexanet alfa f'223 voluntier b'saħħithom li rċewew inibituri ta' FXa u li ġew ittrattati b'andexanet alfa; ma seħħ l-ebda avveniment trombotiku f'dawn il-voluntiera b'saħħithom. F1+2, TAT u D-dimers ma kinux imkejla f'pazjenti rreġistrati fl-istudji 14-505 u 18-513; ir-rilevanza tagħhom f'pazjenti bi hrug ta' demm mhix magħrufa.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'andexanet alfa f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament u l-prevenzjoni ta' emorragiji assoċjati mal-inibitur ta' FXa (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Approvazzjoni kondizzjonali

Dan il-prodott mediċinali għe awtorizzat taht dik li tissejjah skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tinghata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni għda dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Studji ta' andexanet alfa fil-preżenza ta' inibituri diretti ta' FXa f'individwi f'saħħithom urew farmakokinetika proporzjonali għad-doża fuq il-medda tad-doża terapewtika intenzjonata evalwata għal kemm is- C_{max} u l-erja taht il-kurva (AUC, *area under the curve*). Il-farmakokinetiċi ta' andexanet alfa ma ġewx studjati f'pazjenti bi fsada għal raġunijiet relatati ma' fattibilità.

Tabella 5: Parametri farmakokinetiċi għal injezzjoni bolus ta' andexanet alfa ta' 400 u 800 mg

Parametru PK	400 mg Bolus	800 mg Bolus
AUC _{0-∞} (hr*µg/mL)	61.3 [43.8, 94.9]	127 [57.5, 209]
C _{max} (µg/mL)	61.0 [40.3, 98.5]	118 [50.2, 191]
Tneħħija (L/hr)	6.52 [4.21, 9.13]	6.29 [3.83, 13.9]
T _{1/2} (hr)	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]

Sors: Studju 19-514

Id-dejta ppreżentata hija medja ġeometrika [min, mass].

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni anzjana

Fi studju li jqabbel il-farmakokinetika ta' andexanet alfa f'individwi b'saħħithom anzjani (65-69 sena) u ta' età aktar żgħira (26-42 sena) li kienu rċivew apixaban, il-farmakokinetika ta' andexanet alfa f'individwi anzjani ma kinitx statistikament differenti minn dik f'individwi ta' età aktar żgħira.

Indeboliment renali

Ma twettqux studji biex tiġi investigata l-farmakokinetika ta' andexanet alfa f'pazjenti b'indeboliment renali. Abbażi tad-data PK disponibbli, andexanet alfa għandu f'it jew l-ebda tneħħija renali, u għalhekk ma jkunx jeħtieġ aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment renali.

Indeboliment epatiku

Ma twettqux studji biex tiġi investigata l-farmakokinetika ta' andexanet alfa f'pazjenti b'indeboliment epatiku. L-eliminazzjoni biljari u/jew fl-ippurgar tat-terapewtiċi tal-proteini mhix rotta magħrufa għall-eliminazzjoni tal-proteini. Għalhekk, l-aġġustament fid-doża mhux ikkunsidrat meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment epatiku.

Sess tal-persuna

Abbażi tal-analiżi farmakokinetika fil-popolazzjoni, is-sess tal-persuna m'għandu l-ebda effett b'sinifikanza klinika fuq il-farmakokinetika ta' andexanet alfa.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' andexanet alfa ma ġietx studjata f'pazjenti pedjatriċi.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika u studji dwar l-effett tossiku minn dożi ripetuti fil-firien u x-xadini sa ġimagħtejn, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Ma sarux studji biex jevalwaw il-potenzjal mutaġeniku u karċinoġeniku ta' andexanet alfa. Abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu u l-karatteristiċi tal-proteini, ma kienu mistennija l-ebda effetti karċinoġeniċi jew ġenotossiċi.

Ma twettqux studju fl-animalli dwar is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp b'andexanet alfa.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Tris base
Tris hydrochloride
L-arginine hydrochloride
Sucrose
Mannitol
Polysorbate 80

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett (mhux miftuħ)

5 snin maħzun f'temperatura ta' 2°C sa 8°C.

