

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ondexxya 200 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 200 mg andeksanet alfa*.

Etter rekonstituering inneholder 1 ml oppløsning 10 mg andeksanet alfa.

* Andeksanet alfa produseres ved rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-celler).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt til offwhite lyofilisert pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Til voksne pasienter som behandles med en direkte faktor Xa (FXa)-hemmer (apiksaban eller rivaroksaban) når det er behov for reversering av antikoagulasjon på grunn av livstruende eller ukontrollert blødning.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Begrenset til kun sykehusbruk.

Dosering

Andeksanet alfa gis som en intravenøs bolus med en infusjonshastighet på ca. 30 mg/minutt over 15 minutter (lav dose) eller 30 minutter (høy dose), etterfulgt av administrasjon av en kontinuerlig infusjon på 4 mg/minutt (lav dose) eller 8 mg/minutt (høy dose) over 120 minutter (se tabell 1). Dosering av andeksanet alfa er basert på farmakokinetiske/farmakodynamiske modeller og simuleringsøvelser (se avsnitt 5.1 og 5.2).

Tabell 1: Doseringsregimer

	Innledende intravenøs bolus	Kontinuerlig intravenøs infusjon	Totalt antall 200 mg hetteglass
Lav dose	400 mg med en infusjonshastighet på 30 mg/minutt	4 mg/minutt over 120 minutter (480 mg)	5
Høy dose	800 mg med en infusjonshastighet på 30 mg/minutt	8 mg/minutt over 120 minutter (960 mg)	9

Reversering av apiksaban

Det anbefalte doseregimet for Ondexxya er basert på dosen med apiksaban pasienten tar ved tidspunktet for reversering av antikoagulasjon, samt tid siden pasientens siste apiksabandose (se tabell 2). Hvis styrken på den siste antikoagulant eller intervallet mellom den siste doseringen og blødningsepisoden er ikke kjent, er det ingen tilgjengelig doseanbefaling. Måling av anti-FXa-nivå ved baseline skal ligge til grunn for den kliniske avgjørelsen om å starte behandlingen (hvis nivået er tilgjengelig innenfor et akseptabelt tidsrom).

Tabell 2: Sammendrag av dosering for reversering av apiksaban

FXa-hemmer	Siste dose	Tidspunkt for siste dose før oppstart med Ondexxya	
		< 8 timer	≥ 8 timer
Apiksaban	≤ 5 mg	Lav dose	Lav dose
	> 5 mg	Høy dose	

Reversering av rivaroksaban

Det anbefalte doseregimet for Ondexxya er basert på dosen med rivaroksaban pasienten tar ved tidspunktet for reversering av antikoagulasjon, samt tid siden pasientens siste rivaroksabandose (se tabell 3). Hvis styrken på den siste antikoagulant eller intervallet mellom den siste doseringen og blødningsepisoden er ikke kjent, er det ingen tilgjengelig doseanbefaling. Måling av anti-FXa-nivå ved baseline skal ligge til grunn for den kliniske avgjørelsen om å starte behandlingen (hvis nivået er tilgjengelig innenfor et akseptabelt tidsrom).

Tabell 3: Sammendrag av dosering for reversering av rivaroksaban

FXa-hemmer	Siste dose	Tidspunkt for siste dose før oppstart med Ondexxya	
		< 8 timer	≥ 8 timer
Rivaroksaban	≤ 10 mg	Lav dose	Lav dose
	> 10 mg	Høy dose	

Gjenopptakelse av antitrombotisk behandling

Etter administrasjon av Ondexxya og opphør av en alvorlig blødning, skal det overveies å gjenoppta antikoagulasjon for å forebygge trombotiske hendelser som følge av pasientens underliggende medisinske tilstand. Antitrombotisk behandling kan gjenopptas så snart det er medisinsk indisert etter behandling, hvis pasienten er klinisk stabil og tilfredsstillende hemostase er oppnådd. Medisinsk vurdering skal balansere fordelene ved antikoagulasjon mot risikoene for ny blødning (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Eldre (65 år eller eldre): Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon: Effekten av nedsatt nyrefunksjon på eksponeringsnivået av andeksanet alfa har ikke blitt evaluert. Basert på foreliggende data for clearance, anbefales ingen dosejustering.

Nedsatt leverfunksjon: Basert på foreliggende data for clearance av andeksanet alfa, anbefales ingen dosejustering. Sikkerhet og effekt har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon: Sikkerhet og effekt av andeksanet alfa hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk

Det beregnede antall hetteglass med Ondexxya rekonstitueres. Rekonstituert oppløsning (10 mg/ml) overføres uten ytterligere fortykning til store sterile sprøyter hvis det skal brukes en sprøytepumpe til administrasjon eller til egnede tomme infusjonsposer av polyolefin (PO)- eller polyvinylklorid (PVC)-materiale (se pkt. 6.6). Før administrering ved intravenøs infusjon skal det brukes et 0,2 eller 0,22 mikron slangefilter av polyetersulfon (PES) eller et tilsvarende med lav proteinbinding.

Ondexxya administreres som en intravenøs bolus med en infusjonshastighet på ca. 30 mg/minutt over 15 minutter (lav dose) eller 30 minutter (høy dose), etterfulgt av administrasjon av en kontinuerlig infusjon på 4 mg/minutt (lav dose) eller 8 mg/minutt (høy dose) over 120 minutter (se tabell 1).

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kjent allergisk reaksjon overfor hamsterproteiner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Begrensninger for bruk

Klinisk effekt er basert på reversering av anti-FXa-aktivitet hos friske forsøkspersoner og blødende pasienter dosert med apiksaban eller rivaroksbaban. Andeksanet alfa er ikke egnet som forbehandling ved akutt kirurgi. Bruk til reversering av edoksaban eller enoksaparin er ikke anbefalt på grunn av manglende data. Andeksanet alfa vil ikke reversere effekten av ikke-FXa-hemmere (se pkt. 5.1).

Overvåkning av behandling bør hovedsakelig baseres på kliniske parametere som indikerer tilstrekkelig respons (dvs. oppnåelse av hemostase), manglende effekt (dvs. ny blødning) og bivirkninger (dvs. tromboembolihendelser). Overvåkning av behandling med andeksanet alfa bør ikke baseres på anti-FXa-aktivitet. Kommersielle anti-FXa-aktivitetsanalyser er uegnet for måling av anti-FXa-aktivitet etter administrering av andeksanet alfa, da disse analyseresultatene gir feilaktige forhøyede anti-FXa-aktivitetsnivåer og dermed forårsaker en betydelig underestimering av reverseringseffekten av andeksanet alfa.

Doseringsanbefalinger er basert på datamodeller hos friske forsøkspersoner. Validering har hittil ikke vært vellykket. Data fra blødende pasienter er begrensede. Data indikerer høyere risiko for trombose hos pasienter som får den høye dosen av andeksanet alfa og har fått lav dose av anti-FXa-hemmeren tidligere samt pasienter på rivaroksbaban.

I studie 14-505 ble pasienter med intrakraniell blødning (ICH) (GCS > 7 og hematovolum < 60 ml) inkludert. Behandling av pasienter med mer alvorlig ICH med andeksanet alfa har ikke blitt undersøkt.

