

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ondexxa 200 mg прах за инфузионен разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки флакон съдържа 200 mg андексанет алфа (andexanet alfa)\*.

След реконституиране всеки ml разтвор съдържа 10 mg андексанет алфа.

\* Андексанет алфа се произвежда чрез рекомбинантна ДНК технология в овариални клетки на китайски хамстер (СНО).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Прах за инфузионен разтвор.

Бял до почти бял лиофилизиран прах

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

За възрастни пациенти, лекувани с директен инхибитор на фактор Ха (FXa) (апиксабан или ривароксабан), когато е необходима реверсия на антикоагулацията поради животозастрашаващо или неконтролирано кървене.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Ограничено за само за болнична употреба.

#### Дозировка

Анддексанет алфа се прилага като интравенозен болус при таргетна скорост приблизително 30 mg/min за период от 15 минути (ниска доза) или 30 минути (висока доза), последвано от приложение на непрекъсната инфузия 4 mg/min (ниска доза) или 8 mg/min (висока доза) в продължение на 120 минути (вж. таблица 1). Дозировката на андексанет алфа е базирана на фармакинетично/фармакодинамично моделиране и симулации (вж. точки 5.1 и 5.2).

**Таблица 1: Схеми на прилагане**

	<b>Начален интравенозен болус:</b>	<b>Непрекъснатата интравенозна инфузия</b>	<b>Общ брой необходими 200 mg флакони</b>
Ниска доза	400 mg при таргетна скорост 30 mg/min	4 mg/min в продължение на 120 минути (480 mg)	5
Висока доза	800 mg при таргетна скорост 30 mg/min	8 mg/min в продължение на 120 минути (960 mg)	9

**Реверсия при апиксабан**

Препоръчителната схема на прилагане на Ondexxa се основава на дозата апиксабан, която пациентът приема към момента на реверсията на антикоагулацията, и на времето от последната доза апиксабан на пациента (вж. таблица 2). Ако концентрацията на последната доза антикоагулант или интервалът между последната доза и епизода на кървене не са известни, препоръка за дозата не може да се даде. Клиничното решение за започване на лечение трябва да бъде подкрепено чрез измереното изходно анти-FXa ниво (ако това ниво е налично в рамките на приемливо време).

**Таблица 2: Обобщение на дозировката за реверсия при апиксабан**

<b>Инхибитор на FXa</b>	<b>Последна доза</b>	<b>Време от последната доза преди започване на Ondexxa</b>	
		<b>&lt; 8 часа</b>	<b>≥ 8 часа</b>
Апиксабан	≤ 5 mg	Ниска доза	Ниска доза
	> 5 mg	Висока доза	

**Реверсия при ривароксабан**

Препоръчителната схема на прилагане на Ondexxa се основава на дозата ривароксабан, която пациентът приема към момента на реверсията на антикоагулацията, и на времето от последната доза ривароксабан на пациента (вж. таблица 3). Ако концентрацията на последната доза антикоагулант или интервалът между последната доза и епизода на кървене са неизвестни, препоръка за дозата не може да се даде. Клиничното решение за започване на лечение трябва да бъде подкрепено чрез измереното изходно анти-FXa ниво (ако това ниво е налично в рамките на приемливо време).

**Таблица 3: Обобщение на дозировката за реверсия при ривароксабан**

<b>Инхибитор на FXa</b>	<b>Последна доза</b>	<b>Време от последната доза преди започване на Ondexxa</b>	
		<b>&lt; 8 часа</b>	<b>≥ 8 часа</b>
Ривароксабан	≤ 10 mg	Ниска доза	Ниска доза
	> 10 mg	Висока доза	

### Възобновяване на антитромботичната терапия

След приложение на Ondexxa и спиране на масивното кървене трябва да се предвиди възобновяване на антикоагулацията, за да се предотвратят тромботични събития, дължащи се на подлежащото заболяване на пациента. Антитромботичната терапия може да бъде възобновена, веднага щом е медицински показано след лечението, ако пациентът е клинично стабилен и е постигната адекватна хемостаза. Медицинската преценка трябва да се направи въз основа на съотношението на ползата от антикоагулацията спрямо риска от повторно кървене (вж. точка 4.4).

### Специални популации

*Пациенти в старческа възраст (на 65 и повече години):* Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

*Бъбречно увреждане:* Ефектът на бъбречно увреждане върху нивата на експозиция на андексанет алфа все още не е оценен. Въз основа на съществуващите данни за клирънса не се препоръчва коригиране на дозата.

*Чернодробно увреждане:* Въз основа на съществуващите данни за клирънса на андексанет алфа не се препоръчва коригиране на дозата. Безопасността и ефикасността при пациенти с чернодробно увреждане все още не са проучени (вж. точка 5.2).

*Педиатрична популация:* Безопасността и ефикасността на андексанет алфа при деца и юноши все още не са установени. Липсват данни.

### Начин на приложение

#### Интравенозно приложение

След като съответният брой флакони Ondexxa бъдат реконституирани, готовият разтвор (10 mg/ml) без да се разрежда допълнително се прехвърля в спринцовки с голям обем, ако се използва за приложение с инфузионна помпа, или в подходящи празни инфузионни сакове от полиолефин (PO) или поливинил хлорид (PVC) (вж. точка 6.6). Преди да се приложи чрез i.v. инфузия, трябва да се използва 0,2 или 0,22 микрона вграден филтър от полиетерсулфон (PES) или еквивалентен филтър с ниско свързване на протеини.

Ondexxa се прилага като i.v. болус при таргетна скорост приблизително 30 mg/min за период от 15 минути (ниска доза) или 30 минути (висока доза), последвано от приложение на непрекъснатата инфузия при 4 mg/min (ниска доза) или 8 mg/min (висока доза) в продължение на 120 минути (вж. таблица 1).

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Известна алергична реакция към протеини на хамстер.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Ограничения за употреба

Клиничната ефикасност се основава на реверсията на анти-FXa активността при здрави доброволци и пациенти с кървене, на които е приложен апиксабан или ривароксабан. Андексанет алфа не е подходящ за премедикация при спешна хирургична операция. Поради липса на данни не се препоръчва употреба за реверсия при едоксабан или еноксапарин.

Андексанет алфа не води до реверсия на ефектите на антикоагуланти, различни от FXa инхибитори (вж. точка 5.1).

Проследяването на лечението трябва да е въз основа главно на клиничните параметри, показателни за подходящ отговор към лечението (напр. постигане на хемостаза), липсата на ефикасност (напр. възобновяване на кървенето) и нежелани събития (напр. тромбоемболични събития). Проследяването на лечението с андексанет алфа не трябва да се базира на анти-FXa активността. Търговските тестове на анти-FXa активността са неподходящи за измерване на анти-FXa активността след прилагане на андексанет алфа, тъй като тези тестове констатират погрешно повишени нива на анти-FXa активността и по този начин причиняват значително подценяване на реверсията на активността на андексанет алфа.

Препоръките за дозата се базират на моделиране на данни от здрави доброволци. Все още няма успешно валидиране. Данните от пациенти с кървене са ограничени. Данните предполагат по-висок риск от тромбоза при пациенти на по-висока доза андексанет, предходна по-ниска доза анти-FXa инхибитор и пациенти на ривароксабан.

