

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ondexxya 200 mg trab għal soluzzjoni għall-infuzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 200 mg ta' andexanet alfa*.

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

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-infuzjoni

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Ristrett għall-użu fi sptar biss.

Pożoloġija

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

Tabella 1: Korsijiet tad-dożagġ

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

Treġġiġh lura ta' apixaban

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

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

Inibitur FXa	L-aħħar doża	Il-hin tal-aħħar doża qabel ma jinbeda Ondexxya	
		< 8 sigħat	≥ 8 sigħat
Apixaban	≤ 5 mg	Doża baxxa	Doża baxxa
	> 5 mg	Doża għolja	

Treġġiġh lura ta' rivaroxaban

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

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

Inibitur FXa	L-aħħar doża	Il-hin tal-aħħar doża qabel ma jinbeda Ondexxya	
		< 8 sigħat	≥ 8 sigħat
Rivaroxaban	≤ 10 mg	Doża baxxa	Doża baxxa
	> 10 mg	Doża għolja	

Kif terġa' tinbeda t-terapija antitrombotika

Wara l-ghoti ta' Ondexxya u l-waqfien ta' hruġ tad-demmm maġġuri, għandha tiġi kkunsidrata l-antikoagulazzjoni mill-ġdid biex jiġu evitati avvenimenti trombotiċi minhabba l-kundizzjoni medika sottostanti tal-pazjent. It-terapija antitrombotika tista' terġa' tinbeda hekk kif jiġi indikat medikament wara t-trattament jekk il-pazjent ikun klinikament stabbli u tkun inkisbet emostasi adegwata. Il-ġudizzju mediku għandu jibbilanċja l-benefiċċji tal-antikoagulazzjoni mar-riskji ta' hruġ tad-demmm mill-ġdid (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

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

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

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

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għal ġol-vini

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

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Reazzjoni allergika magħrufa għall-proteini tal-ħamster.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Limitazzjonijiet tal-użu

L-effikaċja klinika hija bbażata fuq it-treġġiġħ lura ta' attività anti-FXa f'voluntiera b'saħħithom u pazjenti bi ħruġ ta' demm li jkunu ngħataw doża ta' apixaban jew rivaroxaban. Andexanet alfa mhux adegwat għal trattament minn qabel ta' kirurġija urgenti. L-użu għal edoxaban jew enoxaparin mhux rakkomandat minhabba nuqqas ta' *data*. Andexanet alfa mhux se jreġġa' lura l-effetti ta' inibituri li mhumiex FXa (ara sezzjoni 5.1).

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

Ir-rakkomandazzjoni tad-dożaġġ hija bbażata fuq immudellar tad-*data* f'voluntiera b'saħħithom. Il-validazzjoni għadha ma kellhiex suċċess, s'issa. Id-*data* minn pazjenti bi ħruġ ta' demm hija limitata.

Id-*data* tissuġġerixxi riskju oġhla ta' trombozi għal pazjenti li qed jirċievu doża oġhla ta' andexanet, doża aktar baxxa ta' inibitur anti-FXa preċedenti, u pazjenti li qed jiehdu rivaroxaban.

Il-pazjenti b'emorraġija intrakranjali (ICH, Intracranial Haemorrhage) (GCS > 7 u volum tal-ematoma < 60 mL) ġew inklużi fl-istudju 14-505. It-trattament ta' pazjenti b'ICH aktar severa b'andexanet alfa ma ġiex studjat.

Avvenimenti trombotiċi

Ġew irrappurtati avvenimenti trombotiċi wara t-trattament b'andexanet alfa (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Il-pazjenti ttrattati b'terapija tal-inibitur FXa għandhom stati tal-mard sottostanti li jippreddisponuhom għal avvenimenti trombotiċi. It-terapija tat-treġġiġh lura tal-inibitur FXa tesponi lill-pazjenti għar-riskju trombotiku tal-marda sottostanti tagħhom. Barra minn hekk, ġie muri l-effett favur il-koagulazzjoni indipendenti ta' andexanet alfa, medjat mill-inibizzjoni tal-inibitur tal-moġhdija tal-fattur tat-tessut (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*), li jista' joħloq riskju li individwu jiżviluppa trombozi. Id-dewmien ta' dan l-effett f'pazjenti bi hrug ta' demm mhux magħruf. Il-parametri tal-laboratorju bħal attività anti-FXa, potenzjal trombotiku endoġenu (ETP, *endogeneous thrombotic potential*), jew markers ta' trombozi jistgħu ma jkunux affidabbli għall-gwida. Biex jitnaqqas dan ir-riskju, għandu jiġi kkunsidrat li titkompla mill-ġdid t-terapija bil-medicini kontra t-tagħqid tad-demm hekk kif ikun medikament xieraq wara li jitlestha t-trattament.