Trombotiske hendelser

Trombotiske hendelser har blitt rapportert etter behandling med andeksanet alfa (se pkt. 4.8 og 5.1). Pasienter som behandles med FXa-hemmere har underliggende sykdomstilstander som disponerer for trombotiske hendelser. Behandling som reverserer FXa-hemmere eksponerer disse pasienter for trombose risikoen relatert til den underliggende sykdommen. I tillegg har uavhengig prokoagulanteffekt av andeksanet alfa, mediert av hemming av TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*) blitt påvist, noe som kan utgjøre en risiko for trombose utvikling. Varighet av denne effekten hos blødende pasienter er ikke kjent. Laboratorieparametere som anti-FXa-aktivitet, endogent trombotinpotensial (ETP) eller trombosemarkører er ikke nødvendigvis pålitelige som doseringsveiledning. For å redusere denne risikoen skal det overveies å gjenoppta antikoagulasjonsbehandling så snart det er medisinsk forsvarlig etter fullført behandling.

Hos friske forsøkspersoner ble det observert doseavhengige økninger i koagulasjonsmarkørene F1+2, TAT og D-dimer samt doseavhengige reduksjoner i TFPI, etter administrasjon av andeksanet alfa, men ingen tromboembolihendelser ble rapportert. Disse markørene ble ikke målt hos pasienter inkludert i studie 14-505, men tromboembolihendelser har blitt observert (se pkt. 4.8 og 5.1). Overvåking for tegn og symptomer på trombose anbefales derfor sterkt.

Bruk av andeksanet alfa i forbindelse med andre støttetiltak

Andeksanet alfa kan brukes i forbindelse med standard hemostatisk støttetiltak, som bør overveies hvis medisinsk forsvarlig.

Sikkerheten til andeksanet alfa har ikke blitt evaluert hos pasienter som har fått protrombinkompleksskonsentrater, rekombinant faktor VIIa eller fullblod siste syv dager før blødningsepisoden, da disse ble ekskludert fra kliniske studier. Behandlinger med prokoagulantfaktorer (f.eks. 3- eller 4-faktor protrombinkompleksskonsentrat (PCC)/aktivert PCC, rekombinant faktor VIIa, ferskfrosset plasma) og fullblod skal unngås med mindre absolutt nødvendig, grunnet manglende data i kombinasjon med disse behandlingene.

Interaksjon med heparin

Bruk av andeksanet før heparinisering, f.eks. ved kirurgi, skal unngås da andeksanet hindrer respons på heparin. Bruk av andeksanet som antidot mot heparin eller lavmolekylært heparin har ikke blitt undersøkt og er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Ved milde eller moderate infusjonsreaksjoner kan nøye observasjon være tilstrekkelig. Ved moderate symptomer kan det overveies et kort avbrudd eller redusert infusjonshastighet med gjenopptatt infusjon etter at symptomene har avtatt. Difenhydramin kan administreres.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med andeksanet alfa.

In vitro-data indikerer interaksjon mellom andeksanet alfa og heparin-antitrombin III (ATIII)-komplekset og nøytralisering av heparins antikoagulanteffekt. Bruk utenom godkjent indikasjon for andeksanet alfa før kirurgi med planlagt heparinantikoagulering, er rapportert å hindre respons på heparin (se pkt. 4.4). Bruk av andeksanet som antidot mot heparin eller lavmolekylært heparin har ikke blitt undersøkt og er ikke anbefalt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av andeksanet alfa hos gravide kvinner. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Andeksanet alfa er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om andeksanet alfa blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med andeksanet alfa.

Fertilitet

Det er ingen data på effekter av andeksanet alfa på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Andeksanet alfa har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til andeksanet alfa har blitt evaluert i kliniske studier som inkluderte 417 friske forsøkspersoner som hadde fått en FXa-hemmer, samt hos 419 pasienter i en fase IIIb/IV-studie (studie 14-505), som fikk en alvorlig blødning og var under behandling med en FXa-hemmer (apiksaban og rivaroksaban).

I kliniske studier med friske forsøkspersoner som hadde fått en FXa-hemmer og så fikk andeksanet alfa, var frekvensen av bivirkninger lik i gruppen behandlet med andeksanet alfa (16,8 %) og i gruppen behandlet med placebo (12,2 %). De hyppigst observerte bivirkningene var milde eller moderate infusjonsrelaterte reaksjoner med symptomer som rødming, varmfølelse, hoste, dysgeusi og dyspné som oppsto i løpet av minutter til timer etter infusjonen. Blant de undersøkte friske forsøkspersonene fikk kvinner flere bivirkninger (hovedsakelig infusjonsrelaterte reaksjoner) enn menn.

I studiene med friske forsøkspersoner ble økninger > 2 x øvre normalgrense (ULN) i D-dimer og protrombinfragment F1+2 hyppig observert. Disse økningene vedvarte fra flere timer til noen få dager etter administrasjon, men ingen trombotiske hendelser ble rapportert.

Trombosemarkører er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlige blødninger, siden blødning kan ha innvirkning på trombosemarkørresultatene. Trombose og tromboembolihendelser har vanligvis blitt dokumentert.

Bivirkningstabell

Tabell 4 lister bivirkninger fra pasienter med alvorlige blødninger fra studie 14-505, inkludert 419 pasienter som fikk apiksaban og rivaroksaban med en alvorlig blødning behandlet med andeksanet alfa. Bivirkningene er klassifisert etter organklassesystem (SOC) og frekvens ved bruk av følgende kriterier: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 4: Liste over bivirkninger sett hos pasienter med store akutte blødninger

Organklasser	Svært vanlige ≥ 1/10	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1 000 til < 1/100
Nevrologiske sykdommer		Cerebrovaskulær hendelse Iskemisk slag	Hjerneinfarkt Transitorisk iskemisk anfall
Hjertesykdommer		Akutt hjerteinfarkt Hjerteinfarkt	Hjertestans
Karsykdommer		Dyp venetrombose	Iliakalarterieokklusjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Lungeemboli	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Pyreksi	
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Infusjonsrelatert reaksjon ^a

^aDe rapporterte tegnene/symptomene (frostrier, frysninger, hypertensjon, lav oksygenmetning, agitasjon og forvirring) var forbigående og av mild til moderat alvorlighetsgrad.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Basert på data fra 419 pasienter i fase IIIb/IV-studie 14-505 som var under behandling med apiksaban og rivaroksaban og fikk en alvorlig blødningsepisode, fikk to pasienter (0,5 %) en infusjonsrelatert reaksjon. Ingen av disse ble vurdert som alvorlige (1 moderat, 1 mild).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen klinisk erfaring med overdosering med andeksanet alfa. Ingen dosebegrensende toksisitet har blitt observert i kliniske studier.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Alle andre terapeutiske preparater, midler mot forgiftninger. ATC-kode: V03AB38.

Virkningsmekanisme

Andeksanet alfa er en rekombinant form av human FXa-protein som er modifisert slik at det mangler FXa-enzymaktivitet. Det aktive setet serin er erstattet med alanin, slik at molekylet ikke kan spalte og aktivere protrombin, og gammakarboksyglutaminsyre (Gla)-domenet er fjernet for å eliminere

muligheten for at proteinet inngår i protrombinasekomplekset, noe som fjerner antikoagulasjonseffekten.