В проучването 14-505 са включени пациенти с интракраниална хеморагия (ИКХ) ((резултат по скалата за кома на Глазгоу (GCS) > 7 и обем на хематома < 60 ml). Лечението на пациенти с по-тежък ИКХ с андексанет алфа все още не е проучено.

#### Тромботични събития

След лечение с андексанет алфа са съобщени тромботични събития (вж. точки 4.8 и 5.1). Пациентите, лекувани с инхибитор на FXa, са имали подлежащи заболявания, които са ги предразполагали към тромботични събития. Реверсията на терапията с инхибитор на FXa излага пациентите на тромботичен риск поради подлежащото им заболяване. Освен това е доказан независим прокоагулантен ефект на андексанет алфа, медиран от инхибиране на инхибитора на пътя на тъканния фактор (tissue factor pathway inhibitor, TFPI), което може да представлява риск за развитие на тромбоза. Продължителността на този ефект при пациенти с кървене не е известна. Лабораторните параметри като анти-FXa активност, ендогенен тромбинов потенциал (ETP) или маркери за тромбоза може да не са надежден ориентир. За да се намали този риск, трябва да се предвиди възобновяване на антикоагулантната терапия, веднага щом е подходящо от медицинска гледна точка, след завършване на лечението.

При здрави доброволци, след приложение на андексанет алфа, са наблюдавани зависими от дозата увеличения на коагулационните маркери F1+2, TAT и D-димер и зависими от дозата понижения на TFPI, но не са наблюдавани тромбоемболични събития. При пациентите в проучването 14-505 тези маркери не са измервани, но са наблюдавани тромбоемболични събития (вж. точки 4.8 и 5.1). По тази причина настоятелно се препоръчва да се провежда наблюдение за признаци и симптоми на тромбоза.

#### Приложение на андексанет алфа заедно с други поддържащи мерки

Андексанет алфа може да се прилага заедно със стандартни хемостатични поддържащи мерки, което трябва да се има предвид, ако е подходящо от медицинска гледна точка.

Безопасността на андексанет алфа не е оценявана при пациенти, на които са прилагани концентрати на протромбиновия комплекс, рекомбинантен фактор VIIa или цяла кръв в рамките на седем дни преди кървенето, тъй като те са били изключвани от клиничните изпитвания. Освен ако не е абсолютно необходимо, трябва да се избягва лечение с прокоагулантен фактор (напр. концентрат на протромбинов комплекс, съдържащи 3 или 4 фактора (PCC)/активиран PCC, рекомбинантен фактор VIIa, прясно замразена плазма) и цяла кръв, поради липса на данни за комбинация с тези лечения.

#### Взаимодействие с хепарин

Употребата на андексанет преди хепаринизация, т.е. по време на хирургична процедура трябва да се избягва, тъй като андексанет води до липса на отговор към хепарин. Употребата на

андексанет като антидот за хепарин или нискомолекулен хепарин не е оценявана и не се препоръчва (вж. точка 4.5).

#### Реакции, свързани с инфузията

В случай на леки до умерени реакции, свързани с инфузията, може да е достатъчно щателно наблюдение. При умерени симптоми може да се обмисли краткотрайно прекъсване или забавяне на инфузията и възобновяване след отзвучаване на симптомите. Може да се приложи дифенхидрамин.

#### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията на андексанет алфа.

*In vitro* данни дават основание да се предполага взаимодействие на андексанет алфа с комплекса хепарин-антитромбин III (АТIII) и неутрализиране на антикоагулантния ефект на хепарина. При приложение извън одобрената употреба на андексанет алфа преди хирургична процедура с прилагане на планирана антикоагулантна терапия с хепарин има съобщения за липса на отговор към хепарин (вж. точка 4.4). Употребата на андексанет като антидот за хепарин или нискомолекулен хепарин не е оценявана и не се препоръчва.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Липсват данни от употребата на андексанет алфа при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Андексанет алфа не се препоръчва по време на бременност или при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

#### Кърмене

Не е известно дали андексанет алфа се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с андексанет алфа.

#### Фертилитет

Липсват данни за ефекти на андексанет алфа върху фертилитета при хората.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Андексанет алфа не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на андексанет алфа е оценена в клинични изпитвания, включващи 417 здрави доброволци, на които е приложен инхибитор на FXa, и 419 пациенти във изпитване Фаза IIIb/IV (проучване 14-505), които са имали остро масивно кървене и са били на текущо лечение с инхибитор на FXa (апиксабан и ривароксабан).

В клинични проучвания при здрави доброволци, на които е приложен инхибитор на FXa, а след това са получили андексанет алфа, честотата на нежелани реакции е подобна в групата, лекувана с андексанет алфа (16,8%), и в групата, лекувана с плацебо (12,2%).

Най-често наблюдаваните нежелани реакции са леки до умерени реакции, свързани с инфузията, със симптоми като зачервяване, усещане за горещина, кашлица, дисгеузия и диспнея, които са се проявявали в рамките на няколко минути до няколко часа след инфузията. Сред проучваните здрави доброволци, жените са имали повече нежелани реакции (основно реакции, свързани с инфузията) от мъжете.

В изпитванията при здрави доброволци често са наблюдавани повишения  $> 2$  x ГГН при D-димера и протромбиновите фрагменти F1+2. Тези повишения са се запазили в рамките на няколко часа до няколко дни след приложението, но не са съобщени тромботични събития.

При пациенти с масивно кървене маркерите за тромбоза не са изследвани, тъй като кървенето може да повлияе резултатите за маркерите за тромбоза. Събития на тромбоза и тромбоемболия са документирани често.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 4 представя списък на нежеланите реакции при пациенти с масивно кървене от проучване 14-505, включващо 419 пациенти на аликсабан и ривароксабан с остро масивно кървене, лекувани с андексанет алфа. Нежеланите реакции са класифицирани по системно-органични класове (СОК) и честота, съгласно следната конвенция: много чести ( $\geq 1 / 10$ ); чести ( $\geq 1 / 100$  до  $< 1 / 10$ ); нечести ( $\geq 1 / 1\,000$  до  $< 1 / 100$ ); редки ( $\geq 1 / 10\,000$  до  $< 1 / 1\,000$ ); много редки ( $< 1 / 10\,000$ ) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 4: Списък на нежеланите реакции при пациенти с масивно кървене**

Системо-органичен клас	Много чести ( $\geq 1 / 10$ )	Чести ( $\geq 1 / 100$ до $< 1 / 10$ )	Нечести ( $\geq 1 / 1\,000$ до $< 1 / 100$ )
<b>Нарушения на нервната система</b>		Мозъчносъдов инцидент Ишемичен инсулт	Мозъчен инфаркт Преходна ишемична атака
<b>Сърдечни нарушения</b>		Остър миокарден инфаркт Миокарден инфаркт	Сърдечен арест
<b>Съдови нарушения</b>		Дълбока венозна тромбоза	Оклузия на илиачната артерия
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>		Белодробна емболия	
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>		Пирексия	
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>			Реакция, свързана с инфузията

<sup>a</sup>съобщените признаци/симптоми (втрисане, хипертония, кислородна десатурация, възбуда и обърканост) са преходни и леки до умерено тежки.

