

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## **1. IME ZDRAVILA**

Ondexxya 200 mg prašek za raztopino za infundiranje

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena viala vsebuje 200 mg andeksaneta alfa\*.

Po rekonstituciji en ml raztopine vsebuje 10 mg andeksaneta alfa.

\* Andeksanet alfa se izdeluje s tehnologijo rekombinantne DNA v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

prašek za raztopino za infundiranje

bel do umazano bel liofiliziran prašek

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Za odrasle bolnike, zdravljene z neposrednimi zaviralci faktorja Xa (FXa) (apiksabanom ali rivaroksabanom), ko je potrebna odprava antikoagulacije zaradi smrtno nevarne ali neobvladane krvavitve.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Samo za bolnišnično uporabo.

#### Odmerjanje

Andeksanet alfa se daje v obliki intravenskega bolusa s ciljno hitrostjo približno 30 mg/min v trajanju 15 minut (majhen odmerek) ali 30 minut (velik odmerek), ki mu sledi aplikacija kontinuirane infuzije 4 mg/min (majhen odmerek) ali 8 mg/min (velik odmerek) v trajanju 120 minut (glejte preglednico 1). Odmerjanje andeksaneta alfa temelji na izvajanju farmakokinetičnih/farmakodinamičnih modelov in simulacij (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

### Preglednica 1: Sheme odmerjanja

	<b>Začetni intravenski bolus</b>	<b>Kontinuirana intravenska infuzija</b>	<b>Skupno število potrebnih 200-mg vial</b>
Majhen odmerek	400 mg pri ciljni hitrosti 30 mg/min	4 mg/min v trajanju 120 minut (480 mg)	5
Velik odmerek	800 mg pri ciljni hitrosti 30 mg/min	8 mg/min v trajanju 120 minut (960 mg)	9

#### Odprava učinka apiksabana

Priporočena shema odmerjanja zdravila Ondexxya temelji na odmerku apiksabana, ki ga bolnik jemlje v času, ko je potrebna odprava antikoagulacije, in času, ki je preteklo od bolnikovega zadnjega odmerka apiksabana (glejte preglednico 2). Če jakost zadnjega odmerka antikoagulant ali interval med zadnjim odmerkom in pojavom krvavitve nista znana, priporočila za odmerjanje niso na voljo. Merjenje izhodiščne ravni anti-FXa mora podpreti klinično odločitev, da se začne zdravljenje (če je raven na voljo v sprejemljivem časovnem okvirju).

### Preglednica 2: Povzetek odmerjanja za odpravo učinka apiksabana

<b>Zaviralec FXa</b>	<b>Zadnji odmerek</b>	<b>Čas zadnjega odmerka pred uvedbo zdravila Ondexxya</b>	
		<b>&lt; 8 ur</b>	<b>≥ 8 ur</b>
Apiksaban	≤ 5 mg	Majhen odmerek	Majhen odmerek
	> 5 mg	Velik odmerek	

#### Odprava učinka rivaroksabana

Priporočena shema odmerjanja zdravila Ondexxya temelji na odmerku rivaroksabana, ki ga bolnik jemlje v času, ko je potrebna odprava antikoagulacije, in času, ki je preteklo od bolnikovega zadnjega odmerka rivaroksabana (glejte preglednico 3). Če jakost zadnjega odmerka antikoagulant ali interval med zadnjim odmerkom in pojavom krvavitve nista znana, priporočila za odmerjanje niso na voljo. Merjenje izhodiščne ravni anti-FXa mora podpreti klinično odločitev, da se začne zdravljenje (če je raven na voljo v sprejemljivem časovnem okvirju).

### Preglednica 3: Povzetek odmerjanja za odpravo učinka rivaroksabana

<b>Zaviralec FXa</b>	<b>Zadnji odmerek</b>	<b>Čas zadnjega odmerka pred uvedbo zdravila Ondexxya</b>	
		<b>&lt; 8 ur</b>	<b>≥ 8 ur</b>
Rivaroksaban	≤ 10 mg	Majhen odmerek	Majhen odmerek
	> 10 mg	Velik odmerek	

#### Ponoven začetek antitrombotičnega zdravljenja

Po dajanju zdravila Ondexxya in prenehanju večje krvavitve je treba razmisliti o ponovnem začetku antikoagulacijskega zdravljenja za preprečitev trombotičnih dogodkov zaradi bolnikove osnovne bolezni. Antitrombotično zdravljenje je mogoče po zdravljenju s tem zdravilom ponovno uvesti, takoj ko je medicinsko indicirano, če je bolnik klinično stabilen in je bila dosežena zadostna hemostaza. Pri

medicinski presoji je treba ustrezno upoštevati koristi antikoagulacije in tveganja ponovne krvavitve (glejte poglavje 4.4).

#### Posebne populacije

*Starejši bolniki (stari 65 let in več):* Pri starejših bolnikih prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

*Okvara ledvic:* Učinka okvare ledvic na ravni izpostavljenosti andeksanetu alfa niso ocenili. Na podlagi obstoječih podatkov o očistku prilagoditev odmerka ni potrebna.

*Okvara jeter:* Na podlagi obstoječih podatkov o očistku andeksaneta alfa prilagoditev odmerka ni potrebna. Varnosti in učinkovitosti pri bolnikih z okvaro jeter niso proučili (glejte poglavje 5.2).

*Pediatrična populacija:* Varnost in učinkovitost andeksaneta alfa pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

##### Intravenska uporaba

Po rekonstituciji ustreznega števila vial zdravila Ondexxya se rekonstituirana raztopina (10 mg/ml) brez nadaljnjega redčenja prenese v velike sterilne injekcijske brizge, če se za infundiranje uporablja črpalka za brizgo, ali v primerne prazne vrečke za intravensko infuzijo, izdelane iz poliolefina (PO) ali polivinilklorida (PVC) (glejte poglavje 6.6). Pred dajanjem z i.v. infuzijo je treba uporabiti 0,2-mikronski ali 0,22-mikronski polietersulfonski (PES) ali enakovreden linijski filter z nizko vezavo beljakovin.

Zdravilo Ondexxya se daje kot i.v. bolus s ciljno hitrostjo približno 30 mg/min v trajanju 15 minut (majhen odmerek) ali 30 minut (velik odmerek), ki mu sledi aplikacija kontinuirane infuzije 4 mg/min (majhen odmerek) ali 8 mg/min (velik odmerek) v trajanju 120 minut (glejte preglednico 1).

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Znana alergijska reakcija na beljakovine hrčka.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Omejitve uporabe

Podatki o klinični učinkovitosti temeljijo na odpravi aktivnosti proti FXa pri zdravih prostovoljcih in krvavečih bolnikih, ki so prejeli apiksaban ali rivaroksaban. Andeksanet alfa ni primeren za predzdravljenje pri nujnih kirurških posegih. Uporaba za odpravo učinka edoksabana ali enoksaparina se zaradi pomanjkanja podatkov ne priporoča. Andeksanet alfa ne odpravi učinkov zaviralcev, ki ne zavirajo FXa (glejte poglavje 5.1).

Spremljanje med zdravljenjem mora v glavnem temeljiti na kliničnih parametrih, ki kažejo na ustreznost odziva (npr. doseganje hemostaze), pomanjkanje učinkovitosti (npr. ponovna krvavitve) in neželene dogodke (npr. trombembolične dogodke). Spremljanje med zdravljenjem z andeksanetom alfa ne sme temeljiti na aktivnosti proti FXa. Komercialni testi aktivnosti proti FXa so neprimerni za merjenje aktivnosti proti FXa po dajanju andeksaneta alfa, saj ti testi pokažejo napačno zvišane stopnje aktivnosti proti FXa in tako povzročijo precejšnje podcenjevanje odprave aktivnosti proti FXa, ki jo povzroča andeksanet alfa.

Priporočila za odmerjanje temeljijo na modeliranju podatkov pri zdravih prostovoljcih. Potrditev doslej še ni bila uspešna. Podatki o bolnikih s krvavitvami so omejeni. Podatki kažejo na večje

tveganje za trombozo pri bolnikih, ki prejmejo večji odmerek andeksaneta ali predhoden manjši odmerek zaviralca FXa, in pri bolnikih, zdravljenih z rivaroksabanom.

V študijo 14-505 so bili vključeni bolniki z intrakranialno krvavitvijo (GCS > 7 in volumen hematoma < 60 ml). Zdravljenja bolnikov s hujšo intrakranialno krvavitvijo z andeksanetom alfa niso proučevali.

