

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ondexxya 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Durchstechflasche enthält 200 mg Andexanet alfa\*.

Nach der Rekonstitution enthält jeder ml Lösung 10 mg Andexanet alfa.

\*Andexanet alfa wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Weißes bis cremefarbenes lyophilisiertes Pulver

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Anwendung bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Nur zur Anwendung im Krankenhaus.

#### Dosierung

Andexanet alfa wird als intravenöse Bolusgabe, mit einer anzustrebenden Infusionsgeschwindigkeit von etwa 30 mg/min über 15 Minuten (niedrige Dosis) oder 30 Minuten (hohe Dosis) verabreicht, gefolgt von einer Dauerinfusion über 120 Minuten mit einer anzustrebenden Infusionsgeschwindigkeit von 4 mg/min (niedrige Dosis) oder 8 mg/min (hohe Dosis) (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1: Dosierungsschemata**

	<b>Initiale intravenöse Bolusgabe</b>	<b>Intravenöse Dauerinfusion</b>	<b>Gesamtzahl der benötigten 200 mg-Durchstechflaschen</b>
Niedrige Dosis	400 mg mit einer anzustrebenden Infusionsgeschwindigkeit von 30 mg/min	4 mg/min über 120 Minuten (480 mg)	5
Hohe Dosis	800 mg mit einer anzustrebenden Infusionsgeschwindigkeit von 30 mg/min	8 mg/min über 120 Minuten (960 mg)	9

Aufhebung der Apixaban-Wirkung

Das empfohlene Dosierungsschema von Ondexxya richtet sich nach der zum Zeitpunkt der Aufhebung der Antikoagulation vom Patienten eingenommenen Apixaban-Dosis sowie nach der seit der letzten Einnahme von Apixaban vergangenen Zeit (siehe Tabelle 2). Zur Unterstützung der klinischen Entscheidung über den Beginn der Behandlung sollte der Anti-FXa-Ausgangswert gemessen werden (sofern der Wert innerhalb eines akzeptablen Zeitrahmens vorliegt).

**Tabelle 2: Zusammenfassung des Dosierungsschemas zur Aufhebung der Apixaban-Wirkung**

FXa-Inhibitor	Letzte Dosis	Zeitpunkt der letzten Einnahme vor Beginn der Ondexxya-Gabe	
		< 8 Stunden oder nicht bekannt	≥ 8 Stunden
Apixaban	≤ 5 mg	Niedrige Dosis	Niedrige Dosis
	> 5 mg/ Nicht bekannt	Hohe Dosis	

Aufhebung der Rivaroxaban-Wirkung

Das empfohlene Dosierungsschema von Ondexxya richtet sich nach der zum Zeitpunkt der Aufhebung der Antikoagulation vom Patienten eingenommenen Rivaroxaban-Dosis sowie nach der seit der letzten Einnahme von Rivaroxaban vergangenen Zeit (siehe Tabelle 3). Zur Unterstützung der klinischen Entscheidung über den Beginn der Behandlung sollte der Anti-FXa-Ausgangswert gemessen werden (sofern der Wert innerhalb eines akzeptablen Zeitrahmens vorliegt).

**Tabelle 3: Zusammenfassung des Dosierungsschemas zur Aufhebung der Rivaroxaban-Wirkung**

FXa-Inhibitor	Letzte Dosis	Zeitpunkt der letzten Einnahme vor Beginn der Ondexxya-Gabe	
		< 8 Stunden oder nicht bekannt	≥ 8 Stunden
Rivaroxaban	≤ 10 mg	Niedrige Dosis	Niedrige Dosis
	> 10 mg/ Nicht bekannt	Hohe Dosis	

### Wiederaufnahme der antithrombotischen Therapie

Nach Verabreichung von Ondexxya und Beendigung der schweren Blutung, ist zur Vorbeugung thrombotischer Ereignisse infolge der Grunderkrankung des Patienten eine Wiederaufnahme der Antikoagulation zu erwägen. Die antithrombotische Therapie kann wiederaufgenommen werden, sobald dies nach der Behandlung ärztlich angezeigt ist und sofern der Patient klinisch stabil ist und eine ausreichende Hämostase erzielt wurde. Der Nutzen der Antikoagulation ist gegen die Risiken einer erneuten Blutung ärztlich abzuwägen (siehe Abschnitt 4.4).

### Besondere Patientengruppen

*Ältere Patienten (ab 65 Jahren):* Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

*Nierenfunktionsstörungen:* Der Einfluss von Nierenfunktionsstörungen auf die Andexanet alfa-Exposition wurde nicht untersucht. Basierend auf den vorliegenden Daten zur Clearance wird keine Dosisanpassung empfohlen.

*Leberfunktionsstörungen:* Basierend auf den vorliegenden Daten zur Clearance von Andexanet alfa wird keine Dosisanpassung empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit wurden bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

*Kinder und Jugendliche:* Die Sicherheit und Wirksamkeit von Andexanet alfa bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

#### Intravenöse Anwendung

Nach Rekonstitution einer entsprechenden Anzahl Ondexxya-Durchstechflaschen, wird die rekonstituierte Lösung (10 mg/ml) ohne weitere Verdünnung bei Verwendung einer Spritzenpumpe zur Verabreichung in sterile großvolumige Spritzen oder in geeignete leere Infusionsbeutel aus Polyolefin (PO) oder Polyvinylchlorid (PVC) überführt (siehe Abschnitt 6.6). Vor Verabreichung durch i.v. Infusion sollte ein 0,2- oder 0,22 µm-In-line-Filter aus Polyethersulfon (PES) oder einem äquivalenten Material mit entsprechend geringer Proteinbindung verwendet werden.

Ondexxya wird als i.v. Bolusgabe (Kurzinfusion) über 15 Minuten (niedrige Dosis) oder 30 Minuten (hohe Dosis) mit einer anzustrebenden Infusionsgeschwindigkeit von etwa 30 mg/min verabreicht, gefolgt von einer Dauerinfusion über 120 Minuten mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 4 mg/min (niedrige Dosis) oder 8 mg/min (hohe Dosis) (siehe Tabelle 1).

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bekannte allergische Reaktion gegen Hamsterproteine.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Anwendungsbeschränkungen

Die Datenlage zur klinischen Wirksamkeit basiert auf der Aufhebung der Anti-FXa-Aktivität bei gesunden Probanden und Patienten mit Blutungen, die mit Apixaban oder Rivaroxaban behandelt wurden. Andexanet alfa ist nicht zur Vorbehandlung vor einer dringenden Operation geeignet. Aufgrund fehlender Daten wird die Anwendung zur Aufhebung der Wirkung von Edoxaban oder Enoxaparin nicht empfohlen. Andexanet alfa hebt die Wirkungen von nicht zu den FXa-Inhibitoren gehörenden Antithrombotika nicht auf (siehe Abschnitt 5.1).

Die Überwachung der Behandlung sollte hauptsächlich auf klinischen Parametern basieren, die auf ein angemessenes Ansprechen (d.h. Erreichen einer Hämostase), mangelnde Wirksamkeit (d.h. erneute Blutung) und unerwünschte Ereignisse (d.h. thromboembolische Ereignisse) hinweisen. Die Überwachung der Behandlung von Andexanet alfa sollte nicht auf der Anti-FXa-Aktivität beruhen. Kommerzielle Anti-FXa-Aktivitätstests sind nach der Verabreichung von Andexanet alfa für die Messung der Anti-FXa-Aktivität ungeeignet, da diese Tests zu fälschlicherweise erhöhten Anti-FXa-Aktivitätsniveaus führen, wodurch eine erhebliche Unterschätzung der Aufhebungsaktivität von Andexanet alfa verursacht wird.