F'voluntiera b'saħħithom, kienu osservati židiet dipendenti fuq id-doża fil-markers tal-koagulazzjoni F1+2, TAT u D-dimer, u tnaqqis fit-TFPI dipendenti fuq id-doża, wara l-ġhota ta' andexanet alfa, iżda ma kienu rrappurtati l-ebda avvenimenti tromboemboliċi. Dawn il-markers ma kinux imkejla f'pazjenti rreġistrati fl-istudju 14-505, iżda kienu osservati avvenimenti tromboemboliċi (ara sezzjoni 4.8 u 5.1) Għalhekk huwa rrakkomandat bis-sħiħ li jsir monitoraġġ għal sinjali u sintomi ta' trombozi.

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

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

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

Interazzjoni ma' heparin

L-użu ta' andexanet qabel l-użu tal-heparin eż. f'operazzjoni għandu jiġi evitat minħabba li andexanet jikkawża n-nuqqas ta' rispons ta' heparin. L-użu ta' andexanet bħala antidotu għal heparin jew heparin ta' piż molekulari baxx ma ġiex evalwat u mhuwiex rakkomandat (irreferi għal sezzjoni 4.5).

Reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni

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

Traccabilità

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

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

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

Data in vitro tissuġġerixxi interazzjoni ta' andexanet alfa mal-kumpless anti-thrombin III (ATIII) tal-heparin u newtralizzazzjoni tal-effett antikoagulant tal-heparin. Ġie rrapportat li l-użu off-label ta' andexanet alfa qabel operazzjoni ma' antikoagulazzjoni intenzjonata tal-heparin jikkawżaw nuqqas ta' rispons għall-heparin (irreferi għal sezzjoni 4.4). L-użu ta' andexanet bħala antidotu ta' heparin jew heparin ta' piż molekulari baxx ma ġie evalwat u mhuwiex rakkomandat.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

Treddigh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' andexanet alfa ġiet evalwata fi provi kliniċi li kienu jinkludu 417 individwu b'saħħithom li ngħataw inibitur ta' FXa, kif ukoll 419-il pazjent fi prova ta' Fażi IIIb/IV (studju 14 - 505), li kellhom ħruġ ta' demm akut maġġuri u kienu taħt trattament b'inibitur ta' FXa (apixaban u rivaroxaban).

Fi studji kliniċi f'suġġetti b'saħħithom li ġew mogħtija inibitur tal-FXa u mbagħad irċewew andexanet alfa, il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi kienet simili fil-grupp trattat b'andexanet alfa (16.8%) u fil-grupp trattat bi placebo (12.2%). Ir-reazzjonijiet avversi osservati bl-aktar mod frekwenti kienu reazzjonijiet ħfief jew moderati marbuta mal-infużjoni li kienu jinkludu sintomi bħal fwawar, sħana, sogħla, disturbi fit-togħma, u dispnea li jseħħu fi żmien ftit minuti għal ftit sigħat wara l-infużjoni. Fost l-individwi b'saħħithom li ġew studjati, in-nisa kellhom aktar reazzjonijiet avversi (l-aktar reazzjonijiet relatati mal-infużjoni) mill-irġiel.

Fil-provi li saru fuq individwi b'saħħithom, iż-żidiet fil-liveli ta' $> 2 \times$ ULN f'D-dimer u fil-frammenti tal-protrombina F1+2 kienu osservati ta' spiss. Dawn iż-żidiet fil-livelli kienu sostnuti minn bosta sigħat għal ftit jiem wara l-għoti, iżda ma ġew irrapportati l-ebda avvenimenti trombotiċi.