#### Trombotični dogodki

Po zdravljenju z andeksanetom alfa so poročali o trombotičnih dogodkih (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Bolniki, zdravljeni z zaviralci FXa, imajo osnovna bolezenska stanja, zaradi katerih so nagnjeni k trombotičnim dogodkom. Odprava učinka zdravljenja z zaviralci FXa izpostavi bolnike tveganju za trombozo zaradi osnovne bolezni. Poleg tega so dokazali neodvisen prokoagulantni učinek andeksaneta alfa, ki ga posreduje inhibicija inhibitorja poti tkivnega faktorja (tissue factor pathway inhibitor - TFPI), kar lahko predstavlja tveganje razvoja tromboze. Trajanje tega učinka pri krvavečih bolnikih ni znano. Laboratorijski parametri, kot so aktivnost proti FXa, endogeni trombinski potencial (ETP) ali označevalci tromboze, niso vedno zanesljivo vodilo. Za zmanjšanje tega tveganja je treba razmisliti o ponovni uvedbi antikoagulacijskega zdravljenja, takoj ko je to po zaključku zdravljenja medicinsko primerno.

Pri zdravih prostovoljcih so po dajanju andeksaneta alfa opazili od odmerka odvisna zvišanja ravni označevalcev koagulacije F1 + 2, TAT in D-dimera, in od odmerka odvisna znižanja ravni TFPI, vendar niso poročali o trombotičnih dogodkih. Teh označevalcev pri bolnikih, vključenih v študijo 14-505, niso merili, so pa opazili trombotične dogodke (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Zato se močno priporoča spremljanje znakov in simptomov tromboze.

#### Uporaba andeksaneta alfa v povezavi z drugimi podpornimi ukrepi

Andeksanet alfa se lahko uporablja v povezavi s standardnimi hemostatskimi podpornimi ukrepi, o katerih je treba razmisliti, kot je medicinsko primerno.

Varnost andeksaneta alfa ni bila ocenjena pri bolnikih, ki so prejeli koncentrate protrombinskega kompleksa, rekombinantni faktor VIIa ali polno kri v času sedmih dni pred krvavitvijo, saj so bili izključeni iz kliničnih preskušanj. Zdravljenju s prokoagulacijskimi faktorji (npr. s koncentratom protrombinskega kompleksa s 3 ali 4 faktorji (PCC)/aktiviranim PCC, rekombinantnim faktorjem VIIa, sveže zmrznjeno plazmo) in polno krvjo se je treba zaradi pomanjkanja podatkov o tovrstnih kombinacijah izogniti, če ni nujno potrebno.

#### Interakcija s heparinom

Uporabi andeksaneta alfa pred heparinizacijo, npr. med kirurškim posegom, se je treba izogniti, saj andeksanet alfa povzroča neodzivnost na heparin. Uporaba andeksaneta alfa kot antidota za heparin ali heparin z majhno molekulsko maso ni bila ocenjena in se odsvetuje (glejte poglavje 4.5).

#### Reakcije, povezane z infuzijo

V primeru blagih ali zmernih reakcij, povezanih z infuzijo, lahko zadošča natančno opazovanje. Pri zmernih simptomih je treba razmisliti o kratkotrajni prekinitvi ali upočasnitvi infundiranja in nadaljnjem infundiranju po umiritvi simptomov. Lahko se aplicira difenhidramin.

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja z andeksanetom alfa niso izvedli.

Podatki *in vitro* kažejo na interakcijo andeksaneta alfa s kompleksom heparin-antitrombin III (ATIII) in nevtralizacijo antikoagulacijskega delovanja heparina. Za neodobreno uporabo andeksaneta alfa pred kirurškim posegom z načrtovano heparinsko antikoagulacijo so poročali, da povzroča

neodzivnost na heparin (glejte poglavje 4.4). Uporaba andeksaneta alfa kot antidota za heparin ali heparin z majhno molekulsko maso ni bila ocenjena in se odsvetuje.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Podatkov o uporabi andeksaneta alfa pri nosečnicah ni. Ni dovolj študij na živalih o vplivu zdravila na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Andeksaneta alfa ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

##### Dojenje

Ni znano, ali se andeksanet alfa izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z andeksanetom alfa je treba prenehati z dojenjem.

##### Plodnost

Podatkov o vplivu andeksaneta alfa na plodnost pri človeku ni.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Andeksanet alfa nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

Varnost andeksaneta alfa so ocenili v kliničnih preskušanjih, v katera je bilo vključenih 417 zdravih prostovoljcev, ki so prejeli zaviralec FXa, ter pri 419 bolnikih, vključenih v preskušanje faze IIIb/IV (študija 14-505), ki so imeli večjo akutno krvavitev in so se zdravili z zaviralcem FXa (apiksabanom in rivaroksabanom).

V kliničnih študijah pri zdravih osebah, ki so prejele zaviralec FXa in so nato prejele andeksanet alfa, je bila pogostnost neželenih učinkov podobna v skupini, ki je prejela andeksanet alfa (16,8 %), in v skupini, ki je prejela placebo (12,2 %). Najpogosteje opaženi neželeni učinki so bile blage ali zmerne reakcije, povezane z infuzijo, ki so zajemale simptome, kot so pordevanje, občutek vročine, kašelj, disgevizija in dispneja, ki so se pojavili od nekaj minut do nekaj ur po infundiranju. Med zdravimi osebami se je pri ženskah pojavilo več neželenih učinkov (večinoma reakcij, povezanih z infuzijo) kot pri moških.

V preskušanjih z zdravimi osebami so pogosto opazili več kot dvakratno zvišanje nad zgornjo mejo normalne vrednosti D-dimera in protrombinskih fragmentov F1 + 2. Ta zvišanja so se ohranila od nekaj ur do več dni po aplikaciji, vendar niso poročali o trombotičnih dogodkih.

Pri bolnikih z večjimi krvavitvami označevalcev tromboze niso raziskovali, ker krvavitev lahko vpliva na rezultate označevalcev tromboze. Tromboze in trombembolične dogodke so pogosto dokumentirali.

##### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Preglednica 4 vsebuje seznam neželenih učinkov pri bolnikih z večjimi krvavitvami iz študije 14-505, vključno s 419 bolniki na apiksabanu in rivaroksabanu, z akutno večjo krvavitvijo, zdravljenih z andeksanetom alfa. Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) ali neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

#### Preglednica 4: Seznam neželenih učinkov pri bolnikih z večjimi krvavitvami

Organski sistem	Zelo pogosti ≥ 1/10	Pogosti ≥ 1/100 do < 1/10	Občasni ≥ 1/1000 do < 1/100
Bolezni živčevja		cerebrovaskularni inzult  ishemična kap	možganski infarkt  prehodni ishemični napad
Srčne bolezni		akutni miokardni infarkt  miokardni infarkt	srčni zastoj
Žilne bolezni		globoka venska tromboza	okluzija iliakalne arterije
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		pljučna embolija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		pireksija	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			reakcija, povezana z infuzijo <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Znaki/simptomi, o katerih so poročali (tresenje, mrzlica, hipertenzija, desaturacija s kisikom, vznemirjenost in zmedenost) so bili prehodni in blagi do zmerni.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

Na podlagi podatkov 419 bolnikov iz študije 14-505 faze IIIb/IV, zdravljenih z apiksabanom in rivaroksabanom, ki so imeli epizodo večje akutne krvavitve, sta dva bolnika (0,5 %) imela reakcijo, povezano z infuzijo, katere nobene niso ocenili kot hudo (1 zmerna; 1 blaga).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

### 4.9 Preveliko odmerjanje

Kliničnih izkušenj s prevelikim odmerjanjem andeksaneta alfa ni. Med kliničnimi preskušnji niso opazili toksičnosti, ki bi omejevale odmerek.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Vsa druga zdravila, antidoti, oznaka ATC: V03AB38

#### Mehanizem delovanja

Andeksanet alfa je rekombinantna oblika humane beljakovine FXa, ki je bila spremenjena tako, da nima encimske aktivnosti FXa. Serin aktivnega mesta je bil zamenjan z alaninom, zaradi česar molekula ne more cepiti in aktivirati protrombina, domena gama-karboksiglutaminske kisline (Gla) pa je bila odstranjena, da se odstrani sposobnost beljakovine za sestavljanje v kompleks protrombinaze in s tem tudi vsako antikoagulacijsko delovanje.