Die Dosierungsempfehlung basiert auf einer Datenmodellierung an gesunden Probanden. Diese konnte noch nicht erfolgreich validiert werden. Von Patienten mit Blutungen liegen nur begrenzte Daten vor. Die Daten lassen auf ein höheres Thromboserisiko für Patienten schließen, welche die höhere Andexanet-Dosis oder zuvor eine niedrigere Dosis des FXa-Inhibitors erhalten haben, oder für Patienten, die mit Rivaroxaban behandelt wurden.

In die Studie 14-505 wurden Patienten mit intrakraniellen Blutungen (*intracranial haemorrhages*, ICH) (GCS-Score > 7 und Hämatomvolumen < 60 ml) eingeschlossen. Die Behandlung von Patienten mit schwereren ICH mit Andexanet alfa wurde nicht untersucht.

#### Thrombotische Ereignisse

Über thrombotische Ereignisse wurde nach der Behandlung mit Andexanet alfa berichtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Mit FXa-Inhibitoren behandelte Patienten haben für thrombotische Ereignisse prädisponierende Grunderkrankungen. Durch die Aufhebung der FXa-Inhibitor-Wirkung werden die Patienten gegenüber dem thrombotischen Risiko ihrer Grunderkrankung exponiert. Zudem wurde eine davon unabhängige, durch Hemmung des *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) vermittelte, prokoagulatorische Wirkung von Andexanet alfa nachgewiesen, die ein Risiko für das Auftreten einer Thrombose darstellen kann. Die Dauer dieser Wirkung bei Patienten mit Blutungen ist nicht bekannt. Laborparameter wie Anti-FXa-Aktivität, endogenes thrombotisches Potenzial (ETP) oder Thrombosemarker geben hierüber eventuell nicht zuverlässig Aufschluss. Zur Reduktion dieses Risikos soll eine Wiederaufnahme der Antikoagulation erwogen werden, sobald dies nach Beendigung der Behandlung ärztlich angemessen ist.

Bei gesunden Probanden wurden nach Andexanet alfa-Gabe zwar dosisabhängige Anstiege der Koagulationsmarker Prothrombinfragmente F1+2, TAT und D-Dimer sowie dosisabhängige Abnahmen des TFPI beobachtet, über thromboembolische Ereignisse wurde jedoch nicht berichtet. Bei den in die Studie 14-505 eingeschlossenen Patienten wurden diese Marker nicht gemessen, es wurden aber thromboembolische Ereignisse beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1). Eine Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Thrombose wird daher dringend empfohlen.

#### Anwendung von Andexanet alfa zusammen mit anderen unterstützenden Maßnahmen

Andexanet alfa kann zusammen mit unterstützenden Standardmaßnahmen zur Blutstillung angewendet werden, die aus medizinischer Sicht geeignet sind.

Die Sicherheit von Andexanet alfa wurde nicht bei Patienten untersucht, die innerhalb von sieben Tagen vor dem Blutungsereignis Prothrombinkomplex-Konzentrate (PCC), rekombinanten Faktor VIIa oder Vollblut erhalten haben, da solche Patienten aus den klinischen Studien ausgeschlossen wurden. Eine Behandlung mit prokoagulatorischen Faktoren (z. B. Prothrombinkomplex-Konzentrat (PCC) mit drei oder vier Faktoren/aktiviertes PCC, rekombinanter Faktor VIIa, gefrorenes Frischplasma) und Vollblut sollte aufgrund des Fehlens von Daten zur Kombination mit diesen Behandlungen vermieden werden, außer es ist unbedingt erforderlich.

#### Wechselwirkung mit Heparin

Die Anwendung von Andexanet vor der Heparinisierung, z. B. während eines chirurgischen Eingriffs, sollte vermieden werden, da bei Gabe von Andexanet ein Ansprechen auf Heparin

ausbleibt. Die Anwendung von Andexanet als Antidot für Heparin oder niedermolekulares Heparin wurde nicht untersucht und wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Infusionsbedingte Reaktionen

Bei leichten oder mittelschweren Infusionsreaktionen ist eine sorgfältige Beobachtung eventuell ausreichend. Bei mittelschweren Symptomen kann eine kurze Unterbrechung oder Verlangsamung der Infusion mit Wiederaufnahme der Infusion nach Abklingen der Symptome erwogen werden. Unter Umständen kann Diphenhydramin gegeben werden.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden mit Andexanet alfa keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

In-vitro-Daten lassen auf eine Wechselwirkung von Andexanet alfa mit dem Heparin-Antithrombin III (ATIII)-Komplex und eine Neutralisierung der gerinnungshemmenden Wirkung von Heparin schließen. Bei der nicht zugelassenen Anwendung (*Off-Label-Use*) von Andexanet alfa vor einem chirurgischen Eingriff mit vorgesehener Antikoagulation mit Heparin wurde über das Ausbleiben eines Ansprechens auf Heparin berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Andexanet als Antidot für Heparin oder niedermolekulares Heparin wurde nicht untersucht und wird nicht empfohlen.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Andexanet alfa bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Andexanet alfa während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Andexanet alfa in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Andexanet alfa unterbrochen werden.

#### Fertilität

Zum Einfluss von Andexanet alfa auf die Fertilität beim Menschen liegen keine Daten vor.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Andexanet alfa hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Beurteilung der Sicherheit von Andexanet alfa erfolgte im Rahmen klinischer Studien mit 247 gesunden Probanden, die einen FXa-Inhibitor erhielten, sowie bei 419 Patienten in einer Phase IIIb/IV-Studie (Studie 14-505), bei denen es unter der Behandlung mit einem FXa-Inhibitor (Apixaban und Rivaroxaban) zu einer akuten schweren Blutung kam.

In den klinischen Studien an gesunden Probanden, die einen FXa-Inhibitor und dann Andexanet alfa erhielten, wurde weder über schwerwiegende noch über schwere Nebenwirkungen berichtet. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren leichte oder mittelschwere infusionsbedingte Reaktionen (siehe Tabelle 4) mit Symptomen wie Hitzewallungen, Wärmegefühl, Husten, Geschmacksstörung und Dyspnoe, die innerhalb weniger Minuten bis zu mehreren Stunden nach

Infusionsbeginn auftraten. Bei den untersuchten gesunden Probanden kam es bei Frauen zu mehr Nebenwirkungen (vor allem infusionsbedingte Reaktionen) als bei Männern.

In den Studien an gesunden Probanden wurden häufig Anstiege der D-Dimere und Prothrombinfragmente F1+2 auf > 2 x oberer Normalwert (*upper limit of normal*, ULN) beobachtet. Diese Anstiege hielten einige Stunden bis einige Tage nach der Gabe an, über thrombotische Ereignisse wurde aber nicht berichtet.