F'pazjenti bi ħruġ ta' demm maġġuri, il-markers tat-trombożi ma ġewx investigati peress li l-ħruġ ta' demm jista' jinterferixxi mar-riżultati tal-markers tat-trombożi. Trombożi u avvenimenti tromboemboliċi ġew iddokumentati bi frekwenza komuni.

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Tabella 4 tipprovdi lista ta' reazzjonijiet avversi f'pazjenti bi ħruġ ta' demm maġġuri minn studju 14-505 li jinkludu 419-il pazjent fuq apixaban u rivaroxaban bi ħruġ tad-demm maġġuri akut ittrattati b'andexanet alfa. Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi (SOC) u l-frekwenza, bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa

< 1/10); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa < 1/100); rari ($\geq 1/10,000$ sa < 1/1,000); rari ħafna (< 1/10,000); u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 4: Lista ta' reazzjonijiet avversi f'pazjenti bi ħruġ ta' demm maġġuri

Sistema tal-Klassifika tal- Organi	Komuni Hafna $\geq 1/10$	Komuni $\geq 1/100$ to < 1/10	Mhux komuni $\geq 1/1,000$ to < 1/100
Disturbi tas-sistema nervuża		Incident ċerebrovaskulari Puplesija iskemika	Infart ċerebrali Attakk iskemiku tranżitorju
Disturbi tal-qalb		Infart mijokardjali akut Infart mijokardjali	Arrest kardijaku
Disturbi vaskulari		Trombozi fil-vini profonda	Okkluzjoni tal-arterji iljaka
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Embolizmu pulmunarju	
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet tas-sit amministrattiv		Piressja	
Hsara, avvelenament u komplikazzjonijiet proċedurali			Reazzjoni relatata mal- infużjoni ^a

^a sinjali/sintomi rrapportati (roghdiet, tkexkix ta' bard, desaturazzjoni tal-ossiġnu, aġitazzjoni u konfużjoni) kienu tranżitorji u minn ħfief sa moderati fis-severità.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Abbażi ta' *data* minn 419-il pazjent mill-istudju 14-505 ta' Fażi IIIb/IV ittrattati b'apixaban u rivaroxaban u li jkollhom episodju ta' ħruġ ta' demm akut maġġuri, żewġ pazjenti (0.5%) kellhom reazzjoni marbuta mal-infużjoni, bl-ebda waħda minnhom ma tiġi kklassifikata bħala severa (1 moderata; 1 ħafifa).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda esperjenza klinika b'doża eċċessiva ta' andexanet alfa. L-ebda tossiċità li tillimita d-doża ma ġiet osservata matul il-provi kliniċi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkanizmu ta' azzjoni

Andexanet alfa huwa forma rikombinanti tal-proteina umana tal-FXa li giet immodifikata biex ma jkollhiex l-attività enzimatika ta' FXa. Is-sit attiv serine ġie issostitwit b'alanine, u b'hekk il-molekula ma setgħetx tifred u tattiva l-protrombina, u d-dominju tal-gamma-carboxyglutamic acid (Gla) ġie mneħhi biex tiġi eliminata l-abilità tal-proteina li tingħaqad fil-kumpess tal-prothrombinase, u b'hekk jitneħhew kwalunkwe effetti antikoagulanti.

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

Effetti farmakodinamiċi

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

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

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

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

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

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

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

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

L-immudellar u s-simulazzjonijiet PK/PD jiddependu fuq l-interazzjoni bejn andexanet alfa u l-inibitur tal-FXa PK u fuq ir-relazzjonijiet bejn il-bijomarkaturi, hawnhekk kontra attività tal-FXa, attività tat-TFPI, u ETP. Għad hemm incertezzi fir-rigward tal-effett li jvarja tal-antikoagulant apixaban jew rivaroxaban, it-tul tal-effett ta' treġġiġh lura dipendenti fuq l-effett anti-TFPI, u fuq in-neċessità ta' infużjoni kontinwa. Il-preċiżjoni ta' simulazzjonijiet f'pazjenti bi fsada hija inqas milli hi f'voluntiera b'saħħithom minħabba l-varjabilità inter-individwali għolja.