Andeksanet alfa je specifično zdravilo za odpravo učinka zaviralcev FXa. Prevladujoči mehanizem delovanja je vezava in sekvestracija zaviralca FXa. Poleg tega so ugotovili, da se andeksanet alfa veže na inhibitor poti tkivnega faktorja (TFPI) in ga inhibira. Inhibicija aktivnosti TFPI lahko zveča tvorbo trombina, ki ga sproži tkivni faktor, kar povzroči prokoagulantni učinek.

#### Farmakodinamični učinki

Učinke andeksaneta alfa je mogoče meriti s farmakodinamičnimi označevalci, vključno s prosto frakcijo razpoložljivega zaviralca FXa ter obnovo tvorbe trombina. Poleg tega so pokazali, da andeksanet alfa zavira aktivnost TFPI.

Komercialni testi aktivnosti proti FXa so neprimerni za merjenje aktivnosti proti FXa po dajanju andeksaneta alfa. Zaradi reverzibilne vezave andeksaneta alfa na zaviralec FXa močno redčenje vzorca, ki se trenutno uporablja pri teh testih, vodi do disociacije zaviralca od andeksaneta alfa, kar privede do zaznavanja napačno zvišane stopnje aktivnosti proti FXa in tako povzroči precejšnje podcenjevanje odprave aktivnosti proti FXa, ki jo povzroča andeksanet alfa.

V prospektivni, randomizirani, s placebom nadzorovani študiji razpona odmerkov pri zdravih prostovoljcih so z modificiranimi testi, ki niso komercialno na voljo, določili odmerek in shemo odmerjanja andeksaneta alfa, potrebna za odpravo aktivnosti proti FXa in obnovo tvorbe trombina pri zaviralcih FXa (apiksaban ali rivaroksaban).

Največja odprava aktivnosti proti FXa je bila dosežena v dveh minutah po koncu dajanja bolusa. Dajanje andeksaneta alfa v obliki bolusa, ki mu sledi kontinuirana infuzija, je povzročilo stabilno zmanjšanje aktivnosti proti FXa. Aktivnost proti FXa se je vrnila na raven placeba in višje približno dve uri po koncu dajanja bolusa ali infundiranja, odvisno od odmerka.

Ko so andeksanet alfa dali v obliki bolusa, ki mu je sledila kontinuirana infuzija, je bilo največje zmanjšanje nevezanih zaviralcev FXa zelo hitro doseženo (v dveh minutah po koncu bolusa) in se je ohranilo v celotnem času infuzije, nato pa sčasoma postopno zvišalo, pri čemer je bila največja vrednost dosežena približno dve uri po koncu infundiranja.

Obnova tvorbe trombina po dajanju je bila odvisna od odmerka in sheme odmerjanja in po preteku približno štirih ur ni več korelirala z aktivnostjo proti FXa (glejte v nadaljevanju: »Obnova tvorbe trombina«).

Za aktivnost plazemskega TFPI so dokazali, da je bila popolnoma zavirana od 2 minut do 14,5 ur po dajanju bolusa andeksaneta alfa zdravim osebam, na izhodišče se je vrnila v 3 dneh. Tvorba trombina, ki ga je sprožil tkivni faktor (TF), se je takoj zvečala nad izhodišče (pred antikoagulantnim zdravljenjem) in ostala zvečana > 20 ur v nasprotju s placebom. Verjetnost prokoagulantnega učinka inhibicije TFPI podpirajo posledični in trajni nagibi D-dimerov, TAT in F1+2.

#### Populacijski farmakokinetični/farmakodinamični (FK/FD) modeli in simulacije

FK/FD modeli in simulacije se nanašajo na medsebojno farmakokinetično delovanje andeksaneta alfa in zaviralcev FXa ter na razmerje med biološkimi označevalci, v tem primeru aktivnostjo proti FXa, aktivnostjo TFPI in endogenim trombinskim potencialom (ETP). Še vedno je precej nejasnosti glede različnosti učinkov antikoagulantov apiksabana in rivaroksabana, glede trajanja odprave učinka v odvisnosti od učinka zaviranja TFPI in glede nujnosti uporabe kontinuirane infuzije. Natančnost simulacij pri bolnikih s krvavitvijo je zaradi velike interindividualne variabilnosti manjša kot pri zdravih prostovoljcih.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost andeksaneta alfa so ocenili v: 1) randomizirani, s placebom nadzorovani študiji razpona odmerkov II. faze pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli zaviralce FXa za ugotovitev odmerkov, potrebnih za odpravo; 2) dveh študijah III. faze, eni z apiksabanom in drugi z rivaroksabanom, za potrditev učinkovitosti shem z velikimi in majhnimi odmerki; in 3) globalni multicentrični, prospektivno opredeljeni odprti študiji 14-505 faze IIIb/IV pri bolnikih z epizodo večje akutne krvavitve, ki so potrebovali nujno odpravo antikoagulacije FXa.



### Odprava antikoagulacije pri zdravih osebah, starih 50-75 let (študiji 14-503 in 14-504)

V prospektivni, randomizirani, s placebom nadzorovani študiji so zdrave osebe z mediano starostjo 56,5 leta, ki so prejemale 5 mg apiksabana dvakrat na dan, prejele andeksanet alfa (n = 24) v obliki 400-mg i.v. bolusa, ki sta mu takoj sledila 120 minut trajajoča i.v. infuzija s hitrostjo 4 mg/minuto (480 mg) ali placebo (n = 8).

V podobni študiji so osebe mediane starosti 57 let, ki so prejemale 20 mg rivaroksabana na dan, prejele andeksanet alfa (n = 26) v obliki 800-mg i.v. bolusa, ki sta mu takoj sledila 120 minut trajajoča i.v. infuzija s hitrostjo 8 mg/minuto (960 mg) ali placebo (n = 13).

### Zmanjšanje aktivnosti proti FXa

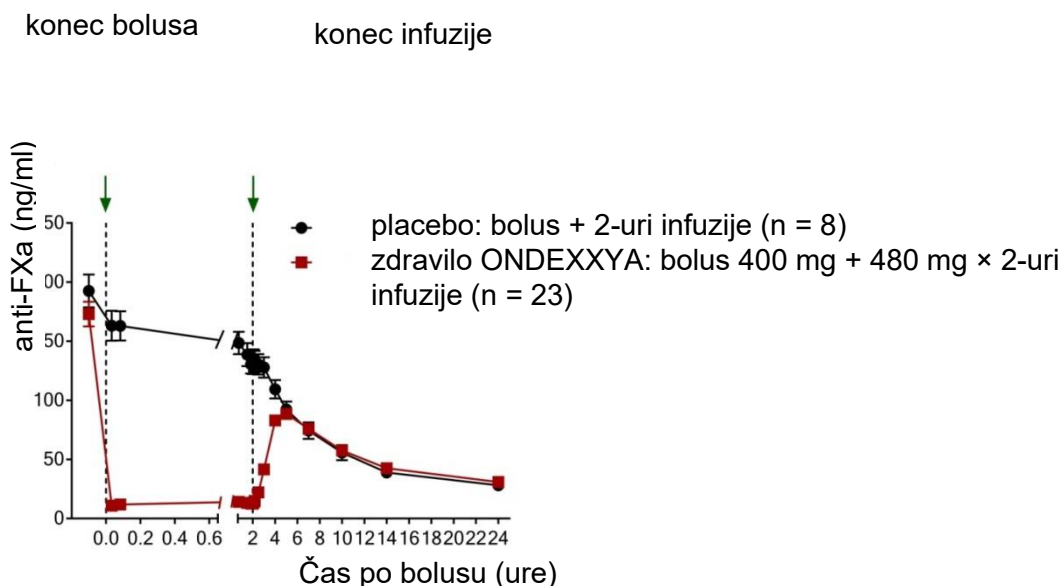
Primarni opazovani dogodek za študijo 14-503 (apiksaban) in študijo 14-504 (rivaroksaban) je bila odstotna sprememba aktivnosti proti FXa od izhodišča do nadirja po infundiranju.