#### Описание на избрани нежелани реакции

Въз основа на данни от 419 пациенти от проучване 14-505 Фаза IIIb/IV, лекувани с аликсабан и ривароксабан и получили епизод на остро масивно кървене, двама пациенти (0,5%) са получили реакция, свързана с инфузията, но при нито един тя не е оценена като тежка (1 умерена, 1 лека).

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## 4.9 Предозиране

Липсва клиничен опит с предозиране на андексанет алфа. По време на клиничните проучвания не е наблюдавана дозолIMITИраща токсичност.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: всички други терапевтични продукти, антидоти. АТС код: V03AB38

#### Механизъм на действие

Андексанет алфа е рекомбинантна форма на човешки фактор FXa, който е модифициран така, че да няма FXa ензимна активност. В активното място серин е заместен с аланин, което прави молекулата неспособна да разцепва и активира протромбина, а доменът гама-карбоксиглутамова киселина (Gla) е отстранен, за да се елиминира способността на фактора да формира протромбинов комплекс, като по този начин се премахва всякакво антикоагулантно действие.

Андексанет алфа е специфичен реверсивен агент за инхибиторите на FXa. Основният механизъм на действие е свързването и отделянето на инхибитора на FXa. Освен това има наблюдения, че андексанет алфа се свързва със и инхибира инхибитора на пътя на тъканния фактор (TFPI). Инхибирането на активността на TFPI може да повиши иницирането от тъканния фактор образуване на тромбин, индуциращо прокоагулантен ефект.

#### Фармакодинамични ефекти

Ефектите на андексанет алфа могат да бъдат измерени чрез фармакодинамични маркери, включително свободна фракция на наличен инхибитор на FXa, а също чрез възстановяване на образуването на тромбин. Освен това е доказано, че андексанет алфа инхибира активността на TFPI.

Търговските тестове на анти-FXa активността са неподходящи за измерване на анти-FXa активността след прилагане на андексанет алфа. Поради реверсивното свързване на андексанет алфа с инхибитора на FXa, високото разреждане на пробата, която понастоящем се използва в тези тестове, води до дисоциация на инхибитора от андексанет алфа. Това предизвиква откриване на неправилно завишени нива на анти-FXa активност и по този начин причинява значително подценяване на реверсивната активност на андексанет алфа.

В проспективни, рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания за определяне на дозата при здрави участници са определени дозата и схемата на прилагане на андексанет алфа, необходими за реверсия на анти-FXa активността и възстановяване на образуването на тромбин при инхибитори на FXa (апиксабан или ривароксабан) с модифицирани тестове, които не са достъпни в търговската мрежа.

Максималната реверсия на анти-FXa активността е постигната в рамките на две минути от приключване на приложението на болуса. Приложението на андексанет алфа като болус, последвано от непрекъсната инфузия, води до трайно намаляване на анти-FXa активността.



Анти-FXa активността се е върнала до нивата при плацебо и по-високи нива приблизително два часа след края на приложението на болуса или инфузията, в зависимост от дозировката.

Когато андексанет алфа е прилаган като болус, последван от непрекъсната инфузия, максималното намаляване на несвързаните инхибитори на FXa е било бързо (в рамките на две минути от края на прилагане на болуса) и се е запазило по време на инфузията, а след това постепенно се е понижило с времето, като е достигнало максимална стойност приблизително два часа след края на инфузията.

Възстановяването на образуване на тромбина след приложение зависи от дозата и схемата на прилагане и не е свързано с анти-FXa активност след повече от четири часа (вж. „Възстановяване на образуването на тромбин“ по-долу).

Активността на TFPI в плазмата доказано се инхибира напълно от 2 минути до 14,5 часа след приложение на андексанет алфа като болус при здрави доброволци и се връща до изходното ниво в рамките на 3 дни. Иницираното от тъканния фактор (tissue-factor, TF) образуване на тромбин незабавно се повишава над изходното ниво (преди антикоагулацията) и остава високо в продължение на > 20 часа за разлика от плацебо. Възможността за прокоагулантен ефект на инхибирането на TFPI се подкрепя от последователния и устойчив наклон на кривите на D-димерите, TAT и F1+2.

#### Фармакинетично/фармакодинамично моделиране

Концентрациите за болусите андексанет алфа, необходими за постигане на средни концентрации на несвързан апиксабан (400 mg болус) и несвързан ривароксабан (800 mg болус) под очаквания съответен праг за липса на коагулационен ефект са два пъти по-високи за ривароксабан (20 mg веднъж дневно) в сравнение с апиксабан (5 mg два пъти дневно), поради различните фармакокинетични характеристики и нивата на дозата на съответния инхибитор на FXa.

#### Популационно фармакинетично/фармакодинамично (PK/PD) моделиране и симулация

PK/PD моделиране и симулации разчитат на фармакинетичното взаимодействие между андексанет алфа и FXa инхибитор и на взаимовръзките между биомаркерите, в случая анти-FXa активност, TFPI активност и ETP. Има неясноти по отношение на различния ефект на антикоагуланта апиксабан или ривароксабан, продължителността на ефекта реверсия в зависимост от анти-TFPI ефекта и необходимостта от продължителна инфузия. Прецизността на симулациите при пациенти с кървене е по-малка от тази при здрави доброволци поради високата интериндивидуална вариабилност.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на андексанет алфа са оценени в следните: 1) рандомизирани, плацебо-контролирани, изпитвания Фаза II за определяне на дозата, при здрави доброволци, на които са прилагани инхибитори на FXa за установяване на необходимите за реверсия дози; 2) две проучвания Фаза III, едното с апиксабан, а другото с ривароксабан, за потвърждаване на ефикасността на схеми с високи и ниски дози; и 3) едно глобално, многоцентрово, проспективно дефинирано, открито проучване 14-505 Фаза IIIb/IV при пациенти с епизод на остро масивно кървене, които се нуждаят от спешна реверсия на FXa антикоагулацията.

#### Реверсия на антикоагулацията при здрави участници на възраст 50-70 години (проучвания 14-503 и 14-504)

В едно проспективно, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване здрави участници, с медиана на възрастта 56,5 години, на апиксабан 5 mg два пъти дневно са получили андексанет алфа (n = 24), приложен като 400 mg i.v. болус, последван веднага от 4 mg на минута IV инфузия за 120 минути (480 mg) или плацебо (n = 8).

В едно подобно проучване участници, с медиана на възрастта 57 години, на ривароксабан 20 mg дневно са получили андексанет алфа (n = 26), приложен като 800 mg IV болус, последван веднага от 8 mg на минута IV инфузия за 120 минути (960 mg) или плацебо (n = 13).