Effikaċja klinika u sigurtà

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

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

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

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

Tnaqqis fl-attività anti-FXa

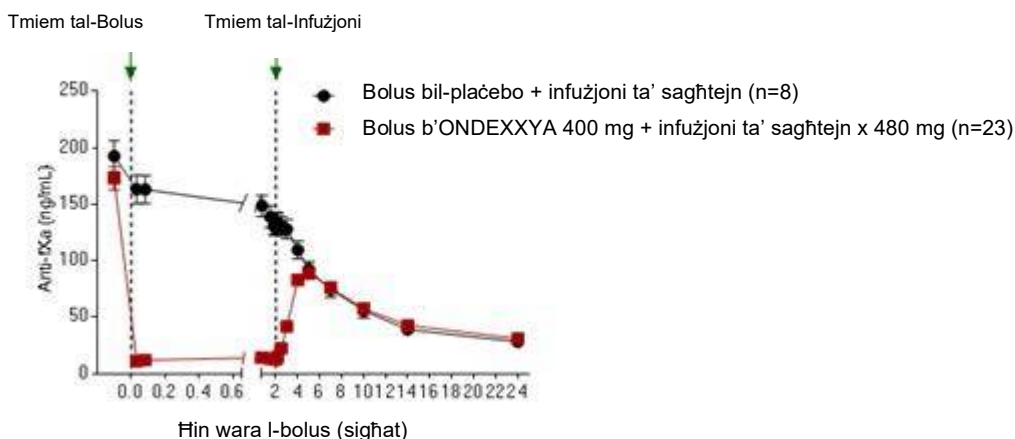
Il-punt ta' tmiem primarju kemm għal Studju 14-503 (apixaban) u għal Studju 14-504 (rivaroxaban) kien il-bidla perċentwali fl-attività anti-FXa mil-linja bażi għall-punt l-aktar baxx ta' wara l-infużjoni.

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

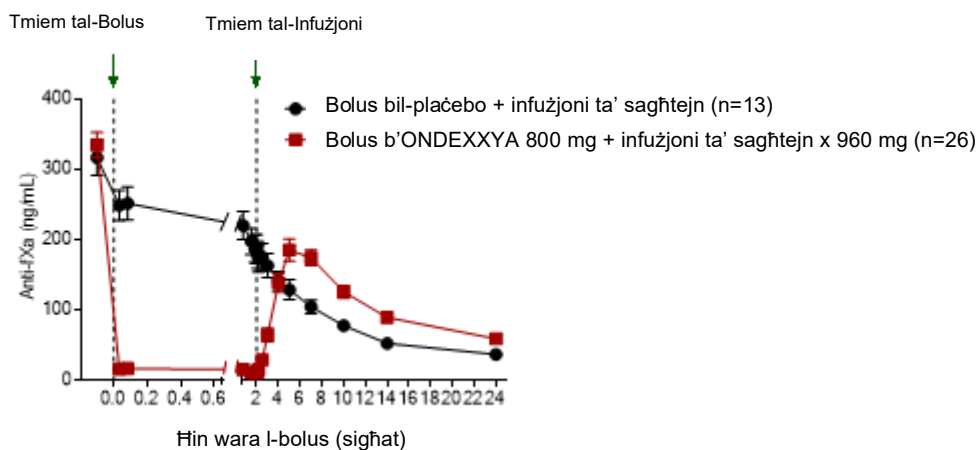
Fost l-individwi ttrattati b'rivaroxaban fl-Istudju 14-504, il-bidla perċentwali (\pm SD) fl-attività anti-FXa kienet ta' -96.72% (\pm 1.838%) għall-grupp ta' andexanet alfa u -44.75% (\pm 11.749%) għall-grupp tal-placebo ($p < 0.0001$), tal-aħħar jirrifletti t-tneħħija intrinsika tal-antikoagulant.

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

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



(A)



(B)

Treġġiġħ lura tal-ġenerazzjoni tat-thrombin

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

Bidla mil-linja bażi fil-koncentrazzjoni ta' inibituri ta' FXa ħielsa fl-aktar punt baxx

Il-koncentrazzjonijiet medji mhux marbuta ta' apixaban u rivaroxaban kienu ta' < 3.5 ng/mL u 4 ng/mL, rispettivament, wara għoti ta' andexanet alfa permezz ta' bolus u kienu sostnuti matul l-infużjoni kontinwa kollha. Dawn il-livelli ta' inibituri ta' FXa mhux marbuta jipprovdu ftit li xejn jew l-ebda effett antikoagulanti.