Med osebami, zdravljenimi z apiksabanom v študiji 14-503, je odstotna sprememba [ $\pm$  standardni odklon (SD - standard deviation)] aktivnosti proti FXa znašala -92,34 % ( $\pm$  2,809 %) v skupini, zdravljeni z andeksanetom alfa, in -32,70 % ( $\pm$  5,578 %) v skupini, zdravljeni s placebom ( $p < 0,0001$ ), pri čemer je zadnja odražala intrinzični očistek antikoagulant.

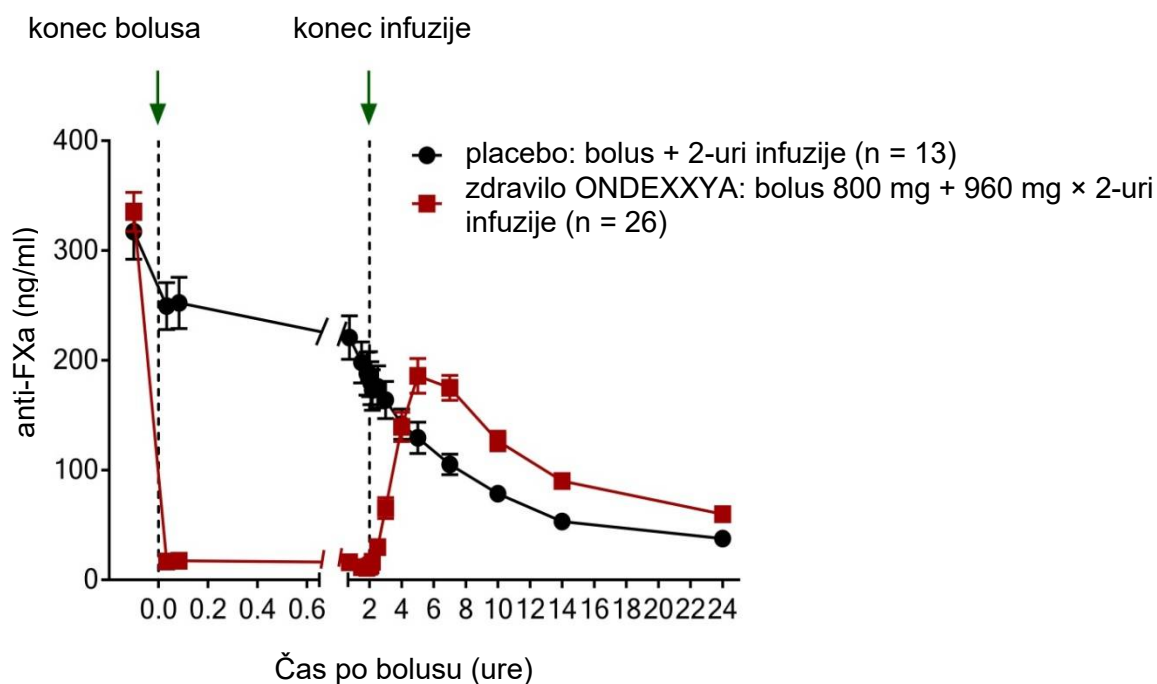
Med osebami, zdravljenimi z rivaroksabanom v študiji 14-504, je odstotna sprememba ( $\pm$  SD) aktivnosti proti FXa znašala -96,72 % ( $\pm$  1,838 %) v skupini, zdravljeni z andeksanetom alfa, in -44,75 % ( $\pm$  11,749 %) v skupini, zdravljeni s placebom ( $p < 0,0001$ ), pri čemer je zadnja odražala intrinzični očistek antikoagulant.

Časovni poteki aktivnosti proti FXa pred dajanjem andeksaneta alfa in po njem so prikazani na sliki 1. Zmanjšanje aktivnosti proti FXa korelira z obnovo tvorbe trombina. Mejne vrednosti aktivnosti proti FXa za normalizacijo tvorbe trombina (opredeljene s povprečnim ETP in standardnimi odkloni) so bile ocenjene na 44,2 ng/ml (znotraj enega standardnega odklona od normalnega ETP) na podlagi združenih podatkov iz študij 14-503 in 14-504, kar je prikazano na sliki.

**Slika 1: Sprememba aktivnosti proti FXa (ng/ml) pri zdravih osebah, ki so prejemale antikoagulacijsko zdravljenje z apiksabanom (A) in rivaroksabanom (B)**



(A)



(B)

#### Obnova tvorbe trombina

V obeh študijah, študiji 14-503 in študiji 14-504, je zdravljenje z andeksanetom alfa povzročilo tudi statistično značilno povečanje tvorbe trombina pri zdravih osebah, ki so prejemale antikoagulacijsko zdravljenje z apiksabanom in rivaroksabanom v primerjavi s placebom ( $p < 0,0001$ ). Ponovno tvorbo trombina znotraj normalnih mejnih vrednosti (opredeljenih z enim standardnim odklonom od izhodiščne ravni) v dveh minutah, ki se je ohranila 20 ur, so dosegli z dajanjem samo bolusa ter dajanjem bolusa in infuzije pri majhnih odmerkih andeksaneta alfa pri osebah, zdravljenih z apiksabanom. Pri osebah, zdravljenih z rivaroksabanom, je velik odmerek andeksaneta alfa (bolus in infuzija) povzročil povečano tvorbo trombina nad dvema standardnima odklonoma. Klinična ocena pri osebah, zdravljenih z apiksabanom, pri velikih odmerkih andeksaneta alfa, in ocena pri osebah, zdravljenih z rivaroksabanom, pri majhnih odmerkih andeksaneta alfa, v teh študijah nista bili izdelani.

#### Sprememba koncentracije prostih zaviralcev FXa v nadirju glede na izhodišče

Po dajanju bolusa andeksaneta alfa je bila povprečna koncentracija nevezanega apiksabana in rivaroksabana  $< 3,5$  ng/ml oziroma 4 ng/ml, ki se je ohranila med celotno kontinuirano infuzijo. Te ravni nevezanih zaviralcev FXa imajo malo ali nič antikoagulacijskega učinka.

#### Odprava antikoagulacije zaradi zaviralca FXa pri bolnikih z večjo akutno krvavitvijo (študija 14-505)

V večnacionalni, prospektivni odprti študiji 14-505 (ANNEXA-4) z enim krakom faze IIIb/IV so zdravilo Ondexxya dali 477 bolnikom, zdravljenim z zaviralci FXa, od katerih jih je 419 prejelo apiksaban in rivaroksaban, ki so imeli večjo akutno krvavitev. Soprimarna opazovana dogodka sta bila: a) odstotna sprememba aktivnosti proti FXa od izhodišča do nadirja od pet minut po koncu bolusa do konca infuzije in b) stopnja dobre ali odlične hemostatske učinkovitosti (v primerjavi s slabo ali nično) v 12 urah po infundiranju, ki jo je ocenila neodvisna komisija za presojo opazovanih dogodkov.

Približno polovica bolnikov je bila moškega spola, povprečna starost pa je bila 77,9 leta. Večina bolnikov je predhodno prejela apiksaban (245/477; 51,4 %) ali rivaroksaban (174/477; 36,5 %) ali edoksaban (36/477; 7,5 %) ali enoksaparin (22/477; 4,6 %) in imela intrakranialno (329/477; 69 %) ali gastrointestinalno krvavitev (109/477; 22,9 %).

381/477 bolnikov (79,9 %) je prejelo shemo z majhnim odmerkom andeksaneta, 96/477 bolnikov (20,1 %) pa je prejelo shemo z velikim odmerkom v skladu s poglavjem 4.2.

Od 477 vključenih bolnikov je bilo 347 (73 %) možno oceniti glede učinkovitosti, ker so prejeli andeksanet alfa zaradi potrjene večje krvavitve in so imeli izhodiščno aktivnost proti FXa večjo od 75 ng/ml. Pri teh bolnikih je bila mediana aktivnost proti FXa ob izhodišču 147 ng/ml pri bolnikih, ki so prejeli apiksaban, in 214 ng/ml pri bolnikih, ki so prejeli rivaroksaban. Kar se tiče aktivnosti proti FXa, je bilo mediano (95 % IZ) zmanjšanje aktivnosti proti FXa od izhodišča do nadirja -93,3 % (-94,2 %; -92,5 %) pri apiksabanu in -94,1 % (95,1%; -93,0) pri rivaroksabanu.

Hemostatska učinkovitost je bila dobra ali odlična pri 79 % od 169 bolnikov, ki so jemali apiksaban, in pri 80 % od 127 bolnikov, ki so jemali rivaroksaban.