Bei Patienten mit starken Blutungen wurden die Thrombose-Marker nicht untersucht, da Blutungen die Ergebnisse von Thrombosemarkermessungen verfälschen können. Thrombosen und thromboembolische Ereignisse wurden häufig dokumentiert.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 4 enthält die Auflistung von Nebenwirkungen aus klinischen Studien an gesunden Probanden und von Patienten mit schweren Blutungen aus Studie 14-505, einschließlich 419 Patienten unter Apixaban und Rivaroxaban mit akuten schweren, mit Andexanet alfa behandelten Blutungen. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeit gemäß folgender Konvention klassifiziert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 4: Auflistung der bei gesunden Probanden und Patienten mit schweren Blutungen aufgetretenen Nebenwirkungen**

Systemorganklasse/ bevorzugter Begriff	Häufigkeit bei gesunden Probanden	Häufigkeit bei Patienten mit schweren Blutungen
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		
Urtikaria	Häufig	
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Hirninfarkt		Gelegentlich
Apoplektischer Insult		Häufig
Orthostatischer Schwindel	Häufig	
Kopfschmerz	Häufig	
Ischämischer Schlaganfall		Häufig
Transitorische ischämische Attacke		Gelegentlich
<b>Herzerkrankungen</b>		
Akuter Myokardinfarkt		Häufig
Herzstillstand		Gelegentlich
Myokardinfarkt		Häufig
Palpitationen	Häufig	
<b>Gefäßerkrankungen</b>		
Tiefe Venenthrombose		Häufig
Verschluss der Arteria iliaca		Gelegentlich
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
Husten	Häufig	

Systemorganklasse/ bevorzugter Begriff	Häufigkeit bei gesunden Probanden	Häufigkeit bei Patienten mit schweren Blutungen
Dyspnoe	Häufig	
Lungenembolie		Häufig
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Abdominale Beschwerden	Häufig	
Abdominalschmerz	Häufig	
Mundtrockenheit	Häufig	
Geschmacksstörung	Häufig	
Übelkeit	Häufig	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		
Pruritus	Häufig	
Generalisierter Pruritus	Häufig	
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		
Rückenschmerzen	Häufig	
Muskelspasmen	Häufig	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
Hitzewallungen	Sehr häufig	
Wärmegefühl	Sehr häufig	
Brustkorbbeschwerden	Häufig	
Hyperhidrose	Häufig	
Peripheres Kältegefühl	Häufig	
Fieber		Häufig
<b>Untersuchungen</b>		
Vorübergehende Anstiege von D-Dimer und Prothrombinfragmenten F1+2	Sehr häufig	

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nach den Daten von 419 Patienten der Phase IIIb/IV-Studie 14-505, bei denen unter der Behandlung mit Apixaban und Rivaroxaban eine akute schwere Blutung auftrat, kam es bei zwei Patienten (0,5 %) zu einer infusionsbedingten Reaktion. Keine von beiden wurde als schwerwiegend eingestuft (1 mäßig; 1 leicht).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit Überdosierungen von Andexanet alfa vor. Im Verlauf der klinischen Studien wurden keine dosislimitierenden Toxizitäten beobachtet.



## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alle übrigen therapeutischen Mittel, Antidote. ATC-Code: V03AB38

#### Wirkmechanismus

Andexanet alfa ist eine rekombinante Form des humanen FXa Proteins. Dabei wurde das Protein so abgewandelt, dass ihm die enzymatische Aktivität von FXa fehlt. Das Serin im aktiven Zentrum wurde durch Alanin ersetzt. Dadurch ist das Molekül nicht mehr in der Lage, Prothrombin zu spalten und zu aktivieren. Ferner wurde die  $\gamma$ -Carboxyglutaminsäure (Gla)-Domäne entfernt. Dadurch verliert das Protein die Fähigkeit, durch Anlagerung den Prothrombinasekomplex zu bilden. Damit wurden dem Protein sämtliche antikoagulatorischen Wirkungen entzogen.

Andexanet alfa hebt die Wirkung von FXa-Inhibitoren spezifisch auf. Der primäre Wirkmechanismus besteht in der Bindung und Sequestrierung des FXa-Inhibitors. Zudem bindet Andexanet alfa Beobachtungen zufolge an den TFPI und hemmt dessen Aktivität. Die Hemmung der TFPI-Aktivität kann die durch den Gewebefaktor initiierte Thrombinbildung erhöhen und so eine prokoagulatorische Wirkung hervorrufen.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Die Wirkungen von Andexanet alfa können über pharmakodynamische Marker, darunter freie Fraktion des verfügbaren FXa-Inhibitors sowie die Wiederherstellung der Thrombinbildung gemessen werden. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Andexanet alfa die TFPI-Aktivität hemmt.

Kommerzielle Anti-FXa-Aktivitätstests sind nach der Verabreichung von Andexanet alfa für die Messung der Anti-FXa-Aktivität ungeeignet. Aufgrund der reversiblen Bindung von Andexanet alfa an den FXa-Inhibitor führt die derzeit bei diesen Tests verwendete hohe Probenverdünnung zur Dissoziation des Inhibitors von Andexanet alfa, was fälschlicherweise erhöhte Anti-FXa-Aktivitätsniveaus zur Folge hat. Dadurch wird eine erhebliche Unterschätzung der Aufhebungsaktivität von Andexanet alfa verursacht.

In prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten Dosisfindungsstudien an gesunden Probanden wurden die zur Aufhebung der Anti-FXa-Aktivität und Wiederherstellung der Thrombinbildung benötigten Dosierungen und Dosierungsschemata von Andexanet alfa für FXa-Inhibitoren (Apixaban oder Rivaroxaban) mit modifizierten Tests bestimmt, die nicht im Handel erhältlich sind.

Die maximale Aufhebung der Anti-FXa-Aktivität wurde innerhalb von zwei Minuten nach Ende der Bolusgabe erreicht. Die Gabe von Andexanet alfa als Bolus gefolgt von einer Dauerinfusion bewirkte eine anhaltende Abnahme der Anti-FXa-Aktivität. Die Anti-FXa-Aktivität kehrte dosisabhängig etwa zwei Stunden nach dem Ende der Bolusgabe oder Dauerinfusion auf die unter Placebo gemessenen Werte oder darüber hinaus zurück.

Bei Gabe von Andexanet alfa als Bolus, gefolgt von einer Dauerinfusion, erfolgte die maximale Abnahme der Konzentration an ungebundenem FXa-Inhibitor rasch (innerhalb von zwei Minuten nach dem Ende der Bolusgabe) und blieb während der Dauerinfusion erhalten; anschließend stieg die Konzentration im Zeitverlauf wieder allmählich an und erreichte etwa zwei Stunden nach Infusionsende ein Maximum.

Die Wiederherstellung der Thrombinbildung nach Andexanet alfa-Gabe war Dosis- und Dosierungsschema-abhängig und korrelierte ab etwa vier Stunden nach Andexanet alfa-Gabe nicht mit der Anti-FXa-Aktivität (siehe „Wiederherstellung der Thrombinbildung“ weiter unten).

Die Plasma-TFPI-Aktivität war nachweislich nach einer Bolusgabe von Andexanet alfa über 2 Minuten bis 14,5 Stunden vollständig gehemmt, kehrte jedoch innerhalb von 3 Tagen zum

Ausgangswert zurück. Die Gewebefaktor (TF, *tissue factor*)-initiierte Thrombinbildung stieg sofort über den Ausgangswert (vor der Antikoagulation) hinaus an und blieb im Unterschied zu Placebo für > 20 Stunden erhöht. Die Plausibilität eines prokoagulatorischen Effekts der TFPI-hemmung wird durch konsekutive und anhaltende Anstiege von D-Dimeren, TAT und F1+2 unterstützt.

#### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Modellierung

Die Andexanet alfa-Bolusstärken, die notwendig sind, um die mittleren Konzentrationen von ungebundenem Apixaban (400 mg-Bolus) und ungebundenem Rivaroxaban (800 mg-Bolus) auf Spiegel unterhalb des jeweils erwarteten Schwellenwerts, bei dem keine antikoagulatorische Wirkung mehr nachweisbar ist, abzusenken, waren bei Rivaroxaban (20 mg einmal täglich) im Vergleich zu Apixaban (5 mg zweimal täglich) aufgrund der unterschiedlichen PK-Kenngrößen und Dosisstufen des jeweiligen FXa-Inhibitors doppelt so hoch.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Andexanet alfa wurden in folgenden Studien beurteilt:

1) randomisierte, placebokontrollierte Dosisfindungsstudien der Phase II an gesunden Probanden, die zur Festlegung der zur Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung notwendigen Dosen FXa-Inhibitoren erhielten; 2) zwei Phase III-Studien, eine mit Apixaban und die andere mit Rivaroxaban, zur Bestätigung der Wirksamkeit des Schemas mit hoher Dosis und des Schemas mit niedriger Dosis; 3) eine weltweit durchgeführte, multizentrische, prospektiv definierte, unverblindete Phase IIIb/IV-Studie 14-505 bei Patienten mit einer akuten schweren Blutung, die dringend eine Aufhebung der FXa-Antikoagulation erfordert.

#### Aufhebung der Antikoagulation bei gesunden Probanden zwischen 50 und 75 Jahren (Studien 14-503 und 14-504)

In einer prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten Studie erhielten gesunde Probanden mit einem medianen Alter von 56,5 Jahren unter der Behandlung mit Apixaban 5 mg zweimal täglich Andexanet alfa (n = 24) als i.v. 400 mg-Bolusgabe, unmittelbar gefolgt von einer i.v. Infusion über 120 Minuten mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 4 mg pro Minute (480 mg) oder Placebo (n = 8).

In einer ähnlich angelegten Studie erhielten Probanden mit einem medianen Alter von 57 Jahren unter der Behandlung mit Rivaroxaban 20 mg täglich Andexanet alfa (n = 26) als i.v. 800 mg-Bolusgabe, unmittelbar gefolgt von einer i.v. Infusion über 120 Minuten mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 8 mg pro Minute (960 mg) oder Placebo (n = 13).

#### Reduktion der Anti-FXa-Aktivität

Primärer Endpunkt sowohl der Studie 14-503 (Apixaban) als auch der Studie 14-504 (Rivaroxaban) war die prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität vom Ausgangswert (Baseline) bis zum Nadirwert nach der Infusion.

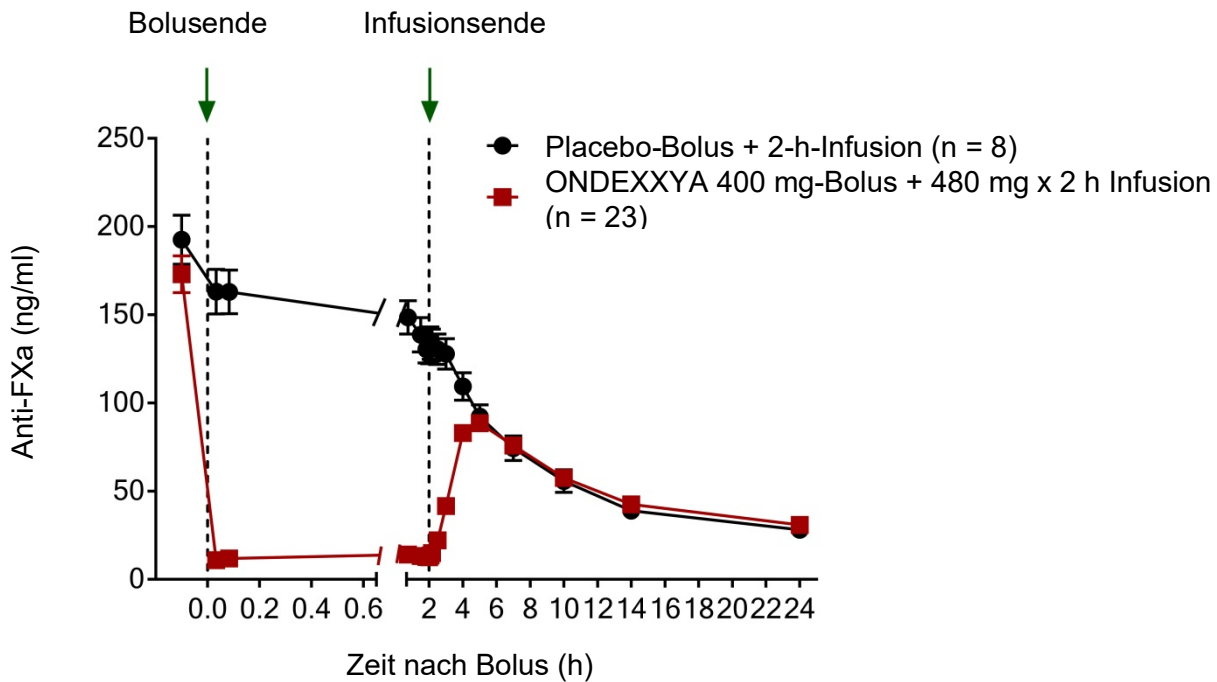
Bei den mit Apixaban behandelten Probanden in Studie 14-503 betrug die prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität -92,34 % ( $\pm 2,809$  % in der Andexanet alfa-Gruppe gegenüber -32,70 % ( $\pm 5,578$  %) in der Placebogruppe ( $p < 0,0001$ ), wobei letztere die intrinsische Clearance des Antikoagulans widerspiegelt.

Bei den mit Rivaroxaban behandelten Probanden in Studie 14-504 betrug die prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität -96,72 % ( $\pm 1,838$  %) in der Andexanet alfa-Gruppe gegenüber -44,75 % ( $\pm 11,749$  %) in der Placebogruppe ( $p < 0,0001$ ), wobei letztere die intrinsische Clearance des Antikoagulans widerspiegelt.