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

Fi Studju 14-505 (ANNESSA-4), ta' Fażi IIIb/IV, multinazzjonali, prospettiv, ta' fergħa waħda u open-label, Ondexxya ngħata lil 477 pazjent li kienu fuq inibituri ta' Fxa, li 419 minnhom kienu fuq apixaban u rivaroxaban, li kellhom ħruġ ta' demm akut maġġuri. Iż-żewġ punti ta' tmiem ko-primarji kienu: a) bidla perċentwali fl-attività anti-FXa mil-linja bażi għall-aktar punt baxx bejn ħames minuti wara t-tmiem tal-bolus sa meta tintemm l-infużjoni, u; b) ir-rata ta' effikaċja emostatika tajba jew eċċellenti (imqabbla ma' baxxa jew l-ebda) fi żmien 12-il siegħa wara l-infużjoni, kif ikklassifikata minn kumitat tal-aġġudikazzjoni tal-punt tat-tmiem indipendenti.

Madwar nofs il-pazjenti kienu rġiel, u l-età medja kienet ta' 77.49 snin. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rċivew minn qabel apixaban (245/477; 51.4%) jew rivaroxaban (174/477; 36.5%), jew edoxaban (36/477; 7.5%) jew enoxaparin (22/477; 4.6%) u kellhom ICH (intracranial haemorrhage) (329/477; 69%) jew ħruġ ta' demm gastrointestinali (GI) (109/477; 22.9%).

381/477 (79.9%) irċivew kors ta' doża baxxa ta' andexanet, filwaqt li 96/477 pazjent (20.1%) irċivew kors ta' doża għolja, skont sezzjoni 4.2.

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

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

Effett anti-TFPI

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

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

Imwriet

Fil-popolazzjoni ta' sigurtà (N = 419), 75 pazjent (18%) mietu. Mill-75 individwu li mietu, it-tip ta' ħruġ ta' demm kien ħruġ ta' demm intrakranjali f'55 (73%), ħruġ ta' demm gastrointestinali f'14 (19%), u tipi oħra ta' ħruġ ta' demm f'6 (8%) individwi. Ir-rati ta' mortalità kienu 19.0% (55/289) f'pazjenti li kellhom ICH, 14.7% (14/95) bi ħruġ ta' demm gastrointestinali, u 17.1% (6/35) b'tipi oħra ta' ħruġ ta' demm. Ir-rati ta' mortalità kienu ta' 23.0% (64/278) għal pazjenti li kellhom > 75 sena, u 7.8% (11/141) għal pazjenti li kellhom ≤ 75 sena. Skont ir-reġjun, ir-rati ta' mewt kienu ta' 24.9% (53/213) f'pazjenti li ġew mill-Unjoni Ewropea u 11.3% (22/194) f'pazjenti li ġew mill-Amerka ta' Fuq. Ir-rata ta' mortalità oġhla fl-Ewropa hija preżenti biss f'pazjenti ta' età aktar avvanzata jew pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb. Meta mqabbla ma' pazjenti li ġew mill-Amerka ta' Fuq, il-pazjenti tal-UE kienu b'mod sinifikanti akbar fl-età (81.0 sena kontra 79.0 sena), kellhom ICH bħala avveniment indiċi b'mod aktar frekwenti (75.1% kontra 60.3%) u aktar ICHs kienu intraparenkimali (69.3% kontra 42.7%). Kawżi kardjovaskulari ta' mewt (n = 36) kienu jinkludu: puplesija bl-emorraġija (n = 6), puplesija iskemika (n = 10), mewt kardijaka għal għarrieda (inklużi dawk li ma kienx hemm xhieda) (n = 6), falliment kardjomekkaniku/tal-pompa (n = 4), infart mijokardiku (n = 2), ħruġ ta' demm apparti l-puplesija bl-emorraġija (n = 2), u kawżi kardjovaskulari oħra (n = 6). Imwriet

mhux kardjovaskulari (n = 39) kienu jinkludu: infezzjoni/sepsi (n = 11), falliment respiratorju (n = 6), aċċident/trawma (n = 2), kanċer (n = 2), u kawża oħra/mhux vaskulari (n = 18).