### Намаляване на анти-FXa активността

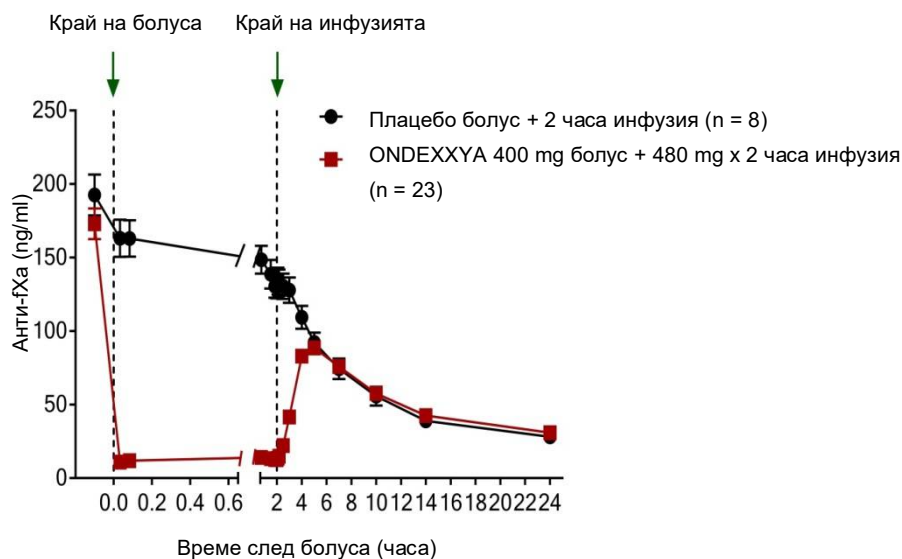
Първичните крайни точки както за проучване 14-503 (апиксабан), така и за проучване 14-504 (ривароксабан) са процентната промяна в анти-FXa активността от изходното ниво до слединфузионния надир.

При участниците, лекувани с апиксабан в проучване 14-503, процентната промяна [ $\pm$  стандартно отклонение (SD)] в анти-FXa активността е  $-92,34\%$  ( $\pm 2,809\%$ ) за групата на андексанет алфа и  $-32,70\%$  ( $\pm 5,578\%$ ) за групата на плацебо ( $p < 0,0001$ ), последната отразява присъщия клирънс на антикоагуланта.

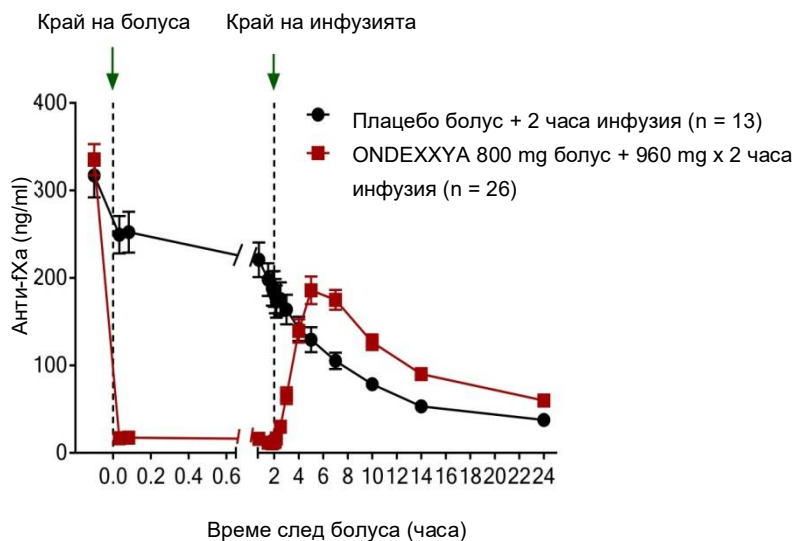
При участниците, лекувани с апиксабан в проучване 14-504, процентната промяна ( $\pm$  SD) в анти-FXa активността е  $-92,72$  ( $\pm 1,838\%$ ) за групата на андексанет алфа и  $-44,75\%$  ( $\pm 11,749\%$ ) за групата на плацебо ( $p < 0,0001$ ), като последната отразява присъщия клирънс на антикоагуланта.

Времето на анти-FXa активността преди и след приложение на андексанет алфа е показано на фигура 1. Намаляването на анти-FXa активността корелира с възстановяването на образуването на тромбин. Праговете на анти-FXa активността за нормализиране на образуването на тромбин (определено от средния ЕТР (ендогенен тромбинов потенциал) и стандартните отклонения) са изчислени на  $44,2$  ng/ml (в рамките на едно стандартно отклонение на нормален ЕТР), въз основа на сборни данни от проучвания 14-503 и 14-504, както е показано на фигурата.

**Фигура 1: Промяна в анти-FXa активността (ng/ml) при здрави участници на антикоагулационна терапия с апиксабан (А) и ривароксабан (Б)**



(A)



(Б)

#### Възстановяване на образуването на тромбин

Както в проучване 14-503, така и в проучване 14-504, лечението с андексанет алфа е довело също така до статистически значимо увеличаване на образуването на тромбин при здрави участници на антикоагулационна терапия с апиксабан или ривароксабан в сравнение с плацебо ( $p < 0,0001$ ). Възстановяване на образуването на тромбин до нива в рамките на нормата (определени като едно стандартно отклонение от изходните нива) в рамките на две минути и поддържане за период от 20 часа са постигнати при приложение само на болус и на болус плюс инфузия при участниците на апиксабан, на които е прилагана ниска доза андексанет алфа. При участниците на ривароксабан висока доза андексанет алфа (болус плюс инфузия) е довела до увеличаване на образуването на тромбин над две стандартни отклонения. Не са правени клинични оценки при лекувани с апиксабан участници на висока доза андексанет алфа и лекувани с ривароксабан участници на ниска доза андексанет алфа в тези проучвания.

#### Промяна в концентрацията на несвързан инхибитор на FXa при надир спрямо изходно ниво

Средните концентрации на несвързан апиксабан и ривароксабан са съответно  $< 3,5$  ng/ml и 4 ng/ml след приложение на болус андексанет алфа и са поддържани по време на непрекъснатата инфузия. Тези нива на несвързан инхибитор на FXa водят до слаб антикоагулантен ефект или липса на такъв.

#### Реверсия на антикоагулацията от инхибитор на FXa при пациенти с остър масивен кръвоизлив (проучване 14-505)

В проучване 14-505 (ANNEXA-4), едно Фаза IIIb/IV многонационално, проспективно, открито проучване с едно рамо Ondexxua е прилаган на 477 пациенти на инхибитори на FXa, които са получили остро масивно кървене, 419 от които са били на апиксабан и ривароксабан. Двете съпървични крайни точки са били: а) процентна промяна в анти-FXa активността от изходното ниво до надира между пет минути след края на болуса и до края на инфузията и б) ниво на добра или отлична (в сравнение със слаба или никаква) хемостатична ефикасност в рамките на 12 часа след инфузията, според оценката на независима комисия за оценка на крайните точки.

Приблизително половината от пациентите са мъже и средната възраст е 77,9 години. Повечето пациенти преди това са получавали съответно апиксабан (245/477; 51,4%), ривароксабан (174/477; 36,5%), едоксабан (36/477; 7,5%) или еноксапарин (22/477; 4,6%) и са имали или ИКХ (329/477; 69%), или стомашно-чревно (СЧ) кървене (109/477; 22,9%).

381/477 пациенти (79,9%) са получавали схема на прилагане с ниска доза андексанет, а 96/477 пациенти (20,1%) са получавали схема на прилагане с висока доза в съответствие с точка 4.2.

От 477 включени в проучването пациенти 347 (73%) са оценяеми за ефикасност, тъй като им е прилаган андексанет за потвърдено масивно кървене и са имали анти-FXa активност на изходното ниво над 75 ng/ml. За тези пациенти медианата на анти-FXa активност на изходното ниво е 147 ng/ml за пациенти на апиксабан и 214 ng/ml за пациенти на ривароксабан. За анти-FXa активност медианата на понижението (95% CI) от изходното ниво до надира на анти-FXa активност е -93,3% (-94,2%,-92,5%) за апиксабан и -94,1% (-95,1%; -93,0%) за ривароксабан.