Andeksanet alfa er et spesifikt reverseringsmiddel for FXa-hemmere. Den dominerende virkningsmekanismen er binding og isolering av FXa-hemmeren. I tillegg har det blitt observert at andeksanet alfa bindes til og hemmer TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*). Hemming av TFPI-aktivitet kan øke vevsfaktorinitiert trombindannelse som induserer en prokoagulanteffekt.

Farmakodynamiske effekter

Effektene av andeksanet alfa kan måles via farmakodynamiske markører, inkludert fri fraksjon av tilgjengelig FXa-hemmer samt via gjenopprettet trombindannelse. I tillegg har det blitt vist at andeksanet alfa hemmer TFPI-aktivitet.

Kommersielle anti-FXa-aktivitetsanalyser er uegnet for måling av anti-FXa-aktivitet etter administrering av andeksanet alfa. På grunn av den reversible bindingen av andeksanet alfa til FXa-hemmeren, fører den høye prøvefortynningen som brukes i disse analysene til dissosiering av hemmeren fra andeksanet alfa. Dette resulterer i feilaktige funn av forhøyede anti-FXa-aktivitetsnivåer, og forårsaker dermed en betydelig underestimering av reverseringseffekten av andeksanet alfa.

I prospektive, randomiserte, placebokontrollerte, dosefindende studier med friske forsøkspersoner, ble dose og doseregime med andeksanet alfa nødvendig for å reversere anti-FXa-aktivitet og gjenopprette trombindannelse fastslått for FXa-hemmere (apiksaban eller rivaroksaban) med modifiserte analyser som ikke er kommersielt tilgjengelige.

Maksimal reversering av anti-FXa-aktivitet ble oppnådd innen to minutter etter fullført bolusadministrasjon. Administrasjon av andeksanet alfa som en bolus etterfulgt av kontinuerlig infusjon medførte en vedvarende reduksjon av anti-FXa-aktivitet. Anti-FXa-aktiviteten returnerte til placebonivå og høyere ca. to timer etter avsluttet bolus eller infusjon avhengig av dosering.

Når andeksanet alfa ble administrert som en bolus etterfulgt av en kontinuerlig infusjon, inntraff maksimal reduksjon av ubundet FXa-hemmer raskt (innen to minutter etter avsluttet bolus). Dette vedvarte gjennom infusjonsforløpet og økte deretter gradvis over tid og nådde et maksimalt nivå ca. to timer etter avsluttet infusjon.

Gjenopprettelse av trombindannelse etter administrasjon var avhengig av dose og doseregime og korrelerte ikke med anti-FXa-aktivitet etter ca. fire timer (se nedenfor "Gjenopprettelse av trombindannelse").

Det er vist at plasma TFPI-aktivitet hemmes fullstendig i 2 minutter til 14,5 timer etter bolusadministrasjon av andeksanet alfa hos friske forsøkspersoner, og returnerer til baseline innen 3 dager. Vevsfaktor (TF)-initiert trombindannelse økte umiddelbart til over baseline (før antikoagulasjon) og forble forhøyet i > 20 timer i motsetning til placebo. Sannsynligheten for en prokoagulanteffekt av TFPI-hemming støttes av påfølgende og vedvarende topper av D-dimer, TAT og F1+2.

Populasjonsfarmakokinetisk/farmakodynamisk modellering og simulering

Farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering og simulering er basert på vekselvirkningen mellom andeksanet alfa og farmakokinetikken til FXa-hemmeren og på forholdet mellom biomarkørene, her anti-FXa-aktivitet, TFPI-aktivitet og ETP. Det er fortsatt usikkerheter knyttet til forskjellseffekten («differing effect») av antikoagulantene apiksaban eller rivaroksaban, varigheten av reverseringseffekten avhengig av anti-TFPI-effekten og behovet for kontinuerlig infusjon. Nøyaktigheten av simuleringene hos pasienter med blødninger er lavere enn hos friske frivillige på grunn av høy variabilitet mellom enkeltpersoner.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av andeksanet alfa har blitt evaluert i følgende: 1) randomiserte, placebokontrollerte, dosefinnende fase II-studier med friske forsøkspersoner som har fått FXa-hemmere for å fastslå nødvendige doser for reversering, 2) to fase III-studier, én med apiksaban og den andre med rivaroksaban, for å bekrefte effekt av høy- og lavdoseregimene og 3) en global, multisenter, prospektivt definert, åpen fase IIIb/IV-studie 14-505 med pasienter med en alvorlig blødningsepisode som krevde rask reversering av FXa-antikoagulasjon.

Reversering av antikoagulasjon hos friske forsøkspersoner i alderen 50-75 år (studie 14-503 og 14-504)

I en prospektiv, randomisert, placebokontrollert studie fikk friske forsøkspersoner med en median alder på 56,5 år som sto på apiksaban 5 mg to ganger daglig, andeksanet alfa (n = 24) gitt som en 400 mg intravenøs bolus umiddelbart etterfulgt av en 4 mg/minutt intravenøs infusjon over 120 minutter (480 mg) eller placebo (n = 8).

I en tilsvarende studie fikk forsøkspersoner med en median alder på 57 år som sto på rivaroksaban 20 mg daglig, andeksanet alfa (n = 26) gitt som en 800 mg intravenøs bolus umiddelbart etterfulgt av en 8 mg/minutt intravenøs infusjon over 120 minutter (960 mg) eller placebo (n = 13).

Reduksjon av anti-FXa-aktivitet

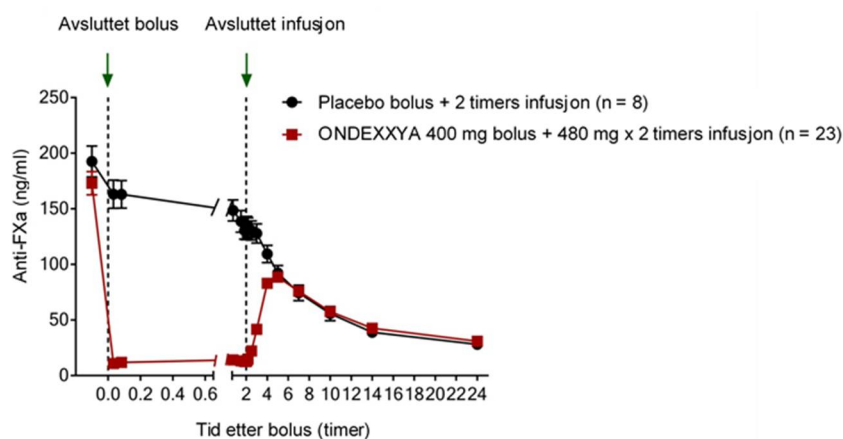
Det primære endepunktet for både studie 14-503 (apiksaban) og studie 14-504 (rivaroksaban) var prosentvis endring i anti-FXa-aktivitet fra baseline til nadir etter infusjon.