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

Avvenimenti trombo-emboliċi

F1-istudju 14-505, 45/419-il (11%) pazjent kellhom wiehed jew aktar mill-avvenimenti tromboemboliċi li ġejjin: aċċident ċerebrovaskulari (CVA, *cerebrovascular accident*) (19/45; 42%), trombożi tal-vini profondi (11/45; 24%), infart mijokardijaku (MI, *myocardial infarction*) inkluż infart mijokardiku akut u iskemija mijokardijaka (9/45; 20%); emboliżmu pulmonari (PE, *pulmonary embolism*) (5/45; 11%) u attakk iskemiku temporanju (TIA, *transient ischaemic attack*) (1/45; 2%). Iż-żmien medjan għall-ewwel avveniment tromboemboliku kien ta' 10 ijiem. Total ta' 38% tal-pazjenti b'avvenimenti tromboemboliċi (17/45) kellhom l-avveniment tromboemboliku matul l-ewwel tlett ijiem. Mill-419-il individwu li rċievew andexanet alfa, 266 irċievew mill-inqas doża waħda ta' antikoagulazzjoni fi żmien 30 jum wara t-trattament bħala miżura profilattika. Minn dawn il-266, 14-il individwu (5%) kellhom avveniment trombotiku wara li tkomplet l-antikoagulazzjoni; filwqat li mill-153 individwu li ma rċievewx antikoagulazzjoni bħala miżura profilattika, 31 (20.3%) kellhom avveniment trombotiku (ara sezzjoni 4.4).

Markers tal-laboratorju protrombotiċi

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

Immunogeniċità

345 individwu b'saħħithom ittrattati b'andexanet alfa kienu ttestjati għal antikorpi li jirreaġixxu b'mod inkroċjat ma' andexanet alfa u antikorpi għall-fattur X u FXa. Antikorpi għal andexanet alfa mhux newtralizzanti kkawżati mit-trattament kienu identifikati f'madwar 10% (35/345). Dawn l-antikorpi kienu ġeneralment b'titre baxx, u ma kienu osservati l-ebda konsegwenzi kliniċi. Ma ġew identifikati l-ebda antikorpi newtralizzanti jew antikorpi għall-fattur X jew FXa. L-okkorrenza ta' antikorpi pożittivi li ma jinnewtralizzawx għal andexanet alfa wara t-trattament f'pazjenti fl-istudju 14 - 505 (8% jew 22/276 pazjent) kienet simili għal dik osservata f'individwi b'saħħithom.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Approvazzjoni kondizzjonali

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taht dik li tissejjaħ skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Tabella 5. Parametri farmakokinetiċi għal injezzjoni bolus ta' Andexanet ta' 400 u 800 mg

Parametru PK	400 mg Bolus	800 mg Bolus
AUC _{0-∞} (hr*µg/mL)	61.3 [43.8, 94.9]	127 [57.5, 209]
Cmax (µg/mL)	61.0 [40.3, 98.5]	118 [50.2, 191]
Tneħħija (L/hr)	6.52 [4.21, 9.13]	6.29 [3.83, 13.9]
T _{1/2} (hr)	3.78 [2.59, 6.39]	4.24 [2.47, 6.52]
V _{ss} (L)	9.47 [6.08, 15.3]	8.94 [5.36, 23.1]

Sors: Studju 19-514

Id-dejta pprezentata hija medja ġeometrika [min, mass]

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni anzjana

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

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

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

Sess tal-persuna

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

Ma sarux studji biex jevalwaw il-potenzjal mutageniku u karċinogeniku ta' andexanet alfa. Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu u l-karatteristiċi tal-proteini, ma kienu mistennija l-ebda effetti karċinogeniċi jew ġenotossiċi.

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett (mhux miftuħ)

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

Il-prodott mediċinali rikostitwit

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

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2°C sa 8°C).

Tagħmlux fil-friza.