Хемостатичната ефикасност е добра или отлична при 79% от 169 пациенти, приемащи апиксабан, и при 80% от 127 пациенти, приемащи ривароксабан.

#### *Анти-TFPI-ефект*

Незабавен и поддържан (за около 3 дни след инфузията) прокоагулантен анти-TFPI-ефект е документиран при пациенти с масивно кървене – съвместимо със съответните резултати от проучвания при здрави доброволци (14-503, 14-504, 16-508, 19-514).

Анализът на проучване 14-505 доказва, че промяната в анти-FXa активността (сурогатен маркер) не е прогностична за постигане на хемостатична ефикасност.

#### Смъртни случаи

При пациентите в популацията за безопасност (N = 419) 75 пациенти (18%) са починали. При 75-те починали участници видът кървене е интракраниално кървене при 55 (73%), стомашно-чревно кървене при 14 (19%) и други видове кървене при 6 (8%) участници. Смъртността е 19,0% (55/289) при пациентите с ИКХ, 14,7% (14/95) със СЧ кървене и 17,1% (6/35) с други видове кървене. Дялът на смъртността е 23,0% (64/278) при пациенти на възраст > 75 години и 7,8% (11/141) при пациенти на възраст ≤ 75 години. В зависимост от региона смъртността при пациентите от Европейския съюз е 24,9% (53/213), а при пациентите от Северна Америка е 11,3% (22/194). По-високата смъртност в Европа е само при по-възрастни пациенти или пациенти със сърдечна недостатъчност. В сравнение с пациентите от Северна Америка пациентите от ЕС са значимо по-възрастни (81,0 години спрямо 79,0 години), с по-голяма честота на ИКХ като индексно събитие (75,1% спрямо 60,3%) като повечето от случаите на ИКХ са интрапаренхимни (69,3% спрямо 42,7%). Сърдечносъдовите причини за смърт (n = 36) включват: хеморагичен инсулт (n = 6), исхемичен инсулт (n = 10), внезапна сърдечна смърт (включително непотвърдена от свидетел) (n = 6), недостатъчност на сърдечната механика/изпомпващата функция на сърцето (n = 4), миокарден инфаркт (n = 2), кръвоизлив, различен от хеморагичен инсулт (n = 2) и други сърдечносъдови причини (n = 6). Причините, които не са сърдечносъдови (n = 39), включват: инфекция/сепсис (n = 11), дихателна недостатъчност (n = 6), злополука/травма (n = 2), раково заболяване (n = 2) и други/несъдови причини (n = 18).

Средното време до смъртта е 15 дни след лечението. Всички смъртни случаи настъпват преди Ден 44.

#### Тромбоемболични събития

В проучване 14-505 45/419 (11%) пациенти са имали едно или повече от следните тромбоемболични събития: мозъчносъдов инцидент (МСИ) (19/45; 42%), дълбока венозна тромбоза (11/45; 24%), миокарден инфаркт (МИ), включително остър миокарден инфаркт и миокардна исхемия (9/45; 20%), белодробна емболия (БЕ) (5/45; 11%) и транзиторна исхемична атака (ТИА) (1/45; 2%). Медианата на времето до първото тромбоемболично събитие е 10 дни. Общо 38% пациенти с тромбоемболични събития (17/45) получават тромбоемболично събитие през първите три дни. От 419 пациенти, които получават андексанет алфа, 266 получават най-малко една антикоагулантна доза в рамките на 30 дни след лечението като профилактична мярка. От тези 266 14 участници (5%) имат тромботично събитие след възобновяване на

антикоагуланта, докато от 153-мата участници, които не получават профилактично антикоагулант, 31 (20,3%) са получили тромботично събитие (вж. точка 4.4).

#### Протромботични лабораторни маркери

След приложение на андексанет алфа е наблюдавано зависимо от дозата повишение на коагулационните маркери F1+2, ТАТ и D-димери при 223 здрави доброволци, които получават FXa инхибитори и са лекувани с андексанет алфа; не са възникнали тромбоемболични събития при тези здрави доброволци. F1+2, ТАТ и D-димери не са измервани при пациентите в проучването 14-505 и тяхната значимост при пациенти с кървене не е известна.

#### Имуногенност

345 здрави участници, третирани с андексанет алфа, са изследвани за антитела с кръстосана реактивност към андексанет алфа и към фактор X и FXa. Възникнали по време на лечението неутрализиращи антитела към андексанет алфа са открити при приблизително 10% (35/345). Тези антитела са основно с нисък титър и не са наблюдавани клинични последствия. Не са открити неутрализиращи антитела или антитела към фактор X или FXa. Честотата на положителни неутрализиращи антитела към андексанет алфа след лечение при пациентите в проучването 14-505 (8% или 22/276 пациенти) е подобна на наблюдаваната при здрави участници.

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с андексанет алфа в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение и превенция на свързани с инхибитор на FXa кръвоизливи (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

#### Разрешаване под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Проучванията на андексанет алфа в присъствието на директни инхибитори на FXa при здрави участници са демонстрирали пропорционална на дозата фармакокинетика в планирания терапевтичен дозов диапазон както за  $C_{max}$ , така и за площта под кривата (AUC). Фармакокинетиката на андексанет алфа не е проучена при пациенти с кървене поради съображения, свързани с възможността за осъществяване.

**Таблица 5. Фармакокинетични параметри за болус инжекция андексанет от 400 и 800 mg**

ФК параметър	Болус 400 mg	Болус 800 mg
AUC <sub>0-∞</sub> (hr*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]
Клирънс (l/час)	6,52 [4,21; 9,13]	6,29 [3,83; 13,9]
T <sub>1/2</sub> (час)	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]

Източник: Проучване 19-514

Представените данни представляват средна геометрична стойност [мин., макс.]

## Фармакокинетика при специални популации

### Популация в старческа възраст

В едно проучване, сравняващо фармакокинетиката на андексанет алфа при здрави участници в старческа възраст (65-69 години) и млади участници (26-42 години), които са получавали аликсабан, няма статистически значима разлика във фармакокинетиката на андексанет алфа при участниците в старческа възраст и при младите участници.

### Бъбречно увреждане

Не са провеждани проучвания на фармакокинетиката на андексанет алфа при пациенти с бъбречно увреждане. Въз основа на наличните фармакокинетични данни андексанет алфа има малък или няма бъбречен клирънс и следователно не е необходимо коригиране на дозата за пациенти с бъбречно увреждане.

### Чернодробно увреждане

Не са провеждани проучвания на фармакокинетиката на андексанет алфа при пациенти с чернодробно увреждане. Елиминирането на терапевтични протеини чрез жлъчката или фецеса не е познат път на елиминиране на протеините. Поради това не се счита, че е необходимо коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане.

### Пол

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ полът не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на андексанет алфа.

### Педиатрична популация

Фармакокинетиката на андексанет алфа не е проучена при педиатрични пациенти.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност и проучвания за токсичност при многократно прилагане до две седмици при плъхове и маймуни.

Не са провеждани проучвания за оценка на мутагенния и канцерогенния потенциал на андексанет алфа. Въз основа на механизма на действието и характеристиките на протеините, не се очакват канцерогенни или генотоксични ефекти.

