

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ondexxya 200 mg pulver till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 200 mg andexanet alfa\*.

Efter beredning innehåller varje ml lösning 10 mg andexanet alfa.

\*Andexanet alfa är framställt i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO) med rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.

Vitt till benvitt frystorkat pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Ondexxya är avsett för vuxna patienter som behandlas med en direkt faktor Xa (FXa)-hämmare (apixaban eller rivaroxaban) där reversering av antikoagulation krävs på grund av livshotande eller okontrollerad blödning.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Får endast användas på sjukhus.

#### Dosering

Andexanet alfa administreras som en intravenös bolusdos med en hastighet på cirka 30 mg/min under 15 minuter (låg dos) eller 30 minuter (hög dos), följt av administrering av en kontinuerlig infusion med en hastighet på 4 mg/min (låg dos) eller 8 mg/min (hög dos) under 120 minuter (se tabell 1). Doseringen av andexanet alfa baseras på farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering och simuleringsmetoder (se avsnitt 5.1 och 5.2).

**Tabell 1: Dosregimer**

	<b>Initial intravenös bolusdos</b>	<b>Kontinuerlig intravenös infusion</b>	<b>Totalt antal injektionsflaskor à 200 mg som krävs</b>
Låg dos	400 mg med en hastighet på 30 mg/min	4 mg/min under 120 minuter (480 mg)	5
Hög dos	800 mg med en hastighet på 30 mg/min	8 mg/min under 120 minuter (960 mg)	9

Reversering av apixaban

Den rekommenderade dosregimen för Ondexxya är baserad på den dos apixaban som patienten tar vid tidpunkten för reversering av antikoagulationsbehandlingen samt på hur lång tid som har gått sedan patientens senaste dos av apixaban (se tabell 2). Om styrkan av den senaste dosen av antikoagulantia eller tiden mellan den senaste dosen och blödningsepisoden är okänd, finns ingen dosrekommendation tillgänglig. Mätning av baseline-nivån av anti-FXa ska stödja det kliniska beslutet att starta behandling (om baseline-nivån är tillgänglig inom en acceptabel tidsram).

**Tabell 2: Sammanfattning av dosering för reversering av apixaban**

FXa-hämmare	Senaste dos	Tidpunkt för senaste dosen före insättning av Ondexxya	
		< 8 timmar	≥ 8 timmar
Apixaban	≤ 5 mg	Låg dos	Låg dos
	> 5 mg	Hög dos	

Reversering av rivaroxaban

Den rekommenderade dosregimen för Ondexxya är baserad på den dos rivaroxaban som patienten tar vid tidpunkten för reversering av antikoagulationsbehandlingen samt på hur lång tid som har gått sedan patientens senaste dos av rivaroxaban (se tabell 3). Om styrkan av den senaste dosen av antikoagulantia eller tiden mellan den senaste dosen och blödningsepisoden är okänd, finns ingen dosrekommendation tillgänglig. Mätning av baseline-nivån av anti-FXa ska stödja det kliniska beslutet att starta behandling (om baseline-nivån är tillgänglig inom en acceptabel tidsram).

**Tabell 3: Sammanfattning av dosering för reversering av rivaroxaban**

FXa-hämmare	Senaste dos	Tidpunkt för senaste dosen före insättning av Ondexxya	
		< 8 timmar	≥ 8 timmar
Rivaroxaban	≤ 10 mg	Låg dos	Låg dos
	> 10 mg	Hög dos	

Återinsättning av antitrombotisk behandling

Efter att Ondexxya administrerats och när en större blödning har upphört, bör insättning av antikoagulationsbehandling övervägas för att förhindra trombotiska händelser orsakade av patientens

underliggande medicinska tillstånd. Efter behandling med Ondexxya kan antitrombotisk behandling återinsättas så snart det är medicinskt indicerat om patienten är kliniskt stabil och adekvat hemostas har uppnåtts. Vid den medicinska bedömningen ska fördelarna med antikoagulation vägas mot riskerna för ny blödning (se avsnitt 4.4).

#### Särskilda populationer

*Äldre patienter (65 år och äldre):* Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

*Nedsatt njurfunktion:* Effekten av nedsatt njurfunktion på exponeringsnivåerna för andexanet alfa har inte utvärderats. Baserat på befintliga data om clearance rekommenderas ingen dosjustering.

*Nedsatt leverfunktion:* Baserat på befintliga data om clearance av andexanet alfa rekommenderas ingen dosjustering. Säkerhet och effekt har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

*Pediatrisk population:* Säkerhet och effekt för andexanet alfa för barn och ungdomar har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

##### Intravenös användning

Efter att lämpligt antal injektionsflaskor av Ondexxya har beretts förs den beredda lösningen (10 mg/ml) utan ytterligare spädning över till sterila sprutor med stor volym om en sprutpump används för administrering eller till lämpliga tomma intravenösa påsar bestående av polyolefin (PO) eller polyvinylklorid (PVC) (se avsnitt 6.6). Före administrering via i.v. infusion ska ett 0,2 eller 0,22 mikrometer in-line-filter av polyetersulfon (PES) eller motsvarande lågproteinbindande filter användas.

Ondexxya administreras som en i.v. bolusdos med en hastighet på cirka 30 mg/min under 15 minuter (låg dos) eller 30 minuter (hög dos), följt av administrering av en kontinuerlig infusion på 4 mg/min (låg dos) eller 8 mg/min (hög dos) under 120 minuter (se tabell 1).

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Känd allergisk reaktion mot hamsterproteiner.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Begränsningar för användning

Klinisk effekt är baserad på reversering av anti-FXa-aktivitet hos friska frivilliga och blödningspatienter som fått apixaban eller rivaroxaban. Andexanet alfa är inte lämpligt som förbehandling vid akut kirurgi. Användning för edoxaban- eller enoxaparinreversering rekommenderas inte på grund av avsaknad av data. Andexanet alfa reverserar inte effekterna av icke-FXa-hämmare (se avsnitt 5.1).

Övervakning av behandlingen ska i huvudsak baseras på kliniska parametrar som tyder på adekvat effekt (dvs. uppnådd hemostas), avsaknad av effekt (dvs. ny blödning) och biverkningar (dvs. tromboemboliska händelser). Övervakning av behandlingen med andexanet alfa ska inte grundas på anti-FXa-aktivitet. Kommersiella analyser av anti-FXa-aktivitet är olämpliga för mätning av anti-FXa-aktivitet efter administrering av andexanet alfa, eftersom dessa analyser leder till felaktigt förhöjda anti-FXa-aktivitetsnivåer och därmed orsakar en betydande underskattning av den reverserande effekten av andexanet alfa.

Doseringsrekommendationen är baserad på datamodellering från friska frivilliga. Validering har ännu inte lyckats. Data från blödningspatienter är begränsade. Data tyder på en större risk för trombos för patienter som får den högre dosen av andexanet, patienter med tidigare låg dos av anti-FXa-hämmare och patienter som står på rivaroxaban.

I studie 14-505 har patienter med intrakraniell blödning (ICH) (GCS > 7 och hematovolym < 60 ml) inkluderats. Behandling med andexanet alfa hos patienter med svårare ICH har inte studerats.

