

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Ondexxya 200 mg por oldatos infúzióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg andexanet-alfát tartalmaz injekciós üvegenként\*.

Feloldást követően 1 ml oldat 10 mg andexanet-alfát tartalmaz.

\*Az andexanet-alfát rekombináns DNS-technológiával állítják elő kínai aranyhörsög ováriumából (CHO) származó sejtekben.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz.

Fehér vagy törtfehér liofilizált por.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Közvetlen Xa-faktor- (FXa) inhibitorral (apixabánnal vagy rivaroxabánnal) kezelt felnőtt betegek részére, amikor az anticoagulatio visszafordítására van szükség életveszélyes vagy kontrollálatlan vérzés miatt.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

Kizárólag kórházi felhasználásra.

#### Adagolás

Az andexanet-alfát intravénás bolusban kell beadni, kb. 30 mg/perc célébességgel 15 perc (alacsony dózis esetén) vagy 30 perc (nagy dózis esetén) alatt, amelyet 4 mg/perc sebességgel (alacsony dózis) vagy 8 mg/perc sebességgel (nagy dózis) 120 percen át beadott folyamatos infúzió követ (lásd 1. táblázat). Az andexanet-alfa adagolása farmakokinetikai/farmakodinámiás (PK/PD) modellezésen és gyakorlati szimulációkon alapul (lásd 5.1 és 5.2 pont).

### 1. táblázat: Adagolási rendek

	<b>Kezdeti intravénás bolus</b>	<b>Folyamatos intravénás infúzió</b>	<b>Az összes, szükséges 200 mg-os injekciós üveg darabszáma</b>
Alacsony dózis	400 mg 30 mg/perc célsébséggel	4 mg/perc 120 percen át (480 mg)	5
Nagy dózis	800 mg 30 mg/perc célsébséggel	8 mg/perc 120 percen át (960 mg)	9

#### Az apixabán hatásának visszafordítása

Az Ondexxya javasolt adagolási rendje az anticoagulatio visszafordításának ideje alatt a beteg által szedett apixabán-adagtól, valamint a beteg utolsó apixabán-adagjától eltelt időtől függ (lásd 2. táblázat). Abban az esetben, ha az antikoaguláns utolsó adagja, vagy az utolsó adag beadása és a vérzési esemény között eltelt idő nem ismert, egyértelmű adagolási javallat nem áll rendelkezésre. A kezelés elindítására vonatkozó klinikai döntést a kiindulási anti-FXa-szint meghatározásával alá kell támasztani (ha a mérési eredmény elfogadható időn belül rendelkezésre áll).

### 2. táblázat: Adagolási összefoglaló az apixabán hatásának visszafordításához

<b>FXa-inhibitor</b>	<b>Utolsó adag</b>	<b>Az utolsó adag időzítése az Ondexxya megkezdése előtt</b>	
		<b>&lt; 8 óra</b>	<b>≥ 8 óra</b>
Apixabán	≤ 5 mg	Alacsony dózis	Alacsony dózis
	> 5 mg	Nagy dózis	

#### A rivaroxabán hatásának visszafordítása

Az Ondexxya javasolt adagolási rendje az anticoagulatio visszafordításának ideje alatt a beteg által szedett rivaroxabán-adagtól, valamint a beteg utolsó rivaroxabán-adagjától eltelt időtől függ (lásd 3. táblázat). Abban az esetben, ha az antikoaguláns utolsó adagja, vagy az utolsó adag beadása és a vérzési esemény között eltelt idő nem ismert, egyértelmű adagolási javallat nem áll rendelkezésre. A kezelés elindítására vonatkozó klinikai döntést a kiindulási anti-FXa-szint meghatározásával alá kell támasztani (ha a mérési eredmény elfogadható időn belül rendelkezésre áll).

### 3. táblázat: Adagolási összefoglaló a rivaroxabán hatásának visszafordításához

<b>FXa-inhibitor</b>	<b>Utolsó adag</b>	<b>Az utolsó adag időzítése az Ondexxya megkezdése előtt</b>	
		<b>&lt; 8 óra</b>	<b>≥ 8 óra</b>
Rivaroxabán	≤ 10 mg	Alacsony dózis	Alacsony dózis
	> 10 mg	Nagy dózis	

#### Antithromboticus kezelés újrakezdése

Az Ondexxya alkalmazását és a major vérzés megszüntetését követően meg kell fontolni az anticoagulatio visszaállítását a beteg alapbetegsége miatti thromboticus események megakadályozása érdekében. Az antithromboticus kezelést akkor lehet újra el kezdeni, amint az orvosilag indokolt a kezelést követően, ha a beteg klinikailag stabil, és a megfelelő haemostasist elérték. Az orvosi

megítélés során össze kell vetni az anticoagulatio nyújtotta előnyöket az ismételt vérzés kockázataival (lásd 4.4 pont).

#### Különleges betegcsoportok

*Idősek (65 éves vagy annál idősebb betegek):* Idős betegeknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

*Vesekárosodás:* A vesekárosodás az andexanet-alfa expozíciós szintjeire tett hatását nem vizsgálták. A clearance-re vonatkozó rendelkezésre álló adatok alapján nem javasolt a dózismódosítás.

*Májkárosodás:* Az andexanet-alfa clearancé-re vonatkozó rendelkezésre álló adatok alapján nem javasolt a dózismódosítás. A biztonságosságot és hatásosságot nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

*Gyermekek és serdülők:* Az andexanet-alfa biztonságosságát és hatásosságát gyermekeknél és serdülőknél nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

#### Az alkalmazás módja

##### Intravénás alkalmazásra

Miután a megfelelő számú Ondexxya-t tartalmazó injekciós üveg tartalma feloldásra került, az elkészített oldatot (10 mg/ml) további hígítás nélkül steril, nagy térfogatú fecskendőbe kell felszívni, ha a beadáshoz gyógyszeradagoló pumpát használnak, vagy megfelelő, üres poliolefin (PO) vagy polivinil-klorid (PVC) anyagból készült infúziós zsákokba kell tölteni (lásd 6.6 pont). Az iv. infúzió alkalmazása előtt 0,2 vagy 0,22 mikronos in-line poliéterszulfon (PES) szűrőt vagy azzal egyenértékű, alacsony fehérjekötő-képességű szűrőt kell használni.

Az Ondexxya-t iv. bolusban kell beadni kb. 30 mg/perc célsebességgel 15 percen át (alacsony dózis) vagy 30 percen át (nagy dózis), amelyet percenkénti 4 mg (alacsony dózis) vagy 8 mg (nagy dózis) 120 percen át beadott folyamatos infúzió követ (lásd 1. táblázat).

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Hörcsögből származó fehérjékkel szembeni ismert allergia.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Alkalmazásra vonatkozó korlátozások

Az anti-FXa-aktivitás visszafordítását vették a klinikai hatásosság alapjául olyan egészséges önkénteseknél és vérző betegeknél, akik apixabánt vagy rivaroxabánt kaptak. Az andexanet-alfa nem alkalmas sürgős műtét előtti kezelésre. Edoxaban vagy enoxaparin hatásának visszafordítására való alkalmazása nem javasolt az adatok hiánya miatt. Az andexanet-alfa nem fordítja vissza a nem FXa-inhibitorok hatásait (lásd 5.1 pont).

A kezelés monitorozásának elsősorban a megfelelő választ jelző klinikai paramétereken (azaz haemostasis elérése), a hatásosság hiányán (azaz ismétlődő vérzés) és a mellékhatásokon (azaz thromboemboliás események) kell alapulnia. Az andexanet-alfával végzett kezelés monitorozását nem szabad az anti-FXa-aktivitásra alapozni. Az anti-FXa-aktivitás kereskedelmi forgalomban elérhető vizsgálatait nem alkalmasak az anti-FXa-aktivitás andexanet-alfa beadását követő mérésére, mivel e vizsgálatok az anti-FXa-aktivitás tévesen magas szintjét jelzik, ezért az andexanet-alfa helyreállító aktivitásának jelentős alulbecslését okozzák.

Az adagolási ajánlás egészséges önkéntesektől származó adatmodellezésen alapul. A validálás ez idáig sikertelen volt. A vérző betegekről korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az adatok a thrombosis magasabb kockázatára utalnak azoknál a betegeknél, akik magasabb dózisban kapták az andexanetet, korábban alacsony dózisban kaptak anti-FXa-inhibítort, és a rivaroxabán-kezelésben részesülő betegeknél.