Il-prodott mediċinali rikostitwit

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 16-il siegħa f'temperatura ta' minn 2°C sa 8°C fil-kunjett tal-pakkett primarju. Jekk hemm bżonn, ladarba is-soluzzjoni rikostitwita tiġi ttrasferita fil-borża għall-użu għal ġol-vini (IV) din tista' tinhażen għal tmien sigħat addizzjonali f'temperatura tal-kamra. Mill-aspett mikrobijoloġiku, ladarba jiġi rikostitwit, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C sa 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Trab f'kunjett ta' 20 mL (ħġieg tat-Tip I) b'tapp (lastku tal-butyl).

Daqs tal-pakkett ta' erba' jew ħames kunjetti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Rikostituzzjoni

Dawn li ġejjin huma meħtieġa qabel ma tinbeda r-rikostituzzjoni:

- Numru kkalkulat ta' kunjetti (ara sezzjoni 4.2).
- L-istess numru ta' siringi tas-solvent ta' 20 mL (jew akbar) mġhammra b'labra ta' gauge ta' 20 (jew iżgħar fid-dijametru, eż. gauge ta' 21).
- Tajjar bl-alkohol.
- Siringi sterili kbar (50 mL jew akbar). Jekk tuża pompa tas-siringa għall-ġhoti, għandek tuża aktar minn siringa waħda biex iżomm il-volum finali tal-prodott rikostitwit.
- Boroż għall-użu għal ġol-vini tal-polyolefin (PO) jew polyvinyl chloride (PVC) (150 mL jew akbar) biex iżomm il-volum finali tal-prodott rikostitwit (jekk tuża boroż għall-użu għal ġol-vini għall-ġhoti).
- Ilma għall-injezzjonijiet
- filtru in-line tal-polyethersulfone (PES) ta' 0.2 jew 0.22 micron jew filtru ekwivalenti b'livell baxx ta' rbit mal-proteini.

Andexanet alfa m'għandux bżonn jingiebu f'temperatura tal-kamra qabel ir-rikostituzzjoni jew l-ġhoti lill-pazjent. Għandha tintuża t-teknika axxettika matul il-proċedura tar-rikostituzzjoni.

Kull kunjett jiġi rikostitwit skont l-istruzzjonijiet li ġejjin:

1. Nehhi l-ġhatu flip minn kull kunjett.
2. Imsaħ it-tapp tal-lastku ta' kull kunjett b'tajjara bl-alkohol.
3. Uża siringa ta' 20 mL (jew akbar) u labra b'gauge ta' 20 (jew iżgħar fid-dijametru, eż. gauge ta' 21), iġbed lura 20 mL ilma għall-injezzjonijiet.
4. Dahhal il-labra tas-siringa miċ-ċentru tat-tapp tal-lastku.
5. Imbotta l-plaġer 'l isfel biex tinjetta bil-mod 20 mL ilma għall-injezzjonijiet fil-kunjett, filwaqt li tiggwida n-nixxieġha lejn il-ħajt ġewwieni tal-kunjett biex timminimizza l-formazzjoni tar-ragħwa.
6. Dawwar kull kunjett bil-mod, sakemm it-trab kollu jinħall għalkollox. IĊĈAQLAQX il-kunjetti bis-saħħa għax dan jista' jwassal għall-formazzjoni tar-ragħwa. Il-ħin għad-dissoluzzjoni għal kull kunjett huwa madwar tlieta sa ħames minuti.
7. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi eżaminata għal frak u/jew tibdil fil-kulur qabel l-ġhoti. Tużax jekk ikun hemm frak opak jew tibdil fil-kulur.
8. Għall-aktar rikostituzzjoni effiċjenti tad-doża meħtieġa, u biex timminimizza l-iżbalji, injetta kull kunjett meħtieġ b'20 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet qabel ma tipproċedi għall-pass li jmiss.
9. Uża fi żmien tmien sigħat wara r-rikostituzzjoni meta jkun maħzun f'temperatura tal-kamra.