#### Trombotiska händelser

Trombotiska händelser har rapporterats efter behandling med andexanet alfa (se avsnitt 4.8 och 5.1). Patienter som behandlas med FXa-hämmare har underliggande sjukdomstillstånd som predisponerar för trombotiska händelser. Reversering av behandling med FXa-hämmare exponerar patienterna för den trombotiska risken hos den underliggande sjukdomen. Dessutom har en oberoende prokoagulerande effekt av andexanet alfa, som förmedlas genom hämning av TFPI (tissue factor pathway inhibitor) påvisats, vilket kan utgöra en risk för att utveckla trombos. Hur länge den här effekten finns kvar hos patienter med större blödning är inte känt. Laborarieparametrar såsom anti-FXa-aktivitet, endogen trombotisk potential (ETP) eller markörer för trombos är eventuellt inte tillräckliga som vägledning. För att minska risken ska återupptagande av antikoagulationsbehandling övervägas så snart det är medicinskt lämpligt efter avslutad behandling.

Hos friska frivilliga har dosberoende ökning av koagulationsmarkörerna F1+2, TAT och D-dimer, samt dosberoende minskningar av TFPI, observerats efter administrering av andexanet alfa, men inga tromboemboliska händelser har rapporterats. Dessa markörer mättes inte hos patienterna rekryterade till studie 14-505, men tromboemboliska händelser har observerats (se avsnitt 4.8 och 5.1). Det rekommenderas därför starkt att patienterna övervakas avseende tecken och symtom på trombos.

#### Användning av andexanet alfa tillsammans med andra stödjande åtgärder

Andexanet alfa kan användas tillsammans med sedvanliga hemostatiska stödjande åtgärder, vilket ska övervägas om det är medicinskt lämpligt.

Säkerhet för andexanet alfa har inte utvärderats hos patienter som fått protrombinkomplexkoncentrat, rekombinant faktor VIIa eller helblod inom sju dagar före blödningshändelsen, eftersom de exkluderats från kliniska studier. Behandling med prokoagulationsfaktor (t.ex. 3- eller 4-faktor protrombinkomplexkoncentrat (PCC)/aktiverat PCC, rekombinant faktor VIIa, färskfrusen plasma) och helblod ska undvikas om det inte är absolut nödvändigt på grund av avsaknad av data i kombination med dessa behandlingar.

#### Interaktion med heparin

Användning av andexanet före heparinisering, t.ex. under kirurgi ska undvikas eftersom andexanet leder till utebliven effekt av heparin. Användning av andexanet som en antidot mot heparin eller lågmolekylärt heparin har inte utvärderats och rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

#### Infusionsrelaterade reaktioner

Vid milda eller måttliga infusionsrelaterade reaktioner kan det räcka med noggrann övervakning. Vid måttliga symtom kan ett kort avbrott av infusionen övervägas eller hastigheten minskas. Infusionen kan återupptas efter att symtomen har klingat av. Difenhydramin kan administreras.

#### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska det administrerade läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts med andexanet alfa.

In vitro-data tyder på en interaktion mellan andexanet alfa och komplexet heparin-antitrombin III (ATIII) och neutralisering av den antikoagulerande effekten av heparin. Off-labelanvändning av andexanet alfa före kirurgi där heparin används för antikoagulation har rapporterats leda till utebliven effekt av heparin (se avsnitt 4.4). Användning av andexanet som en antidot mot heparin eller lågmolekylärt heparin har inte utvärderats och rekommenderas inte.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Det finns inga data från användningen av andexanet alfa hos gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Andexanet alfa rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

##### Amning

Det är okänt om andexanet alfa utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med andexanet alfa.

##### Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av andexanet alfa på fertiliteten hos människa.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Andexanet alfa har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för andexanet alfa har utvärderats i kliniska studier omfattande 417 friska frivilliga som fick en FXa-hämmare, samt 419 patienter i en fas IIIb/IV-studie (studie 14-505), vilka hade akut stor blödning och fick behandling med en FXa-hämmare (apixaban och rivaroxaban).

I kliniska studier på friska frivilliga som fick en FXa-hämmare och därefter andexanet alfa var frekvensen av biverkningar liknande i andexanet alfagruppen (16,8 %) och placebogruppern (12,2 %). De vanligaste observerade biverkningarna var milda eller måttliga infusionsrelaterade reaktioner med symtom såsom rodnad, värmekänsla, hosta, dysgeusi och dyspné, vilka uppkom inom några minuter till några timmar efter infusionen. Bland de friska frivilliga som ingick i studien upplevde kvinnorna fler biverkningar (i huvudsak infusionsrelaterade reaktioner) än männen.

I studierna med friska frivilliga observerades ofta förhöjningar  $> 2 \times$  ULN av D-dimer och protrombinfragment F1+2. Dessa förhöjningar kvarstod mellan flera timmar och några dagar efter administrering, men inga trombotiska händelser rapporterades.

Hos patienter med stora blödningar har trombosmarkörer inte undersökts eftersom blödning kan påverka resultaten för trombosmarkörer. Tromboser och tromboemboliska händelser har vanligtvis dokumenterats.

##### Tabell över biverkningar

Tabell 4 innehåller en lista med biverkningar hos patienter med stora blödningar från studie 14-505 inklusive 419 patienter på apixaban och rivaroxaban med akut stor blödning som fått behandling med andexanet alfa. Biverkningarna listas efter organsystem (SOC) och frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 4: Lista över biverkningar hos patienter med stora blödningar**

Organsystem	Mycket vanliga ≥ 1/10	Vanliga ≥ 1/100, < 1/10	Mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100
Centrala och perifera nervsystemet		Cerebrovaskulär händelse Ischemisk stroke	Cerebral infarkt Transitorisk ischemisk attack
Hjärtat		Akut hjärtinfarkt Hjärtinfarkt	Hjärtstillestånd
Blodkärl		Djup ventrombos	Ocklusion av iliaca-artären
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Lungemboli	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Feber	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer			Infusionsrelaterade reaktioner <sup>a</sup>

<sup>a</sup>rapporterade tecken/symtom (frossa, köldrysningar, hypertoni, låg syresättning, agitation och förvirring) var övergående och milda till måttliga till sin svårighetsgrad.

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

Baserat på data från 419 patienter i fas IIIb/IV-studien 14-505 behandlade med apixaban och rivaroxaban och som upplevt en akut stor blödningsepisod, fick två patienter (0,5 %) en infusionsrelaterad reaktion. Ingen av dessa reaktioner bedömdes som svår (1 måttlig, 1 lindrig).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning **via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).**

## 4.9 Överdoser

Det saknas klinisk erfarenhet av överdosering av andexanet alfa. Inga dosbegränsande toxiciteter har observerats under kliniska studier.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid förgiftningar. ATC-kod: V03AB38

#### Verkningsmekanism

Andexanet alfa är en rekombinant form av humant FXa-protein som har modifierats så att det saknar enzymatisk FXa-aktivitet. Serinet i det aktiva sätet har ersatts av alanin, vilket innebär att molekylerna inte kan klyva och aktivera protrombin. Domänen gamma-karboxyglutaminsyra (Gla) har avlägsnats så att proteinet inte längre kan medverka till att bilda protrombinaskomplexet, vilket innebär att alla antikoagulationseffekter avlägsnas.

Andexanet alfa är ett medel som specifikt reverserar FXa-hämmare. Den huvudsakliga verkningsmekanismen är bindning och sekvstrering av FXa-hämmaren. Dessutom har det observerats att andexanet alfa binder till och hämmar TFPI (tissue factor pathway inhibitor). Hämmning av TFPI-aktivitet kan öka tissue factor-initierad trombingenerering som ger en prokoagulerande effekt.