#### Delovanje proti TFPI

Takojšnje in trajno (za okrog 3 dni po infuziji) prokoagulantno delovanje proti TFPI je bilo dokumentirano pri bolnikih z večjimi krvavitvami – kar se je ujemale z zadevnimi rezultati študij na zdravih prostovoljcih (14-503, 14-504, 16-508, 19-514).

Analiza študije 14-505 je pokazala, da sprememba aktivnosti proti FXa (surogat) ni bila napovedna za doseganje hemostatske učinkovitosti.

#### Smrti

V populaciji za oceno varnosti (n = 419) je umrlo 75 bolnikov (18 %). Od 75 bolnikov, ki so umrli, je imelo intrakranialno krvavitev 55 bolnikov (73 %), gastrointestinalno krvavitev 14 bolnikov (19 %), druge vrste krvavitev pa 6 bolnikov (8 %). Stopnja smrtnosti je bila pri bolnikih z intrakranialno krvavitvijo 19 % (55/289), pri bolnikih z gastrointestinalno krvavitvijo 14,7 % (14/95) in pri bolnikih z drugimi vrstami krvavitev 17,1 % (6/35). Stopnja smrtnosti pri bolnikih, starih > 75 let, je bila 23,0 % (64/278), pri bolnikih, starih ≤ 75 let, pa 7,8 % (11/141). Glede na regijo je bila stopnja smrtnosti za bolnike, vključene v Evropski uniji, 24,9 % (53/213), za bolnike, vključene v Severni Ameriki, pa 11,3 % (22/194). Večja smrtnost v Evropi je prisotna samo pri starejših bolnikih in bolnikih s popuščanjem srca. V primerjavi z bolniki, vključenimi v Severni Ameriki, so bili bolniki v EU pomembno starejši (81,0 leta v primerjavi z 79,0 leta), pogosteje so imeli ICH kot začetni dogodek (75,1 % v primerjavi z 60,3 %) in več primerov ICH je bilo intraparenhimskih (69,3 % v primerjavi z 42,7 %). Srčno-žilni vzroki smrti (n = 36) so zajemali: hemoragično možgansko kap (n = 6), ishemično možgansko kap (n = 10), nenadno srčno smrt (vključno s smrtjo brez prič) (n = 6), kardiomehansko odpoved/odpoved črpalke (n = 4), miokardni infarkt (n = 2), krvavitev, ki ni bila hemoragična možganska kap (n = 2), in druge srčno-žilne vzroke (n = 6). Ne-srčno-žilne smrti (n = 39) so zajemale: okužbo/sepsa (n = 11), dihalno odpoved (n = 6), nesrečo/travmo (n = 2), raka (n = 2) in druge/nežilne vzroke (n = 18).

Povprečni čas do smrti je bil 15 dni po zdravljenju. Vse smrti so nastopile pred 44. dnevom.

#### Trombembolični dogodki

V študiji 14-505 je 45/419 bolnikov (11 %) imelo enega ali več naslednjih trombemboličnih dogodkov: cerebrovaskularni inzult (CVA) (19/45; 42 %), globoko vensko trombozo (11/45; 24 %), miokardni infarkt (MI) skupaj z akutnim miokardnim infarktom in ishemijo miokarda (9/45; 20 %), pljučno embolijo (PE) (5/45; 11 %) in prehodni ishemični napad (TIA) (1/45; 2 %). Mediani čas do prvega trombemboličnega dogodka je bil 10 dni. Skupno 38 % bolnikov s trombemboličnim dogodkom (17/45 bolnikov) je imelo trombembolični dogodek v prvih treh dneh. Od 419 bolnikov, ki so pred trombotičnim dogodkom prejeli andeksanet alfa, jih je 266 prejelo vsaj en antikoagulacijski odmerek v 30 dneh po zdravljenju kot profilaktični ukrep. Od teh 266 je 14 bolnikov (5 %) imelo trombotičen dogodek po ponovnem začetku antikoagulacije; od 153 bolnikov, ki niso prejeli profilaktične antikoagulacije, pa je imelo trombotičen dogodek 31 bolnikov (20,3 %) (glejte poglavje 4.4).

### Protrombotični laboratorijski označevalci

Po dajanju andeksaneta alfa so opazili od odmerka odvisna povečanja ravni označevalcev koagulacije F1 + 2, TAT in D-dimera pri 223 zdravih prostovoljcih, ki so prejeli zaviralce FXa in bili zdravljeni z andeksanetom alfa; pri teh zdravih prostovoljcih ni nastopil noben trombemboličen dogodek. F1 + 2, TAT in D-dimera niso izmerili pri bolnikih, vključenih v študijo 14-505; njihov pomen za bolnike s krvavitvijo ni znan.

### Imunogenost

Pri 345 zdravih osebah, zdravljenih z andeksanetom alfa, so testirali na navzkrižno reagiranje protiteles z andeksanetom alfa ter na protitelesa proti faktorju X in FXa. Nenevtralizirajoča protitelesa proti andeksanetu alfa, ki so se pojavila v povezavi z zdravljenjem, so zaznali pri približno 10 % bolnikov (35/345). Ta protitelesa so bila na splošno prisotna v majhnih titrih, kliničnih posledic pa niso opazili. Nevtralizirajočih protiteles ali protiteles proti faktorju X ali FXa niso zaznali. Pojavljanje pozitivnih, ne-nevtralizirajočih protiteles proti andeksanetu alfa po zdravljenju pri bolnikih v študiji 14-505 (8 % bolnikov oziroma 22/276 bolnikov) je bilo podobno tistemu, ki so ga opazili pri zdravih osebah.

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z andeksanetom alfa pri zdravljenju in preprečevanju krvavitev, povezanih z zaviralci FXa, za eno ali več podskupin pediatrične populacije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

### Pogojno dovoljenje

Zdravilo je pridobilo tako imenovano »pogojno dovoljenje za promet«. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo treba, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Študije z andeksanetom alfa v prisotnosti neposrednih zaviralcev FXa pri zdravih preiskovancih so pokazale z odmerkom sorazmerno farmakokinetiko v celotnem predvidenem terapevtskem razponu odmerkov, v katerem so ocenili  $C_{max}$  in površino pod krivuljo (AUC). Farmakokinetike andeksaneta alfa pri bolnikih s krvavitvijo niso proučevali zaradi težav z izvedljivostjo.

### **Preglednica 5. Farmakokinetični parametri za injekcije bolusov po 400 in 800 mg andeksaneta alfa**

FK parameter	Bolus 400 mg	Bolus 800 mg
AUC <sub>0-∞</sub> (h*µg/ml)	61,3 [43,8; 94,9]	127 [57,5; 209]
C <sub>max</sub> (µg/ml)	61,0 [40,3; 98,5]	118 [50,2; 191]
Očistek (l/h)	6,52 [4,21; 9,13]	6,29 [3,83; 13,9]
T <sub>1/2</sub> (h)	3,78 [2,59; 6,39]	4,24 [2,47; 6,52]
V <sub>ss</sub> (l)	9,47 [6,08; 15,3]	8,94 [5,36; 23,1]

Vir: študija 19-514

Predstavljeni podatki so geometrična sredina [min, maks]

## Farmakokinetika pri posebnih populacijah

### Starejša populacija

V študiji, v kateri so primerjali farmakokinetiko andeksaneta alfa pri starejših (65-69 let) in mlajših (26-42 let) zdravih osebah, ki so prejele apiksaban, se farmakokinetika andeksaneta alfa pri starejših osebah ni statistično razlikovala od tiste pri mlajših osebah.

### Okvara ledvic

Preskušanj za raziskavo farmakokinetike andeksaneta alfa pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli. Na podlagi razpoložljivih FK podatkov je ledvični očistek andeksaneta alfa majhen do nič, kar bi pomenilo, da prilagoditev odmerka pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebna.

### Okvara jeter

Preskušanj za raziskavo farmakokinetike andeksaneta alfa pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli. Izločanje beljakovinskih zdravil v žolč in/ali blato ni znana pot izločanja beljakovin. Zato velja, da prilagoditev odmerka pri bolnikih z okvaro jeter ni potrebna.

### Spol

Na podlagi analize populacijske farmakokinetike spol nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko andeksaneta alfa.