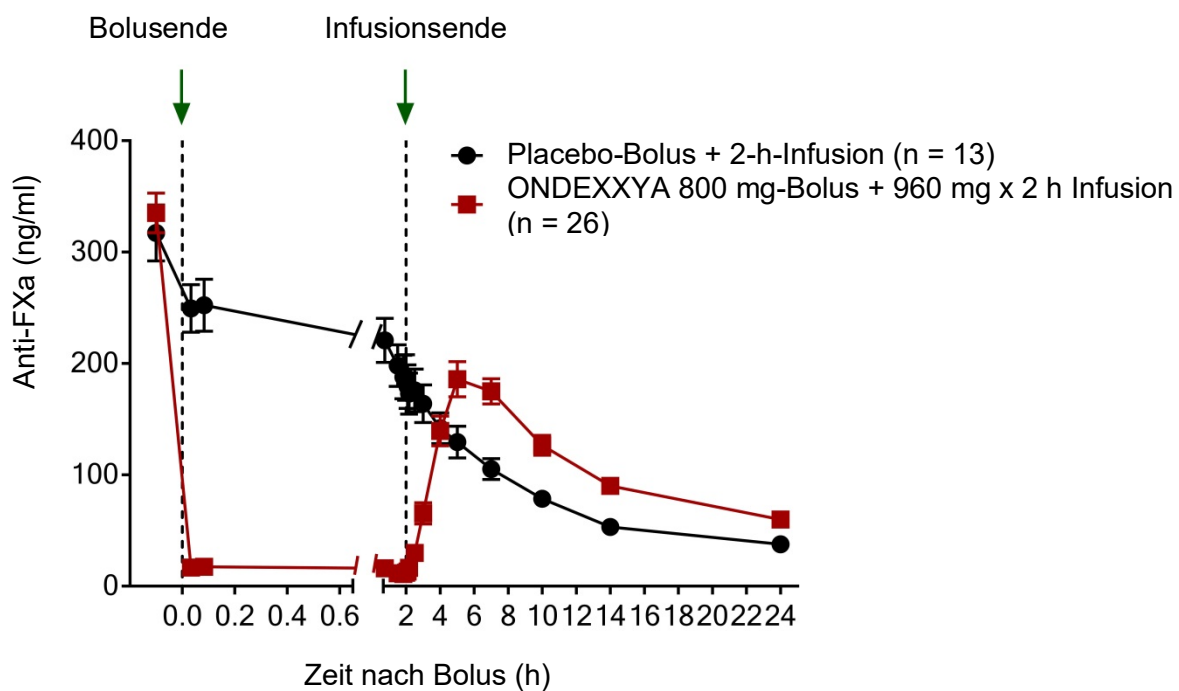
Die zeitlichen Verläufe der Anti-FXa-Aktivität vor und nach der Andexanet alfa-Gabe sind in Abbildung 1 dargestellt. Die Reduktion der Anti-FXa-Aktivität korreliert mit der Wiederherstellung der Thrombinbildung. Die Schwellenwerte der Anti-FXa-Aktivität für die Normalisierung der Thrombinbildung (definiert durch das mittlere endogene Thrombinpotenzial [ETP] und Standardabweichungen) wurden auf 44,2 ng/ml (innerhalb einer Standardabweichung des normalen

ETP) geschätzt, basierend auf gepoolten Daten aus den Studien 14-503 und 14-504, wie in der Abbildung angegeben.

**Abbildung 1: Veränderung der Anti-FXa-Aktivität (ng/ml) bei den mit Apixaban (A)**



(A)



(B)

Wiederherstellung der Thrombinbildung

Sowohl in Studie 14-503 als auch in Studie 14-504 bewirkte die Behandlung mit Andexanet alfa bei den mit Apixaban bzw. Rivaroxaban antikoagulierten gesunden Probanden im Vergleich zu Placebo

zudem eine statistisch signifikante ( $p < 0,0001$ ) Zunahme der Thrombinbildung. Bei alleiniger Bolusgabe bzw. bei Bolusgabe plus Infusion wurde bei den Probanden, die unter Behandlung mit Apixaban niedrig dosiertes Andexanet alfa erhielten, die Wiederherstellung der Thrombinbildung auf Werte innerhalb des Normalbereichs (definiert als eine Standardabweichung von den Ausgangswerten) innerhalb von zwei Minuten erreicht bzw. über 20 Stunden aufrechterhalten. Bei den Probanden unter Behandlung mit Rivaroxaban resultierte die hochdosierte Andexanet alfa-Gabe (Bolus plus Infusion) in einem Anstieg der Thrombinbildung, der über zwei Standardabweichungen lag. Bei den mit Apixaban behandelten Probanden wurde die hochdosierte Andexanet alfa-Gabe und bei den mit Rivaroxaban behandelten Probanden die niedrig dosierte Andexanet alfa-Gabe in diesen Studien klinisch nicht untersucht.

#### Veränderung der Konzentration an freiem FXa-Inhibitor zum Zeitpunkt des Nadirs gegenüber Baseline

Nach der Andexanet alfa-Bolusgabe betragen die mittleren Konzentrationen an ungebundenem Apixaban und Rivaroxaban  $< 3,5$  ng/ml bzw. 4 ng/ml, und diese Spiegel wurden während der gesamten Dauerinfusion aufrechterhalten. Diese Konzentrationen an ungebundenem FXa-Inhibitor entfalten keine oder eine nur geringe antikoagulatorische Wirkung.

#### Aufhebung der FXa-Inhibitor-Antikoagulation bei Patienten mit akuter schwerer Blutung (Studie 14-505)

In der Studie 14-505 (ANNEXA-4), einer multinationalen, prospektiven, einarmigen, unverblindeten Studie der Phase IIIb/IV, wurde Ondexxya bei 477 Patienten unter der Behandlung mit einem FXa-Inhibitor angewendet, darunter 419 unter Apixaban und Rivaroxaban, bei denen es zu einer akuten schweren Blutung kam. Die beiden co-primären Endpunkte waren: a) prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität von Baseline bis zum Nadir zwischen fünf Minuten nach dem Ende der Bolusgabe und dem Infusionsende und b) Rate einer guten oder sehr guten (im Vergleich zu einer unzureichenden oder fehlenden) hämostatischen Wirksamkeit innerhalb von 12 Stunden nach der Infusion, bewertet von einer unabhängigen Kommission (*endpoint adjudication committee*).

Etwa die Hälfte der Patienten waren Männer und das mittlere Alter betrug 77,9 Jahre. Die meisten Patienten hatten zuvor entweder Apixaban (245/477; 51,4 %) oder Rivaroxaban (174/477; 36,5 %) oder Edoxaban (36/477; 7,5 %) oder Enoxaparin erhalten (und erlitten entweder eine ICH (329/477; 69 %) oder eine gastrointestinale (GI) Blutung (109/477; 22,9 %).

381/477 (79,9 %) Patienten erhielten Andexanet in der niedrigen Dosierung, während 96/477 Patienten (20,1 %) Andexanet in der hohen Dosierung erhielten; siehe Abschnitt 4.2.

Von den 477 in die Studie eingeschlossenen Patienten waren 347 (73 %) im Hinblick auf die Wirksamkeit auswertbar, da sie Andexanet für eine bestätigte schwere Blutung erhalten hatten und eine Baseline-Anti-FXa-Aktivität über 75 ng/ml aufwiesen. Bei diesen Patienten betrug die mediane Baseline-Anti-FXa-Aktivität 147 ng/ml bei den mit Apixaban behandelten Patienten und 214 ng/ml bei den mit Rivaroxaban behandelten Patienten. Bei der Anti-FXa-Aktivität betrug die mediane (95 %-KI) Abnahme von Baseline bis zum Nadir -93,3 % (-94,2 %, -92,5 %) für Apixaban und -94,1 % (-95,1 %; -93,0) für Rivaroxaban.

Die hämostatische Wirksamkeit war bei 79 % der 169 Patienten unter Apixaban und bei 80 % der 127 Patienten unter Rivaroxaban gut oder sehr gut.

#### Anti-TFPI-Wirkung

Bei Patienten mit schweren Blutungen wurde eine sofortige und anhaltende (für etwa 3 Tage nach der Infusion) gerinnungsfördernde Anti-TFPI-Wirkung dokumentiert, die mit den entsprechenden Ergebnissen aus Studien an gesunden Probanden übereinstimmt (14-503, 14-504, 16-508, 19-514).

Die Analyse von Studie 14-505 ergab, dass die Veränderung der Anti-FXa-Aktivität (Surrogatparameter) für das Erreichen einer hämostatischen Wirksamkeit keinen prädiktiven Wert hat.