#### Farmakodynamisk effekt

Effekterna av andexanet alfa kan mätas med farmakodynamiska markörer, inklusive fri fraktion av tillgänglig FXa-hämmare och återställande av trombingenereringen. Dessutom har andexanet alfa visats hämma TFPI-aktivitet.

Kommersiella analyser av anti-FXa-aktivitet är olämpliga för mätning av anti-FXa-aktivitet efter administrering av andexanet alfa. På grund av den reversibla bindningen mellan andexanet alfa och Fxa-hämmaren leder den höga utspädningen av provet, som för närvarande används i dessa analyser, till att hämmaren och andexanet alfa dissocierar, vilket medför detektion av felaktigt förhöjda anti-FXa-aktivitetsnivåer och därmed en betydande underskattning av den reverserande aktiviteten hos andexanet alfa.

I prospektiva, randomiserade, placebokontrollerade, dosintervallstudier på friska frivilliga fastställdes den dos och dosregim av andexanet alfa som krävs för att reversera anti-FXa-aktivitet och återställa trombingenereringen för FXa-hämmare (apixaban eller rivaroxaban) med modifierade analyser som inte är kommersiellt tillgängliga.

Maximal reversering av anti-FXa-aktivitet uppnåddes inom två minuter efter avslutad bolusadministrering. Administrering av andexanet alfa som en bolusdos följt av en kontinuerlig infusion ledde till en ihållande minskning av anti-FXa-aktivitet. Anti-FXa-aktiviteten återgick till placebonivåerna eller högre cirka två timmar efter avslutad bolusdos eller infusion beroende på dos.

När andexanet alfa administrerades som en bolusdos följt av en kontinuerlig infusion var den maximala minskningen av obundna FXa-hämmare snabb (inom två minuter från avslutad bolusdos) och kvarstod under infusionen och ökade därefter successivt över tid och nådde max cirka två timmar efter avslutad infusion.

Återställande av trombingenereringen efter administrering var beroende av dos och dosregim och korrelerade inte med anti-FXa-aktivitet efter cirka fyra timmar (se nedan, "återställande av trombingenerering").

TFPI-aktivitet i plasma visade sig vara helt hämmad från 2 minuter till 14,5 timmar efter bolusadministrering av andexanet alfa till friska frivilliga, och återgick till baseline inom 3 dagar. Tissue factor (TF)-initierad trombingenerering steg omedelbart över baseline (före antikoagulation) och förblev förhöjd i > 20 timmar, i motsats till placebo. Rimligheten för en prokoagulerande effekt av TFPI-hämmning stöds av sammanhängande och ihållande kurvor av D-dimer, TAT och F1+2.

#### Farmakokinetisk/farmakodynamisk populationsmodellering och simulering

Farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering och simulering baseras på samspelet mellan farmakokinetiken av andexanet alfa och FXa-hämmare och förhållandena mellan biomarkörerna, som här är FXa-aktivitet, TFPI-aktivitet och ETP. Det finns osäkerhet kring de olika effekterna av antikoagulanterna apixaban och rivaroxaban, varaktigheten av den reverserande effekten beroende av anti-TFPI-effekten och behovet av kontinuerlig infusion. Precisionen av simuleringar hos blödande patienter är lägre än hos friska frivilliga på grund av den större interindividuella variabiliteten.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet för andexanet alfa har utvärderats enligt följande: 1) randomiserad, placebokontrollerad, dosintervallstudie i fas II med friska frivilliga som fick FXa-hämmare för att fastställa de doser som krävs för reversering; 2) två fas III-studier, en med apixaban och en med rivaroxaban, för att bekräfta effekten av höga och låga dosregimer och 3) en global, öppen prospektiv multicenterstudie i fas IIIb/IV 14-505 hos patienter med en akut stor blödningsepisod som kräver akut reversering akut av FXa-antikoagulation.



Reversering av antikoagulation hos friska frivilliga mellan 50 och 75 år (studie 14-503 och 14-504)

I en prospektiv, randomiserad, placebokontrollerad studie fick friska frivilliga med en medianålder på 56,5 år som stod på apixaban 5 mg två gånger dagligen andexanet alfa (n = 24) administrerat som en i.v. bolusdos på 400 mg omedelbart följt av en i.v. infusion på 4 mg per minut under 120 minuter (480 mg) eller placebo (n = 8).

I en liknande studie fick frivilliga med en medianålder på 57 år som stod på rivaroxaban 20 mg dagligen andexanet alfa (n = 26) administrerat som en i.v. bolusdos på 800 mg följt av en i.v. infusion på 8 mg per minut under 120 minuter (960 mg) eller placebo (n = 13).

Reduktion av anti-FXa-aktivitet

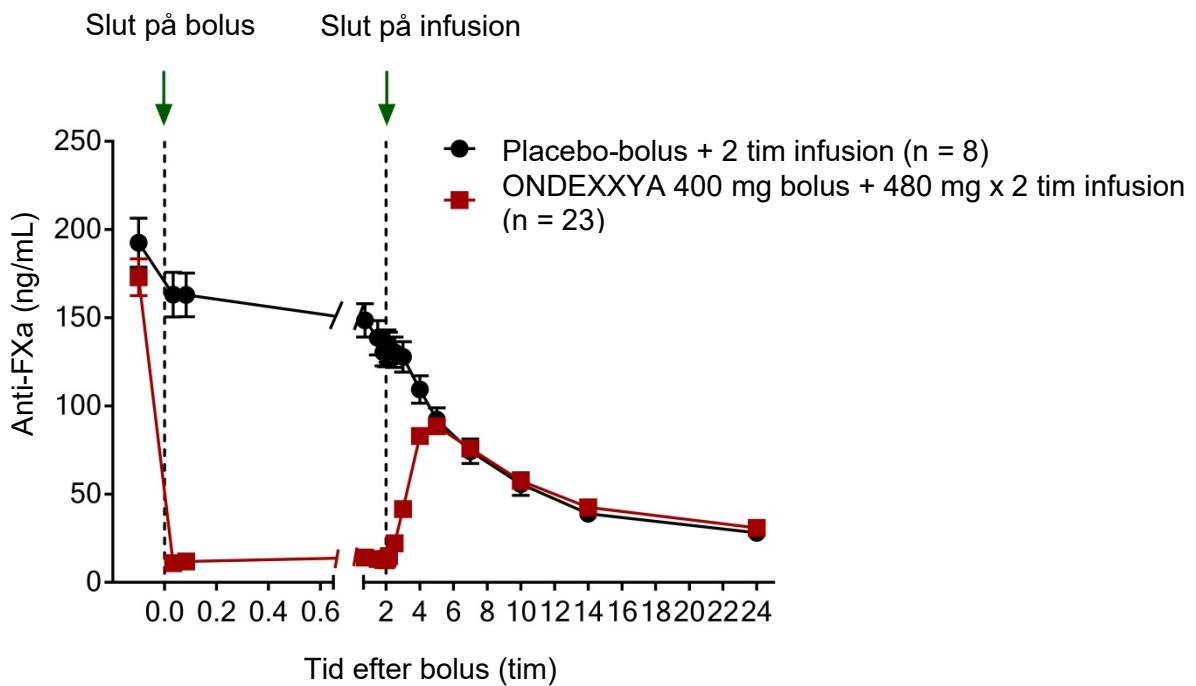
Det primära resultatmättet för både studie 14-503 (apixaban) och studie 14-504 (rivaroxaban) var procentförändringen av anti-FXa-aktivitet från baseline till nadir efter infusion.