L-ġhoti bl-użu ta' pompa tas-siringa

1. Ladarba l-kunjetti meħtieġa kollha jkunu rikostitwiti, is-soluzzjoni rikostitwita tingiebed lura minn kull kunjett permezz tas-siringa ta' volum kbir (50 mL jew aktar) mġhammra b'labra b'gauge ta' 20 (jew iżgħar fid-dijametru, eż. gauge ta' 21).
2. Il-bolus u l-infużjoni huma ppreparati f'siringi ta' volum kbir separati.
3. Minhabba l-volum addizzjonali, il-bolus u l-infużjoni ta' doża għolja jridu jkomplu jiġu separati f'siringi addizzjonali (żewġ siringi għalihom għall-bolus u għall-infużjoni).
4. Sabiex tipprevjeni li tiġi ttrasferita l-arja b'mod involontarju, oqgħod attent li żżomm il-labra tas-siringa thares 'il fuq u tniżżilx is-siringa 'l isfel bejn il-ħafna drabi li tkun qed tiġbed lura mill-kunjetti.
5. Waħħal apparat anċillari (jiġifieri, tubu tal-estensjoni, filtru in-line tal-polyethersulfone (PES) ta' 0.2 jew 0.22 micron jew filtru ekwivalenti b'livell baxx ta' rbit mal-proteini) bħala preparazzjoni għall-ġhoti.
6. Agħti s-soluzzjoni rikostitwita fir-rata adegwata.
7. Armi s-siringi, labar, u kunjetti kollha użati, inkluż kwalunkwe porzjon tas-soluzzjoni rikostitwita.

L-ghoti bl-użu ta' borża għall-użu għal ġol-vini

1. Ladarba l-kunjetti meħtieġa kollha jkunu rikostitwiti, iġbed lura s-soluzzjoni rikostitwita minn kull kunjett permezz tas-siringa ta' volum kbir (50 mL jew aktar) mghammra b'labra b'gauge ta' 20 (jew iżgħar fid-dijametru, eż. gauge ta' 21).
2. Ittrasferixxi s-soluzzjoni rikostitwita mis-siringa għal borża għall-użu għal ġol-vini adegwata.
3. Irrepeti passi 1 u 2 kif meħtieġ biex tittrasferixxi l-volum sħiħ tal-bolus u l-infużjoni f'boroż għall-użu għal ġol-vini (IV) tal-PO jew PVC.
4. Sabiex tiżgura r-rata korretta tal-ġhoti, huwa rakkomandat li l-bolus u l-infużjoni jinqasmu f'żewġ boroż separati. Għalkemm huwa permissibbli wkoll li tintuża borża waħda għall-użu għal ġol-vini tal-PO jew PVC għall-bolus u l-infużjoni, trid tiġi żgurata r-rata tal-infużjoni korretta meta taqleb mill-bolus għall-infużjoni.
5. Waħħal apparat anċillari (jiġifieri, tubu tal-estensjoni, filtru in-line tal-polyethersulfone (PES) ta' 0.2 jew 0.22 micron jew filtru ekwivalenti b'livell baxx ta' rbit mal-proteini, pompa għall-użu għal ġol-vini) bħala preparazzjoni għall-ġhoti.
6. Agħti s-soluzzjoni rikostitwita fir-rata adegwata.

Rimi

Is-siringi, labar, u kunjetti kollha użati, inkluż kwalunkwe porzjon mhux użat tas-soluzzjoni rikostitwita, għandhom jintremew skont il-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 t'April 2019
Data tal-aħħar tiġdid: 04 t'April 2025

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-
UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI
JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-
SUQ KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

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

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli mill-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma stabbiliti fl-Artikolu 9 tar-Regolament (KE) Nru 507/2006 u, għaldaqstant, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta PSURs kull 6 xhur.