### Todesfälle

Im Sicherheitskollektiv (n = 419) starben 75 Patienten (18 %). Von den 75 verstorbenen Patienten war die Blutungsart 55 (73 %) eine intrakranielle Blutung, bei 14 (19 %) eine gastrointestinale Blutung und bei 6 (8 %) eine andere Blutungsart. Die Sterberate betrug 19,0 % (55/289) bei den Patienten mit ICH, 14,7 % (14/95) bei den Patienten mit GI Blutungen und 17,1 % (6/35) bei den Patienten mit anderen Blutungsarten. Die Sterberate betrug 23,0 % (64/278) bei den Patienten > 75 Jahre und 7,8 % (11/141) bei den Patienten ≤ 75 Jahre. Nach geographischer Region ausgewertet, betrug die Sterberate 24,9 % (53/213) bei den in der Europäischen Union rekrutierten Patienten gegenüber 11,3 % (22/194) bei den in Nordamerika rekrutierten Patienten. Die höhere Mortalitätsrate in Europa besteht nur bei älteren Patienten oder solchen mit Herzinsuffizienz. Im Vergleich zu den in Nordamerika rekrutierten Patienten waren die in der EU rekrutierten Patienten signifikant älter (81,0 Jahre vs. 79,0 Jahre) und wiesen häufiger eine ICH als Indexereignis auf (75,1 % vs. 60,3 %), und mehr ICH waren bei den in der EU rekrutierten Patienten intraparenchymal (69,3 % vs. 42,7 %). Zu den kardiovaskulären Todesursachen (n = 36) gehörten: hämorrhagischer Schlaganfall (n = 6), ischämischer Schlaganfall (n = 10), plötzlicher Herztod (einschließlich Fälle ohne Zeugen) (n = 6), mechanisches Herzversagen/Pumpversagen (n = 4), Myokardinfarkt (n = 2), andere Blutung als hämorrhagischer Schlaganfall (n = 2) sowie sonstige kardiovaskuläre Ursachen (n = 6). Zu den nicht kardiovaskulär bedingten Todesfällen (n = 39) gehörten: Infektion/Sepsis (n = 11), respiratorische Insuffizienz (n = 6), Unfall/Trauma (n = 2), Krebs (n = 2) sowie sonstige/nicht-vaskuläre Ursachen (n = 18).

Die durchschnittliche Zeit bis zum Tod betrug 15 Tage nach der Behandlung. Alle Todesfälle ereigneten sich vor Tag 44.

### Thromboembolische Ereignisse

In der Studie 14-505 kam es bei 45/419 (11 %) Patienten zu einem oder mehreren der folgenden thromboembolischen Ereignisse: apoplektischer Insult (*cerebrovascular accident*, CVA) (19/45; 42 %), tiefe Venenthrombose (11/45; 24 %), Myokardinfarkt (MI) einschließlich akuter Myokardinfarkt und Myokardischämie (9/45; 20 %), Lungenembolie (5/45; 11 %) und transitorische ischämische Attacke (TIA) (1/45; 2 %). Die mediane Zeitspanne bis zum ersten thromboembolischen Ereignis betrug 10 Tage. Bei insgesamt 38 % der Patienten mit thromboembolischen Ereignissen (17/45) trat das thromboembolische Ereignis in den ersten drei Tagen auf. Von den 419 Patienten, die mit Andexanet alfa behandelt wurden, erhielten 266 Patienten innerhalb von 30 Tagen nach der Behandlung mindestens eine Dosis eines Antikoagulans als prophylaktische Maßnahme. Von diesen 266 Patienten hatten 14 (5 %) ein thrombotisches Ereignis nach der Wiederaufnahme der Antikoagulationsbehandlung, während von den 153 Patienten, die keine Antikoagulationsbehandlung als prophylaktische Maßnahme erhielten, bei 31 (20,3 %) ein thrombotisches Ereignis auftrat (siehe Abschnitt 4.4).

### Prothrombotische Labormarker

Dosisabhängige Anstiege der Koagulationsmarker F1+2, TAT und D-Dimere wurden nach Andexanet alfa-Gabe bei 223 gesunden Probanden beobachtet, die FXa-Hemmer erhielten und mit Andexanet alfa behandelt wurden. Bei diesen gesunden Probanden traten keine thromboembolischen Ereignisse auf. F1+2, TAT und D-Dimere wurden bei den in die Studie 14-505 eingeschlossenen Patienten nicht gemessen; ihre Relevanz für Patienten mit Blutungen ist nicht bekannt.

### Immunogenität

345 mit Andexanet alfa behandelte gesunde Probanden wurden auf mit Andexanet alfa kreuzreagierende Antikörper sowie auf Antikörper gegen Faktor X und FXa untersucht. Unter der Behandlung aufgetretene, nicht-neutralisierende Antikörper gegen Andexanet alfa wurden bei etwa 10 % (35/345) nachgewiesen. Diese Antikörper lagen generell in niedrigen Titern vor, und es wurden keine klinischen Folgen beobachtet. Es wurden weder neutralisierende Antikörper noch Antikörper gegen Faktor X oder FXa nachgewiesen. Bislang war das Auftreten positiver, nicht-neutralisierender Antikörper gegen Andexanet alfa nach der Behandlung bei den Patienten in der Studie 14-505 (8 % bzw. 22/276 Patienten) vergleichbar mit dem bei gesunden Probanden beobachteten.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Andexanet alfa eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung und Vorbeugung von FXa-Inhibitor-assoziierten Blutungen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

### Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

In Studien an gesunden Probanden mit Andexanet alfa in Gegenwart direkter FXa-Inhibitoren wurde eine dosisproportionale Pharmakokinetik über den vorgesehenen therapeutischen Dosisbereich belegt, wobei diese Beurteilung sowohl für die  $C_{max}$  als auch für die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) erfolgte. In therapeutischen Konzentrationen beeinflussten FXa-Inhibitoren die Pharmakokinetik von Andexanet alfa nicht.

**Tabelle 5. Pharmakokinetische Parameter für eine Andexanet Bolusinjektion von 400 mg und 800 mg**

PK Parameter	400 mg-Bolus	800 mg-Bolus
AUC <sub>0-∞</sub> (h*µg/ml)	61,3 [43,8; 94,9]	127 [57,5; 209]
C <sub>max</sub> (µg/ml)	61,0 [40,3; 98,5]	118 [50,2; 191]
Clearance (l/h)	6,52 [4,21; 9,13]	6,29 [3,83; 13,9]
T <sub>1/2</sub> (h)	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]

Quelle: Studie 19-514

Die präsentierten Daten sind geometrische Mittelwerte [Min., Max.]

### Pharmakokinetik bei bestimmten Patientengruppen

#### Ältere Patienten

In einer Studie zum Vergleich der Pharmakokinetik von Andexanet alfa bei älteren (65-69 Jahre) und jüngeren (26-42 Jahre) gesunden Probanden, die Apixaban erhalten hatten, unterschied sich die Pharmakokinetik von Andexanet alfa bei den älteren Probanden nicht statistisch von der bei den jüngeren Probanden.

#### Nierenfunktionsstörung

Zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Andexanet alfa bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion liegen keine Studien vor. Nach den vorliegenden PK-Daten wird Andexanet alfa nicht oder nur geringfügig renal eliminiert, sodass bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich sein dürfte.

#### Leberfunktionsstörung

Zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Andexanet alfa bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Studien vor. Die Elimination von therapeutisch angewendeten Proteinen mit der Galle und/oder den Fäzes ist kein bekannter Ausscheidungsweg von Proteinen. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist daher nicht von der Notwendigkeit einer Dosisanpassung auszugehen.

### Geschlecht

Nach einer populationspharmakokinetischen Analyse hat das Geschlecht keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Andexanet alfa.

### Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Andexanet alfa wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe über bis zu zwei Wochen bei Ratten und Affen lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Studien zur Beurteilung des mutagenen und kanzerogenen Potentials von Andexanet alfa wurden nicht durchgeführt. Basierend auf dem Wirkmechanismus des Arzneimittels und den Charakteristika von Proteinen ist nicht mit kanzerogenen oder genotoxischen Wirkungen zu rechnen.

Tierexperimentelle Studien zur Reproduktion und Entwicklung wurden mit Andexanet alfa nicht durchgeführt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Tris-Base  
Tris-Hydrochlorid  
L-Argininhydrochlorid  
Sucrose  
Mannitol  
Polysorbat 80

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Durchstechflasche (ungeöffnet)

3 Jahre bei Lagerung bei 2 °C – 8 °C

#### Rekonstituiertes Arzneimittel

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität in der Durchstechflasche (Primärverpackung) ist bei 2 °C – 8 °C für 16 Stunden belegt. Nach Überführung in den Infusionsbeutel kann die rekonstituierte Lösung bei Bedarf für weitere acht Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt werden. Das Präparat sollte aus mikrobiologischer Sicht unverzüglich nach der Rekonstitution verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung verantwortlich.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver in einer 20 ml-Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Stopfen (aus Butyl-Gummi)

Packungsgröße: vier Durchstechflaschen

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

### Rekonstitution

Vor Beginn der Rekonstitution ist Folgendes vorzubereiten:

- berechnete Anzahl Durchstechflaschen (siehe Abschnitt 4.2).
- gleiche Anzahl Lösungsmittelspritzen mit einem Nenninhalt von (mindestens) 20 ml und einer 20-Gauge-Nadel (oder einer Nadel mit größerem Außendurchmesser).
- Alkoholtupfer.
- große sterile Spritze (Nenninhalt mindestens 50 ml). Wenn zur Verabreichung eine Spritzenpumpe verwendet wird, sollen zur Aufnahme des Gesamtvolumens des rekonstituierten Arzneimittels mehrere Spritzen verwendet werden.
- Infusionsbeutel aus Polyolefin (PO) oder Polyvinylchlorid (PVC) (150 ml oder größer) zur Aufnahme des Gesamtvolumens des rekonstituierten Arzneimittels (bei Verabreichung über Infusionsbeutel).
- Wasser für Injektionszwecke.
- 0,2- oder 0,22 µm-In-line-Filter aus Polyethersulfon (PES) oder einem äquivalenten Material mit entsprechend geringer Proteinbindung.

Andexanet alfa muss vor der Rekonstitution oder Verabreichung an den Patienten nicht auf Raumtemperatur gebracht werden. Die Rekonstitution muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Jede Durchstechflasche wird nach folgenden Anweisungen rekonstituiert:

1. Entfernen Sie die Flip-off-Kappe von jeder Durchstechflasche.
2. Wischen Sie den Gummistopfen jeder Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer ab.
3. Ziehen Sie unter Verwendung einer 20-Gauge-Nadel (oder einer Nadel mit größerem Außendurchmesser) 20 ml Wasser für Injektionszwecke in eine Spritze mit einem Nenninhalt von mindestens 20 ml auf.
4. Stechen Sie die Spritzennadel durch die Mitte des Gummistopfens in die Durchstechflasche ein.
5. Drücken Sie den Spritzenkolben nach unten, um die 20 ml Wasser für Injektionszwecke langsam in die Durchstechflasche zu spritzen. Richten Sie den Strahl dabei gegen die Innenwand der Durchstechflasche, um Schaumbildung zu vermeiden.
6. Schwenken Sie jede Durchstechflasche vorsichtig, bis das gesamte Pulver vollständig gelöst ist. **SCHÜTTELN** Sie die Durchstechflaschen **NICHT**, da es sonst zu Schaumbildung kommen kann. Die Auflösungszeit pro Durchstechflasche beträgt etwa drei bis fünf Minuten.
7. Die rekonstituierte Lösung ist vor der Anwendung einer Sichtkontrolle auf Partikel und/oder Verfärbungen zu unterziehen. Beim Vorhandensein von opaken Partikeln oder einer Verfärbung dürfen Sie die Lösung nicht verwenden.
8. Für eine möglichst effiziente Rekonstitution der benötigten Dosis und zur Minimierung von Fehlern, spritzen Sie vor dem nächsten Schritt in jede benötigte Durchstechflasche 20 ml Wasser für Injektionszwecke.
9. Bei Aufbewahrung bei Raumtemperatur ist das gebrauchsfertige Arzneimittel innerhalb von acht Stunden nach der Rekonstitution anzuwenden.



### Verabreichung mittels Spritzenpumpe

1. Sobald alle benötigten Durchstechflaschen rekonstituiert sind, wird die rekonstituierte Lösung aus jeder Durchstechflasche in die große Spritze (Nenninhalt mindestens 50 ml) mit einer 20-Gauge-Nadel (oder einer Nadel mit größerem Außendurchmesser) aufgezogen.
2. Der Bolus (für die Kurzinfusion) und die Dauerinfusion werden in getrennten großen Spritzen vorbereitet.
3. Wegen des zusätzlichen Volumens müssen der hochdosierte Bolus und die hochdosierte Dauerinfusion in zusätzliche Spritzen weiter aufgeteilt werden (jeweils zwei Spritzen für die Bolusgabe und die Dauerinfusion).
4. Zur Verhinderung, dass in die Spritze versehentlich Luft eingebracht wird, achten Sie bitte darauf, die Spritzenadel stets nach oben zu halten und die Spritze zwischen dem Aufziehen aus den verschiedenen Durchstechflaschen nicht abzulegen.
5. Bringen Sie das Zubehör (d. h. Verlängerungsschlauch, 0,2- oder 0,22 µm-In-line-Filter aus Polyethersulfon (PES) oder einem äquivalenten Material mit entsprechend geringer Proteinbindung, Spritzenpumpe) zur Vorbereitung der Infusion an.
6. Infundieren Sie die rekonstituierte Lösung mit der entsprechenden Geschwindigkeit.
7. Entsorgen Sie alle gebrauchten Spritzen, Nadeln und Durchstechflaschen, einschließlich eventuell übrig gebliebener Reste der rekonstituierten Lösung.

### Verabreichung mittels Infusionsbeutel

1. Sobald alle benötigten Durchstechflaschen rekonstituiert sind, ziehen Sie die rekonstituierte Lösung aus jeder Durchstechflasche in die große Spritze (Nenninhalt mindestens 50 ml) mit einer 20-Gauge-Nadel (oder einer Nadel mit größerem Außendurchmesser) auf.
2. Überführen Sie die rekonstituierte Lösung aus der Spritze in einen geeigneten Infusionsbeutel.
3. Wiederholen Sie die Schritte 1 und 2 so oft, bis das gesamte Volumen für die Bolusgabe (Kurzinfusion) und die Dauerinfusion in PO- oder PVC-Infusionsbeutel überführt ist.
4. Es empfiehlt sich, zur Gewährleistung der korrekten Infusionsgeschwindigkeit, den Bolus und das Volumen für die Dauerinfusion in zwei getrennte Beutel zu überführen. Es ist zwar grundsätzlich auch möglich, für den Bolus und das Volumen für die Dauerinfusion einen einzigen PO- oder PVC-Infusionsbeutel zu verwenden. Dann muss aber beim Wechsel vom Bolus zur Dauerinfusion auf die korrekte Infusionsgeschwindigkeit geachtet werden.
5. Bringen Sie das Zubehör (d. h. Verlängerungsschlauch, 0,2- oder 0,22 µm-In-line-Filter aus Polyethersulfon (PES) oder einem äquivalenten Material mit entsprechend geringer Proteinbindung, Infusionspumpe) zur Vorbereitung der Infusion an.
6. Infundieren Sie die rekonstituierte Lösung mit der entsprechenden Geschwindigkeit.