Bland patienterna som behandlades med apixaban i studie 14-503 var procentförändringen [ $\pm$  standardavvikelse (SD)] av anti-FXa-aktivitet -92,34 % ( $\pm$  2,809 %) för andexanet alfagrupper och -32,70 % ( $\pm$  5,578 %) för placebogrupper ( $p < 0,0001$ ), där den senare speglar antikoagulantens intrinsic clearance.

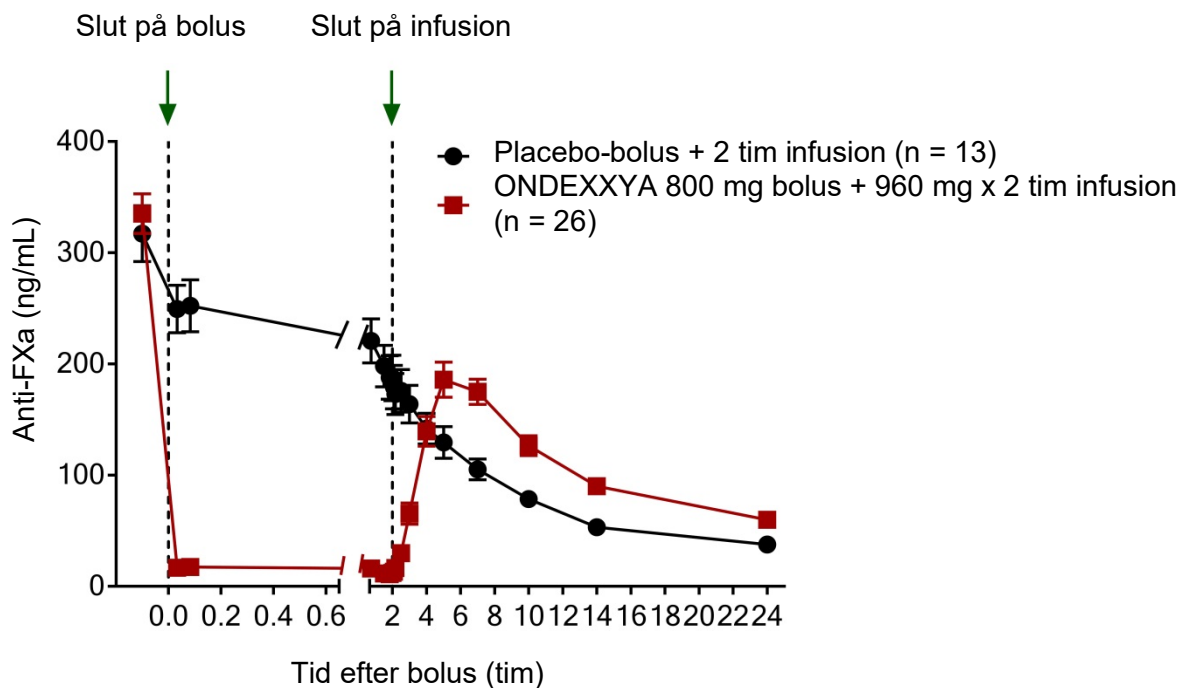
Bland patienterna som behandlades med rivaroxaban i studie 14-504 var procentförändringen ( $\pm$  SD) av anti-FXa-aktivitet -96,72 % ( $\pm$  1,838 %) för andexanet alfagrupper och -44,75 % ( $\pm$  11,749 %) för placebogrupper ( $p < 0,0001$ ), där den senare speglar antikoagulantens intrinsic clearance.

Tidsförloppen för anti-FXa-aktiviteten före och efter administrering av andexanet alfa visas i figur 1. Reduktion av anti-FXa-aktivitet korrelerar med återställandet av trombingenereringen. Tröskelvärden för anti-FXa-aktivitet för normalisering av trombingenerering (definierad med hjälp av genomsnittlig ETP och standardavvikelser) uppskattades vara 44,2 ng/ml (inom en standardavvikelse av normal ETP) baserat på poolade data från studierna 14-503 och 14-504, vilket indikeras i figuren.

**Figur 1: Förändring av anti-FXa-aktivitet (ng/ml) hos friska frivilliga som får antikoagulationsbehandling med apixaban (A) och rivaroxaban (B)**



(A)



(B)

Återställande av trombingenerering

Både i studie 14-503 och studie 14-504 resulterade behandling med andexanet alfa också i en statistiskt signifikant ökning av trombingenerering hos friska frivilliga som fick antikoagulationsbehandling med apixaban eller rivaroxaban jämfört med placebo ( $p < 0,0001$ ).

Återställandet av trombingenereringen till normala intervallvärden (definierat som en standardavvikelse från baseline-nivåer) inom två minuter och som kvarstod under 20 timmar uppnåddes med endast bolusdos och bolusdos plus infusion för frivilliga som fick låg dos andexanet alfa och stod på apixaban. För frivilliga som fick rivaroxaban ledde hög dos andexanet alfa (bolus plus infusion) till en ökad trombingenerering som var över två standardavvikelser. Ingen klinisk utvärdering av frivilliga behandlade med apixaban och hög dos andexanet alfa och ingen utvärdering av frivilliga behandlade med rivaroxaban och låg dos andexanet alfa utfördes i dessa studier.

#### Förändring från baseline av koncentration av fri FXa-hämmare vid nadir

De genomsnittliga obundna koncentrationerna av apixaban och rivaroxaban var < 3,5 ng/ml respektive 4 ng/ml efter administrering av en bolusdos andexanet alfa och kvarstod under den kontinuerliga infusionen. Nivåerna av obunden FXa-hämmare har liten eller ingen antikoagulationseffekt.

#### Reversering av antikoagulation av FXa-hämmare hos patienter med akut stor blödning (studie 14-505)

I studie 14-505 (ANNEXA-4), en multinationell, prospektiv, enarmad, öppen fas IIIb/IV-studie administrerades Ondexxya till 477 patienter som stod på FXa-hämmare, av vilka 419 stod på apixaban och rivaroxaban, och som hade akut stor blödning. De två co-primära resultatmåttarna var: a) procentförändring av anti-FXa-aktivitet från baseline till nadir från fem minuter efter avslutad bolusdos till avslutad infusion och b) frekvens av bra eller utmärkt (jämfört med dålig eller ingen) hemostatisk effekt inom 12 timmar efter infusion, bedömd av en oberoende "endpoint adjudication committee".

Cirka hälften av patienterna var män och medelåldern var 77,9 år. De flesta patienterna hade tidigare fått antingen apixaban (245/477; 51,4 %) eller rivaroxaban (174/477; 36,5 %) eller edoxaban (36/477; 7,5 %) eller enoxaparin (22/477; 4,6 %) och fick antingen ICH (329/477; 69 %) eller blödning i magtarmkanalen (GI) (109/477; 22,9 %).

381/477 (79,9 %) fick lågdosregim av andexanet, medan 96/477 patienter (20,1 %) fick högdosregim, enligt avsnitt 4.2.

Av 477 rekryterade patienter var 347 (73 %) utvärderingsbara för effektanalysen eftersom de doserades med andexanet för en bekräftad stor blödning och hade en anti-FXa-aktivitet vid baseline över 75 ng/ml. För dessa patienter var medianvärdet för anti-FXa-aktivitet vid baseline 147 ng/ml hos patienter som tog apixaban och 214 ng/ml hos patienter som tog rivaroxaban. För anti-FXa-aktivitet var mediansänkningen (95 % KI) från baseline till nadir av anti-FXa-aktivitet för apixaban -93,3 % (-94,2 %, -92,5 %); och för rivaroxaban -94,1 %, (-95,1 %; -93,0).