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza ddettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14-a tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li gejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
<i>SOB 1:</i> Sabiex tiġi kkaratterizzata aktar is-sigurtà ta' Ondexxa, l-adeqwatezza tal-pożoloġija u l-interazzjoni farmakodinamika bejn Ondexxa u enoxaparin wara l-infużjoni, l-MAH għandu jissottometti r-riżultati ta' studju ta' fażi 1 fejn il-pazjenti jintgħażlu b'mod każwali, single-blind u kkontrollat bi placebo f'voluntiera b'saħħithom ittrattati minn qabel b'rivaroxaban jew apixaban.	Sottomissjoni tas-CSR finali sa Diċembru 2026
<i>SOB 2:</i> Meta jiġi kkunsidrati r-riżultati mill-istudju ta' fażi 1, single-blind, ikkontrollat bi placebo impost, sabiex jiġi vvalutat l-effett emostatiku u r-riskju ta' avvenimenti tromboemboliċi ta' Ondexxa, l-MAH għandu jagħmel prova klinika kkontrollata, fejn il-pazjenti jintgħażlu b'mod każwali, f'pazjenti ttrattati b'inibitur tal-fattur Xa dirett (FXa) (apixaban jew rivaroxaban) meta jkun meħtieġ it-treġġiġ lura tal-antikoagulazzjoni minhabba fsada ta' periklu għall-hajja jew mhux ikkontrollata, skont protokoll li jkun intlaħaq qbil dwaru.	Sottomissjoni ta' protokoll tal-istudju fi żmien 3 xhur mit-tlestija tal-SOB 1. Sottomissjoni tas-CSR finali sa Diċembru 2031

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ondexxya 200 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
andexanet alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull kunjett fih 200 mg ta' andexanet alfa.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sustanzi mhux attivi: Tris base, Tris hydrochloride, L-arginine hydrochloride, sucrose, mannitol,
polysorbate 80

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
4 x 1 kunjett ta' 200 mg
5 x 1 kunjett ta' 200 mg

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu ta' darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA
--

Ondexxya 200 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
andexanet alfa
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

200 mg

6. OHRAJN

Ahżen fi frigg.
Tagħmlux fil-friza.
Għal użu ta' darba wahda biss.
AstraZeneca AB

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' Taghrif: Informazzjoni għall-pazjent u għall-utent

Ondexxya 200 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni andexanet alfa

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu peress li fih informazzjoni importanti għalik. Jekk jogħbok innota li din il-mediċina tintuża primarjament f'sitwazzjonijiet ta' emerġenza, u t-tabib ikun iddeċieda li kellek bżonnha.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Ondexxya u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tirċievi Ondexxya
3. Kif jintuża Ondexxya
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Ondexxya
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Ondexxya u għalxiex jintuża

Ondexxya fih is-sustanza attiva andexanet alfa. Dan iregga' lura l-effetti ta' ċertu antikoagulanti msejha inibituri tal-fattur Xa (apixaban jew rivaroxaban). L-inibituri tal-fattur Xa jingħataw biex jimpedixxu emboli fl-arterji/vini tad-demm tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jagħtik Ondexxya biex l-effetti tal-antikoagulant jitreggħu lura malajr f'każ ta' sitwazzjoni ta' ħruġ ta' demm li tkun ta' periklu għall-ħajja jew mhux ikkontrollata.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tirċievi Ondexxya

Tużax Ondexxya

- jekk inti allergiku għal andexanet alfa jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti allergiku għall-proteini tal-ħamster.
- jekk se tirċievi heparin.

Twissijiet u prekawzjonijiet

It-treggigh lura tal-effetti ta' inibitur tal-fattur Xa b'Ondexxya jista' jżid ir-riskju ta' emboli fid-demm. Wara t-trattament b'Ondexxya, it-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandha terġa' tinbeda t-terapija antikoagulanti.

Effetti indipendenti favur il-koagulazzjoni ta' andexanet alfa jista' joħloq riskju addizzjonali li individwu jiżviluppa trombożi.

Jekk issofri minn effetti sekondarji meta tkun qed tingħata Ondexxya permezz ta' infużjoni (drip), it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jnaqqas ir-rata tat-trattament tiegħek jew iwaqqfu għall-ftit. It-tabib

tieghek jista' jaghtik medicina tal-antistamina biex tghinek ghal kwalunkwe effett sekondarju (ara sezzjoni 4).

Jekk hemm pjan li ssirlek operazzjoni li tehtieg antikoagulazzjoni bl-heparin, Ondexxya għandu jiġi evitat.

Tfal u adolexxenti

M'hemm l-ebda informazzjoni dwar l-użu ta' Ondexxya fit-tfal u adolexxenti.

Medicini oħra u Ondexxya

Għid lit-tabib tieghek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra.