Не са провеждани проучвания върху животни с андексанет алфа за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Трис база  
Трис хидрохлорид  
L-аргининов хидрохлорид  
Захароза  
Манитол  
Полисорбат 80

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

#### Флакон (неотворен)

Четири години, съхраняван при температура от 2 °C до 8 °C.

#### Реконституиран лекарствен продукт

Доказана е химична и физична стабилност при употреба до 16 часа при температура от 2 °C до 8 °C в първичната опаковка флакон. Ако е необходимо, след прехвърляне в инфузионен сак, реконституираният разтвор може да се съхранява за още осем часа при стайна температура. От микробиологична гледна точка след реконституиране продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C).

Да не се замразява.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прах в 20 ml флакон (стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума).

Опаковка по четири или пет флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

#### Реконституиране

Преди да се започне реконституиране на разтвора е необходимо следното:

- Изчислен брой флакони (вж. точка 4.2).
- Същият брой 20 ml (или по-големи) спринцовки за разтворител с игла с размер 20 G (или по-голяма).
- Напоени със спирт тампони.
- Голяма (50 ml или по-голяма) стерилна спринцовка. Ако се използва инфузионна помпа, трябва да се използват няколко спринцовки за крайния обем на реконституирания продукт.
- Инфузионни сакове от полиолефин (PO) или поливинилхлорид (PVC) (150 ml или по-голям) за крайния обем на реконституирания продукт (ако за приложението се използва инфузионен сак).
- Вода за инжекции
- 0,2 или 0,22 микрона вграден филтър от полиетерсулфон (PES) или еквивалентен филтър с ниско свързване с протеини.

Не е необходимо андексанет алфа да е със стайна температура преди реконституиране или прилагане на пациента. По време на процедурата за реконституиране трябва да се прилага асептична техника.

Всеки флакон трябва да се реконституира, като се спазват следните указания:

1. Махнете отчупващото се капаче на всеки флакон.
2. Почистете гумената запушалка на всеки флакон с напоен със спирт тампон.
3. Като използвате 20 ml (или по-голяма) спринцовка и игла с размер 20 G (или по-голяма), изтеглете 20 ml вода за инжекции.
4. Въведете иглата на спринцовката през центъра на гумената запушалка на флакона.
5. Натиснете буталото и бавно инжектирайте 20 ml вода за инжекции във флакона, като насочвате струята така, че да се стича по вътрешната стена на флакона, за да сведете образуването на пяна до минимум.

6. Завъртете леко всеки флакон, докато цялото количество прах се разтвори напълно. НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ флаконите, тъй като това ще предизвика разпенване. Времето за реконституиране за всеки флакон е приблизително три до пет минути.
7. Преди приложение реконституираният разтвор трябва да бъде проверен за наличие на частици и/или промяна в цвета. Да не се използва при наличие на непрозрачни частици или промяна на цвета.
8. За най-ефикасно реконституиране на необходимата доза и за да сведете грешките до минимум, преди да преминете към следващата стъпка, инжектирайте във всеки от необходимите флакони по 20 ml вода за инжекции.
9. Ако се съхранява при стайна температура, използвайте в рамките на осем часа след реконституирането.

#### Приложение чрез инфузионна помпа

1. Когато всички необходими флакони вече са разтворени, реконституираният разтвор се изтегля от всеки флакон, като се използва спринцовка с голям обем (50 ml или по-голяма), снабдена с игла с размер 20 G (или по-голяма).
2. Болусът и инфузията се реконституират в отделни спринцовки с голям обем.
3. Поради допълнителния обем, болусът и инфузията на висока доза трябва да се разделят в допълнителни спринцовки (по две спринцовки за болус и за инфузия).
4. За да се предотврати случайно попадане на въздух, внимавайте да държите спринцовката, насочена с иглата нагоре, и не насочвайте спринцовката надолу при многократното изтегляне от флаконите.
5. Прикачете спомагателното оборудване (напр. удължители, 0,2 или 0,22 микрона вграден филтър от полиетерсулфон (PES) или еквивалентен филтър с ниско свързване с протеини, инфузионна помпа) при подготовката за приложение.
6. Приложете реконституирания разтвор с подходящата скорост.
7. Изхвърлете всички използвани спринцовки, игли и флакони, включително неизползваното количество от реконституирания разтвор.

#### Приложение с използването на инфузионни сакове

1. Когато всички необходими флакони вече са разтворени, изгледете реконституирания разтвор от всеки флакон, като използвате спринцовка с голям обем (50 ml или по-голяма), снабдена с игла с размер 20 G (или по-голяма).
2. Прехвърлете реконституирания разтвор от спринцовката в подходящ инфузионен сак.
3. Повторете стъпки 1 и 2, както е необходимо, за да прехвърлите целия обем на болуса и инфузията в инфузионни сакове от РО или PVC.
4. Препоръчително е болусът и инфузията да се разделят в два отделни сака, за да се осигури правилна скорост на приложение. Въпреки че е допустимо да се използва един инфузионен сак от РО или PVC за болуса и инфузията, при преминаването от болус на инфузия трябва да се осигури правилна скорост на инфузия.
5. Прикачете спомагателното оборудване (напр. удължители, 0,2 или 0,22 микрона вграден филтър от полиетерсулфон (PES) или еквивалентен филтър с ниско свързване с протеини, инфузионна помпа) при подготовката за приложение.
6. Приложете реконституирания разтвор с подходящата скорост.

#### Изхвърляне

Всички използвани спринцовки, игли и флакони, включително всяко неизползвано количество от разтвора трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Швеция



**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/18/1345/001 4 флакона

EU/1/18/1345/002 5 флакона

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 26 април 2019 г.

Дата на последно подновяване: 24 април 2023 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в член 9 на Регламент (ЕС) No 507/2006 и в съответствие с тях, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ на всеки 6 месеца.

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;

- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14, от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
<p>За информация в подкрепа на корелацията на биомаркера (анти-FXa активност) с хемостатична ефикасност и за изясняване на риска от тромбози и тромбоемболични събития, ПРУ трябва да подаде резултатите от глобално, рандомизирано, контролирано клинично изпитване за проучване на употребата на андексанет в сравнение със стандартно лечение при пациенти с интракраниална хеморагия (ИКХ), които приемат апиксабан, ривароксабан или едоксабан (проучване 18-513).</p> <p>Оставащо от предишно SOB 001: Резултатите от проучване 14-505 (ANNEXA-4) не подкрепят корелация на биомаркера (анти-FXa-% промяна от изходното ниво) с хемостатичната ефикасност и риска от тромбози и тромбоемболични събития.</p> <p>Този проблем е пряко свързан с дозировката, тъй като дозировката се основава единствено на биомаркера. Схемите на прилагане „висока доза“ спрямо „ниска доза“ и препоръката за повторно въвеждане на антикоагулация след реверсия изискват валидиране.</p> <p>Резултатите от проучване 18-513 (ANNEXA-I) трябва в крайна сметка да изяснят оставащите проблеми и да обосноват дозировката заедно с резултатите от завършеното моделиране и симулация.</p>	<p>Подаване на окончателния доклад от клиничното проучване до 31 юли 2024 г.</p>