Hos de apiksabanbehandlede forsøkspersonene i studie 14-503 var prosentvis endring [\pm standardavvik (SD)] i anti-FXa-aktivitet -92,34 % (\pm 2,809 %) for andeksanet alfa-gruppen og -32,70 % (\pm 5,578 %) for placebogruppen ($p < 0,0001$), hvor sistnevnte gjenspeiler intrinsisk clearance av antikoagulanten.

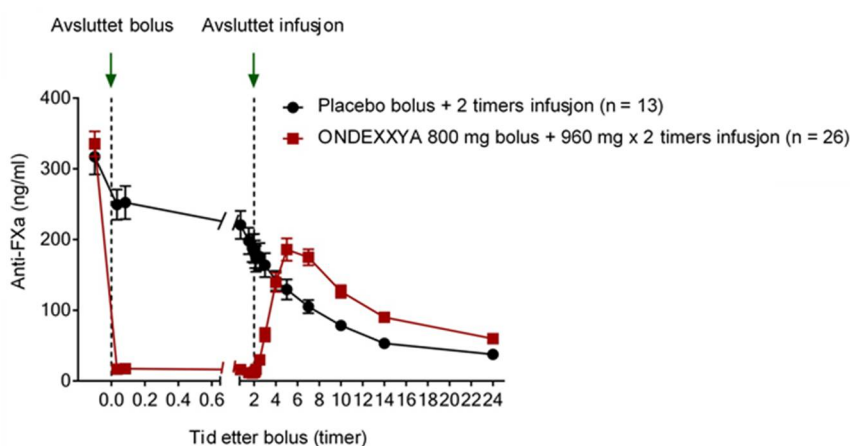
Hos de rivaroksabanbehandlede forsøkspersonene i studie 14-504 var prosentvis endring (\pm SD) i anti-FXa-aktivitet -96,72 % (\pm 1,838 %) for andeksanet alfa-gruppen og -44,75 % (\pm 11,749 %) for placebogruppen ($p < 0,0001$), hvor sistnevnte gjenspeiler intern clearance av antikoagulanten.

Tidsforløpet for anti-FXa-aktivitet før og etter administrasjon av andeksanet alfa er vist i figur 1. Reduksjon i anti-FXa-aktivitet korrelerer med gjenopprettelse av trombindannelse. Grensene for anti-FXa-aktivitet med hensyn til normalisering av trombindannelse (definert ved gjennomsnittlig ETP og standardavvik) ble anslått å være 44,2 ng/ml (innenfor ett standardavvik fra normal ETP) basert på sammenslåtte data fra studie 14-503 og 14-504, som indikert i figuren.

Figur 1: Endring i anti-FXa-aktivitet (ng/ml) hos friske forsøkspersoner antikoagulert med apiksaban (A) og rivaroksaban (B)



(A)



(B)

Gjenoppretelse av trombindannelse

I både studie 14-503 og studie 14-504 medførte behandling med andeksanet alfa også en statistisk signifikant økning i trombindannelse hos friske forsøkspersoner antikoagulert med apiksaban eller rivaroksaban i forhold til placebo ($p < 0,0001$). Gjenoppretelse av trombindannelse til normalområdet (definert som ett standardavvik fra baselinenivået) innen to minutter som vedvarte i 20 timer, ble oppnådd med kun bolus og med bolus pluss infusjon for lavdose andeksanet alfa hos forsøkspersoner som sto på apiksaban. Hos forsøkspersoner som sto på rivaroksaban medførte høydose andeksanet alfa (bolus pluss infusjon) økt trombindannelse utover to standardavvik. I disse studiene ble det ikke foretatt noen klinisk evaluering med høydose andeksanet alfa hos apiksabanbehandlede forsøkspersoner eller med lavdose andeksanet alfa hos rivaroksabanbehandlede forsøkspersoner.

Endring fra baseline i konsentrasjon av fri FXa-hemmer ved nadir

Gjennomsnittlig ubundet konsentrasjon av apiksaban og rivaroksaban var henholdsvis $< 3,5$ ng/ml og 4 ng/ml etter bolusadministrasjon av andeksanet alfa og vedvarte under kontinuerlig infusjon. Disse nivåene av ubundet FXa-hemmer gir liten eller ingen antikoagulasjonseffekt.

Reversering av FXa-hemmerantikoagulasjon hos pasienter med alvorlige blødninger (studie 14-505)

I studie 14-505 (ANNEXA-4), en fase IIIb/IV multinasjonalt, prospektiv, åpen studie med én behandlingsgruppe ble Ondexxya gitt til 477 pasienter som sto på FXa-hemmere, av disse sto 419 på apiksaban og rivaroksaban, og fikk en alvorlig blødning. De to koprime endepunktene var: a) prosentvis endring i anti-FXa-aktivitet fra baseline til nadir fra fem minutter etter avsluttet bolus til avsluttet infusjon og b) grad av god eller utmerket (sammenlignet med dårlig eller ingen) hemostatisk effekt innen 12 timer etter infusjon, rangert av en uavhengig komité for endepunktbedømmelse.

Omtrent halvparten av pasientene var menn, og gjennomsnittsalderen var 77,9 år. De fleste av pasientene hadde tidligere fått enten apiksaban (245/477; 51,4 %) eller rivaroksaban (174/477; 36,5 %), eller edoksaban (36/477; 7,5 %) eller enoksaparin (22/477; 4,6 %) og fått enten en ICH (329/477; 69 %) eller en gastrointestinal (GI)-blødning (109/477; 22,9 %).

381/477 (79,9 %) fikk lavdoseregimet med andeksanet, mens 96/477 pasienter (20,1 %) fikk høydoseregimet tilsvarende pkt. 4.2.

Av de 477 pasienter som var inkludert, kunne 347 (73 %) inkluderes i effektanalysen basert på at de fikk andeksanet administrert for en bekreftet alvorlig blødning og hadde baseline anti-FXa-aktivitet over 75 ng/ml. Hos disse pasientene var median anti-FXa-aktivitet ved baseline 147 ng/ml hos pasienter som fikk apiksaban og 214 ng/ml hos pasienter som fikk rivaroksaban. For anti-FXa-aktivitet var median (95 % KI) nedgang fra baseline til nadir i anti-FXa-aktivitet for apiksaban -93,3 % (-94,2 %, -92,5 %) og for rivaroksaban -94,1 % (-95,1 %, -93,0 %).

Hemostatisk effekt var god eller utmerket hos 79 % av 169 pasienter som tok apiksaban og hos 80 % av 127 pasienter som tok rivaroksaban.

Anti-TFPI-effekt

Umiddelbar og vedvarende (i ca. 3 dager etter infusjon) prokoagulant anti-TFPI-effekt ble dokumentert hos pasienter med alvorlige blødninger – konsekvent med de respektive studiene hos friske frivillige (14-503, 14-504, 16-508, 19-514).

Analysen av studie 14-505 viste at endringen i anti-FXa-aktivitet (surrogat) ikke var prediktiv for oppnåelse av hemostatisk effekt.