A 14-505-ös vizsgálatba intracranialis haemorrhagiában (ICH-ban) szenvedő betegeket (GCS > 7 [GCS: Glasgow Kóma Skála] és haematoma-térfogat < 60 ml) vontak be. A sokkal súlyosabb ICH-ban szenvedő betegek andexanet-alfával való kezelését nem vizsgálták.

#### Thromboticus események

Thromboticus eseményeket jelentettek az andexanet-alfával való kezelést követően (lásd 4.8 és 5.1 pont). Az FXa-inhibitorral kezelt betegeknél olyan alapbetegségük van, amely hajlamossítja őket a thromboticus eseményekre. Az FXa-inhibitoros kezelés hatásának visszafordítása az ilyen betegeket az alapbetegségük miatt thromboticus kockázatnak teszi ki. Továbbá igazolták az andexanet-alfa szövetifaktorútvonali-inhibitor (*tissue factor pathway inhibitor, TFPI*) gátlása által mediált független prokoaguláns hatását, amely thrombosis kialakulásának kockázatát jelentheti. A vérző betegeknél ennek a hatásnak az időtartama nem ismert. A laboratóriumi paraméterek, mint az FXa-aktivitás, az endogén trombinpotenciál (ETP), vagy a thrombosis markerei nem biztos, hogy megbízható irányadók lennének. A kockázat lecsökkentése érdekében meg kell fontolni az anticoagulációs terápia újratekintését a kezelés befejezését követően, amint az orvosilag megengedhető.

Egészséges önkénteseknél az F1+2, TAT és D-dimer coagulációs markerek esetében dózisfüggő növekedést, a TFPI esetében pedig dózisfüggő csökkenést figyeltek meg az andexanet-alfa alkalmazását követően, de thromboemboliás eseményeket nem jelentettek. Ezeket a markereket nem mérték azoknál a betegeknél, akiket az 14-505-ös vizsgálatba vontak be, de thromboemboliás eseményeket megfigyeltek (lásd 4.8 és 5.1 pont). Ezért a thrombosis okozta jelek és tünetek monitorozása erősen ajánlott.

#### Az andexanet-alfa alkalmazása egyéb szupportív kezelésekkel

Az andexanet-alfát az orvosilag megfelelőnek számító standard haemostaticus szupportív kezelésekkel együtt lehet alkalmazni.

Az andexanet-alfa biztonságosságát nem értékelték olyan betegeknél, akik protrombinkomplex-koncentrátumokat, rekombináns VIIa-faktort vagy teljes vért kaptak a vérzési esemény előtt hét nappal, mivel ezeket a betegeket kizárták a klinikai vizsgálatokból. A prokoaguláns-faktor-kezeléseket (pl. 3 vagy 4 faktoros protrombinkomplex-koncentrátum (PCC)/aktivált PCC, rekombináns VIIa-faktor, friss, fagyasztott plazma) és a teljes vér adását kerülni kell, hacsak feltétlenül nem szükségesek, mivel ezen kezelésekkel való kombinációról nem állnak rendelkezésre elegendő adatok.

#### Kölcsönhatás heparinnal

Az andexanet alkalmazását heparinizálás, pl. sebészeti beavatkozás előtt el kell kerülni, mert az andexanet heparin-rezisztenciát okozhat. Nem vizsgálták az andexanet alkalmazását heparin vagy alacsony molekulatömegű heparin antidotumaként – az alkalmazás nem javasolt (lásd 4.5 pont).

#### Infúzióval kapcsolatos reakciók

Enyhe vagy közepesen súlyos infúzió okozta reakciók esetén elegendő lehet a gondos megfigyelés. Közepesen súlyos tünetek esetén meg lehet fontolni az infúzió rövid megszakítását vagy lassítását, majd annak újratekintését, ha a tünetek enyhülnek. Difenhidramin alkalmazható.

#### Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

## 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az andexanet-alfával interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

*In vitro* adatok azt mutatják, hogy az andexanet-alfa kölcsönhatásba léphet a heparin-antitrombin III (ATIII) komplexszel, és semlegesítheti a heparin antikoaguláns hatását. Az andexanet-alfa törzskönyvi engedélyen kívüli, sebészeti beavatkozás előtti, a heparin antikoaguláns hatásának ellensúlyozására való alkalmazása esetén heparin-rezisztenciát jelentettek (lásd 4.4 pont). Nem vizsgálták az andexanet alkalmazását heparin vagy alacsony molekulatömegű heparin antidotumaként – az alkalmazás nem javasolt.

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

### Terhesség

Az andexanet terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek a reprodukív toxicitás megítélésének tekintetében (lásd 5.3 pont). Az andexanet-alfa alkalmazása nem javallt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy az andexanet-alfa kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Az andexanet alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

### Termékenység

Az andexanet humán fertilitásra gyakorolt hatására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

## 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az andexanet-alfa nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

Az andexanet-alfa biztonságosságát klinikai vizsgálatokban értékelték ki, többek között egy 417 egészséges alannyal végzett klinikai vizsgálatban, akik egy FXa-inhibitort kaptak, valamint egy 419 beteggel végzett IIIb/IV. fázisú (14-505) vizsgálatban, amelyben a betegeknek akut major vérzésük volt, és egy FXa-inhibitort kaptak (apixabánt és rivaroxabánt).

Klinikai vizsgálatokban, amelyekben az egészséges alanyok egy FXa-inhibitort, majd andexanet-alfát kaptak, a mellékhatások előfordulási gyakorisága az andexanet-alfával kezelt csoportjában (16,8%) és a placebo csoportban (12,2%) hasonló volt. A leggyakrabban megfigyelt mellékhatások enyhe vagy közepesen súlyos, infúzióval kapcsolatos reakciók voltak, mint pl. kipirulás, forróságérzet, köhögés, dysgeusia és dyspnoe az infúziót követő pár percen vagy pár órán belül. A vizsgált egészséges alanyok körében a nők több mellékhatást tapasztaltak (elsősorban infúzióval kapcsolatos reakciókat), mint a férfiak.

Az egészséges alanyokkal végzett vizsgálatokban gyakran figyeltek meg  $> 2 \times \text{ULN}$  (a normálérték felső határának kétszeresénél nagyobb) emelkedést a D-dimerben és F1+2 protrombinfragmentekben. Ezek az emelkedések néhány óráig vagy pár napig maradtak fent az alkalmazást követően, de thromboticus eseményt nem jelentettek.

Major vérzésekben szenvedő betegeknél a thrombosis-markereket nem vizsgálták, mivel a vérzés befolyásolhatja a thrombosis-markerral kapcsolatos eredményeket. A thrombosisokat és thromboemboliás eseményeket rendszerint dokumentálták.

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 14-505-ös vizsgálatban részt vevő, major vérzésekben szenvedő betegeknél tapasztalt mellékhatások felsorolását a 4. táblázat ismerteti, beleértve azt a 419, apixabánt vagy rivaroxabánt szedő beteget is, akiket andexanet-alfával kezeltek. Az alábbi táblázatban a mellékhatások szervrendszerek és az alábbi gyakorisági kategóriák szerint vannak felsorolva: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ) vagy nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

#### **4. táblázat: Mellékhatások listája major vérzésekben szenvedő betegeknél**

<b>Szervrendszeri kategória</b>	<b>Nagyon gyakori <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Gyakori <math>\geq 1/100 - &lt; 1/10</math></b>	<b>Nem gyakori <math>\geq 1/1000 - &lt; 1/100</math></b>
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>		Cerebrovascularis esemény  Ischaemiás stroke	Cerebralis infarctus  Tranziens ischaemiás attack
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>		Akut myocardialis infarctus  Myocardialis infarctus	Szívmegállás
<b>Érbetegségek és tünetek</b>		Mélyvénás thrombosis	Arteria iliaca oclusiója
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>		Pulmonalis embolia	
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>		Láz	
<b>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</b>			Infúzióval kapcsolatos reakció <sup>a</sup>

<sup>a</sup>a jelentett jelek/tünetek (izommerevség, hidegrázás, magas vérnyomás, csökkent oxigénszaturáció, izgatottság és zavartság) átmenetiek és enyhe vagy közepes súlyosságúak voltak.

#### Kiválasztott mellékhatások leírása

A 419 beteggel végzett IIIb/IV. fázisú 14-505-ös vizsgálatban apixabánnal és rivaroxabánnal kezelt és akut major vérzési epizódot tapasztalt betegektől származó adatok szerint két beteg (0,5%) tapasztalt infúzióval kapcsolatos reakciót, amelyek közül egyiket sem értékelték súlyosnak (1 mérsékelten súlyos, 1 enyhe).