Din il-medicina giet imfassla biex tregġa' lura l-effetti tal-medicini bl-inibitur tal-fattur Xa biss. Mhux probabbli li Ondexxya se jinfluwenza l-effett ta' medicini oħra jew li medicini oħra se jinfluwenzaw Ondexxya.

It-trattament b'Ondexxya għandu jiġi evitat jekk tkun meħtieġa l-antikoagulazzjoni bl-heparin. Ondexxya jikkawża n-nuqqas ta' rispons tal-heparin.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tieghek qabel tiehu din il-medicina.

Ondexxya mhux irrakkomandat waqt it-tqala jew jekk tista' toħroġ tqila u m'intix qed tuża kontraċettivi.

M'għandekx tredda' lit-tarbija tieghek meta tkun qed tiehu din il-medicina. Mhux magħruf jekk andexanet alfa jiġix eliminat mal-halib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-medicina x'aktarx li mhux se taffettwa l-hila tieghek li ssuq jew thaddem magni.

Ondexxya fih polysorbate 80

Din il-medicina fiha 2 mg ta' polysorbate 80 f'kull kunjett, li huwa ekwivalenti ghal 0.1 mg/mL. Il-polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Kellem lit-tabib/a tieghek jekk għandek xi allergiji magħrufa.

3. Kif għandek tuża Ondexxya

Din il-medicina hi għal użu fl-isptar biss.

It-tabib jew l-infermier tieghek se jagħtuk din il-medicina permezz ta' injezzjoni jew infużjoni go vina.

It-tabib jew l-infermier tieghek se jikkalkulaw id-doża ta' din il-medicina li int għandek bżonn. Din hija bbażata fuq medicina speċifika għal kontra t-tagħqid tad-demm li tiehu, kif ukoll fuq id-doża u l-ħin mill-aħħar doża ta' medicina għal kontra t-tagħqid tad-demm li tkun ħadt.

Wara li tkun irċivejt Ondexxya, it-tabib tieghek se jiddeċiedi meta għandu jerġa' jinbeda t-trattament għal kontra t-tagħqid tad-demm.

Istruzzjonijiet ddettalji għat-tabib jew l-infermier tieghek dwar kif għandhom jagħtu Ondexxya huma inklużi fit-tmiem ta' dan il-fuljett ta' tagħrif (ara 'Struzzjonijiet dwar l-immanigġjar').

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Lista ta' effetti sekondarji osservati f'persuni bi hruġ ta' demm

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- puplesija
- attakk tal-qalb
- embolu tad-demm f'riġel, fi driegħ, fil-pulmun jew fil-moħħ
- deni

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- puplesija żgħira
- waqfien tal-qalb
- Sinjali/sintomi ta' reazzjoni relatati ma' infużjoni bhal tkexxix ta' bard, pressjoni għolja, qtugħ ta' nifs, konfużjoni jew aġitazzjoni.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Ondexxa

Din il-mediċina se tiġi maħżuna fl-isptar, u dawn l-istruzzjonijiet huma maħsuba biss għall-istaff tal-isptar.

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kunjett u l-kartuna wara "EXP." Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fi frigġ (2°C sa 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Ladarba jiġi rikostitwit, Ondexxa hu intenzjonat għal użu immedjat.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Ondexxa

- Is-sustanza attiva hi andexanet alfa.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma Tris base, Tris hydrochloride, L-arginine hydrochloride, sucrose, mannitol, u polysorbate 80.

Kif jidher Ondexxa u l-kontenut tal-pakkett

Ondexxa jiġi fornuta f'kunjetti tal-ħġieġ bħala trab abjad għal abjad fil-griż għal soluzzjoni għall-infużjoni, li tiġi rikostitwita (maħlula) qabel l-użu. Is-soluzzjoni rikostitwita hija soluzzjoni ċara, bla kulur, jew kemm kemm safra.

Kull pakkett fih erba' jew ħames kunjetti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-għdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taġġorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Andexanet alfa ma ntweriex li hu effettiv għal, u mhuwiex indikat għat-trattament ta' ħruġ ta' demm relatat ma' kwalunkwe inibitur ta' FXa li mhuwiex rivaroxaban jew apixaban. Barra minn hekk, mhux se jreġġa' lura l-effetti ta' inibituri li mhumwiex ta' FXa.