Dødsfall

I sikkerhetspopulasjonen (N=419) døde 75 pasienter (18 %). Av de 75 forsøkspersonene som døde, var blødningstypen intrakraniell blødning (ICH) hos 55 (73 %), gastrointestinal blødning (GI) hos 14 (19 %) og andre blødningstyper hos 6 (8 %) forsøkspersoner. Mortalitetsrate var 19,0 % (55/289) hos pasienter med ICH, 14,7 % (14/95) for GI-blødning og 17,1 % (6/35) for andre blødningstyper. Mortalitetsrate var 23,0 % (64/278) hos pasienter > 75 år og 7,8 % (11/141) hos pasienter ≤ 75 år. Basert på region var mortalitetsratene 24,9 % (53/213) hos pasienter rekruttert i Europa og 11,3 % (22/194) hos pasienter rekruttert i Nord-Amerika. Den høyere mortalitetsraten i Europa er kun sett hos eldre pasienter eller pasienter med hjertesvikt. Sammenlignet med hos pasienter rekruttert i Nord-Amerika, var EU-pasientene signifikant eldre (81,0 år mot 79,0 år), hadde hyppigere ICH som indekshendelse (75,1 % mot 60,3 %) og flere ICH var intraparenkymale (69,3 % mot 42,7 %). Kardiovaskulære dødsårsaker (n = 36) omfattet: blødningsslag (n = 6), iskemisk slag (n = 10), plutselig hjertedød (inkludert ubevitnet) (n = 6), kardiomekanisk/pumpesvikt (n = 4), hjerteinfarkt (n = 2), annen blødning enn blødningsslag (n = 2) og andre kardiovaskulære årsaker (n = 6). Ikke-kardiovaskulære dødsfall (n = 39) omfattet: infeksjon/sepsis (n = 11), respirasjonssvikt (n = 6), ulykke/traume (n = 2), kreft (n = 2) og andre/ikke-vaskulære årsaker (n = 18). Gjennomsnittlig tid til død var 15 dager etter behandling. Alle dødsfall oppsto før dag 44.

Tromboembolihendelser

I studie 14-505 fikk 45/419 (11 %) pasienter én eller flere av følgende tromboembolihendelser: cerebrovaskulær hendelse (CVA) (19/45; 42 %), dyp venetrombose (11/45; 24 %), hjerteinfarkt inkludert akutt hjerteinfarkt og iskemisk anfall (9/45; 20 %), lungeemboli (PE) (5/45; 11 %) og

transitorisk iskemisk anfall (TIA) (1/45; 2 %). Median tid til første tromboembolihendelse var ti dager. Totalt 38 % av pasientene med tromboembolihendelser (17/45) opplevde tromboembolihendelsen i løpet av de første tre dagene. Av de 419 forsøkspersonene som fikk andeksanet alfa, fikk 266 minst én antikoagulantdose innen 30 dager etter behandling som profylakse. Av disse 266 fikk 14 forsøkspersoner (5 %) en trombotisk hendelse etter gjenopptatt antikoagulasjon, mens blant de 153 forsøkspersonene som ikke fikk antikoagulasjon som profylakse fikk 31 (20,3 %) en trombotisk hendelse (se pkt. 4.4).

Protrombotiske laboratoriemarkører

Doseavhengige økninger i koagulasjonsmarkørene F1+2, TAT og D-dimer etter administrasjon av andeksanet alfa ble observert hos 223 friske frivillige som fikk FXa-hemmere og som ble behandlet med andeksanet alfa; ingen tromboembolihendelser oppsto hos disse friske frivillige. F1+2, TAT og D-dimer ble ikke målt hos pasienter inkludert i studie 14-505, og deres relevans hos blødende pasienter er ikke kjent.

Immunogenitet

345 friske forsøkspersoner behandlet med andeksanet alfa ble undersøkt for antistoffer som kryssreagerte med andeksanet alfa og antistoffer mot faktor X og FXa. Behandlingsrelaterte, ikke-nøytraliserende antistoffer mot andeksanet alfa ble påvist hos ca. 10 % (35/345). Disse antistoffene hadde generelt lave titere, og ingen kliniske følger ble observert. Ingen nøytraliserende antistoffer eller antistoffer mot faktor X eller FXa ble påvist. Forekomst av positive, ikke-nøytraliserende antistoffer mot andeksanet alfa etter behandling hos pasienter i studie 14-505 (8 % eller 22/276 pasienter) har vært likt det som er observert hos friske forsøkspersoner.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med andeksanet alfa i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling og forebygging av FXa-hemmerrelaterte blødninger (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Betinget godkjenning

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Studier av andeksanet alfa i nærvær av direkte FXa-hemmere hos friske forsøkspersoner viste doseproporsjonal farmakokinetikk i det tiltenkte terapeutiske doseområdet evaluert for både C_{max} og areal under kurven (AUC). Farmakokinetikken til andeksanet alfa har ikke blitt studert hos blødende pasienter på grunn av årsaker knyttet til gjennomførbarhet.

Tabell 5. Farmakokinetiske parametre for andeksanet bolusinjeksjon av 400 mg og 800 mg

Farmakokinetisk parameter	400 mg bolus	800 mg bolus
AUC _{0-∞} (timer*mikrog/ml)	61,3 [43,8; 94,9]	127 [57,5; 209]
C _{max} (mikrog/ml)	61,0 [40,3; 98,5]	118 [50,2; 191]
Clearance (liter/time)	6,52 [4,21; 9,13]	6,29 [3,83; 13,9]
t _{1/2} (timer)	3,78 [2,59; 6,39]	4,24 [2,47; 6,52]
V _{ss} (liter)	9,47	8,94

	[6,08; 15,3]	[5,36; 23,1]
--	--------------	--------------

Kilde: Studie 19-514

Presenterte data er geometrisk gjennomsnitt [min, max]

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Eldre populasjon

I en studie som sammenlignet farmakokinetikken til andeksanet alfa hos eldre (65-69 år) og yngre (26-42 år) friske forsøkspersoner som hadde fått apiksaban, var farmakokinetikken til andeksanet alfa ikke statistisk forskjellig hos eldre og yngre forsøkspersoner.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen studier er blitt utført for å undersøke farmakokinetikken til andeksanet alfa hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Basert på tilgjengelige farmakokinetikkdata har andeksanet alfa liten eller ingen renal clearance. Dosejustering anses derfor ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen studier er blitt utført for å undersøke farmakokinetikken til andeksanet alfa hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Eliminering av proteinlegemidler via galle og/eller feces er ikke en kjent eliminasjonsvei for proteiner. Dosejustering anses derfor ikke nødvendig for pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Kjønn

Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser har ikke kjønn noen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til andeksanet alfa.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til andeksanet alfa har ikke blitt undersøkt hos pediatriske pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi og toksisitetstester ved gjentatt dosering opptil to uker hos rotter og aper.

Studier for å evaluere mutagenitet og karsinogenitet av andeksanet alfa er ikke blitt utført. Basert på virkningsmekanismen og proteiners egenskaper forventes ingen karsinogenitet eller gentoksisitet.

Dyrestudier på reproduksjons- og utviklingstoksisitet er ikke blitt utført med andeksanet alfa.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tris base
Tris hydroklorid
L-argininhydroklorid
Sukrose
Mannitol
Polysorbat 80

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Hetteglass (uåpnet)

4 år ved oppbevaring ved 2 °C - 8 °C.