Hemostatisk effekt var bra eller utmärkt hos 79 % av 169 patienter som tog apixaban och hos 80 % av 127 patienter som tog rivaroxaban.

#### Anti-TFPI-effekt

Omedelbar och varaktig (i cirka 3 dagar efter infusion) pro-koagulant anti-TFPI-effekt dokumenterades hos patienter med stor blödning. Detta var förenligt med respektive resultat från studier med friska frivilliga (14-503, 14-504, 16-508, 19-514).

Analys av studie 14-505 visade att förändringen av anti-FXa-aktivitet (surrogat) inte var predicerande för att uppnå hemostatisk effekt.

#### Dödsfall

I säkerhetspopulationen dog (N = 419) 75 patienter (18 %). Av de 75 patienter som dog var blödningstypen intrakraniell blödning hos 55 (73 %), gastrointestinal blödning hos 14 (19 %) och 6 (8 %) patienter drabbades av andra blödningstyper. Mortalitetsfrekvensen var 19,0 % (55/289) hos patienter med ICH, 14,7 % (14/95) hos patienter med GI-blödning och 17,1 % (6/35) hos patienter med andra typer av blödningar. Mortalitetsfrekvensen var 23,0 % (64/278) hos patienter i åldrar > 75 år och 7,8 % (11/141) hos patienter i åldrar ≤ 75 år. Baserat på region var dödsfallsfrekvenserna

24,9 % (53/213) hos patienter rekryterade i den Europeiska unionen och 11,3 % (22/194) hos patienter rekryterade i Nordamerika. Den högre mortalitetsfrekvensen i Europa finns endast hos äldre patienter eller patienter med hjärtsvikt. Jämfört med patienter i Nordamerika var patienterna i EU betydligt äldre (81,0 år mot 79,0 år), hade oftare ICH som indexhändelse (75,1 % mot 60,3 %) och flera ICH:er var intraparenkymala (69,3 % mot 42,7 %). Kardiovaskulära orsaker till dödsfall (n = 36) inkluderade: blödningsstroke (n = 6), ischemisk stroke (n = 10), plötslig hjärtdöd (inklusive obevittnade) (n = 6), kardiomekanisk svikt/pumpsvikt (n = 4), hjärtinfarkt (n = 2), annan blödning än blödningsstroke (n = 2) och andra kardiovaskulära orsaker (n = 6). Icke-kardiovaskulära dödsfall (n = 39) inkluderade: infektion/sepsis (n = 11), andningssvikt (n = 6), olycka/trauma (n = 2), cancer (n = 2) och annan/icke-vaskulär orsak (n = 18).

Genomsnittstiden fram till dödsfall var 15 dagar efter behandling. Alla dödsfall inträffade före dag 44.

#### Tromboemboliska biverkningar

I studie 14-505 upplevde 45/419 (11 %) av patienterna en eller flera av följande tromboemboliska händelser: cerebrovaskulär händelse (CVA) (19/45; 42 %), djup ventrombos (11/45; 24 %), hjärtinfarkt (MI) inklusive akut hjärtinfarkt och myokardischemi (9/45; 20 %), lungemboli (PE) (5/45; 11 %) och transitorisk ischemisk attack (TIA) (1/45; 2 %). Mediantiden till första tromboemboliska händelse var 10 dagar. Hos totalt 38 % av patienterna med tromboemboliska händelser (17/45) uppstod den tromboemboliska händelsen under de första tre dagarna. Av de 419 patienterna som fick andexanet alfa, fick 266 minst en antikoagulationsdos inom 30 dagar efter behandling som profylaktisk åtgärd. Av dessa 266 hade 14 patienter (5 %) en tromboembolisk händelse efter återupptagen antikoagulation, medan 31 (20,3 %) av de 153 patienter som inte fick antikoagulation som profylax hade en tromboembolisk händelse (se avsnitt 4.4).

#### Pro-trombotiska laboratoriemarkörer

Dosberoende öknings av koagulationsmarkörerna F1+2, TAT och D-dimerer efter administrering av andexanet alfa observerades, hos 223 friska frivilliga som fick FXa-hämmare och behandlades med andexanet alfa uppkom inga tromboemboliska händelser hos dessa friska frivilliga. F1+2, TAT och D-dimerer uppmättes inte hos patienter rekryterade till studie 14-505; deras relevans hos blödningspatienter är inte känd.

#### Immunogenicitet

345 friska frivilliga behandlade med andexanet alfa testades för antikroppar som korsreagerade med andexanet alfa och antikroppar mot faktor X och FXa. Behandlingsuppkomna, icke-neutraliserande antikroppar mot andexanet alfa detekterades hos cirka 10 % (35/345). Dessa antikroppar hade generellt låg titer och inga kliniska konsekvenser observerades. Inga neutraliserande antikroppar eller antikroppar mot faktor X eller FXa detekterades. Uppkomsten av positiva, icke-neutraliserande antikroppar mot andexanet alfa efter behandling av patienter i studie 14-505 (8 % eller 22/276 patienter) har liknat den som observerats hos friska frivilliga.

#### Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för andexanet alfa för en eller flera grupper i den pediatrika populationen för behandling och prevention av blödning som associeras med FXa-hämmare (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

#### Villkorat godkännande

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Studier av andexanet alfa vid förekomst av direkta FXa-hämmare hos friska frivilliga visade dosproportionell farmakokinetik över det avsedda terapeutiska dosintervall som utvärderades för både

$C_{max}$  och arean under kurvan (AUC). Farmakokinetiken för andexanet alfa har inte studerats hos blödande patienter av genomförbarhetsskäl.

**Tabell 5. Farmakokinetiska parametrar för bolusinjektion av andexanet 400 mg och 800 mg**

Farmakokinetisk parameter	400 mg bolus	800 mg bolus
AUC <sub>0-∞</sub> (tim*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 (l/tim)	6,52 [4,21; 9,13]	6,29 [3,83; 13,9]
$t_{1/2}$ (tim)	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]

Källa: Studie 19-514

Data som visas är geometriska medelvärden [min, max]

#### Farmakokinetik hos särskilda populationer

##### Äldre population

I en studie som jämförde farmakokinetiken för andexanet alfa hos äldre (65-69 år) och yngre (26-42 år) friska frivilliga som fick apixaban var farmakokinetiken för andexanet alfa hos äldre inte statistiskt signifikant annorlunda än hos yngre.

##### Nedsatt njurfunktion

Inga studier har utförts för att undersöka farmakokinetiken för andexanet alfa hos patienter med nedsatt njurfunktion. Baserat på tillgängliga farmakodynamiska data har andexanet alfa liten till ingen njurclearance och dosen till patienter med nedsatt njurfunktion skulle således inte behöva justeras.

##### Nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts för att undersöka farmakokinetiken för andexanet alfa hos patienter med nedsatt leverfunktion. Biliär eliminering och/eller eliminering i feces av proteinbehandlingar är inte en känd väg för proteineliminering. Således anses inte dosjustering nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion.

##### Kön

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys har kön inte någon kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för andexanet alfa.