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben** található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## 4.9 Túladagolás

Az andexanet-alfa túladagolásával kapcsolatosan klinikai tapasztalatok nem állnak rendelkezésre. A klinikai vizsgálatok alatt dózislimitáló toxicitásokat nem figyeltek meg.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Minden egyéb terápiás készítmény, antidotumok. ATC kód: V03AB38

#### Hatásmechanizmus

Az andexanet-alfa a humán FXa fehérje rekombináns formája, amelyet úgy módosítottak, hogy hiányozzon belőle az FXa enzimatis aktivitása. Az aktív helyen lévő szerint alaninnal helyettesítették, így a molekula nem tud hasadni, és nem tudja aktiválni a prothrombint, valamint a gamma-karboxiglutamát sav (Gla) domént eltávolították annak érdekében, hogy kiküszöböljék a fehérje azon képességét, hogy beépüljön a prothrombináz komplexszbe, így minden antikoaguláns hatást megszüntessenek.

Az andexanet-alfa az FXa-inhibitorok speciális antidotuma. Az elsődleges hatásmechanizmus az FXa-inhibitor megkötése és szekvesztrációja. Megfigyelték továbbá, hogy az andexanet-alfa kötődik a szövetifaktorútvonál-inhibitorhoz (*tissue factor pathway inhibitor, TFPI*), és gátolja azt. A TFPI aktivitásának gátlása fokozhatja a szöveti faktor által beindított thrombinképződést, prokoaguláns hatást előidézve.

#### Farmakodinámiás hatások

Az andexanet-alfa hatásait a farmakodinámiás markerek révén lehet mérni, beleértve az elérhető FXa-inhibitor szabad frakcióját, valamint a thrombinképződés visszaállítását is. Ezen kívül igazolták, hogy az andexanet-alfa gátolja a TFPI-aktivitást.

Az anti-FXa-aktivitás kereskedelmi forgalomban elérhető vizsgálatai nem alkalmasak az anti-FXa-aktivitás andexanet-alfa beadását követő mérésére. Mivel az andexanet-alfa reverzibilisen kötődik az FXa-inhibitorhoz, a minta e vizsgálatokban jelenleg alkalmazott, nagyfokú hígítása az inhibitor andexanet-alfáról történő disszociációjához vezet, amelynek következményeként az anti-FXa-aktivitás tévesen magas szintje mutatható ki, így az andexanet-alfa helyreállító aktivitásának jelentős alulbecslését okozza.

Egészséges alanyokkal végzett, előre tervezett, randomizált, placebokontrollos, dóziskereső vizsgálatokban az andexanet-alfának az anti-FXa-aktivitás visszafordításához és az FXa-inhibitorokhoz (apixabán vagy rivaroxabán) szükséges thrombinképződés visszaállításához szükséges dózist és adagolási rendjét kereskedelmi forgalomban nem kapható, módosított vizsgálatokkal állapították meg.

Az anti-FXa-aktivitás maximális visszafordítása a bolus beadásának befejezését követő két percen belül megtörtént. Az andexanet-alfa bolusként történő alkalmazását folyamatos infúzió követte, amely így az anti-FXa-aktivitás tartós csökkenését eredményezte. Az anti-FXa aktivitás a dózistól függően a bolus vagy infúzió befejezése után kb. 2 órával visszaállt a placebo melletti szintre és a fölé.

Amikor a bolusként beadott andexanet-alfát folyamatos infúzió beadása követte, a nem kötött FXa-inhibitorok maximális csökkenése gyors volt (a bolus befejezésétől számított 2 percen belül), és az infúzió beadásának folyamata alatt tartós volt, majd idővel fokozatosan növekedett, és kb. 2 órával az infúzió befejezését követően érte el a maximumot.

Az alkalmazást követően a thrombinképződés visszaállítása dózis- és adagolásirend-függő volt, és nem korrelált az anti-FXa-aktivitással kb. 4 órán túl (lásd lent: „a thrombinképződés visszaállítása”).



Kimutatták, hogy az andexanet-alfa egészséges alanyoknál bólusban történő alkalmazását követően a plazma-TFPI-aktivitás 2 perctől 14,5 óráig tartó időszakra teljes mértékben gátlódik, és 3 napon belül tér vissza a kiindulási szintre. A szöveti faktor (TF) által beindított thrombinképződés azonnal a kiindulási (antikoaguláció előtti) szint fölé emelkedett, és placebo alkalmazásával ellentétben több mint 20 órán át emelkedett maradt. A TFPI-gátlás prokoaguláns hatásának valódi voltát alátámasztja a D-dimer-, a TAT- és az F1+2-szint egymást követő és tartósan emelkedő görbéje.

#### Populációs farmakokinetikai/farmakodinámiás (PK/PD) modellezés és szimuláció

A PK/PD modellezés és szimulációk az andexanet-alfa és az FXa-inhibitor farmakokinetikájának kölcsönhatásán, valamint a biomarkerek közötti összefüggéseken (pontosabban az anti-FXa-aktivitáson, TFPI-aktivitáson és ETP-n) alapulnak. Az apixabán és rivaroxabán eltérő antikoaguláns hatásának jelentősége, a TFPI-ellenes hatástól függő hatás-visszafordítás időtartama, továbbá a folyamatos infúzió szükségessége egyelőre nem tisztázott. A magas interindividuais variabilitás miatt a szimulációk pontossága vérző betegek esetében alacsonyabb, mint az egészséges önkéntesek esetében.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az andexanet-alfa hatásosságát és biztonságosságát a következők szerint értékelték ki: 1) olyan egészséges önkéntesekkel végzett randomizált, placebokontrollos, II. fázisú dóziskereső vizsgálatok, akik FXa-inhibitorokat kaptak a visszafordításhoz szükséges dózisok megállapításához; 2) két III. fázisú vizsgálat: az egyik apixabánnal, a másik rivaroxabánnal végzett vizsgálat a magas és alacsony dózisú adagolási rendek hatásosságának megerősítéséhez; és 3) egy globális, többcentrumos, előre tervezetten definiált, nyílt elrendezésű, IIIb/IV. fázisú 14-505-ös vizsgálat, amelyet olyan betegekkel végeztek, akiknek akut major vérzési epizódjuk volt, ezért az FXa-anticoagulatio sürgős visszafordítására volt szükség.

#### *Az anticoagulatio visszafordítása egészséges, 50-75 éves alanyoknál (14-503-as és 14-504-es vizsgálat)*

Egy előre tervezett, randomizált, placebokontrollos vizsgálatban naponta  $2 \times 5$  mg-os apixabán-kezelésben részesülő egészséges alanyok, akiknek átlagkora 56,5 év volt, 400 mg andexanet-alfát ( $n = 24$ ) kaptak iv. bólusban, amelyet azonnal követett egy 120 percen át beadott 4 mg/perc iv. infúzió (480 mg) vagy placebo ( $n = 8$ ).

Egy hasonló vizsgálatban a napi 20 mg rivaroxabán-kezelésben részesülő, 57 éves átlagéletkorú alanyok 800 mg iv. bólusban beadott andexanet-alfát ( $n = 26$ ) kaptak, amelyet azonnal követett egy 120 percen át beadott 8 mg/percenkénti iv. infúzió (960 mg) vagy placebo ( $n = 13$ ).

#### *Az anti-FXa-aktivitás csökkentése*

Mind a 14-503-as (apixabán) vizsgálat, mind a 14-504-es (rivaroxabán) vizsgálat elsődleges végpontja az anti-FXa-aktivitásban bekövetkező százalékos változás volt a kezdeti állapottól az infúzió utáni nadírig.

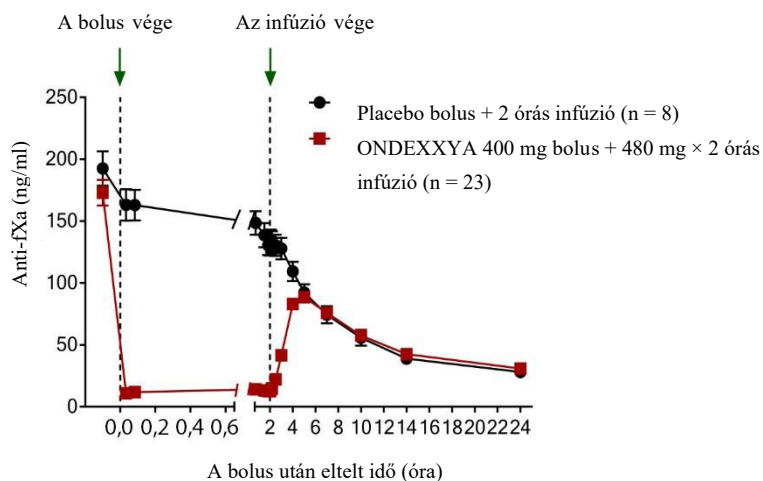
A 14-503-as vizsgálatban az apixabánnal kezelt alanyok között az anti-FXa-aktivitásban bekövetkező százalékos változás [ $\pm$  szórás (standard deviation – SD)] -92,34% ( $\pm 2,809\%$ ) volt az andexanet-alfa-csoportban, és -32,70% ( $\pm 5,578\%$ ) volt a placebocsoportban ( $p < 0,0001$ ), az utóbbi az antikoaguláns szer intrinsic clearance-ét tükrözi.