Rekonstituert legemiddel

Kjemisk og fysikalsk stabilitet er vist i 16 timer ved 2 °C til 8 °C ved oppbevaring i hetteglass. Ved behov kan rekonstituert oppløsning overført til infusjonsposen oppbevares i ytterligere åtte timer ved romtemperatur. Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart etter rekonstituering. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulveret leveres i et 20 ml hetteglass (type I-glass) med propp (butylgummi).

Pakningsstørrelse: 4 eller 5 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Rekonstituering

Følgende trengs før rekonstituering:

- Beregnet antall hetteglass (se pkt. 4.2)
- Tilsvarende antall sprøyter på 20 ml (eller større) med en 20 gauge (eller større) kanyle
- Injeksjonstørk
- Stor (50 ml eller større) steril sprøyte. Hvis det skal brukes en sprøytepumpe til administrasjon, skal det brukes flere sprøyter til å romme sluttvolumet av rekonstituert legemiddel
- Infusjonsposer av polyolefin (PO)- eller polyvinylklorid (PVC)-materiale (150 ml eller større) til å romme sluttvolumet av rekonstituert legemiddel (hvis administrasjon foretas ved bruk av infusjonspose)
- Vann til injeksjonsvæsker
- 0,2 eller 0,22 mikron slangefilter av polyetersulfon (PES) eller et tilsvarende med lav proteinbinding

Andeksanet alfa trenger ikke å oppnå romtemperatur før rekonstituering eller administrasjon til pasienten. Aseptisk teknikk skal brukes under rekonstitueringsprosedyren.

Hvert hetteglass rekonstitueres i henhold til følgende instruksjoner:

1. Fjern vippelokket fra hvert hetteglass.
2. Tørk gummiproppen på hvert hetteglass med et injeksjonstørk.
3. Bruk en 20 ml (eller større) sprøyte og en 20 gauge (eller større) kanyle, og trekk opp 20 ml vann til injeksjonsvæsker.
4. Stikk sprøytekanylen gjennom midten av gummiproppen.
5. Press stemplet langsomt ned for å injisere 20 ml vann til injeksjonsvæsker inn i hetteglasset, med væskestrømmen rettet mot veggen på innsiden av hetteglasset for å begrense skumdannelse.
6. Sving forsiktig på hvert hetteglass til alt pulver er helt oppløst. IKKE RIST hetteglassene da dette kan gi skumdannelse. Oppløsningstiden for hvert hetteglass er ca. tre til fem minutter.
7. Den rekonstituerte oppløsningen skal inspiseres for partikler og/eller misfarging før administrasjon. Skal ikke brukes dersom det foreligger opake partikler eller misfarging.
8. For at nødvendig dose skal rekonstitueres mest mulig effektivt og for å begrense feil, injiser

- 20 ml vann til injeksjonsvæsker i hvert hetteglass før neste trinn utføres.
9. Legemiddel skal brukes innen åtte timer etter rekonstituering ved oppbevaring i romtemperatur.

Administrasjon via en sprøytepumpe

1. Etter at det beregnede antall hetteglass er rekonstituert trekkes den rekonstituerte oppløsningen opp fra hvert hetteglass ved hjelp av den store sprøyten (50 ml eller større) med en 20 gauge (eller større) kanyle.
2. Bolus og infusjon tilberedes i separate store sprøyter.
3. På grunn av tilleggsvolumet må høydosebolus og -infusjon fordeles ytterligere på flere sprøyter (to sprøyter hver for bolus og infusjon).
4. For å hindre utilsiktet overføring av luft, vær nøye med å holde sprøytekanylen vendt oppover. Ikke legg sprøyten ned mellom opptrekking fra flere hetteglass.
5. Fest tilleggsutstyr (dvs. slanger, 0,2 eller 0,22 mikron slangefilter av polyetersulfon (PES) eller et tilsvarende med lav proteinbinding, sprøytepumpe) ved klargjøring til administrasjon.
6. Administrer den rekonstituerte oppløsningen med hensiktsmessig hastighet.
7. Kast alle brukte sprøyter, kanyler og hetteglass, inkludert ikke anvendt rest av rekonstituert oppløsning.

Administrasjon via infusjonsposer

1. Etter at det beregnede antall hetteglass er rekonstituert trekkes den rekonstituerte oppløsningen opp fra hvert hetteglass ved hjelp av den store sprøyten (50 ml eller større) med en 20 gauge (eller større) kanyle.
2. Overfør den rekonstituerte oppløsningen fra sprøyten til en egnet infusjonspose.
3. Gjenta trinn 1 og 2 etter behov for å overføre hele volumet av bolus og infusjon til infusjonsposer av PO eller PVC.
4. Det anbefales at bolus og infusjon fordeles på to separate poser, for å sikre korrekt administrasjonshastighet. Selv om det også er tillatt å bruke én infusjonspose av PO eller PVC til bolus og infusjon, må korrekt administrasjonshastighet sikres ved overgang fra bolus til infusjon.
5. Fest tilleggsutstyr (dvs. slanger, 0,2 eller 0,22 mikron slangefilter av polyetersulfon (PES) eller et tilsvarende med lav proteinbinding, infusjonspumpe) ved klargjøring til administrasjon.
6. Administrer den rekonstituerte oppløsningen med hensiktsmessig hastighet.

Destruksjon

Alle brukte sprøyter, kanyler og hetteglass, inkludert ikke anvendt rest av rekonstituert oppløsning, bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. april 2019
Dato for siste fornyelse: 24. april 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i Artikkel 9 av forordning (EF) 507/2006 derav følger at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn PSUR hver 6 måned.

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
<p>For ytterligere å underbygge korrelasjon mellom biomarkøren (anti-FXa-aktivitet) og hemostatisk effekt og avklare risikoen for trombose og tromboembolihendelser, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn resultatene fra en global, randomisert, kontrollert klinisk studie for å undersøke bruk av andeksanet i forhold til standardbehandling hos pasienter med intrakraniell blødning (ICH) som bruker apiksaban, rivaroksaban eller edoksaban (studie 18-513).</p> <p>Gjenværende fra tidligere SOB 001: Resultater fra studie 14-505 (ANNEXA-4) underbygger ikke korrelasjon mellom biomarkøren (prosentvis endring i anti-FXa-%-aktivitet fra baseline) og hemostatisk effekt og risiko for trombose og tromboembolihendelser.</p> <p>Dette tilfellet er direkte forbundet med doseringen – da dosering kun er basert på biomarkøren. Beslutning om høy- eller lavdoseregime, og anbefalingen om re-introduisering av antikoagulasjon etter reversering, krever validering.</p> <p>Resultater fra studie 18-513 (ANNEXA-I) skal gi videre svar på de uavklarte tilfellene og gi grunnlag for doseringen sammen med resultatene fra de fullførte modellerings- og simuleringsmetodene.</p>	<p>Innsending av endelig CSR innen 31. juli 2024</p>

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ondexxya 200 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
andeksanet alfa

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 200 mg andeksanet alfa.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Tris base, Tris hydroklorid, L-argininhydroklorid, sukrose, mannitol, polysorbat 80

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning
4 x 1 hetteglass à 200 mg
5 x 1 hetteglass à 200 mg

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPEIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Ondexxya 200 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
andeksanet alfa
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

200 mg

6. ANNET

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Kun til engangsbruk.
AstraZeneca AB

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten og brukeren

Ondexxya 200 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning andeksanet alfa

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg. Vær oppmerksom på at dette legemidlet hovedsakelig brukes i akutsituasjoner, og det er legen som har bestemt at du trenger det.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ondexxya er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Ondexxya
3. Hvordan Ondexxya brukes
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Ondexxya oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ondexxya er og hva det brukes mot

Ondexxya inneholder virkestoffet andeksanet alfa. Det reverserer virkningen av visse blodfortynnende legemidler som kalles faktor Xa-hemmere (apiksaban eller rivaroksaban). Faktor Xa-hemmere gis for å forebygge blodpropp. Legen kan velge å gi deg Ondexxya for å reversere virkningen av blodfortynnende legemidler raskt ved en livstruende eller ukontrollert blødningssituasjon.