Dożaġġ u kif jingħata

Andexanet alfa jingħata bħala bolus ġol-vini (IV) b'rata fil-mira ta' madwar 30 mg/min għal 15-il (doża baxxa) jew 30 minuta (doża għolja), u jiġi immedjatament segwit mill-għoti ta' infużjoni kontinwa ta' 4 mg (doża baxxa) jew 8 mg (doża għolja) kull minuta għal 120 minuta (ara Tabella 1).

Tabella 1: Korsijiet tad-dożaġġ

	Bolus ġol-vini inizjali	Infużjoni ġol-vini kontinwa	Numru totali ta' kunjetti ta' 200 mg meħtieġa
Doża baxxa	400 mg f'rata fil-mira ta' 30 mg/min	4 mg/min għal 120 minuta (480 mg)	5
Doża għolja	800 mg f'rata fil-mira ta' 30 mg/min	8 mg/min għal 120 minuta (960 mg)	9

Ir-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ ġew definiti mill-effetti ta' andexanet alfa f'voluntiera b'saħħithom li ngħataw inibitur dirett tal-FXa u mill-abilità li jreġġa' lura l-livelli tal-attività anti-FXa. Id-dożaġġ intuża fi studji fuq pazjenti bi ħruġ tad-demm akut maġġuri.

Treġġiġh lura ta' apixaban

Il-kors tad-doża rakkomandata ta' andexanet alfa huwa bbażat fuq id-doża ta' apixaban li l-pazjent ikun qed jiehu fil-hin tat-treġġiġh lura tal-antikoagulazzjoni, kif ukoll fuq il-hin minn mindu l-pazjent ikun ha l-aħħar doża ta' apixaban (ara Tabella 2). Jekk il-qawwa tal-aħħar doża ta' antikoagulant jew l-intervall bejn l-aħħar doża u l-episodju ta' fsad ma jkunux magħrufa, l-ebda rakkomandazzjoni ta' doża ma hija disponibbli. Il-kejl tal-livell anti-FXa fil-linja bażi għandu jgħin fid-deċiżjoni klinika sabiex jinbeda t-trattament (jekk il-livell ikun disponibbli fi żmien aċċettabbli).

Tabella 2: Sommarju tad-dożaġġ għat-treġġiġh lura ta' apixaban

Inibitur ta' FXa	L-aħħar doża bl-inibitur ta' FXa	Il-hin tal-aħħar doża bl-inibitur ta' FXa qabel ma jinbeda andexanet alfa	
		< 8 sigħat	≥ 8 sigħat
Apixaban	≤ 5 mg	Doża baxxa	Doża baxxa
	> 5 mg	Doża għolja	

Treġġiġh lura ta' rivaroxaban

Il-kors tad-doża rakkomandata ta' andexanet alfa huwa bbażat fuq id-doża ta' rivaroxaban li l-pazjent ikun qed jiehu fil-hin tat-treġġiġh lura tal-antikoagulazzjoni, kif ukoll fuq il-hin minn mindu l-pazjent ikun ha l-aħħar doża ta' rivaroxaban (ara Tabella 3). Jekk il-qawwa tal-aħħar doża ta' antikoagulant jew l-intervall bejn l-aħħar doża u l-episodju ta' fsad ma jkunux magħrufa, l-ebda rakkomandazzjoni ta' doża ma hija disponibbli. Il-kejl tal-livell anti-FXa fil-linja bażi għandu jgħin fid-deċiżjoni klinika sabiex jinbeda t-trattament (jekk il-livell ikun disponibbli fi żmien aċċettabbli).

Tabella 3: Sommarju tad-dożaġġ għat-treġġiġh lura ta' rivaroxaban

Inibitur ta' FXa	L-aħħar doża bl-inibitur ta' FXa	Il-hin tal-aħħar doża bl-inibitur ta' FXa qabel ma jinbeda andexanet alfa	
		< 8 sigħat	≥ 8 sigħat
Rivaroxaban	≤ 10 mg	Doża baxxa	Doża baxxa
	> 10 mg	Doża għolja	

Il-pazjenti ttrattati b'terapija tal-inibitur FXa għandhom stati tal-mard sottostanti li jippreddisponuhom għal avvenimenti tromboembolici. It-terapija tat-treġġiġh lura ta' inibitur tal-FXa tesponi lill-pazjenti għar-riskju trombotiku tal-marda sottostanti tagħhom. Biex jitnaqqas dan ir-riskju, għandu jiġi kkunsidrat li titkompla mill-ġdid t-terapija bil-mediċini kontra t-tagħqid tad-demem hekk kif ikun medikament xieraq.