A 14-504-es vizsgálatban a rivaroxabánnal kezelt alanyok között az anti-FXa-aktivitásban bekövetkező százalékos változás ( $\pm$  SD) -96,72% ( $\pm 1,838\%$ ) volt az andexanet-alfa-csoportban, és -44,75% ( $\pm 11,749\%$ ) volt a placebocsoportban ( $p < 0,0001$ ), az utóbbi az antikoaguláns szer intrinsic clearance-ét tükrözi.

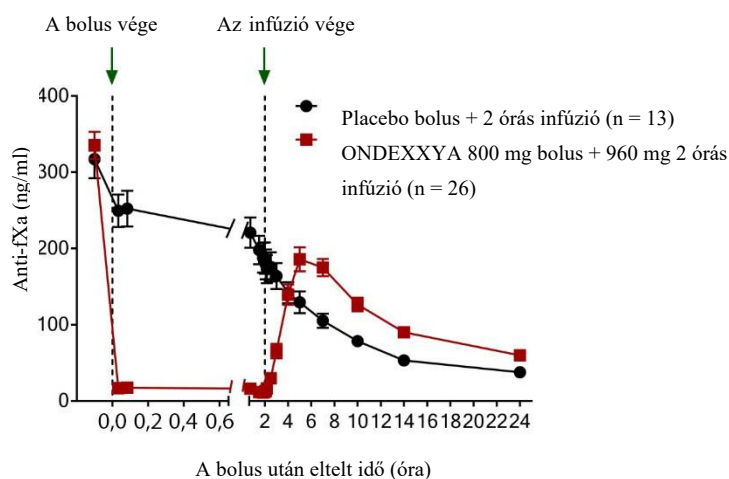
Az anti-FXa-aktivitás időbeli lefolyását az andexanet-alfa-alkalmazás előtt és után az 1. ábra ismerteti. Az anti-FXa-aktivitásában bekövetkező csökkenés korrelál a thrombinképződés visszaállításával. Az anti-FXa-aktivitás küszöbértékeit a thrombinképződés normalizálódásához (az ETP átlagával és

szórással (SD) megadva) a 14-503-as és 14-504-es vizsgálatból gyűjtött adatok alapján 44,2 ng/ml-re becsülték (a normál ETP egyszeres szórásértékén belül), ahogy azt az ábra is mutatja.

**1. ábra: Az anti-FXa-aktivásban bekövetkező változás (ng/ml) egészséges alanyoknál, akiket apixabánnal (A) vagy rivaroxabánnal (B) antikoaguláltak**



**(A)**



**(B)**

#### A thrombinképződés visszaállítása

Mind a 14-503-as vizsgálatban, mind a 14-504-es vizsgálatban, az andexanet-alfával való kezelés a thrombinképződés statisztikailag szignifikáns növekedését eredményezte az apixabánnal vagy rivaroxabánnal antikoagulált egészséges alanyoknál, a placebo-t kapott alanyokhoz képest ( $p < 0,0001$ ). A thrombinképződés normál tartományokba történő 2 percnél belüli és 20 órán át fenntartott visszaállítását (a kiindulási szintektől egy szórásértékben meghatározva) csak bolussal és bolussal + infúzióval érték el azoknál az alacsony dózisu andexanet-alfát kapó alanyoknál, akik apixabánkezelést kaptak. A rivaroxabánkezelésben részesülő alanyoknál a nagy dózisu andexanet-alfa (bolus + infúzió) kétszeres szórásérték feletti thrombinképződés-növekedést eredményezett. Nem történt klinikai értékelés azoknál az apixabánnal kezelt alanyoknál, akik nagy dózisban kaptak andexanet-alfát, és ezekben a vizsgálatokban nem történt kiértékelés azoknál a rivaroxabánnal kezelt alanyoknál, akik alacsony dózisban kaptak andexanet-alfát.

#### A szabad FXa-inhibitor koncentrációban a nadírnál bekövetkezett, kiindulástól számított változás

Az apixabán átlagos nem kötött koncentrációja  $< 3,5$  ng/ml; a rivaroxabánnál pedig 4 ng/ml volt, a bolusban adott andexanet-alfa-kezelés után ezek a koncentrációk a folyamatos infúzió alatt

fennmaradtak. A nem kötött FXa-inhibitor ezen szintjei kis mértékű vagy semmilyen antikoaguláns hatást nem nyújtottak.

#### Az FXa-inhibitoros anticoagulatio visszafordítása akut major vérzésben szenvedő betegeknél (14-505-ös vizsgálat)

A 14-505 (ANNEXA-4), IIIb/IV. fázisú multinacionális, előre tervezett, egykaros, nyílt elrendezésű vizsgálatban az Ondexxa-t 477 olyan FXa-inhibitorokat kapó betegnél alkalmazták, akik akut major vérzésben szenvedtek. A 477 beteg közül 419-en apixabánt vagy rivaroxabánt kaptak. A két, együttesen alkalmazott elsődleges végpont a következő volt: a) az anti-FXa-aktivitásban bekövetkező százalékos változás a kiindulástól a nadírig, a bolus befejezése és az infúzió befejezése közötti 5 percen belül, és; b) jó vagy kitűnő (gyengével vagy semmilyenel összehasonlítva) haemostaticus hatásossági ráta az infúziót követő 12 órán belül, amelyet egy független végpontértékelő bizottság értékelt.

A betegek kb. fele férfi volt, és az átlagéletkor 77,9 év volt. A legtöbb beteg korábban vagy apixabánt (245/477; 51,4%) vagy rivaroxabánt (174/477; 36,5%) vagy edoxabánt (36/477; 7,5%) vagy enoxaparin (22/477; 4,6%) kapott és vagy intracranialis haemorrhagiát (ICH) (329/477; 69%) vagy gastrointestinalis (GI) vérzést (109/477; 22,9%) tapasztalt.

381/477 beteg (79,9%) az alacsony dózisú andexanetet kapta, 96/477 beteg (20,1%) pedig nagy dózisú kezelésben részesült a 4.2 pontban leírtaknak megfelelően.

A 477 bevont beteg közül 347 (73%) beteg volt értékelhető a hatásosság szempontjából, mivel ezeket a betegeknél igazolt major vérzést kezeltek andexanettel és a kiindulási anti-FXa-aktivitásuk 75 ng/ml feletti volt. Ezen betegek közül azok, akik apixabánt kaptak, a medián anti-FXa-aktivitás a kiinduláskor 147 ng/ml volt, és 214 ng/ml volt azoknál, akik rivaroxabánt kaptak. A medián csökkenés az anti-FXa-aktivitásban, a kiindulástól a nadírig -93,3% (95%-os CI: -94,2%; -92,5%) volt az apixabán esetében, és -94,1% (95%-os CI: -95,1%; -93,0%) volt a rivaroxabán esetében.

A haemostaticus hatásosság a 169 apixabánt szedő beteg 79%-ánál és a 127 rivaroxabánt szedő beteg 80%-ánál jó vagy kitűnő volt.

#### TFPI-ellenes hatás

A major vérzésben szenvedő betegeknél azonnali és tartós (az infúzió után körülbelül 3 napig tartó) prokoaguláns TFPI-ellenes hatást dokumentáltak, ami összhangban van az egészséges önkéntesek bevonásával végzett vizsgálatok (14-503, 14-504, 16-508, 19-514) vonatkozó eredményeivel.

A 14-505-ös vizsgálat analízise igazolta, hogy az anti-FXa-aktivitásban (kiegészítő) bekövetkezett változás nem volt prediktív a haemostaticus hatásosság elérését illetően.