### Pediatrična populacija

Farmakokinetike andeksaneta alfa pri pediatričnih bolnikih niso proučili.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih na podganah in opicah, ki so trajale do dva tedna, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študij za oceno mutagenega in karcinogenega potenciala andeksaneta alfa niso izvedli. Na podlagi njegovega mehanizma delovanja in značilnosti beljakovin niso pričakovani kancerogeni ali genotoksični učinki.

Študij razmnoževanja in razvoja z andeksanetom alfa na živalih niso izvedli.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

tris (hidroksimetil) aminometan  
tris hidroklorid  
L-argininijev klorid  
saharoza  
manitol  
polisorbat 80

### **6.2 Inkompatibilnosti**

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

#### Viala (neodprta)

4 leta pri shranjevanju pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

### Rekonstituirano zdravilo

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 16 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C v viali primarne ovojnine. Po potrebi je mogoče rekonstituirano raztopino, ki je bila prenesena v vrečko za infuzijo, pri sobni temperaturi hraniti še dodatnih osem ur. Z mikrobiološkega vidika velja, da je treba rekonstituirano zdravilo uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je za čase shranjevanja in stanje pred uporabo odgovoren uporabnik.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (od 2 °C do 8 °C).

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Prašek v 20-ml viali (steklo tipa I) z zamaškom (butilna guma).  
Velikost pakiranja: štiri ali pet vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

### Rekonstitucija

Pred začetkom rekonstitucije je treba pripraviti naslednje:

- Izračunano število potrebnih vial (glejte poglavje 4.2).
- Enako število 20 ml (ali večjih) injekcijskih brizg s topilom, opremljenih z iglo velikosti 20 (ali večjo).
- Alkoholne robčke.
- Veliko sterilno injekcijsko brizgo (50 ml ali večjo). Če se za aplikacijo uporablja črpalka za brizgo, je treba uporabiti več injekcijskih brizg, ki bodo vsebovale končni volumen rekonstituiranega zdravila.
- Vrečke za infuzijo iz poliolefina (PO) ali polivinilklorida (PVC) (150 ml ali večje), ki bodo vsebovale končni volumen rekonstituiranega zdravila (če se za infuzijo uporablja vrečka za intravensko infuzijo).
- Vodo za injekcije.
- 0,2-mikronski ali 0,22-mikronski polietersulfonski (PES) ali enakovreden linijski filter z majhno vezavo beljakovin.

Andeksaneta alfa ni treba ogreti na sobno temperaturo pred rekonstitucijo oziroma dajanjem bolniku. Med postopkom rekonstitucije je treba uporabljati aseptično tehniko.

Vsako vialo je treba rekonstituirati skladno z naslednjimi navodili:

1. Z vsake vialo odstranite pokrovček flip-top.
2. Gumijasti zamašek vsake vialo obrišite z alkoholnim robčkom.
3. V 20-ml (ali večjo) injekcijsko brizgo z iglo velikosti 20 (ali večjo) povlecite 20 ml vode za injekcije.
4. Vstavite iglo skozi center gumijastega zamaška.
5. Potisnite bat injekcijske brizge, tako da v vialo počasi injicirate 20 ml vode za injekcije, pri čemer curek usmerite proti notranji steni vialo, da kar najbolj zmanjšate penjenje.
6. Nežno vrtite vsako vialo, dokler se ves prašek popolnoma ne raztopi. Vial NE STRESAJTE, saj bi to lahko povzročilo penjenje. Čas raztapljanja za vsako vialo je približno tri do pet minut.

7. Rekonstituirano zdravilo je treba pred dajanjem vizualno pregledati glede prisotnosti delcev in/ali obarvanja. Zdravila ne uporabite, če so prisotni neprosojni delci ali obarvanje.
8. Da bo rekonstitucija potrebnega odmerka najučinkovitejša, možnost napak pa najmanjša, v vsako potrebno vialo vbrizgajte 20 ml vode za injekcije, preden nadaljujete z naslednjim korakom.
9. Uporabite v osmih urah po rekonstituciji, če je rekonstituirana raztopina shranjena pri sobni temperaturi.

#### Dajanje z uporabo črpalke za brizgo

1. Po rekonstituciji vseh potrebnih vial je treba iz vsake viala povleči rekonstituirano raztopino z veliko injekcijsko brizgo (50 ml ali večjo), opremljeno z iglo velikosti 20 (ali večjo).
2. Raztopina za bolus in za infuzijo se pripravi v ločenih velikih injekcijskih brizgah.
3. Zaradi dodatnega volumna je treba raztopino za bolus in za infundiranje z velikim odmerkom nadalje razdeliti v dodatne injekcijske brizge (po dve injekcijski brizgi za bolus in za infundiranje).
4. Da se prepreči nehoten prenos zraka, morate paziti, da boste injekcijsko brizgo držali obrnjeno z iglo navzgor, med posameznimi odvzemi raztopine iz vial pa je ne smete odložiti.
5. Med pripravo na dajanje zdravila priključite pomožno opremo (npr. cevne podaljške, 0,2-mikronski ali 0,22-mikronski polietersulfonski (PES) ali enakovreden linijski filter z majhno vezavo beljakovin, črpalko za brizgo).
6. Z ustrezno hitrostjo aplicirajte rekonstituirano raztopino.
7. Zavrzite vse uporabljene injekcijske brizge, igle in viala, vključno z vso neuporabljeno rekonstituirano raztopino.

#### Dajanje z uporabo vrečk za infuzijo

1. Po rekonstituciji vseh potrebnih vial iz vsake viala povlecite rekonstituirano raztopino z veliko injekcijsko brizgo (50 ml ali večjo), opremljeno z iglo velikosti 20 G (ali večjo).
2. Rekonstituirano raztopino prenesite iz injekcijske brizge v primerno vrečko za infuzijo.
3. Ponavljajte 1. in 2. korak, dokler ne prenesete celotnega volumna bolusa in infuzije v vrečke za infuzijo iz PO ali PVC.
4. Priporoča se, da bolus in infuzijo ločite na dve vrečki, da zagotovite pravilno hitrost infundiranja. Čeprav je dovoljeno za bolus in infuzijo uporabiti eno vrečko za infuzijo iz PO ali PVC, je treba zagotoviti pravilno hitrost infundiranja, ko preidete z bolusa na infundiranje.
5. Med pripravo na dajanje zdravila priključite pomožno opremo (npr. cevne podaljške, 0,2-mikronski ali 0,22-mikronski polietersulfonski (PES) ali enakovreden linijski filter z majhno vezavo beljakovin, črpalko za infuzijo).
6. Z ustrezno hitrostjo aplicirajte rekonstituirano raztopino.

#### Odstranjevanje

Vse uporabljene injekcijske brizge, igle in viala, vključno z vso neuporabljeno rekonstituirano raztopino, zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/18/1345/001 4 vial

EU/1/18/1345/002 5 vial

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 26. april 2019

Datum zadnjega podaljšanja: 24. april 2023

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

## **A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

### Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PSUR predložiti vsakih 6 mesecev.

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med

koristni in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

#### **E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
<p>Za utemeljitev korelacije med biološkim označevalcem (delovanjem proti FXa) in hemostatsko učinkovitostjo ter razjasnitev tveganja za tromboze in trombembolične dogodke mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti rezultate globalnega randomiziranega nadzorovanega kliničnega preskušanja za raziskavo uporabe andeksaneta v primerjavi s standardnim zdravljenjem pri bolnikih z intrakranialno krvavitvijo (ICH), ki jemljejo apiksaban, rivaroksaban ali edoksaban (študija 18-513).</p> <p>Nedokončano od prejšnje SOB 001: Rezultati študije 14-505 (ANNEXA-4) ne podpirajo korelacije med biološkim označevalcem (sprememba odstotka delovanja proti FXa od izhodišča) in hemostatsko učinkovitostjo ter tveganjem za tromboze in trombembolične dogodke.</p> <p>To vprašanje je neposredno povezano samo z odmerjanjem, ker odmerjanje temelji samo na biološkem označevalcu. Shema z velikim odmerkom v primerjavi s shemo z majhnim odmerkom in priporočilo za ponovno uvedbo antikoagulacije po odpravi učinka antikoagulacije zahtevata validacijo.</p> <p>Rezultati študije 18-513 (ANNEXA-I) morajo dokončno razjasniti odprta vprašanja in upravičiti odmerjanje skupaj z rezultati zaključenih pristopov modeliranja in simulacij.</p>	<p>Predložitev končnega poročila klinične študije do 31. julija 2024</p>