##### Pediatrik population

Farmakokinetiken för andexanet alfa har inte studerats hos pediatrika patienter.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi och allmäntoxicitet upp till två veckor på råttor och apa visade inte några särskilda risker för människa.

Studier för att utvärdera mutagen och karcinogen potential hos andexanet alfa har inte utförts. Baserat på verkningsmekanismen och proteinernas egenskaper förväntas inga karcinogena eller gentoxiska effekter.

Reproduktions- och utvecklingsstudier på djur har inte utförts med andexanet alfa.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Trometamol  
Trometamolhydroklorid  
L-argininhydroklorid  
Sackaros  
Mannitol  
Polysorbat 80

### 6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### 6.3 Hållbarhet

Injektionsflaska (öppnad)  
4 år vid förvaring 2 °C – 8 °C.

#### Berett läkemedel

Kemisk och fysikalisk stabilitet har påvisats under 16 timmar vid 2 °C – 8 °C i injektionsflaskan från originalförpackningen. Vid behov kan den beredda lösningen efter överföring till en i.v. påse förvaras i rumstemperatur i ytterligare åtta timmar. Ur mikrobiologisk synvinkel bör läkemedlet användas omedelbart efter beredning. Om den inte används omedelbart, ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).  
Får ej frysas.  
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver i en 20 ml injektionsflaska (typ I-glas) med en propp (butylgummi).  
En förpackning innehåller fyra eller fem injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

#### Beredning

Följande behövs innan beredning påbörjas:

- Beräknat antal injektionsflaskor (se avsnitt 4.2).
- Lika många 20 ml (eller större) sprutor för lösningsmedel utrustade med en 20 gauge (eller större) nål.
- Sprittorkar.
- Stor (50 ml eller större) steril spruta. Om en sprutpump används vid administrering ska flera sprutor användas för att rymma den slutliga volymen av det beredda läkemedlet.
- Intravenösa påsar bestående av polyolefin (PO) eller polyvinylklorid (PVC) (150 ml eller större) som rymmer hela den slutliga volymen av berett läkemedel (om administrering sker med i.v. påse).
- Vatten för injektionsvätskor.
- 0,2 eller 0,22 mikrometer in-line-filter av polyetersulfon (PES) eller motsvarande

lågproteinbindande filter.

Andexanet alfa behöver inte uppnå rumstemperatur före beredning eller administrering till patienten. Aseptisk teknik ska användas under beredningen.

Varje injektionsflaska ska beredas enligt följande anvisningar:

1. Ta bort snäpplocket från varje injektionsflaska.
2. Torka gummiproppen på varje injektionsflaska med en sprittork.
3. Använd en 20 ml eller större spruta och en 20 gauge (eller större) nål och dra upp 20 ml vatten för injektionsvätskor.
4. För in sprutans nål mitt i injektionsflaskans gummipropp.
5. Tryck ned kolven för att långsamt injicera 20 ml vatten för injektionsvätskor i injektionsflaskan. Rikta strömmen mot väggen på insidan av injektionsflaskan för att minska skumbildning.
6. Snurra varje injektionsflaska försiktigt tills allt pulver är helt upplöst. SKAKA INTE injektionsflaskorna eftersom det kan leda till skumbildning. Upplösningstiden för varje injektionsflaska är cirka tre till fem minuter.
7. Den beredda lösningen ska inspekteras för partiklar och/eller missfärgning före administrering. Använd inte om det finns ogenomskinliga partiklar eller vid missfärgning.
8. För effektiv beredning av önskad dos, och för att minimera fel, ska varje injektionsflaska som behövs injiceras med 20 ml vatten för injektionsvätskor innan man går vidare med nästa steg.
9. Används inom åtta timmar efter beredning vid förvaring i rumstemperatur.

#### Administrering med en sprutpump

1. När alla injektionsflaskor är beredda ska den beredda lösningen dras upp från varje injektionsflaska med hjälp av sprutan med större volym (50 ml eller större) utrustad med en 20 gauge (eller större) nål.
2. Bolusdosen och infusionen förbereds i separata sprutor med stor volym.
3. På grund av den ytterligare volymen ska den höga bolusdosen och infusionen separeras i ytterligare sprutor (två sprutor vardera för bolusdos och infusion).
4. För att förhindra oavsiktlig överföring av luft är det noga med att hålla sprutans nål uppåt och inte lägga ned sprutan mellan uppdragningarna från injektionsflaskorna.
5. Anslut hjälputrustning (dvs. förlängningsslangar, 0,2 eller 0,22 mikrometer in-line-filter av polyetersulfon (PES) eller motsvarande lågproteinbindande filter, sprutpump) som förberedelse för administrering.
6. Administrera den beredda lösningen med lämplig hastighet.
7. Kassera alla använda sprutor, nålar och injektionsflaskor samt allt oanvänd beredd lösning.

#### Administrering med intravenösa påsar

1. När alla injektionsflaskor är beredda, dra upp den beredda lösningen från varje injektionsflaska med hjälp av sprutan med större volym (50 ml eller större) utrustad med en 20 gauge (eller större) nål.
2. Överför den beredda lösningen från sprutan till en lämplig i.v. påse.
3. Upprepa vid behov steg 1 och 2 för att överföra hela volymen av bolusdosen och infusionen till PO eller PVC i.v. påsar.
4. Uppdelning av bolusdosen och infusionen i två separata påsar rekommenderas för att garantera korrekt administreringshastighet. Även om det är tillåtet att använda en PO eller PVC i.v. påse för bolus och infusion, måste korrekt infusionshastighet garanteras vid byte från bolus till infusion.
5. Anslut hjälputrustning (dvs. förlängningsslangar, 0,2 eller 0,22 mikrometer in-line-filter av polyetersulfon (PES) eller motsvarande lågproteinbindande filter, infusionspump) som förberedelse för administrering.
6. Administrera den beredda lösningen med lämplig hastighet.

#### Kassering

Alla använda sprutor, nålar och injektionsflaskor, inklusive ej använd beredd lösning, ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

AstraZeneca AB  
151 85 Södertälje  
Sverige

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 26 april 2019  
Datum för den senaste förnyelsen: 24 april 2023

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>



## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i artikel 9 i förordning (EG) nr 507/2006, och i enlighet med denna ska Innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel var sjätte månad.

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE GODKÄNNANDET**

Då detta är ett ”villkorat godkännande” för försäljning enligt artikel 14-a i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

<b>Beskrivning</b>	<b>Förfalldatum</b>
<p>För att bekräfta sambandet mellan biomarkören (anti-FXa-aktivitet) och hemostatisk effekt och förtydliga risken för trombos och tromboemboliska händelser, ska innehavaren av godkännandet för försäljning skicka in resultaten av en global, randomiserad, kontrollerad klinisk studie som undersöker användningen av andexanet med standardbehandling hos patienter med intrakraniell blödning (ICH) som tar apixaban, rivaroxaban eller edoxaban (studie 18-513).</p> <p>Återstår från tidigare SOB 001: Resultat av studie 14-505 (ANNEXA-4) bestyrker inte korrelation mellan biomarkören (förändring i anti-FXa-% från baseline) och hemostatisk effektivitet och risken för trombos och tromboemboliska händelser. Denna fråga är direkt kopplad till doseringen, eftersom dosering baseras enbart på biomarkören. Regim med hög respektive låg dos, och rekommendationen om återinförande av antikoagulation efter reversering kräver validering. Resultat från studie 18-513 (ANNEXA-I) bör slutgiltigt förtydliga de öppna frågeställningarna, och motivera dosering tillsammans med resultaten från de genomförda modellerings- och simuleringsmetoderna.</p>	<p>Slutlig CSR ska skickas in senast den 31 juli 2024</p>