#### Elhalálozások

A biztonságossági populációban lévő betegek (N = 419) közül 75 beteg (18%) meghalt. A 75 elhunyt vizsgálati alany közül 55 betegnél a vérzés típusa intracranialis vérzés volt (73%), 14 alanyánál gastrointestinalis vérzést (19%), illetve 6 alanyánál egyéb típusú vérzést (8%) tapasztaltak. A mortalitási ráták a következők voltak: 19% (55/289) az ICH-t tapasztalt betegeknél, 14,7% (14/95) volt GI-vérzést tapasztalt betegeknél és 17,1% (6/35) volt egyéb típusú vérzést tapasztalt betegeknél. A mortalitási ráta 23,0% (64/278) volt a > 75 éves betegeknél, és 7,8% (11/141) volt a ≤ 75 éves betegeknél. Régiók szerint a halálesetek aránya 24,9% (53/213) volt az Európai Unióban toborzott betegeknél, és 11,3% (22/194) volt az Észak-Amerikában toborzott betegeknél. Az Európában észlelt magasabb mortalitás csak idősebb betegeknél vagy szívelégtelenségben szenvedő betegeknél volt jelen. Az Észak-Amerikában toborzott betegekkel összehasonlítva az Európai Unióban toborzott betegek szignifikánsan idősebbek voltak (81,0 év vs. 79,0 év), és gyakrabban volt ICH-juk indexeseményként (75,1% vs. 60,3%), illetve ICH-juk többször volt intraparenchymalis (69,3% vs. 42,7%). A cardiovascularis halálesetek (n = 36) a következők voltak: haemorrhagiás stroke (n = 6), ischaemiás stroke (n = 10), hirtelen szívhalál (a szemtanú nélküli eseteket is beleértve) (n = 6), cardiomechanikus elégtelenség/pumpafunkció-elégtelenség (n = 4), myocardialis infarctus (n = 2),

hemorrhagiás stroke-on kívüli vérzés (n = 2), továbbá egyéb cardiovascularis okok (n = 6). A nem cardiovascularis eredetű halálesetek (n = 39) a következők voltak: infectio/sepsis (n = 11), légzési elégtelenség (n = 6), baleset/trauma (n = 2), rák (n = 2), és egyéb/nem vascularis ok (n = 18). A halálozásig eltelt átlagos időtartam a kezelés utáni 15 nap volt. Minden haláleset a 44. nap előtt következett be.

#### Thromboemboliás események

A 14-505-ös vizsgálatban 45/419 (11%) beteg tapasztalt egy vagy több thromboemboliás eseményt a következők közül: cerebrovascularis eseményt (CVA-t) (19/45; 42%), mélyvénás thrombosit (11/45; 24%), myocardialis infarctust (MI), beleértve az akut myocardialis infarctust és a myocardialis ischaemiát (9/45; 20%), pulmonalis emboliát (PE) (5/45; 11%) és tranziens ischaemiás attackot (TIA) (1/45; 2%). Az első thromboemboliás eseményig eltelt idő mediánja 10 nap volt. A thromboemboliás eseményeket tapasztalt betegek összesen 38%-a (17/45) tapasztalta a thromboemboliás eseményt az első 3 nap alatt. A 419 andexanet-alfával kezelt beteg közül 266 beteg kapott legalább egy antikoaguláns dózist profilaktikus céllal 30 nappal a kezelést követően. E közül a 266 alany közül 14 alanynál (5%) fordult elő thromboticus esemény az antikoaguláció újraindítása után, míg a 153 alany közül, akik nem kaptak profilaktikus céllal antikoaguláns kezelést, 31-nél (20,3%) fordult elő thromboticus esemény (lásd 4.4 pont).

#### Prothromboticus laboratóriumi markerek

Az andexanet-alfa alkalmazása után az F1+2, TAT és D-dimer coagulációs markerek dóziszfüggő emelkedését figyelték meg az FXa-inhibitorokkal és andexanet-alfával kezelt 223 egészséges önkéntesnél, ezeknél az egészséges önkénteseknél nem fordult elő thromboemboliás esemény. Az F1+2, TAT és D-dimer szintjeit nem mérték a 14-505-ös vizsgálatba bevont betegeknél, és jelentőségük a vérző betegeknél nem ismert.

#### Immunogenitás

345, andexanet-alfával kezelt egészséges alanynál vizsgálták az andexanet-alfával keresztreakáló antitesteket és az X-faktor-ellenes, valamint az FXa-ellenes antitesteket. A kezeléssel kapcsolatos nem neutralizáló andexanet-alfa-ellenes antitesteket fedeztek fel a betegek kb. 10%-ánál (35/345). Ezek az antitestek általában alacsony titerűek voltak, és klinikai következményekkel nem jártak. Neutralizáló antitesteket vagy X-faktor- vagy FXa-ellenes antitesteket nem figyeltek meg. Az andexanet-alfa elleni pozitív, nem neutralizáló antitestek előfordulása a kezelést követően hasonló volt a 14-505-ös vizsgálat betegeinél (8%; 22/276 beteg), mint amit az egészséges alanyoknál figyeltek meg.

#### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az andexanet-alfa vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően az FXa-inhibitorral összefüggő haemorrhagiák kezelésére és megelőzésére (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

#### Feltételes jóváhagyás

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Egészséges alanyoknál az andexanet-alfával, a közvetlen FXa-inhibitorok jelenlétében végzett vizsgálatok dózisarányos farmakokinetikát igazoltak a kívánt terápiás dózistartományban, melyet mind a  $C_{max}$ -értékre, mind a görbe alatti terület (AUC) értékére kiszámoltak. Az andexanet-alfa farmakokinetikáját vérző betegeken, a vizsgálat kivitelezhetőségére való tekintettel, nem vizsgálták.

## 5. táblázat: A 400 mg-os és 800 mg-os andexanet bolus injekció farmakokinetikai paramétere

PK-paraméter	400 mg bolus	800 mg bolus
AUC <sub>0-∞</sub> (óra·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]
Clearance (l/óra)	6,52 [4,21; 9,13]	6,29 [3,83; 13,9]
T <sub>1/2</sub> (óra)	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]

Forrás: 19-514. vizsgálat

A bemutatott adatok mértani átlagok [min, max]

### Farmakokinetika különleges betegcsoportokban

#### Idősek

Egy vizsgálatban az andexanet-alfa farmakokinetikáját olyan idős (65-69 éves) és fiatal (26-42 éves) egészséges alanyoknál hasonlították össze, akik apixabánt kaptak. Az andexanet-alfa farmakokinetikája idős alanyoknál statisztikailag nem különbözött a fiatalabb alanyokéhoz képest.

#### Vesekárosodás

Nem folytattak az andexanet-alfa farmakokinetikáját felderítő vizsgálatokat vesekárosodásban szenvedő betegeknél. A rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok alapján az andexanet-alfának kismértékű vagy semmilyen clearance-e nincs, ezért a vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a dózismódosítás.

#### Májkárosodás

Nem folytattak az andexanet-alfa farmakokinetikáját felderítő vizsgálatokat májkárosodásban szenvedő betegeknél. A fehérjeterápiás készítmények biliaris és/vagy széklettel történő kiürítése nem ismert fehérjeürítési útvonal. Ezért a májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges megfontolni a dózismódosítást.

#### Nem

A populációs farmakokinetikai analízis alapján a nemnek klinikailag nincs jelentős hatása az andexanet-alfa farmakokinetikájára.

#### Gyermekek és serdülők

Az andexanet-alfa farmakokinetikáját nem vizsgálták gyermekgyógyászati betegeknél.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A patkányokkal és majmokkal végzett, legfeljebb két hétig tartó hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Az andexanet-alfa mutagén és karcinogén potenciálját értékelő vizsgálatokat nem végeztek. A hatásmechanizmusa és a fehérjék tulajdonságai alapján nem várható karcinogén vagy genotoxikus hatás.

Reprodukcióra és fejlődésre kifejtett hatásra vonatkozó állatkísérleteket nem végeztek az andexanet-alfával.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Trisz bázis  
Trisz-hidroklorid  
L-arginin-hidroklorid  
Szacharóz  
Mannit  
Poliszorbát 80

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

#### Injekciós üveg (bontatlan)

4 év, 2 °C – 8 °C-on tárolva.

#### A feloldott gyógyszer

A kémiai és fizikai stabilitás az alkalmazás során, 2 °C – 8 °C-on, az elsődleges csomagolásban (azaz az injekciós üvegben tárolva) 16 órán keresztül igazolt. Szükség esetén az infúziós zsákba töltött elkészített oldat szobahőmérsékleten további 8 óra hosszáig tárolható. Mikrobiológiai szempontok alapján a készítményt a feloldás után azonnal fel kell használni. Amennyiben a készítményt nem használják fel azonnal, a felhasználásig eltelő tárolási időért és a felhasználást megelőző tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Por, 20 ml-es, butilgumi dugóval lezárt, I-es típusú injekciós üvegben.