Istruzzjonijiet dwar l-immaniġġjar

Andexanet alfa għandu jiġi rikostitwit u mbagħad is-soluzzjoni rikostitwita ta' 10 mg/mL tiġi ttrasferita mingħajr dilwizzjoni ulterjuri f' siringi sterili ta' volum kbir f'każ li tintuża pompa tas-siringa għall-ghoti jew f'boroż għal infużjoni ġol-vini adegwati li jkunu magħmula minn materjal ta' polyolefin (PO) jew polyvinyl chloride (PVC). Qabel l-ghoti permezz ta' infużjoni ġol-vini għandu jintuża filtru in-line tal-polyethersulfone (PES) ta' 0.2 jew 0.22 micron jew filtru ekwivalenti b'livell baxx ta' rbit mal-proteini.

Għal soluzzjonijiet rikostitwiti, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal mill-inqas tmien sigħat f'temperatura ta' 25 °C. Minn aspett mikrobijologiku, ladarba jinfetħ, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

Rikostituzzjoni

Qabel ma tibda r-rikostituzzjoni, se jkollok b'zonn dawn li ġejjin:

- Numru kkalkulat ta' kunjetti kif ipprovdut f'Tabella 1.
- L-istess numru ta' siringi tas-solvent ta' 20 mL (jew akbar) mgħammra b'labra ta' gauge ta' 20 (jew iżgħar fid-dijametru, eż. gauge ta' 21).
- Tajjar bl-alkohol.
- Siringi sterili kbar (50 mL jew akbar). Jekk l-għoti jsir permezz ta' pompa tas-siringa, għandhom jintużaw hafna siringi biex iżommu l-volum finali tal-prodott rikostitwit.
- Boroż għall-użu għal għol-vini tal-polyolefin (PO) jew polyvinyl chloride (PVC) (150 mL jew akbar) biex iżzomm il-volum finali tal-prodott rikostitwit (jekk l-għoti jsir permezz ta' boroż għall-użu għal għol-vini għall-għoti).
- Ilma għall-injezzjonijiet
- filtru in-line tal-polyethersulfone (PES) ta' 0.2 jew 0.22 micron jew filtru ekwivalenti b'livell baxx ta' rbit mal-proteini

Andexanet alfa m'għandux b'zonn jingieb f'temperatura tal-kamra qabel ir-rikostituzzjoni jew l-għoti lill-pazjent. Uża teknika axxettika matul il-proċedura tar-rikostituzzjoni.

Irrikostitwixxi kull kunjett skont l-istruzzjonijiet li ġejjin:

1. Nehhi l-għatu flip minn kull kunjett.
2. Imsaħ it-tapp tal-lastku ta' kull kunjett b'tajjara bl-alkohol.
3. Uża siringa ta' 20 mL (jew akbar) u labra b'gauge ta' 20 (jew iżgħar fid-dijametru, eż. gauge ta' 21), iġbed lura 20 mL ilma għall-injezzjoni.
4. Dahhal il-labra tas-siringa miċ-ċentru tat-tapp tal-lastku.
5. Imbotta l-plaġer 'l isfel biex tinjetta bil-mod 20 mL ilma għall-injezzjonijiet fil-kunjett, filwaqt li tiggwida n-nixxieġha lejn il-ħajt ġewwieni tal-kunjett biex timminimizza l-formazzjoni tar-ragħwa.
6. Dawwar kull kunjett bil-mod sakemm it-trab kollu jinħall għalkollox. IĊĊAQLAQX il-kunjetti bis-saħħa għax dan jista' jwassal għall-formazzjoni tar-ragħwa. Il-ħin għad-dissoluzzjoni għal kull kunjett huwa madwar tlieta sa ħames minuti.
7. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi eżaminata għal frak u/jew tibdil fil-kulur qabel l-għoti. Tużax jekk ikun hemm frak opak jew tibdil fil-kulur.
8. Għall-aktar rikostituzzjoni effiċjenti tad-doża meħtieġa, u biex timminimizza l-iżbalji, injetta kull kunjett meħtieġ b'20 mL ta' ilma għall-injezzjonijiet qabel ma tipproċedi għall-pass li jmiss.
9. Uża andexanet alfa fi żmien tmien sigħat wara r-rikostituzzjoni meta jkun maħzun f'temperatura tal-kamra.