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

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

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Rikostituzzjoni

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

- Numru kkalkulat ta' kunjetti (ara sezzjoni 4.2).
- L-istess numru ta' siringi tas-solvent ta' 20 mL (jew akbar) mghammra b'labra ta' gauge ta' 20 (jew akbar).
- Tajjar bl-alkoħol.
- Siringi sterili kbar (50 mL jew akbar). Jekk tuża pompa tas-siringa għall-għoti, għandek tuża aktar minn siringa waħda biex iżomm il-volum finali tal-prodott rikostitwit.
- Boroż għall-użu għal ġol-vini tal-polyolefin (PO) jew polyvinyl chloride (PVC) (150 mL jew akbar) biex iżomm il-volum finali tal-prodott rikostitwit (jekk tuża borża għall-użu għal ġol-vini għall-għoti).
- Ilma għall-injezzjonijiet

- filtru in-line tal-polyethersulfone (PES) ta' 0.2 jew 0.22 micron jew filtru ekwivalenti b'livell baxx ta' rbit mal-proteini.

Andexanet alfa m'ghandux b'zonn jingieb f'temperatura tal-kamra qabel ir-rikostituzzjoni jew l-ghoti lill-pazjent. Ghandha tintuza t-teknika axxettika matul il-procedura tar-rikostituzzjoni.

Kull kunjett jiġi rikostitwit skont l-istruzzjonijiet li ġejjin:

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

L-ghoti bl-użu ta' pompa tas-siringa

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

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

1. Ladarba l-kunjetti meħtieġa kollha jkunu rikostitwiti, iġbed lura s-soluzzjoni rikostitwita minn kull kunjett permezz tas-siringa ta' volum kbir (50 mL jew aktar) mgħammra b'labra b'gauge ta' 20 (jew akbar).
2. Ittrasferixxi s-soluzzjoni rikostitwita mis-siringa għal borża għall-użu għal ġol-vini adegwata.
3. Irrepeti passi 1 u 2 kif meħtieġ biex tittrasferixxi l-volum sħiħ tal-bolus u l-infuzjoni f'boroż għall-użu għal ġol-vini (IV) tal-PO jew PVC.
4. Sabiex tiżgura r-rata korretta tal-ghoti, huwa rakkomandat li l-bolus u l-infuzjoni jinqasmu f'żewġ boroż separati. Għalkemm huwa permissibbli wkoll li tintuza borża waħda għall-użu għal ġol-vini tal-PO jew PVC għall-bolus u l-infuzjoni, trid tiġi żgurata r-rata tal-infuzjoni korretta meta taqleb mill-bolus għall-infuzjoni.

5. Wahhal apparat ancillari (jigifieri, tubu tal-estensjoni, filtru in-line tal-polyethersulfone (PES) ta' 0.2 jew 0.22 micron jew filtru ekwivalenti b'livell baxx ta' rbit mal-proteini, pompa għall-użu għal ġol-vini) bhala preparazzjoni għall-ġhoti.
6. Aġhti s-soluzzjoni rikostitwita fir-rata adegwata.

Rimi

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

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

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

EU/1/18/1345/001 4 kunjetti

EU/1/18/1345/002 5 kunjetti

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 t'April 2019

Data tal-aħħar tiġdid: 24 t'April 2023

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

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

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

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

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

Deskrizzjoni	Data mistennija
<p>Sabiex tkompli tiġi ssostanzjata l-korrelazzjoni tal-bijomarkatur (attività antiFXa) mal-effikaċja emostatika u jiġi ċċarat ir-riskju ta' trombozi u ta' avvenimenti tromboemboliċi, l-MAH għandu jipprezenta r-riżultati ta' prova klinika globali, ikkontrollata, fejn il-pazjenti ntgħażlu b' mod każwali biex jiġi investigat l-użu ta' andexanet kontra trattament ta' standard tal-kura f'pazjenti b'emorraġija intrakranjali (ICH) li jkunu qed jieħdu apixaban, rivaroxaban, jew edoxaban (studju 18-513).</p> <p>Pendenti mill-eks SOB 001: Ir-riżultati tal-istudju 14-505 (ANNEXA-4) ma jissostanzjawx il-korrelazzjoni tal-bijomarkatur (bidla fil-% ta' anti-Fxa mil-linja bażi) mal-effikaċja emostatika u r-riskji ta' trombozi u ta' avvenimenti tromboemboliċi. Din il-kwistjoni hija direttament marbuta mal-pożoloġija – billi l-pożoloġija hija bbażata biss fuq il-bijomarkatur. Il-kors ta' doża għolja kontra dak ta' doża baxxa, u r-rakkomandazzjoni għall-introduzzjoni mill-ġdid tal-antikoagulazzjoni wara t-treġġigh lura, jeħtieġu validazzjoni.</p> <p>Ir-riżultati tal-istudju 18-513 (ANNEXA-I) fl-aħħar għandhom jiċċaraw il-kwistjonijiet pendenti, u jiġġustifikaw il-pożoloġija flimkien mar-riżultati mill-approċċi tal-Immudellar u tas-Simulazzjoni mlestija.</p>	<p>Sottomissjoni tas-CSR finali sat-31 ta' Lulju 2024</p>