Csomagonként 4 db vagy 5 db injekciós üveget tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

#### Feloldás

A következők szükségesek az elkészítés megkezdése előtt:

- Kiszámított darabszámú injekciós üveg (lásd 4.2 pont).
- Ugyanannyi darabszámú 20 ml-es (vagy annál nagyobb), oldószert tartalmazó fecskendő, 20 G-s vagy annál nagyobb tűvel.
- Alkoholos törlőkendők.

- Nagy (50 ml-es vagy annál nagyobb) steril fecskendő. Ha a beadás gyógyszeradagoló pumpával történik, több fecskendőt kell használni az elkészített gyógyszer végleges mennyiségének eléréséhez.
- Poliolefin (PO) vagy polivinil-klorid (PVC) infúziós zsákok (150 ml-es vagy nagyobb) az elkészített gyógyszer végleges mennyiségéhez (ha a beadás infúziós zsákokkal történik).
- Injekcióhoz való víz.
- 0,2 vagy 0,22 mikronos in-line poliéterszulfon (PES) szűrő vagy azzal egyenértékű, alacsony fehérjekötő-képességű szűrő.

Az andexanet-alfának nem szükséges szobahőmérsékletűre melegednie a feloldás vagy a betegnek történő beadás előtt. A feloldás során aseptikus technikát kell alkalmazni.

Az injekciós üveg tartalmát a következő útmutatások szerint kell elkészíteni:

1. Távolítsa el a lepattintható kupakot az injekciós üvegről.
2. Törölje meg az injekciós üveg gumidugóját egy alkoholos törlőkendővel.
3. Használjon 20 ml-es (vagy annál nagyobb) fecskendőt és 20 G-s (vagy annál nagyobb) tűt, szívjon ki 20 ml injekcióhoz való vizet.
4. Szűrje bele az injekciós tűt az injekciós üvegbe a gumidugó közepén keresztül.
5. Nyomja le a dugattyút, és lassan fecskendezzen 20 ml injekcióhoz való vizet az üvegbe úgy, hogy a vízsugarat az injekciós üveg falának belseje felé irányítja, így lecsökken a habképződés.
6. Óvatosan meg kell forgatni az injekciós üveget, hogy a por teljesen feloldódjon. **NE RÁZZA FEL** az injekciós üvegeket, mert az habzáshoz vezethet! Az injekciós üvegek tartalmának feloldási ideje kb. 3-5 perc.
7. Az alkalmazás előtt nézze meg az elkészített oldatot, hogy nem tartalmaz-e látható részecskéket és/vagy nem színeződött-e el. Ne használja fel opaleszkáló részecskék jelenléte vagy elszíneződés esetén.
8. A szükséges dózis leghatékonyabb elkészítése és a hibák minimalizálása érdekében fecskendezzen be injekciós üvegenként 20 ml injekcióhoz való vizet, mielőtt a következő lépést megkezdi.
9. Az elkészítést követő 8 órán belül használja fel az oldatot, ha szobahőmérsékleten tárolja.

#### Beadása gyógyszeradagoló pumpával

1. Amint az összes szükséges injekciós üveget elkészítette, az elkészített oldatot valamennyi injekciós üvegből ki kell szívni, a nagyobb mennyiségű (50 ml vagy nagyobb) fecskendővel és a 20 G-s (vagy nagyobb) tűvel.
2. A bolust és az infúziót nagyobb mennyiségű, külön fecskendőkben kell elkészíteni.
3. A további mennyiségek miatt, a magasabb dózisú bolusnak és infúzióknak további külön fecskendőkben kell lenniük (2 fecskendő darabonként: egy a bolushoz és egy az infúzióhoz).
4. A véletlen levegőbevitel elkerülése érdekében gondoskodjon arról, hogy a fecskendőt tűvel felfelé tartsa, és ne fordítsa lefelé a fecskendőt az injekciós üvegből történő többszörös kiszívások között.
5. Csatlakoztassa a megfelelő tartozékot (azaz toldócsövet; 0,2 vagy 0,22 mikronos in-line poliéterszulfon (PES) szűrőt vagy azzal egyenértékű, alacsony fehérjekötő-képességű szűrőt; gyógyszeradagoló pumpát) a beadás előkészítéséhez.
6. Adja be az elkészített oldatot a megfelelő sebességgel.
7. A felhasznált fecskendőket, tűket, injekciós üvegeket és az elkészített oldat bármilyen fel nem használt részét meg kell semmisíteni.

#### Alkalmazása infúziós zsákok használatával

1. Amint az összes szükséges injekciós üveget elkészítette, az elkészített oldatot valamennyi injekciós üvegből ki kell szívni a nagyobb mennyiségű (50 ml vagy nagyobb) fecskendővel és a 20 G-s (vagy nagyobb) tűvel.
2. Nyomja ki az elkészített oldatot a fecskendőből egy megfelelő infúziós zsákba.

3. Szükség szerint ismétlje meg az 1. és a 2. lépéseket, hogy a bolus és az infúzió teljes mennyiségét PO vagy PVC infúziós zsákokba töltsse.
4. A helyes beadási sebesség betartása érdekében a bolust és az infúziót inkább két külön zsákba töltsse. Habár a bolus és az infúzió egy PO vagy PVC infúziós zsákba történő összevegyítése megengedett, a helyes infúziós sebességet biztosítani kell a bolusról az infúzióra való váltáskor.
5. Csatlakoztassa a megfelelő tartozékot (azaz toldócsövet; 0,2 vagy 0,22 mikronos in-line poliéterszulfon (PES) szűrőt vagy azzal egyenértékű, alacsony fehérjekötő-képességű szűrőt; iv. pumpát) a beadás előkészítéséhez.
6. Adja be az elkészített oldatot a megfelelő sebességgel.

#### Hulladékmegsemmisítés

A felhasznált fecskendőket, tűket, injekciós üvegeket és az elkészített oldat bármilyen fel nem használt részét a gyógyszerre vonatkozó előírások szerint kell megsemmisíteni.

### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svédország

### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/18/1345/001 4 db injekciós üveg

EU/1/18/1345/002 5 db injekciós üveg

### **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. április 26.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. április 24.

### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.



## **II. MELLÉKLET**

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE**

## **A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

### A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

## **B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-ok benyújtására vonatkozó követelményeket az 507/2006/EK rendelet 9. cikke határozza meg, és ennek megfelelően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának hathavonta kell benyújtania a PSUR-okat.

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

## **D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;

- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

## E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a. cikke szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
<p>A biomarker (antiFXa-aktivitás) és a haemostaticus hatásosság korrelációjának igazolása, illetve a thrombosisok és thromboemboliás események kockázatának tisztázása érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania egy globális, randomizált, kontrolllos klinikai vizsgálat eredményeit, amely az andexanet alkalmazását hasonlítja össze a hagyományos kezeléssel az apixábant, rivaroxabánt vagy edoxabánt szedő, intracranialis haemorrhagiában (ICH-ban) szenvedő betegeknél (18-513 vizsgálat).</p> <p>Korábbi speciális kötelezettségből visszamaradó kérdés: A 14-505-ös (ANNEXA-4) vizsgálat eredményei nem támasztják alá a biomarker (anti-FXa százalékváltozása a kiindulástól mérve) és a haemostaticus hatásosság, illetve a thrombosis és thromboemboliás események kockázata közötti korrelációt. Ez a probléma közvetlenül összefügg az adagolással, mivel az adagolás alapja kizárólagosan a biomerker szintje. A nagy vs alacsony dózisú kezelési rend, illetve az antikoagulációnak a semlegesítés utáni újraindítására vonatkozó ajánlás validációt igényel.</p> <p>A 18-513-as (ANNEXA-I) vizsgálat eredményei várhatóan tisztázni fogják ezeket a nyitott kérdéseket, és alátámasztják az adagolást a befejezett modellező és szimulációs megközelítések eredményeivel együtt.</p>	<p>Végző klinikai vizsgálati jelentés benyújtása: 2024. július 31.</p>

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Ondexxya 200 mg por oldatos infúzióhoz  
andexanet-alfa

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg andexanet-alfát tartalmaz injekciós üvegenként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: trisz bázis, trisz-hidroklorid, L-arginin-hidroklorid, szacharóz, mannit, poliszorbát 80.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz.  
4 × 1 200 mg-os injekciós üveg  
5 x 1 200 mg injekciós üveg

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Intravénás alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svédország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/18/1345/001 4 db injekciós üveg  
EU/1/18/1345/002 5 db injekciós üveg

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC: {szám}  
SN: {szám}  
NN: {szám}

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE**

**1. GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Ondexxa 200 mg por oldatos infúzióhoz  
andexanet-alfa  
Intravénás alkalmazásra

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

200 mg

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Hűtőszekrényben tárolandó.  
Nem fagyasztható!  
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.  
AstraZeneca AB



## **B. BETEGTÁJÉKOZATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Ondexxya 200 mg por oldatos infúzióhoz andexanet-alfa

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz. Kérjük, vegye figyelembe, hogy ez a gyógyszer főleg vészhelyzet esetén alkalmazandó, és az orvos döntött úgy, hogy Önnek szüksége van erre a gyógyszerre.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Ondexxya és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Ondexxya alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Ondexxya-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Ondexxya-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer az Ondexxya és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Ondexxya andexanet-alfa nevű hatóanyagot tartalmaz. Visszafordítja bizonyos véralvadásgátlók (antikoagulánsok) – más néven Xa-faktor-gátlók (apixabán vagy rivaroxabán) – hatásait. Az Xa-faktor-gátlókat azért alkalmazzák, hogy megelőzzék a vérrögök kialakulását az erekben. A kezelőorvosa dönthet úgy, hogy Ondexxya-t ad be Önnek az antikoaguláns gyógyszer hatásainak gyors visszafordítása érdekében, életveszélyes vagy elállíthatatlan vérzés esetén.