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Ondexxya 200 mg prašek za raztopino za infundiranje  
andeksanet alfa

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 200 mg andeksaneta alfa.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: tris (hidroksimetil) aminometan, tris hidroklorid, L-argininijev klorid, saharoza, manitol, polisorbit 80

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek za raztopino za infundiranje  
4 × 1 viala z 200 mg  
5 × 1 viala z 200 mg

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Samo za enkratno uporabo.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
intravenska uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA VIALE**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Ondexxya 200 mg prašek za raztopino za infundiranje  
andeksanet alfa  
intravenska uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

200 mg

**6. DRUGI PODATKI**

Shranjujte v hladilniku.  
Ne zamrzujte.  
Samo za enkratno uporabo.  
AstraZeneca AB



## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Ondexxya 200 mg prašek za raztopino za infundiranje andeksanet alfa

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

**Natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke! Upoštevajte, da se to zdravilo večinoma uporablja v nujnih primerih in da bo zdravnik odločil, ali ga potrebujete.**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ondexxya in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Ondexxya
3. Kako uporabljati zdravilo Ondexxya
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ondexxya
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Ondexxya in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Ondexxya vsebuje učinkovino andeksanet alfa. Odpravi učinke določenih antikoagulantov, imenovanih zaviralci faktorja Xa (apiksaban ali rivaroksaban). Zaviralci faktorja Xa se uporabljajo za preprečevanje strdkov v vaših krvnih žilah. Zdravnik se bo v primeru smrtno nevarne ali neobvladane krvavitve morda odločil, da vam da zdravilo Ondexxya za hitro odpravo učinkov antikoagulanta.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Ondexxya

##### Ne uporabljajte zdravila Ondexxya:

- če ste alergični na andeksanet alfa ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste alergični na beljakovine hrčka,
- če prejimate heparin.

##### Opozorila in previdnostni ukrepi

Odprava učinkov zaviralca faktorja Xa z zdravilom Ondexxya lahko poveča tveganje za krvne strdke. Po zdravljenju z zdravilom Ondexxya bo zdravnik odločil, kdaj ponovno začeti antikoagulacijsko zdravljenje.

Neodvisen prokoagulantni učinek andeksaneta alfa utegne predstavljati dodatno tveganje razvoja tromboze.

Če imate kakršne koli neželene učinke, ko dobivate zdravilo Ondexxya prek (kapalne) infuzije, se bo zdravnik morda odločil za zmanjšanje hitrosti ali začasno prekinitvev infundiranja. Zdravnik vam bo morda dal antihistaminike za pomoč pri morebitnih neželenih učinkih (glejte poglavje 4).

Če se pri vas načrtuje operacija, pri kateri bo treba uporabiti heparin za preprečevanje strjevanja krvi, se je uporabi zdravila Ondexxya treba izogniti.

### **Otroci in mladostniki**

Informacij o uporabi zdravila Ondexxya pri otrocih in mladostnikih ni.

### **Druga zdravila in zdravilo Ondexxya**

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

To zdravilo je bilo izdelano samo za odpravo učinkov zdravil za zaviranje faktorja Xa. Ni verjetno, da bi zdravilo Ondexxya vplivalo na učinek drugih zdravil ali da bi druga zdravila vplivala na zdravilo Ondexxya.

Če obstaja možnost, da vas bo treba zdraviti s heparinom za preprečevanje strjevanja krvi, se je uporabi zdravila Ondexxya treba izogniti. Zdravilo Ondexxya povzroča neodzivnost na heparin.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Ondexxya se ne priporoča med nosečnostjo ali če pri vas obstaja možnost zanositve in ne uporabljate kontracepcije.

Med jemanjem tega zdravila ne smete dojiti. Ni znano, ali se andeksanet alfa izloča v materino mleko.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni verjetno, da bi to zdravilo vplivalo na vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Ondexxya**

To zdravilo je namenjeno samo za uporabo v bolnišnici.

Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta dala to zdravilo z injekcijo ali infuzijo v veno.

Zdravnik ali medicinska sestra bosta določila količino tega zdravila, ki jo potrebujete. Ta je odvisna od zdravila proti koagulaciji, ki ga jemljete, ter velikosti odmerka in časa, ko ste vzeli zadnji odmerek zdravila proti koagulaciji.

Po tem, ko ste prejeli zdravilo Ondexxya, bo zdravnik odločil, kdaj ponovno začeti antikoagulacijsko zdravljenje.

Podrobne informacije o dajanju zdravila Ondexxya, namenjene zdravniku ali medicinski sestri, so na koncu tega navodila za uporabo (glejte »Navodila za ravnanje z zdravilom«).

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Seznam neželenih učinkov, ugotovljenih pri krvavečih bolnikih**

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- možganska kap

- srčni infarkt
- krvni strdek v spodnjem udu, zgornjem udu, pljučih ali možganih
- zvišana telesna temperatura

**Občasni** (pojavi se lahko pri 1 od 100 bolnikov)

- mini možganska kap
- srčni infarkt
- znaki/simptomi reakcij, povezanih z infuzijo, kot so mrzlica, visok krvni pritisk, kratka sapa, zmedenost ali vznemirjenost

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Ondexxya**

To zdravilo bo shranjeno v bolnišnici in ta navodila so namenjena samo bolnišničnemu osebju.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (od 2 °C do 8 °C).

Ne zamrzujte.

Po rekonstituciji je zdravilo Ondexxya namenjeno za takojšnjo uporabo.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Ondexxya**

- Učinkovina je andeksanet alfa.
- Druge sestavine zdravila so tris (hidroksimetil) aminometan, tris hidroklorid, L-argininijev klorid, saharoza, manitol in polisorbit 80.

### **Izgled zdravila Ondexxya in vsebina pakiranja**

Zdravilo Ondexxya je na voljo v steklenih vialah v obliki belega do umazano belega praška za raztopino za infundiranje, ki ga je treba pred uporabo rekonstituirati (raztopiti). Rekonstituirana tekočina je bistra, brezbarvna ali blede rumena raztopina.

Eno pakiranje vsebuje štiri ali pet vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

### **Proizvajalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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**

**Slovenská republika**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

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 Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Sverige**  
AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**  
SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

### Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano »pogojno dovoljenje za promet«.

To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu.

Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

### Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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

---

### Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Za andeksanet ni bilo dokazano, da je učinkovit pri zdravljenju krvavitve, povezane s katerim koli zaviralcem FXa, razen rivaroksabanom ali apiksabanom, in za tovrstno zdravljenje ni indiciran. Poleg tega ne odpravi učinkov zaviralcev, ki ne zavirajo FXa.

### Odmerjanje in uporaba

Andeksanet alfa se daje kot intravenski (i.v.) bolus s ciljno hitrostjo približno 30 mg/min v trajanju 15 minut (majhen odmerek) ali 30 minut (velik odmerek), ki mu takoj sledi aplikacija kontinuirane infuzije s hitrostjo 4 mg/min (majhen odmerek) ali 8 mg/min (velik odmerek) v trajanju 120 minut (glejte preglednico 1).

### Preglednica 1: Sheme odmerjanja

	<b>Začetni intravenski bolus</b>	<b>Kontinuirana intravenska infuzija</b>	<b>Skupno število potrebnih 200-mg vial</b>
Majhen odmerek	400 mg pri ciljni hitrosti 30 mg/min	4 mg/min v trajanju 120 minut (480 mg)	5
Velik odmerek	800 mg pri ciljni hitrosti 30 mg/min	8 mg/min v trajanju 120 minut (960 mg)	9

Priporočila za odmerjanje so bila oblikovana na podlagi učinkov andeksaneta alfa pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli neposredni zaviralec FXa, in zmožnosti odprave aktivnosti proti FXa. Tako odmerjanje so uporabljali v študiji pri bolnikih z večjo akutno krvavitvijo.

#### Odprava učinka apiksabana

Priporočena shema odmerjanja andeksaneta alfa temelji na odmerku apiksabana, ki ga bolnik jemlje v času, ko je potrebna odprava antikoagulacije, ter času, ki je pretekel od bolnikovega zadnjega odmerka apiksabana (glejte preglednico 2). Če jakost zadnjega odmerka antikoagulant ali interval med zadnjim odmerkom in pojavom krvavitve nista znana, priporočila za odmerjanje niso na voljo. Merjenje izhodiščne ravni anti-FXa mora podpreti klinično odločitev, da se začne zdravljenje (če je raven na voljo v sprejemljivem časovnem okvirju).