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Ondexxya 200 mg pulver till infusionsvätska, lösning  
andexanet alfa

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje injektionsflaska innehåller 200 mg andexanet alfa.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: Trometamol, trometamolhydroklorid, L-argininhydroklorid, sackaros, mannitol, polysorbat 80

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver till infusionsvätska, lösning  
4 x 1 injektionsflaskor à 200 mg  
5 x 1 injektionsflaskor à 200 mg

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)**

Endast för engångsbruk.  
Läs bipacksedeln före användning  
Intravenös användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**ETIKETT INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Ondexxya 200 mg pulver till infusionsvätska, lösning  
andexanet alfa  
i.v.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

200 mg

**6. ÖVRIGT**

Förvaras i kylskåp.  
Får ej frysas.  
Endast för engångsbruk.  
AstraZeneca AB



## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten och användaren**

### **Ondexxya 200 mg pulver till infusionsvätska, lösning** andexanet alfa

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel. Den innehåller information som är viktig för dig. Observera att detta läkemedel i huvudsak används i akutsituationer och läkaren har beslutat att du behöver det.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Ondexxya är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Ondexxya
3. Hur Ondexxya används
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ondexxya ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Ondexxya är och vad det används för**

Ondexxya innehåller det aktiva innehållsämnet andexanet alfa. Det upphäver effekterna av vissa blodförtunnande (antikoagulerande) läkemedel som kallas faktor Xa-hämmare (apixaban eller rivaroxaban). Faktor Xa-hämmare ges för att förhindra blodproppar i blodkärlen. Läkaren kan besluta att ge dig Ondexxya för att snabbt upphäva effekterna av det blodförtunnande läkemedlet vid en livshotande eller okontrollerad blödningsituation.

#### **2. Vad du behöver veta innan du får Ondexxya**

##### **Använd inte Ondexxya:**

- om du är allergisk mot andexanet alfa eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är allergisk mot hamsterproteiner.
- om du får heparin.

##### **Varningar och försiktighet**

Att upphäva effekten av en faktor Xa-hämmare med Ondexxya kan öka risken för blodproppar. Efter behandling med Ondexxya beslutar läkaren när du ska påbörja behandlingen med blodförtunnande läkemedel igen.

En oberoende prokoagulerande effekt av andexanet alfa kan utgöra en ytterligare risk för utveckling av blodproppar.

Om du får biverkningar när du får Ondexxya som en infusion (dropp) kan läkaren besluta att ge infusionen långsammare eller att göra en paus i behandlingen. Läkaren kan ge dig ett läkemedel med antihistamin som hjälp vid biverkningar (se avsnitt 4).

Om en operation som kräver heparin som blodförtunnande medel är planerad ska Ondexxya undvikas.

### **Barn och ungdomar**

Det finns ingen information om användning av Ondexxya hos barn och ungdomar.

### **Andra läkemedel och Ondexxya**

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Detta läkemedel är endast avsett att upphäva effekterna av faktor Xa-hämmare. Det är inte troligt att Ondexxya påverkar effekten av andra läkemedel eller att andra läkemedel påverkar Ondexxya.

Behandling med Ondexxya ska undvikas om behandling med heparin som blodförtunnande medel kan bli nödvändig. Ondexxya leder till att behandling med heparin inte fungerar.

### **Graviditet och amning**

Tala om för läkare om du är gravid eller ammar, tror du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.

Ondexxya rekommenderas inte under graviditet eller om du kan bli gravid och inte använder preventivmedel.

Du ska inte amma ditt barn när du tar detta läkemedel. Det är okänt om andexanet alfa går över i bröstmjölks.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Det är inte troligt att detta läkemedel påverkar din förmåga att köra bil och använda maskiner.

## **3. Hur Ondexxya används**

Detta läkemedel är endast avsett att användas på sjukhus.

Läkaren eller sjuksköterskan ger dig detta läkemedel som en injektion eller en infusion i en ven.

Läkaren och sjuksköterskan räknar ut den dos du behöver av detta läkemedel. Dosen baseras på vilket blodförtunnande läkemedel du tar samt dess dos och den tid som gått sedan din senaste dos av det blodförtunnande läkemedel.

Efter att du har fått Ondexxya beslutar läkaren när du kan börja med behandling med blodförtunnande läkemedel igen.

Detaljerade anvisningar för läkaren eller sjuksköterskan om hur Ondexxya ges finns i slutet av denna information (se "Hanteringsanvisningar").

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

## Lista över biverkningar som setts hos personer med blödning

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- stroke
- hjärtattack
- blodpropp i ben, arm, lunga eller hjärna
- feber

**Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- mini-stroke (TIA)
- hjärtstillestånd
- tecken/symtom på infusionsrelaterade reaktioner, såsom frossa, högt blodtryck, andnöd, förvirring eller upprördhet.

### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Ondexxya ska förvaras

Detta läkemedel förvaras på sjukhuset och dessa anvisningar är endast avsedda för sjukhuspersonal.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskan och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

Efter beredning ska Ondexxya användas omedelbart.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är andexanet alfa.
- Övriga innehållsämnen är trometamol, trometamolhydroklorid, L-argininhydroklorid, sackaros, mannitol och polysorbit 80.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ondexxya tillhandahålls i injektionsflaskor av glas som ett vitt till benvitt pulver för infusionsvätska, lösning, och bereds (upplöses) före användning. Den beredda lösningen är en klar, färglös eller något gulaktig lösning.

Varje förpackning innehåller fyra eller fem injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje

Sverige

**Tillverkare**

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Danmark**

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

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 85 808 9900

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**España**

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

**Polska**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Ireland**

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

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

**Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:**

Andexanet har inte visat sig vara effektivt för, och är inte avsett för, behandling av blödning relaterad till andra FXa-hämmare än rivaroxaban och apixaban. Det reverserar inte heller effekterna av icke-FXa-hämmare.

**Dosering och administrering**

Andexanet alfas administreras som en intravenös (i.v.) bolusdos med hastighet på cirka 30 mg/min under 15 (låg dos) till 30 minuter (hög dos), omedelbart följt av administrering av en kontinuerlig infusion på 4 mg/min (låg dos) eller 8 mg/min (hög dos) under 120 minuter (se tabell 1).

**Tabell 1: Dosregimer**

	<b>Initial intravenös bolusdos</b>	<b>Kontinuerlig intravenös infusion</b>	<b>Totalt antal injektionsflaskor à 200 mg som krävs</b>
Låg dos	400 mg med en hastighet på 30 mg/min	4 mg/min under 120 minuter (480 mg)	5
Hög dos	800 mg med en hastighet på 30 mg/min	8 mg/min under 120 minuter (960 mg)	9

Doseringsrekommendationerna har definierats från effekterna av andexanet alfa hos friska frivilliga som administrerats en direkt FXa-hämmare och från förmågan att reversera nivåerna av anti-FXa-aktivitet. Doseringen användes i en studie med patienter med akut stor blödning.