2. Hva du må vite før du får Ondexxya

Bruk ikke Ondexxya:

- dersom du er allergisk overfor andeksanet alfa eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er allergisk overfor hamsterproteiner.
- dersom du får heparin.

Advarsler og forsiktighetsregler

Ved å reversere virkningen av en faktor Xa-hemmer med Ondexxya, kan risikoen for blodpropp øke. Legen vil bestemme når behandling med blodfortynnende legemiddel skal gjenopptas etter at du er behandlet med Ondexxya.

En uavhengig blodkoagulerings-effekt av andeksanet alfa kan utgjøre en ytterligere risiko for utvikling av blodpropp.

Hvis du får bivirkninger når du får Ondexxya ved infusjon (drypp), kan legen velge å bremse eller ta en pause i behandling. Legen kan gi deg et antihistamin for å dempe bivirkninger (se avsnitt 4).

Dersom det er planlagt en operasjon for deg som krever blodfortynnende behandling med heparin, skal Ondexxya unngås.

Barn og ungdom

Det finnes ingen informasjon om bruk av Ondexxya hos barn og ungdom.

Andre legemidler og Ondexxya

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Dette legemidlet er laget kun for å reversere virkningen av faktor Xa-hemmende legemidler. Det er lite sannsynlig at Ondexxya vil påvirke virkningen av andre legemidler eller at andre legemidler vil påvirke Ondexxya.

Behandling med Ondexxya skal unngås dersom blodfortynnende behandling med heparin kan bli nødvendig. Ondexxya hindrer effekt av heparin.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Ondexxya er ikke anbefalt under graviditet eller dersom du kan bli gravid og ikke bruker prevensjon.

Du skal ikke amme barnet ditt mens du får dette legemidlet. Det er ukjent om andeksanet alfa blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite sannsynlig at dette legemidlet vil påvirke din evne til å kjøre og bruke maskiner.

3. Hvordan Ondexxya brukes

Dette legemidlet er kun til sykehusbruk.

Legen eller sykepleieren vil gi deg dette legemidlet ved injeksjon eller infusjon i en vene.

Legen eller sykepleieren vil beregne dosen du trenger av dette legemidlet. Dosen baseres på det spesifikke blodfortynnende legemidlet du tar, dosen av dette og tid siden siste dose med blodfortynnende legemiddel.

Etter at du har fått Ondexxya bestemmer legen når din behandling med blodfortynnende legemiddel skal gjenopptas.

Detaljerte instruksjoner for legen eller sykepleieren om hvordan Ondexxya skal gis finnes på slutten av dette pakningsvedlegget (se "Håndteringsinstruksjoner").

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Liste over bivirkninger sett hos blødende personer

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Slag
- Hjerterinfarkt
- Blodpropp i ben, armer, lunger eller hjernen
- Feber

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Mindre slag
- Hjertestans
- Tegn/symptomer på infusjonsrelaterte reaksjoner som frysninger, høyt blodtrykk, kortpustethet, forvirring eller agitasjon.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan Ondexxya oppbevares

Dette legemidlet vil bli oppbevart på sykehuset, og disse instruksjonene er bare beregnet på helsepersonell.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglasset og esken etter EXP.

Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Etter rekonstituering skal Ondexxya brukes umiddelbart.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ondexxya

- Virkestoff er andeksanet alfa.
- Andre innholdsstoffer er Tris base, Tris hydroklorid, L-argininhydroklorid, sukrose, mannitol og polysorbat 80.

Hvordan Ondexxya ser ut og innholdet i pakningen

Ondexxya leveres i hetteglass av glass som et hvitt til offwhite pulver til infusjonsvæske, oppløsning, som rekonstitueres (løses opp) før bruk. Den rekonstituerte oppløsningen er en klar, fargeløs eller svakt gul oppløsning.

Hver pakning inneholder fire eller fem hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i Norge.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

AstraZeneca AB
151 85 Södertälje
Sverige

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Andeksanet er ikke vist å ha effekt ved, og er ikke indisert til, behandling av blødning relatert til andre FXa-hemmere enn rivaroksaban og apiksaban. Det vil heller ikke reversere effekten til ikke-FXa-hemmere.

Dosering og administrasjon

Andeksanet alfa gis som en intravenøs (i.v.) bolus med en infusjonshastighet på ca. 30 mg/minutt over 15 (lav dose) eller 30 minutter (høy dose) umiddelbart etterfulgt av administrasjon av en kontinuerlig infusjon på 4 mg/minutt (lav dose) eller 8 mg/minutt (høy dose) over 120 minutter (se tabell 1).

Tabell 1: Doseringsregimer

	Innledende intravenøs bolus	Kontinuerlig intravenøs infusjon	Totalt antall 200 mg hetteglass
Lav dose	400 mg med en infusjonshastighet på 30 mg/minutt	4 mg/minutt over 120 minutter (480 mg)	5
Høy dose	800 mg med en infusjonshastighet på 30 mg/minutt	8 mg/minutt over 120 minutter (960 mg)	9

Doseringsanbefalinger har blitt definert ut fra effekt av andeksanet alfa hos friske forsøkspersoner som har fått administrert en direkte FXa-hemmer og muligheten til å reversere nivået av anti-FXa-aktivitet, og doseringen ble brukt i en studie med pasienter med alvorlige blødninger.

Reversering av apiksaban

Det anbefalte doseregimet for andeksanet alfa er basert på dosen med apiksaban pasienten tar ved tidspunktet for reversering av antikoagulasjon, samt tid siden pasientens siste apiksabandose (se tabell 2). Hvis styrken på den siste antikoagulant eller intervallet mellom den siste doseringen og blødningsepisoden er ikke kjent, er det ingen tilgjengelig doseanbefaling. Måling av anti-FXa-nivå ved

baseline skal ligge til grunn for den kliniske avgjørelsen om å starte behandlingen (hvis nivået er tilgjengelig innenfor et akseptabelt tidsrom).