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ondexxua 200 mg прах за инфузионен разтвор  
андексанет алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 200 mg андексанет алфа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: Трис база, Трис хидрохлорид, L-аргининов хидрохлорид, захароза, манитол, полисорбат 80

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за инфузионен разтвор  
4 x 1 флакон от 200 mg  
5 x 1 флакон от 200 mg

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Само за еднократна употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Интравенозно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Швеция

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Ondexxуа 200 mg прах за инфузионен разтвор  
андексанет алфа  
Интравенозно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

200 mg

**6. ДРУГО**

Да се съхранява в хладилник.  
Да не се замразява.  
Само за еднократна употреба.  
AstraZeneca AB

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента и потребителя

### Ondexxua 200 mg прах за инфузионен разтвор андексанет алфа (andexanet alfa)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, тъй като тя съдържа важна за Вас информация. Моля, обърнете внимание, че това лекарство се използва главно при спешни случаи и лекарят е преценил, че се нуждаете от него.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ondexxua и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да получите Ondexxua
3. Как се използва Ondexxua
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Ondexxua
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Ondexxua и за какво се използва

Ondexxua съдържа активното вещество андексанет алфа. Той обръща ефектите на определени противосъсирващи лекарства, наречени инхибитори на фактор Ха (апиксабан или ривароксабан). Инхибиторите на фактор Ха се дават, за да се предотврати образуването на съсиреци в кръвоносните съдове. Вашият лекар може да реши да Ви даде Ondexxua, за да обърне бързо ефектите от противосъсирващото лекарство в случай на животозастрашаващо или неконтролирано кървене.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да получите Ondexxua

##### Не използвайте Ondexxua:

- ако сте алергични към андексанет алфа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте алергични към протеини на хамстер
- ако получавате хепарин

#### Предупреждения и предпазни мерки

Обръщането на ефектите на инхибитор на фактор Ха с Ondexxua може да увеличи риска от образуване на кръвни съсиреци. След лечение с Ondexxua Вашият лекар ще реши кога да започнете отново лечението с противосъсирващо лекарство.

Независим прокоагулантен ефект на андексанет алфа може да представлява допълнителен риск за развитие на тромбоза.

Ако получите нежелани реакции, докато Ви се прилага Ondexхуа чрез инфузия (капково), Вашият лекар може да реши да забави или да прекъсне временно лечението Ви. Вашият лекар може да Ви даде антихистаминово лекарство, за да предотврати нежелани реакции (вж. точка 4).

Ако за Вас е планирана хирургична процедура, за която се налага прилагане на антикоагулантна терапия с хепарин, трябва да се избягва употреба на Ondexхуа.

### **Деца и юноши**

Няма информация относно употребата на Ondexхуа при деца и юноши.

### **Други лекарства и Ondexхуа**

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Това лекарство е предназначено, за да обръща ефектите само на лекарства, които са инхибитори на фактор Ха. Малко вероятно е Ondexхуа да повлияе на ефекта на други лекарства или други лекарства да повлияят на Ondexхуа.

Трябва да се избягва лечение с Ondexхуа, ако е възможно да се наложи антикоагулантна терапия с хепарин. Ondexхуа води до липса на отговор към хепарин.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар.

Ondexхуа не се препоръчва по време на бременност или ако е възможно да забременеете и не използвате противозачатъчни средства.

Не трябва да кърмите детето си, докато приемате това лекарство. Не е известно дали андексанет алфа се отделя в кърмата.

### **Шофиране и работа с машини**

Малко вероятно е това лекарство да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

## **3. Как се използва Ondexхуа**

Това лекарство е само за болнична употреба.

Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви приложат това лекарство чрез инжекция или инфузия във вената.

Вашият лекар или медицинска сестра ще определят дозата от това лекарство, от която се нуждаете. Тя се основава на конкретното противосъсирващо лекарство, което приемате, и на дозата му, както и на времето от приемане на последната доза от него.

След като получите Ondexхуа, Вашият лекар ще реши кога да започнете отново лечението с Вашето противосъсирващо лекарство.

Подробни указания за Вашия лекар или медицинска сестра за това как да прилагат Ondexхуа са дадени в края на тази листовка (вижте „Указания за работа“).

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

##### **Списък на нежеланите реакции, наблюдавани при хора с кървене**

**Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Инсулт
- Инфаркт
- Кръвен съсирек в крака, ръката, белия дроб или мозъка
- Висока температура

**Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Микроинсулт
- Сърдечен арест
- Признаци/симптоми на реакции, свързани с инфузията, като втрисане, високо кръвно налягане, задух, обърканост или възбуда.

##### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V\\*](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

#### **5. Как се съхранява Ondexxa**

Това лекарство ще се съхранява в болницата и тези указания са предназначени само за болничен персонал.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху флакона и картонената опаковка след „Годен до/EXP:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C).

Да не се замразява.

След реконституиране Ondexxa трябва да се използва веднага.

#### **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

##### **Какво съдържа Ondexxa**

- Активно вещество: андексанет алфа.
- Други съставки: Трис база, Трис хидрохлорид, L-аргинин хидрохлорид, захароза, манитол, полисорбат 80.

### **Как изглежда Ondexхуа и какво съдържа опаковката**

Ondexхуа се доставя в стъклени флакони като бял до почти бял прах за инфузионен разтвор, който се разтваря преди употреба. Реконституираният разтвор е бистър, безцветен или бледожълт.

Всяка опаковка съдържа четири или пет флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **Притежател на разрешението за употреба**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Швеция

### **Производител**

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

Дата на последно преразглеждане на листовката:

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

**Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти.**

Андексанет не е показал ефективност и не е показан за лечение на кървене, свързано с инхибитор на FXa, различен от ривароксабан или апиксабан. Освен това той не води до реверсия на ефектите на инхибитори, различни от FXa инхибиторите.

**Дозировка и приложение**

Андексанет алфа се прилага като интравенозен (i.v) болус при таргетна скорост приблизително 30 mg/min за период от 15 минути (ниска доза) или 30 минути (висока доза), последвано веднага от приложение на непрекъсната инфузия 4 mg/min (ниска доза) или 8 mg/min (висока доза) в продължение на 120 минути (вж. таблица 1).

**Таблица 1: Схеми на прилагане**

	<b>Начален интравенозен болус:</b>	<b>Непрекъсната интравенозна инфузия</b>	<b>Общ брой необходими 200 mg флакони</b>
Ниска доза	400 mg при таргетна скорост от 30 mg/min	4 mg/min в продължение на 120 минути (480 mg)	5
Висока доза	800 mg при таргетна скорост от 30 mg/min	8 mg/min в продължение на 120 минути (960 mg)	9

Препоръките за дозировката се определят от ефектите на андексанет алфа при здрави доброволци, на които е прилаган директен инхибитор на FXa, и от способността за реверсиране на нивата на анти-FXa активността. Дозировката е използвана в проучване при пациенти с остро масивно кървене.

#### Реверсия при апиксабан

Препоръчителната схема на прилагане на андексанет алфа се основава на дозата апиксабан, която пациентът приема към момента на реверсията на антикоагулацията и на времето от последната доза апиксабан на пациента (вж. таблица 2). Ако концентрацията на последната доза антикоагулант или интервалът между последната доза и епизода на кървене не са неизвестни, препоръка за дозата не може да се даде. Клиничното решение за започване на лечение трябва да бъде подкрепено чрез измереното изходно анти-FXa ниво (ако това ниво е налично в рамките на приемливо време).