#### Reversering av apixaban

Den rekommenderade dosregimen för andexanet alfa är baserad på den dos apixaban som patienten tar vid tidpunkten för reversering av antikoagulationsbehandlingen samt på hur lång tid som har gått sedan patientens senaste dos av apixaban (se tabell 2). Om styrkan av den senaste dosen av antikoagulantia eller tiden mellan den senaste dosen och blödningsepisoden är okänd, finns ingen dosrekommendation tillgänglig. Mätning av baseline-nivån av anti-FXa ska stödja det kliniska beslutet att starta behandling (om baseline-nivån är tillgänglig inom en acceptabel tidsram).

**Tabell 2: Sammanfattning av dosering för reversering av apixaban**

FXa-hämmare	FXa-inhibitor, senaste dos	Tidpunkt för senaste dos FXa-hämmare före insättning av andexanet alfa	
		< 8 timmar	≥ 8 timmar
Apixaban	≤ 5 mg	Låg dos	Låg dos
	> 5 mg	Hög dos	

#### Reversering av rivaroxaban

Den rekommenderade dosregimen för andexanet alfa är baserad på den dos rivaroxaban patienten tar vid tidpunkten för reversering av antikoagulationsbehandlingen samt på hur lång tid som har gått sedan patientens senaste dos av rivaroxaban (se tabell 3). Om styrkan av den senaste dosen av antikoagulantia eller tiden mellan den senaste dosen och blödningsepisoden är okänd, finns ingen dosrekommendation tillgänglig. Mätning av baseline-nivån av anti-FXa ska stödja det kliniska beslutet att starta behandling (om baseline-nivån är tillgänglig inom en acceptabel tidsram).

**Tabell 3: Sammanfattning av dosering för reversering av rivaroxaban**

FXa-hämmare	FXa-inhibitor, senaste dos	Tidpunkt för senaste dos FXa-hämmare före insättning av andexanet alfa	
		< 8 timmar	≥ 8 timmar
Rivaroxaban	≤ 10 mg	Låg dos	Låg dos
	> 10 mg	Hög dos	

Patienter som behandlas med FXa-hämmare har underliggande sjukdomstillstånd som predisponerar för trombotiska händelser. Reversering av behandling med FXa-hämmare exponerar patienterna för den trombotiska risken hos den underliggande sjukdomen. För att minska risken ska återupptagande av antikoagulationsbehandling övervägas så snart det är medicinskt lämpligt.

#### **Hanteringsinstruktioner**

Andexanet alfa ska beredas och lösningen à 10 mg/ml föras över utan ytterligare spädning till sterila sprutor med stor volym om en sprutpump används för administrering eller till lämpliga tomma i.v. påsar bestående av polyolefin (PO) eller polyvinylklorid (PVC). Före administrering via i.v. infusion ska ett 0,2 eller 0,22 mikrometer in-line-filter av polyetersulfon (PES) eller motsvarande lågproteinbindande filter användas.

För beredda lösningar har kemisk och fysikalisk stabilitet påvisats under minst åtta timmar vid 25 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart efter öppnandet. Om den inte används omedelbart, ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning.

### Beredning

Följande behövs innan beredning påbörjas:

- Beräknat antal injektionsflaskor som anges i tabell 1.
- Lika många 20 ml (eller större) sprutor för lösningsmedel utrustade med en 20 gauge (eller större) nål.
- Sprittorkar.
- Stor (50 ml eller större) steril spruta. Om administrering sker med en sprutpump ska flera sprutor användas för att rymma den slutliga volymen av det beredda läkemedlet.
- Intravenösa påsar bestående av polyolefin (PO) eller polyvinylklorid (PVC) (150 ml eller större) som rymmer hela den slutliga volymen av berett läkemedel (om administrering sker med i.v. påsar).
- Vatten för injektionsvätskor.
- 0,2 eller 0,22 mikrometer in-line-filter av polyetersulfon (PES) eller motsvarande lågproteinbindande filter.

Andexanet alfa behöver inte uppnå rumstemperatur före beredning eller administrering till patienten. Använd aseptisk teknik under beredningen.

Bered varje injektionsflaska enligt följande anvisningar:

1. Ta bort snäpplocket från varje injektionsflaska.
2. Torka gummiproppen på varje injektionsflaska med en sprittork.
3. Använd en 20 ml eller större spruta och en 20 gauge (eller större) nål och dra upp 20 ml vatten för injektionsvätskor.
4. För in sprutans nål mitt i injektionsflaskans gummipropp.
5. Tryck ned kolven för att långsamt injicera 20 ml vatten för injektionsvätskor i injektionsflaskan. Rikta strömmen mot väggen på insidan av injektionsflaskan för att minska skumbildning.
6. Snurra varje injektionsflaska försiktigt tills allt pulver är helt upplöst. SKAKA INTE injektionsflaskorna eftersom det kan leda till skumbildning. Upplösningstiden för varje injektionsflaska är cirka tre till fem minuter.
7. Den beredda lösningen ska inspekteras för partiklar och/eller missfärgning före administrering. Använd inte om det finns opaka partiklar eller vid missfärgning.
8. För effektiv beredning av önskad dos, och för att minimera fel, ska varje injektionsflaska som behövs injiceras med 20 ml vatten för injektionsvätskor innan man går vidare med nästa steg.
9. Använd andexanet alfa inom åtta timmar efter beredning vid förvaring i rumstemperatur.

### Administrering med en sprutpump

1. När alla injektionsflaskor är beredda, ska den beredda lösningen dras upp från varje injektionsflaska med hjälp av sprutan med större volym (50 ml eller större) utrustad med en 20 gauge (eller större) nål.
2. Förbered bolusdosen och infusionen i separata sprutor med stor volym.
3. På grund av den ytterligare volymen ska den höga bolusdosen och infusionen separeras i ytterligare sprutor (två sprutor vardera för bolusdos och infusion).
4. För att förhindra oavsiktlig överföring av luft är det noga med att hålla sprutans nål uppåt och inte lägga ned sprutan mellan uppdragningarna från injektionsflaskorna.
5. Anslut hjälputrustning (dvs. förlängningsslangar, 0,2 eller 0,22 mikrometer in-line-filter av polyetersulfon (PES) eller motsvarande lågproteinbindande filter, sprutpump) som förberedelse för administrering.
6. Administrera den beredda lösningen med lämplig hastighet.
7. Kassera alla använda sprutor, nålar och injektionsflaskor samt allt oanvänd beredd lösning.



### Administrering med intravenösa påsar

1. När alla injektionsflaskor är beredda, dra upp den beredda lösningen från varje injektionsflaska med hjälp av sprutan med större volym (50 ml eller större) utrustad med en 20 gauge (eller större) nål.
2. Överför den beredda lösningen från sprutan till lämpliga i.v. påsar.
3. Upprepa vid behov steg 1 och 2 för att överföra hela volymen av bolusdosen och infusionen till PO eller PVC i.v. påsar.
4. Uppdelning av bolusdosen och infusionen i två separata påsar rekommenderas för att garantera korrekt administreringshastighet. Även om det är tillåtet att använda en PO eller PVC i.v. påse för bolus och infusion, måste korrekt infusionshastighet garanteras vid byte från bolus till infusion.
5. Anslut hjälputrustning (dvs. förlängningsslangar, 0,2 eller 0,22 mikrometer in-line-filter av polyetersulfon (PES) eller motsvarande lågproteinbindande filter, infusionspump) som förberedelse för administrering.
6. Administrera den beredda lösningen med lämplig hastighet.

### Kassering

Alla använda sprutor, nålar och injektionsflaskor, inklusive ej använd beredd lösning ska kasseras enligt gällande anvisningar.