**Preglednica 2: Povzetek odmerjanja za odpravo učinka apiksabana**

Zaviralec FXa	Zadnji odmerek zaviralca FXa	Čas zadnjega odmerka zaviralca FXa pred uvedbo andeksaneta alfa	
		< 8 ur	≥ 8 ur
Apiksaban	≤ 5 mg	Majhen odmerek	Majhen odmerek
	> 5 mg	Velik odmerek	

#### Odprava učinka rivaroksabana

Priporočena shema odmerjanja andeksaneta alfa temelji na odmerku rivaroksabana, ki ga bolnik jemlje v času, ko je potrebna odprava antikoagulacije, ter času, ki je pretekel od bolnikovega zadnjega odmerka rivaroksabana (glejte preglednico 3). Če jakost zadnjega odmerka antikoagulant ali interval med zadnjim odmerkom in pojavom krvavitve nista znana, priporočila za odmerjanje niso na voljo. Merjenje izhodiščne ravni anti-FXa mora podpreti klinično odločitev, da se začne zdravljenje (če je raven na voljo v sprejemljivem časovnem okvirju).

**Preglednica 3: Povzetek odmerjanja za odpravo učinka rivaroksabana**

Zaviralec FXa	Zadnji odmerek zaviralca FXa	Čas zadnjega odmerka zaviralca FXa pred uvedbo andeksaneta alfa	
		< 8 ur	≥ 8 ur
Rivaroksaban	≤ 10 mg	Majhen odmerek	Majhen odmerek
	> 10 mg	Velik odmerek	

Bolniki, zdravljeni z zaviralci FXa, imajo osnovna bolezenska stanja, zaradi katerih so nagnjeni k tromboemboličnim dogodkom. Odprava učinka zdravljenja z zaviralci FXa izpostavi bolnike tveganju za trombozo zaradi osnovne bolezni. Za zmanjšanje tega tveganja je treba razmisliti o ponovni uvedbi antikoagulacijskega zdravljenja, takoj ko je to medicinsko primerno.

#### **Navodila za ravnanje z zdravilom**

Andeksanet alfa je treba rekonstituirati, rekonstituirana raztopina (10 mg/ml) pa se nato brez nadaljnega redčenja prenese v velike sterilne injekcijske brizge, če se za infundiranje uporablja črpalka za brizgo, ali v primerne prazne vrečke za intravensko infuzijo, izdelane iz poliolefina (PO) ali polivinilklorida (PVC). Pred dajanjem z i.v. infuzijo je treba uporabiti 0,2-mikronski ali 0,22-mikronski polietersulfonski (PES) ali enakovreden linijski filter z majhno vezavo beljakovin.

Za rekonstituirane raztopine so kemično in fizikalno stabilnost med uporabo dokazali za najmanj osem ur pri temperaturi 25 °C. Z mikrobiološkega vidika velja, da je treba zdravilo uporabiti takoj po odprtju. Če se ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik.

### Rekonstitucija

Pred začetkom rekonstitucije boste potrebovali naslednje:

- Izračunano število vial, kot je podano v preglednici 1.
- Enako število 20 ml (ali večjih) injekcijskih brizg s topilom, opremljenih z iglo velikosti 20 (ali večjo).
- Alkoholne robčke.
- Veliko sterilno injekcijsko brizgo (50 ml ali večjo). Če se za aplikacijo uporablja črpalka za brizgo, je treba uporabiti več injekcijskih brizg, ki bodo vsebovale končni volumen rekonstituiranega zdravila.
- Vrečke za intravensko infuzijo, izdelane iz poliolefina (PO) ali polivinilklorida (PVC) (150 ml ali večje), ki bodo vsebovale končni volumen rekonstituiranega zdravila (če se za infuzijo uporablja vrečka za intravensko infuzijo).
- Vodo za injekcije.
- 0,2-mikronski ali 0,22-mikronski polietersulfonski (PES) ali enakovreden linijski filter z majhno vezavo beljakovin.

Andeksaneta alfa ni treba ogreti na sobno temperaturo pred rekonstitucijo oziroma dajanjem bolniku. Med postopkom rekonstitucije uporabljajte aseptično tehniko.

Vsako vialo rekonstituirajte skladno z naslednjimi navodili:

1. Z vsake vial odstranite pokrovček flip-top.
2. Gumijasti zamašek vsake vial obrišite z alkoholnim robčkom.
3. V 20-ml (ali večjo) injekcijsko brizgo z iglo velikosti 20 G (ali večjo) povlecite 20 ml vode za injekcije.
4. Vstavite iglo skozi center gumijastega zamaška.
5. Potisnite bat injekcijske brizge, tako da v vialo počasi injicirate 20 ml vode za injekcije, pri čemer curek usmerite proti notranji steni vial, da kar najbolj zmanjšate penjenje.
6. Nežno vrtite vsako vialo, dokler se ves prašek popolnoma ne raztopi. Vial NE STRESAJTE, saj bi to lahko povzročilo penjenje. Čas raztapljanja za vsako vialo je približno tri do pet minut.
7. Rekonstituirano zdravilo je treba pred dajanjem vizualno pregledati glede prisotnosti delcev in/ali obarvanja. Zdravila ne uporabite, če so prisotni neprosojni delci ali obarvanje.
8. Da bo rekonstitucija potrebnega odmerka najučinkovitejša, možnost napak pa najmanjša, v vsako potrebno vialo vbrizgajte 20 ml vode za injekcije, preden nadaljujete z naslednjim korakom.
9. Andeksanet alfa uporabite v osmih urah po rekonstituciji, če je rekonstituirana raztopina shranjena pri sobni temperaturi.

### Dajanje z uporabo črpalke za brizgo

1. Po rekonstituciji vseh potrebnih vial iz vsake vial povlecite rekonstituirano raztopino z veliko injekcijsko brizgo (50 ml ali večjo), opremljeno z iglo velikosti 20 G (ali večjo).
2. Raztopino za bolus in za infuzijo pripravite v ločenih velikih injekcijskih brizgah.
3. Zaradi dodatnega volumna je treba raztopino za bolus in za infundiranje z velikim odmerkom nadalje razdeliti v dodatne injekcijske brizge (po dve injekcijski brizgi za bolus in za infundiranje).
4. Da se prepreči nehoten prenos zraka, morate paziti, da boste injekcijsko brizgo držali obrnjeno z iglo navzgor, med posameznimi odvzemi raztopine iz vial pa je ne smete odložiti.
5. Med pripravo na dajanje zdravila priključite pomožno opremo (npr. cevne podaljške, 0,2-mikronski ali 0,22-mikronski polietersulfonski (PES) ali enakovreden linijski filter z majhno vezavo beljakovin, črpalko za brizgo).
6. Z ustrezno hitrostjo aplicirajte rekonstituirano raztopino.



7. Zavržite vse uporabljene injekcijske brizge, igle in vial, vključno z vso neuporabljeno rekonstituirano raztopino.

#### Dajanje z uporabo vrečk za infuzijo

1. Po rekonstituciji vseh potrebnih vial iz vsake viala povlecite rekonstituirano raztopino z veliko injekcijsko brizgo (50 ml ali večjo), opremljeno z iglo velikosti 20 G (ali večjo).
2. Rekonstituirano raztopino prenesite iz injekcijske brizge v primerne vrečke za infuzijo.
3. Ponavljajte 1. in 2. korak, dokler v vrečke za infuzijo iz PO ali PVC ne prenesete celotnega volumna bolusa in infuzije.
4. Priporoča se, da za zagotovitev pravilne hitrosti infundiranja bolus in infuzijo ločite v dve vrečki. Čeprav je dovoljeno za bolus in infuzijo uporabiti eno vrečko za infuzijo iz PO ali PVC, je treba zagotoviti pravilno hitrost infundiranja, ko preidete z bolusa na infundiranje.
5. Med pripravo na dajanje zdravila priključite pomožno opremo (npr. cevne podaljške, 0,2-mikronski ali 0,22-mikronski polietersulfonski (PES) ali enakovreden linijski filter z majhno vezavo beljakovin, črpalko za infuzijo).
6. Z ustrežno hitrostjo aplicirajte rekonstituirano raztopino.

#### Odstranjevanje

Vse uporabljene injekcijske brizge, igle in vial, vključno z vso neuporabljeno rekonstituirano raztopino, zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.