**Таблица 2: Обобщение на дозировката за реверсия при апиксабан**

<b>Инхибитор на FXa</b>	<b>Последна доза от инхибитора на FXa</b>	<b>Време от последната доза на инхибитора на FXa преди започване на андексанет алфа</b>	
		<b>&lt; 8 часа</b>	<b>≥ 8 часа</b>
Апиксабан	≤ 5 mg	Ниска доза	Ниска доза
	> 5 mg	Висока доза	

#### Реверсия при ривароксабан

Препоръчителната схема на прилагане на андексанет алфа се основава на дозата ривароксабан, която пациентът приема към момента на реверсията на антикоагулацията и на времето от последната доза ривароксабан на пациента (вж. таблица 3). Ако концентрацията на последната доза антикоагулант или интервалът между последната доза и епизода на кървене са неизвестни, препоръка за дозата не може да се даде. Клиничното решение за започване на лечение трябва да бъде подкрепено чрез измереното изходно анти-FXa ниво (ако това ниво е налично в рамките на приемливо време).



**Таблица 3: Обобщение на дозировката за реверсия при ривароксабан**

Инхибитор на FXa	Последна доза от инхибитора на FXa	Време от последната доза на инхибитора на FXa преди започване на андексанет алфа	
		< 8 часа	≥ 8 часа
Ривароксабан	≤ 10 mg	Ниска доза	Ниска доза
	> 10 mg	Висока доза	

Пациентите, които са били лекувани с инхибитор на FXa са имали подлежащи заболявания, които са ги предразполагали към тромбоемболични събития. Реверсията на терапията с инхибитор на FXa излага пациентите на тромботичен риск поради подлежащото им заболяване. За да се намали този риск, трябва да се предвиди възобновяване на антикоагулантната терапия, веднага щом е медицински уместно.

#### **Указания за употреба**

След като се реконституира андексанет алфа, готовият разтвор (10 mg/ml), без да се разрежда допълнително, се прехвърля в спринцовки с голям обем, ако се използва за приложение с инфузионна помпа, или се прехвърля в подходящи празни инфузионни сакове от полиолефин (PO) или поливинил хлорид (PVC). Преди да се приложи чрез IV инфузия, трябва да се използва 0,2 или 0,22 микрона вграден филтър от полиетерсулфон (PES) или еквивалентен филтър с ниско свързване с протеини.

Химическата и физическа стабилност на реконституираните разтвори е доказана за най-малко осем часа при температура от 25 °C. От микробиологична гледна точка след отваряне продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

#### Реконституиране

Преди да започнете реконституиране на разтвора ще Ви е необходимо следното:

- Изчислен брой флакони, както е дадено в таблица 1.
- Същият брой 20 ml (или по-големи) спринцовки за разтворител с игла с размер 20 G (или по-голяма).
- Напоени със спирт тампони.
- Голяма (50 ml или по-голяма) стерилна спринцовка. Ако се използва инфузионна помпа, трябва да се използват няколко спринцовки за крайния обем на реконституирания продукт.
- Инфузионни сакове от полиолефин (PO) или поливинилхлорид (PVC) (150 ml или по-голям) за крайния обем на реконституирания продукт (ако за приложението се използва с инфузионни сакове).
- Вода за инжекция.
- 0,2 или 0,22 микрона вграден филтър от полиетерсулфон (PES) или еквивалентен филтър с ниско свързване с протеини.

Не е необходимо андексанет алфа да е със стайна температура преди реконституиране или прилагане на пациента. По време на процедурата за реконституиране трябва да се прилага асептична техника.

Всеки флакон се реконституира, като се спазват следните указания:

1. Махнете отчупващото се капаче на всеки флакон.
2. Почистете гумената запушалка на всеки флакон с напоен със спирт тампон.

3. Като използвате 20 ml (или по-голяма) спринцовка и игла с размер 20 G (или по-голяма), изтеглете 20 ml вода за инжекции.
4. Въведете иглата на спринцовката през центъра на гумената запушалка на флакона.
5. Натиснете буталото и бавно инжектирайте 20 ml вода за инжекции във флакона, като насочвате струята така, че да се стича по вътрешната стена на флакона, за да сведете образуването на пяна до минимум.
6. Завъртете леко всеки флакон, докато цялото количество прах се разтвори напълно. НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ флаконите, тъй като това ще предизвика разпенване. Времето за разтваряне на всеки флакон е приблизително три до пет минути.
7. Преди приложение реконституираният разтвор трябва да бъде проверен за наличие на частици и/или промяна в цвета. Да не се използва при наличие на непрозрачни частици или промяна на цвета.
8. За най-ефикасно реконституиране на необходимата доза и за да сведете грешките до минимум, преди да преминете към следващата стъпка, инжектирайте във всеки от необходимите флакони по 20 ml вода за инжекции.
9. Ако се съхранява при стайна температура, андексанет алфа трябва да се използва в рамките на осем часа след реконституирането.

#### Приложение чрез перфузор

1. Когато всички необходими флакони вече са разтворени, изтеглете реконституирания разтвор от всеки флакон, като използвате спринцовка с голям обем (60 ml или по-голяма), снабдена с игла с размер 20 G (или по-голяма).
2. Пригответе болуса и инфузията в отделни спринцовки с голям обем.
3. Поради допълнителния обем, болусът и инфузията на висока доза трябва да се разделят в допълнителни спринцовки (по две спринцовки за болус и за инфузия).
4. За да се предотврати случайно попадане на въздух, внимавайте да държите спринцовката, насочена с иглата нагоре, и не насочвайте спринцовката надолу при многократното изтегляне от флаконите.
5. Прикачете спомагателното оборудване (например удължител, филтри за въздух, перфузор) при подготовката за приложение.
6. Приложете Реконституирания разтвор с подходящата скорост.
7. Изхвърлете всички използвани спринцовки, игли и флакони, включително неизползваното количество от реконституирания разтвор.

#### Приложение с използването на инфузионни сакове

1. Когато всички необходими флакони вече са разтворени, изтеглете реконституирания разтвор от всеки флакон, като използвате спринцовка с голям обем (50 ml или по-голяма), снабдена с игла с размер 20 G (или по-голяма).
2. Прехвърлете реконституирания разтвор от спринцовката в подходящи IV сакове.
3. Повторете стъпки 1 и 2, както е необходимо, за да прехвърлите целия обем на болуса и инфузията в инфузионни сакове от PO или PVC.
4. Препоръчително е болусът и инфузията да се разделят в два отделни сака, за да се осигури правилна скорост на приложение. Въпреки че е допустимо да се използва един инфузионен сак от PO или PVC IV за болуса и инфузията, при преминаването от болус на инфузия трябва да се осигури правилна скорост на инфузия.
5. Прикачете спомагателното оборудване (например удължител, 0,2 или 0,22 микрона вграден филтър от полиетерсулфон (PES) или еквивалентен филтър с ниско свързване с протеини, инфузионна помпа) при подготовката за приложение.
6. Приложете реконституирания разтвор с подходящата скорост.

#### Изхвърляне

Всички използвани спринцовки, игли и флакони, включително всяко неизползвано количество от разтвора трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.