L-għoti bl-użu ta' pompa tas-siringa

1. Ladarba l-kunjetti meħtieġa kollha jkunu rikostitwiti, iġbed lura s-soluzzjoni rikostitwita minn kull kunjett permezz tas-siringa ta' volum kbir (50 mL jew aktar) mgħammra b'labra b'gauge ta' 20 (jew iżgħar fid-dijametru, eż. gauge ta' 21).
2. Ipprepara l-bolus u l-infużjoni f'siringi ta' volum kbir separati.
3. Minhabba l-volum addizzjonali, il-bolus u l-infużjoni ta' doża għolja jridu jkomplu jiġu separati f'siringi addizzjonali (żewġ siringi għalihom għall-bolus u għall-infużjoni).
4. Sabiex tipprevjeni li tiġi ttrasferita l-arja b'mod involontarju, oqgħod attent li żżomm il-labra tas-siringa thares 'il fuq, u tniżżilx is-siringa 'l isfel bejn il-ħafna drabi li tkun qed tiġbed lura mill-kunjetti.
5. Waħħal apparat anċillari (jiġifieri, tubu tal-estensjoni, filtru in-line tal-polyethersulfone (PES) ta' 0.2 jew 0.22 micron jew filtru ekwivalenti b'livell baxx ta' rbit mal-proteini, pompa tas-siringa) bħala preparazzjoni għall-għoti.
6. Agħti s-soluzzjoni rikostitwita fir-rata adegwata.
7. Armi s-siringi, labar, u kunjetti kollha użati, inkluż kwalunkwe porzjon tas-soluzzjoni rikostitwita.

L-ghoti bl-użu ta' boroż għall-użu għal ġol-vini

1. Ladarba l-kunjetti meħtieġa kollha jkunu rikostitwiti, iġbed lura s-soluzzjoni rikostitwita minn kull kunjett permezz tas-siringa ta' volum kbir (50 mL jew aktar) mghammra b'labra b'gauge ta' 20 (jew iżgħar fid-dijametru, eż. gauge ta' 21).
2. Ittrasferixxi s-soluzzjoni rikostitwita mis-siringa għal boroż għall-użu għal ġol-vini adegwata.
3. Irrepeti passi 1 u 2 kif meħtieġ biex tittrasferixxi l-volum sħiħ tal-bolus u l-infużjoni f'boroż għall-użu għal ġol-vini tal-PO jew PVC.
4. Sabiex tiżgura r-rata korretta tal-ġhoti, huwa rakkomandat li l-bolus u l-infużjoni jinqasmu f'żewġ boroż separati sabiex tiġi żgurata r-rata t-tajba tal-ġhoti. Għalkemm huwa permissibbli wkoll li tintuża borża waħda għall-użu għal ġol-vini tal-PO jew PVC għall-bolus u l-infużjoni, trid tiġi żgurata r-rata tal-infużjoni korretta meta taqleb mill-bolus għall-infużjoni.
5. Waħħal apparat anċillari (jiġifieri, tubu tal-estensjoni, filtru in-line tal-polyethersulfone (PES) ta' 0.2 jew 0.22 micron jew filtru ekwivalenti b'livell baxx ta' rbit mal-proteini, pompa għall-użu għal ġol-vini) bħala preparazzjoni għall-ġhoti.
6. Agħti s-soluzzjoni rikostitwita fir-rata adegwata.

Rimi

Is-siringi, labar, u kunjetti kollha użati, inkluż kwalunkwe porzjon mhux użat tas-soluzzjoni rikostitwita, għandhom jintremew skont il-liġijiet lokali.