#### 2. Tudnivalók az Ondexxya alkalmazása előtt

##### Ne alkalmazza az Ondexxya-t:

- ha allergiás az andexanet-alfára vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha allergiás a hőröcsögökből származó fehérjékre,
- ha Ön heparint kap.

##### Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Ondexxya visszafordítja az Xa-faktor-gátló hatását, és ez megnövelheti a vérrögök kialakulásának kockázatát. Az Ondexxya-kezelést követően a kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy mikor kezdheti el újra az antikoaguláns-terápiát.

Az andexanet-alfa független, alvadást elősegítő (prokoaguláns) hatása vérröggképződés (trombózis) járulékos kockázatát jelentheti.

Ha mellékhatásokat tapasztal az Ondexxya-val történő infúziós kezelés alatt, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy lelassítja vagy szünetelteti a kezelését. A kezelőorvosa antihisztamin-gyógyszert adhat egyes mellékhatások kezelésére (lásd 4. pont).

Ha Önnél olyan műtét elvégzését tervezik, amelyik heparinnal végzett véralvadásgátlást igényel, akkor az Ondexxya adását el kell kerülni.

### **Gyermekek és serdülők**

Nem áll rendelkezésre információ az Ondexxya gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazásáról.

### **Egyéb gyógyszerek és az Ondexxya**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ezt a gyógyszert csak arra tervezték, hogy az Xa-faktor-gátló gyógyszerek hatásait visszafordítsa. Nem valószínű, hogy az Ondexxya befolyásolni fogja más gyógyszer hatásait, vagy hogy más gyógyszerek hatással lennének az Ondexxya-ra.

Az Ondexxya-kezelést el kell kerülni, ha heparinnal végzett véralvadásgátlás válhat szükségessé. Az Ondexxya a heparin hatástalanságát okozhatja.

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Az Ondexxya terhesség alatti, vagy fogamzásgátlást nem alkalmazó, fogamzóképes nőknél történő alkalmazása nem javasolt.

A kezelés időtartama alatt Ön nem szoptathat. Nem ismert, hogy az andexanet-alfa kiválasztódik-e az emberi anyatejbe.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Nem valószínű, hogy ez a gyógyszer befolyásolná a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

## **3. Hogyan kell alkalmazni az Ondexxya-t?**

Ez a gyógyszer kizárólag kórházban alkalmazható.

A kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja Önnek beadni ezt a gyógyszert, egy vénába adott injekció vagy infúzió formájában.

A kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fog gondoskodni az Önnek megfelelő gyógyszeradagról. A gyógyszer adagja függ az Ön által szedett antikoaguláns gyógyszertől, annak adagjától, és attól, hogy mikor kapta meg az antikoaguláns gyógyszer utolsó adagját.

Az Ondexxya-kezelést követően a kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy mikor kezdheti el újra az antikoaguláns-kezelést.

A kezelőorvosának, illetve a gondozását végző egészségügyi szakembernek szóló részletes utasítások az Ondexxya alkalmazásának módjára vonatkozóan megtalálhatók a jelen beteg tájékoztató végén (lásd „Kezelési utasítások”).

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

#### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

##### Vérző betegeknél észlelt mellékhatások felsorolása

**Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)**

- agyi érkatasztrófa (sztrók)
- szívroham
- vérrög a lábokban, karokban, tüdőben vagy agyban
- láz

**Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)**

- minisztrók
- szívmegállás
- infúzióval kapcsolatos reakció jelei/tünetei, mint például hidegrázás, magas vérnyomás, légszomj, zavartság vagy izgatottság.

##### Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

#### 5. Hogyan kell az Ondexxya-t tárolni?

Ez a gyógyszer kórházban tárolandó, ezért ezek az utasítások kizárólag a kórházi személyzet számára szólnak.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A feloldott Ondexxya-t azonnal fel kell használni.

#### 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

##### Mit tartalmaz az Ondexxya?

- A készítmény hatóanyaga az andexanet-alfa.
- Egyéb összetevők: triszz bázis, triszz-hidroklorid, L-arginin-hidroklorid, szacharóz, mannit és poliszorbát 80.

##### Milyen az Ondexxya külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Ondexxya injekciós üvegekben kerül forgalomba, oldatos injekcióhoz való, fehér-törtfehér por formájában, amelyet alkalmazás előtt fel kell oldani. Az elkészített oldat tiszta, színtelen vagy enyhén sárga színű oldat.

4 db vagy 5 db injekciós üveget tartalmaz csomagonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svédország

**A gyártó**

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**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

**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

**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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

**Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**

Az andexanet hatásosságát vizsgálatokkal kizárólag a rivaroxabán és az apixabán FXa-inhibitor-készítmények által okozott vérzés kezelésére vonatkozóan bizonyították, ezért más FXa-inhibitorok által okozott vérzések kezelésére nem javallott. Hasonlóképpen, az andexanet-alfa a nem FXa-inhibitorok hatásait sem fordítja vissza.

**Adagolás és az alkalmazás módja:**

Az andexanet-alfát intravénás (iv.) bolusban kell beadni kb. 30 mg/perc célsebességgel 15 perc (alacsony dózis esetén) vagy 30 perc (nagy dózis esetén) alatt, amelyet azonnal percenkénti 4 mg (alacsony dózis) vagy 8 mg (nagy dózis), 120 percen át beadott folyamatos infúzió követ (lásd 1. táblázat).

## 1. táblázat: Adagolási rendek

	<b>Kezdeti intravénás bolus</b>	<b>Folyamatos intravénás infúzió</b>	<b>Az összes, szükséges 200 mg-os injekciós üveg darabszáma</b>
Alacsony dózis	400 mg 30 mg/perc célssebességgel	4 mg/perc sebességgel 120 percen át (480 mg)	5
Nagy dózis	800 mg 30 mg/perc célssebességgel	8 mg/perc sebességgel 120 percen át (960 mg)	9

Az adagolási javaslatokat az andexanet-alfa hatásai alapján határozták meg a közvetlen FXa-inhibitorot kapó egészséges önkénteseknél, valamint az anti-FXa-aktivitás szintjeit visszafordító képessége alapján. Az adagolást egy akut major vérzésben szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban alkalmazták.

### Az apixabán hatásának visszafordítása

Az andexanet-alfa javasolt adagolási rendje az anticoagulatio visszafordításának ideje alatt a beteg által szedett apixabán-adagtól, valamint a beteg utolsó apixabán-adagjától eltelt időtől függ (lásd 2. táblázat). Abban az esetben, ha az antikoaguláns utolsó adagja, vagy az utolsó adag beadása és a vérzési esemény között eltelt idő nem ismert, egyértelmű adagolási javallat nem áll rendelkezésre. A kezelés elindítására vonatkozó klinikai döntést a kiindulási anti-FXa-szint meghatározásával alá kell támasztani (ha a mérési eredmény elfogadható időn belül rendelkezésre áll).