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ondexxya 200 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
andexanet alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 200 mg ta' andexanet alfa.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friza.

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

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

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

EU/1/18/1345/001 4 kunjetti

EU/1/18/1345/002 5 kunjetti

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

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

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

200 mg

6. OHRAJN

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

B. FULJETT TA' TAGHRIF

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

Ondexxya 200 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni andexanet alfa

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

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Ondexxya u għalxiex jintuża

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tirċievi Ondexxya

Tużax Ondexxya:

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

Jekk issofri minn effetti sekondarji meta tkun qed tingħata Ondexxya permezz ta' infużjoni (drip), it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jnaqqas ir-rata tat-trattament tiegħek jew iwaqqfu għall-ftit. It-tabib tiegħek jista' jagħtik mediċina tal-antistamina biex tgħinek għal kwalunkwe effett sekondarju (ara sezzjoni 4).

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

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Ondexxya

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

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

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

Tqala u treddigh

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

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

M'għandekx tredda' lit-tarbija tiegħek meta tkun qed tieħu din il-mediċina. Mhux magħruf jekk andexanet alfa jiġix eliminat mal-ħalib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

3. Kif għandek tuża Ondexxya

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

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

It-tabib jew l-infermier tiegħek se jikkalkulaw id-doża ta' din il-mediċina li int għandek bżonn. Din hija bbażata fuq mediċina speċifika għal kontra t-tagħqid tad-demmi li tieħu, kif ukoll fuq id-doża u l-ħin mill-aħħar doża ta' mediċina għal kontra t-tagħqid tad-demmi li tkun haadt.

Wara li tkun irċivejt Ondexxya, it-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandu jerga' jinbeda t-trattament għal kontra t-tagħqid tad-demmi.

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

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

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Ondexxya

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

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

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

Ahżen fi friġġ (2 °C sa 8 °C).

Tagħmlux fil-friża.

Ladarba jiġi rikostitwit, Ondexxya hu intenzjonat għal użu immedjat.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Ondexxya

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

Kif jidher Ondexxya u l-kontenut tal-pakkett

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

Kull pakkett fih erba' jew ħames kunjetti.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

Manifattur

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f' .

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

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

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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

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

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

Dożaġġ u kif jingħata

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

Tabella 1: Korsijiet tad-dożaġġ

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

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

Treġġiġh lura ta' apixaban

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

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

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

Treġġiġh lura ta' rivaroxaban

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

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

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

Il-pazjenti ttrattati b'terapija tal-inibitur FXa għandhom stati tal-mard sottostanti li jippreddisponuhom għal avvenimenti tromboemboliċi. It-terapija tat-treġġiġh lura ta' inibitur tal-FXa tesponi lill-pazjenti

għar-riskju trombotiku tal-marda sottostanti tagħhom. Biex jitnaqqas dan ir-riskju, għandu jiġi kkunsidrat li titkompla mill-ġdid t-terapija bil-mediċini kontra t-tagħqid tad-demem hekk kif ikun medikament xieraq.

Istruzzjonijiet dwar l-immaniġġjar

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

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

Rikostituzzjoni

Qabel ma tibda r-rikostituzzjoni, se jkollok bżonn dawn li ġejjin:

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

Andexanet alfa m'għandux bżonn jingiebu f'temperatura tal-kamra qabel ir-rikostituzzjoni jew l-ghoti lill-pazjent. Uża teknika axxettika matul il-proċedura tar-rikostituzzjoni.

Irrikostitwixxi kull kunjett skont l-istruzzjonijiet li ġejjin:

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

L-għoti bl-użu ta' pompa tas-siringa

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

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

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

Rimi

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