Tabell 2: Sammendrag av dosering for reversering av apiksaban

FXa-hemmer	Siste dose av FXa-hemmer	Tidspunkt for siste dose av FXa-hemmer før oppstart med andeksanet alfa	
		< 8 timer	≥ 8 timer
Apiksaban	≤ 5 mg	Lav dose	Lav dose
	> 5 mg	Høy dose	

Reversering av rivaroksaban

Det anbefalte doseregimet for andeksanet alfa er basert på dosen med rivaroksaban pasienten tar ved tidspunktet for reversering av antikoagulasjon, samt tid siden pasientens siste rivaroksabandose (se tabell 3). Hvis styrken på den siste antikoagulant eller intervallet mellom den siste doseringen og blødningsepisoden er ikke kjent, er ingen doseanbefaling tilgjengelig. Måling av anti-FXa-nivå ved baseline skal ligge til grunn for den kliniske avgjørelsen om å starte behandlingen (hvis nivået er tilgjengelig innenfor et akseptabelt tidsrom).

Tabell 3: Sammendrag av dosering for reversering av rivaroksaban

FXa-hemmer	Siste dose av FXa-hemmer	Tidspunkt for siste dose av FXa-hemmer før oppstart med andeksanet alfa	
		< 8 timer	≥ 8 timer
Rivaroksaban	≤ 10 mg	Lav dose	Lav dose
	> 10 mg	Høy dose	

Pasienter som behandles med FXa-hemmerbehandling har underliggende sykdomstilstander som disponerer for tromboembolihendelser. Reversering av FXa-hemmerbehandling eksponerer pasienter for tromboserisiko relatert til den underliggende sykdommen. For å redusere denne risikoen skal det overveies å gjenoppta antikoagulasjonsbehandling så snart det er medisinsk forsvarlig etter fullført behandling.

Håndteringsinstruksjoner

Andeksanet alfa skal rekonstitueres. Rekonstituert oppløsning på 10 mg/ml overføres deretter uten ytterligere fortykning til store sterile sprøyter hvis det skal brukes en sprøytepumpe til administrasjon eller til egnede tomme infusjonsposer av polyolefin (PO)- eller polyvinylklorid (PVC)-materiale. Før administrering ved intravenøs infusjon skal det brukes et 0,2 eller 0,22 mikron slangefilter av polyetersulfon (PES) eller et tilsvarende med lav proteinbinding.

For rekonstituerte oppløsninger er kjemisk og fysikalsk stabilitet er vist i minst åtte timer ved 25 °C. Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart etter åpning. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk.

Rekonstituering

Du trenger følgende før rekonstituering:

- Beregnet antall hetteglass som angitt i tabell 1.
- Tilsvarende antall sprøyter på 20 ml eller mer med en 20 gauge (eller større) kanyle.
- Injeksjonstørk.

- Stor (50 ml eller større) steril sprøyte. Hvis det skal brukes en sprøytepumpe til administrasjon, skal det brukes flere sprøyter til å romme sluttvolumet av rekonstituert legemiddel.
- Infusjonsposer av polyolefin (PO)- eller polyvinylklorid (PVC)-materiale (150 ml eller større) til å romme sluttvolumet av rekonstituert legemiddel (hvis administrasjon foretas ved bruk av infusjonsposer).
- Vann til injeksjonsvæsker.
- 0,2 eller 0,22 mikron slangefilter av polyetersulfon (PES) eller et tilsvarende med lav proteinbinding.

Andeksanet alfa trenger ikke å oppnå romtemperatur før rekonstituering eller administrasjon til pasienten. Bruk aseptisk teknikk under rekonstitueringsprosedyren.

Rekonstituer hvert hetteglass i henhold til følgende instruksjoner:

1. Fjern vippelokket fra hvert hetteglass.
2. Tørk gummiproppen på hvert hetteglass med et injeksjonstørk.
3. Bruk en 20 ml (eller større) sprøyte og en 20 gauge (eller større) kanyle, og trekk opp 20 ml vann til injeksjonsvæsker.
4. Stikk sprøytekanylen gjennom midten av gummiproppen.
5. Press stemplet langsomt ned for å injisere 20 ml vann til injeksjonsvæsker inn i hetteglasset, med væskestrømmen rettet mot veggen på innsiden av hetteglasset for å begrense skumdannelse.
6. Sving forsiktig på hvert hetteglass til alt pulver er helt oppløst. IKKE RIST hetteglassene da dette kan gi skumdannelse. Oppløsningstiden for hvert hetteglass er ca. tre til fem minutter.
7. Den rekonstituerte oppløsningen skal inspiseres for partikler og/eller misfarging før administrasjon. Skal ikke brukes dersom det foreligger opake partikler eller misfarging.
8. For at nødvendig dose skal rekonstitueres mest mulig effektivt og for å begrense feil, injiser 20 ml vann til injeksjonsvæsker i hvert hetteglass før neste trinn utføres.
9. Bruk andeksanet alfa innen åtte timer etter rekonstituering ved oppbevaring i romtemperatur.

Administrasjon via en sprøytepumpe

1. Etter at det beregnede antall hetteglass er rekonstituert, trekk den rekonstituerte oppløsningen opp fra hvert hetteglass ved hjelp av den store sprøyten (50 ml eller større) med en 20 gauge (eller større) kanyle.
2. Tilbered bolus og infusjon i separate store sprøyter.
3. På grunn av tilleggsvolumet må høydosebolus og -infusjon fordeles ytterligere på flere sprøyter (to sprøyter hver for bolus og infusjon).
4. For å hindre utilsiktet overføring av luft, vær nøye med å holde sprøytekanylen vendt oppover. Ikke legg sprøyten ned mellom opptrekking fra flere hetteglass.
5. Fest tilleggsutstyr (dvs. slanger, 0,2 eller 0,22 mikron slangefilter av polyetersulfon (PES) eller et tilsvarende med lav proteinbinding, sprøytepumpe) ved klargjøring til administrasjon.
6. Administrer den rekonstituerte oppløsningen med hensiktsmessig hastighet.
7. Kast alle brukte sprøyter, kanyler og hetteglass, inkludert ikke anvendt rest av rekonstituert oppløsning.

Administrasjon via infusjonsposer

1. Etter at det beregnede antall hetteglass er rekonstituert, trekk den rekonstituerte oppløsningen opp fra hvert hetteglass ved hjelp av den store sprøyten (50 ml eller større) med en 20 gauge (eller større) kanyle.
2. Overfør den rekonstituerte oppløsningen fra sprøyten til egnede infusjonsposer.
3. Gjenta trinn 1 og 2 etter behov for å overføre hele volumet av bolus og infusjon til infusjonsposer av PO eller PVC.
4. Det anbefales at bolus og infusjon fordeles på to separate poser, for å sikre korrekt administrasjonshastighet. Selv om det også er tillatt å bruke én infusjonspose av PO eller PVC til bolus og infusjon, må korrekt administrasjonshastighet sikres ved overgang fra bolus til infusjon.
5. Fest tilleggsutstyr (dvs. slanger, 0,2 eller 0,22 mikron slangefilter av polyetersulfon (PES) eller et tilsvarende med lav proteinbinding, infusjonspumpe) ved klargjøring til administrasjon.
6. Administrer den rekonstituerte oppløsningen med hensiktsmessig hastighet.

Destruksjon

Alle brukte sprøyter, kanyler og hetteglass, inkludert ikke anvendt rest av rekonstituert oppløsning, bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.