## 2. táblázat: Adagolási összefoglaló az apixabán hatásának visszafordításához

<b>FXa-inhibitor</b>	<b>FXa-inhibitor utolsó dózisa</b>	<b>Az FXa-inhibitor utolsó adagjának időzítése az andexanet-alfa alkalmazásának megkezdése előtt</b>	
		<b>&lt; 8 óra</b>	<b>≥ 8 óra</b>
Apixabán	≤ 5 mg	Alacsony dózis	Alacsony dózis
	> 5 mg	Nagy dózis	

### A rivaroxabán hatásának visszafordítása

Az andexanet-alfa javasolt adagolási rendje az anticoagulatio visszafordításának ideje alatt a beteg által szedett rivaroxabán-adagtól, valamint a beteg utolsó rivaroxabán-adagjától eltelt időtől függ (lásd 3. táblázat). Abban az esetben, ha az antikoaguláns utolsó adagja, vagy az utolsó adag beadása és a vérzési esemény között eltelt idő nem ismert, egyértelmű adagolási javallat nem áll rendelkezésre. A kezelés elindítására vonatkozó klinikai döntést a kiindulási anti-FXa-szint meghatározásával alá kell támasztani (ha a mérési eredmény elfogadható időn belül rendelkezésre áll).

### 3. táblázat: Adagolási összefoglaló a rivaroxabán hatásának visszafordításához

FXa-inhibitor	FXa-inhibitor utolsó dózisa	Az FXa-inhibitor utolsó adagjának időzítése az andexanet-alfa alkalmazásának megkezdése előtt	
		< 8 óra	≥ 8 óra
Rivaroxabán	≤ 10 mg	Alacsony dózis	Alacsony dózis
	> 10 mg	Nagy dózis	

Az FXa-inhibitorral kezelt betegeknek olyan alapbetegségük van, amely hajlamossítja őket a thromboemboliás eseményekre. Az FXa-inhibitoros kezelés hatásának visszafordítása az ilyen betegeket az alapbetegségük miatt thromboticus kockázatnak teszi ki. E kockázat lecsökkentése érdekében meg kell fontolni az anticoagulációs terápia újrakezdését, amint az orvosilag megengedhető.

#### Kezelési utasítások

Az andexanet-alfát fel kell oldani, majd az így elkészített, 10 mg/ml-es oldatot további hígítás nélkül steril, nagy térfogatú fecskendőkbe kell felszívni, ha a beadáshoz gyógyszeradagoló pumpát használnak, vagy megfelelő, üres poliolefin (PO) vagy polivinil-klorid (PVC) anyagból készült infúziós zsákokba kell tölteni. Az iv. infúzió alkalmazása előtt 0,2 vagy 0,22 mikronos in-line poliéterszulfon (PES) szűrőt vagy azzal egyenértékű, alacsony fehérjekötő-képességű szűrőt kell használni.

Az elkészített oldatok 25 °C-on legalább 8 órán keresztül kémiai és fizikailag stabilak maradnak. Mikrobiológiai szempontok alapján a készítményt a felbontás után azonnal fel kell használni. Amennyiben a készítményt nem használják fel azonnal, a felhasználásig eltelő tárolási időért és a felhasználást megelőző tárolás körülményeiért a felhasználó a felelős.

#### Feloldás

Az elkészítés megkezdése előtt a következőkre lesz szüksége:

- A kiszámított darabszámú injekciós üveg (lásd az 1. táblázatban).
- Ugyanannyi darabszámú 20 ml-es (vagy annál nagyobb), oldószert tartalmazó fecskendő, 20 G-s vagy annál nagyobb tűvel.
- Alkoholos törlőkendők.
- Nagy (50 ml-es vagy annál nagyobb) steril fecskendő. Ha a beadás gyógyszeradagoló pumpával történik, több fecskendőt kell használni az elkészített gyógyszer végleges mennyiségének eléréséhez.
- Poliolefin (PO) vagy polivinil-klorid (PVC) infúziós zsákok (150 ml-es vagy nagyobb) az elkészített gyógyszer végleges mennyiségének eléréséhez (ha a beadás infúziós zsákokkal történik).
- Injekcióhoz való víz.
- 0,2 vagy 0,22 mikronos in-line poliéterszulfon (PES) szűrő vagy azzal egyenértékű, alacsony fehérjekötő-képességű szűrő.

Az andexanet-alfának nem szükséges szobahőmérsékletűre melegednie a feloldás vagy a betegnek történő beadás előtt. A feloldás során aseptikus technikát kell alkalmazni.

Az injekciós üveg tartalmát a következő útmutatások szerint kell elkészíteni:

1. Távolítsa el a lepattintható kupakot az injekciós üvegről.
2. Törölje meg az injekciós üveg gumidugóját egy alkoholos törlőkendővel.
3. Használjon 20 ml-es (vagy annál nagyobb) fecskendőt és egy 20 G-s (vagy annál nagyobb) tűt, szívjon ki 20 ml injekcióhoz való vizet.
4. Szűrje bele az injekciós tűt az injekciós üvegbe a gumidugó közepén keresztül.
5. Nyomja le a dugattyút, és lassan fecskendezzen 20 ml injekcióhoz való vizet az üvegbe úgy, hogy a vízugarat az injekciós üveg belseje fele irányítja, így lecsökken a habképződés.



6. Óvatosan meg kell forgatni az injekciós üveget, hogy a por teljesen feloldódjon. **NE RÁZZA FEL** az üvegeket, mert az habzáshoz vezethet! Az injekciós üvegek tartalmának feloldási ideje kb. 3-5 perc.
7. Az alkalmazás előtt nézze meg az elkészített oldatot, hogy nem tartalmaz-e látható részecskéket és/vagy nem színeződött-e el. Ne használja fel opaleszkáló részecskék jelenléte vagy elszíneződés esetén.
8. A szükséges dózis leghatékonyabb elkészítése és a hibák minimalizálása érdekében fecskendezzen be injekciós üvegenként 20 ml injekciókhoz való vizet, mielőtt a következő lépést megkezdi.
9. Az elkészítést követő 8 órán belül használja fel az andexanet-alfát, ha szobahőmérsékleten tárolja.

#### Beadása gyógyszeradagoló pumpa használatával

1. Amint az összes szükséges injekciós üveget elkészítette, az elkészített oldatot valamennyi üvegből ki kell szívni, a nagyobb mennyiségű (50 ml vagy nagyobb) fecskendővel és a 20 G-s (vagy nagyobb) tűvel.
2. A bolust és az infúziót nagyobb mennyiségű, külön fecskendőkben kell elkészíteni.
3. A további mennyiségek miatt, a magasabb dózisú bolusnak és infúzióknak további külön fecskendőkben kell lenniük (2 fecskendő darabonként: egy a bolushoz és egy az infúzióhoz).
4. A véletlen levegőbevitel elkerülése érdekében gondoskodjon arról, hogy a fecskendőt tűvel felfelé tartsa, és ne fordítsa lefelé a fecskendőt az üvegből történő többszörös kiszívások között.
5. Csatlakoztassa a megfelelő tartozékot (azaz toldócsövet; 0,2 vagy 0,22 mikronos in-line poliéterszulfon (PES) szűrőt vagy azzal egyenértékű, alacsony fehérjekötő-képességű szűrőt; gyógyszeradagoló pumpát) a beadás előkészítéséhez.
6. Adja be az elkészített oldatot a megfelelő sebességgel.
7. A felhasznált fecskendőket, tűket, injekciós üvegeket és az elkészített oldat bármilyen fel nem használt részét meg kell semmisíteni.

#### Beadása infúziós zsákok használatával

1. Amint az összes szükséges injekciós üveget elkészítette, az elkészített oldatot valamennyi injekciós üvegből ki kell szívni, a nagyobb mennyiségű (50 ml vagy nagyobb) fecskendővel és a 20 G-s (vagy nagyobb) tűvel.
2. Nyomja ki az elkészített oldatot a fecskendőből megfelelő infúziós zsákokba.
3. Szükség szerint ismétlje meg az 1. és a 2. lépéseket, hogy a bolus és az infúzió teljes mennyiségét PO vagy PVC infúziós zsákokba töltsse.
4. A helyes beadási sebesség betartása érdekében a bolust és az infúziót inkább két külön zsákba töltsse. Habár a bolus és az infúzió egy PO vagy PVC infúziós zsákba történő összevegyítése megengedett, a helyes infúziós sebességet biztosítani kell a bolusról az infúzióra való váltáskor.
5. Csatlakoztassa a megfelelő tartozékot (azaz toldócsövet; 0,2 vagy 0,22 mikronos in-line poliéterszulfon (PES) szűrőt vagy azzal egyenértékű, alacsony fehérjekötő-képességű szűrőt; infúziós pumpát) a beadás előkészítéséhez.
6. Adja be az elkészített oldatot a megfelelő sebességgel.

#### Hulladékgemsemmisítés

A felhasznált fecskendőket, tűket, injekciós üvegeket és az elkészített oldat bármilyen fel nem használt részét a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell megsemmisíteni.