### Entsorgung

Alle gebrauchten Spritzen, Nadeln und Durchstechflaschen, einschließlich eventuell übrig gebliebener Reste der rekonstituierten Lösung, sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Schweden

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1345/001

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. April 2019  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. April 2022

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

#### E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
<p>Zur Bestätigung der Dosierung von Ondexxya soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen PK/PD-Modelle mit allen verfügbaren PK und PD Daten von (1.) gesunden Probanden und (2.) Patienten der Zielpopulation vorlegen. Die genehmigte Dosierung soll durch entsprechende Simulationen bestätigt werden.</p>	<p>Vorlage bis spätestens 31. Juli 2022</p>
<p>Zur Konkretisierung der Korrelation des Biomarkers (Anti-FXa-Aktivität) mit der hämostatischen Wirksamkeit und zur Klärung des Risikos für Thrombosen und thromboembolische Ereignisse soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse einer weltweit durchgeführten, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie zur Untersuchung der Anwendung von Andexanet versus Standardtherapie bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen (<i>intracranial haemorrhages</i>, ICH), die Apixaban, Rivaroxaban oder Edoxaban einnehmen (Studie 18-513), vorlegen.</p> <p>Verbliebene Fragen aus der früheren SOB 001: Die Ergebnisse von Studie 14-505 (ANNEXA-4) belegen keine Korrelation des Biomarkers (Anti-FXa-%-Änderung gegenüber Baseline) mit der hämostatischen Wirksamkeit und dem Risiko für Thrombosen und thromboembolische Ereignisse.</p> <p>Diese Frage steht in direktem Zusammenhang mit der Dosierung, da die Dosierung nur auf dem Biomarker basiert. Hoch- versus niedrigdosierte Behandlungsschemata und die Empfehlung für die Wiederaufnahme der Antikoagulationsbehandlung nach deren Aufhebung bedürfen einer weiteren Prüfung.</p> <p>Die Ergebnisse von Studie 18-513 (ANNEXA-I) sollten die offenen Fragen endgültig klären und zusammen mit den Ergebnissen der noch ausstehenden Modellierungs- und Simulationsansätze die Dosierung rechtfertigen.</p>	<p>Vorlage des Abschlussberichts zur klinischen Studie bis spätestens 31. Juli 2024</p>
<p>Zum Erreichen einer aussagekräftigen Aktualisierung der PK- und PK/PD-Modelle für die Andexanet-Population mit den aktuellsten und relevantesten Daten zur Bestätigung der derzeit vorgeschlagenen Dosierung in der Zielpopulation soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen aktualisierte PK- und PK/PD-Modelle mit allen zuvor einbezogenen Daten (aus den Studien 11-501, 12-502, 14-503, 14-504 und 14-506) einreichen sowie die neu einbezogenen Daten aus Studie 16-512 (PK-PD-Studie zu Andexanet Generation 2 vs. Generation 1), Studie 16-508 (PK-PD-Studie zu Andexanet bei Personen japanischer Herkunft), Studie 19-514 und Studie 14-505 (ANNEXA-4) vorlegen.</p> <p>Verbliebene Fragen aus der früheren SOB 001: Die Ergebnisse von Studie 14-505 (ANNEXA-4) belegen keine Korrelation des Biomarkers (Anti-FXa-%-Änderung gegenüber Baseline) mit der hämostatischen Wirksamkeit und dem Risiko für Thrombosen und thromboembolische Ereignisse.</p> <p>Diese Frage steht in direktem Zusammenhang mit der Dosierung, da die Dosierung nur</p>	<p>Vorlage des Abschlussberichts über die Modelle und Simulationen (M&amp;S) bis spätestens 31. Juli 2022</p>

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
<p>auf dem Biomarker basiert. Hoch- versus niedrigdosierte Behandlungsschemata und die Empfehlung für die Wiederaufnahme der Antikoagulationsbehandlung nach deren Aufhebung bedürfen einer weiteren Prüfung. Eine Anti-TFPI-Wirkung sollte durch die endgültige Dosierung abgedeckt sein.</p> <p>Die Ergebnisse der noch ausstehenden Modellierungs- und Simulationsansätze sollten die offenen Fragen abschließend klären und zusammen mit den Ergebnissen von Studie 18-513 (ANNEXA-I) die Dosierung rechtfertigen.</p>	

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**



**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ondexxya 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung  
Andexanet alfa

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Durchstechflasche enthält 200 mg Andexanet alfa.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Tris-Base, Tris-Hydrochlorid, L-Argininhydrochlorid, Sucrose, Mannitol, Polysorbat 80

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung  
4 x 1 Durchstechflasche zu 200 mg

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nur zur Einmalanwendung.  
Packungsbeilage beachten.  
Intravenöse Anwendung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Schweden

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1345/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Ondexxya 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung  
Andexanet alfa  
Intravenöse Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

200 mg

**6. WEITERE ANGABEN**

Im Kühlschrank lagern.  
Nicht einfrieren.  
Nur zur Einmalanwendung.  
AstraZeneca AB

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Patienten und Anwender**

### **Ondexxya 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung**

Andexanet alfa

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, denn sie enthält wichtige Informationen. Beachten Sie bitte, dass dieses Arzneimittel hauptsächlich in Notfallsituationen angewendet wird und der Arzt entschieden hat, dass Sie es benötig(t)en.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Ondexxya und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Ondexxya erhalten?
3. Wie wird Ondexxya angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie wird Ondexxya aufbewahrt?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Ondexxya und wofür wird es angewendet?**

Ondexxya enthält den Wirkstoff Andexanet alfa. Dieser dient der Aufhebung der Wirkungen bestimmter blutgerinnungshemmender Mittel, die als Faktor Xa-Inhibitoren bezeichnet werden (Apixaban oder Rivaroxaban). Faktor Xa-Inhibitoren werden gegeben, um der Bildung von Blutgerinnseln in Ihren Blutgefäßen vorzubeugen. Im Falle einer lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutung kann Ihr Arzt entscheiden, Sie mit Ondexxya zu behandeln, um die Wirkungen des blutgerinnungshemmenden Mittels rasch aufzuheben.

#### **2. Was sollten Sie beachten, bevor Sie Ondexxya erhalten?**

**Ondexxya darf bei Ihnen nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Andexanet alfa oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie gegen Hamsterproteine allergisch sind.
- wenn Sie Heparin erhalten.

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Durch die Aufhebung der Wirkung des Faktor Xa-Inhibitors mit Ondexxya kann sich das Risiko für Blutgerinnsel erhöhen. Nach der Behandlung mit Ondexxya wird Ihr Arzt entscheiden, wann die blutgerinnungshemmende Therapie wiederaufgenommen werden soll.

Eine unabhängige gerinnungsfördernde Wirkung von Andexanet alfa kann ein zusätzliches Risiko für das Auftreten einer Thrombose darstellen.

Wenn es bei Ihnen während der Infusion (Gabe über einen Tropf) von Ondexxya zu Nebenwirkungen kommt, kann Ihr Arzt entscheiden, die Infusion zu verlangsamen oder zu unterbrechen. Zur Linderung eventueller Nebenwirkungen kann Ihr Arzt Ihnen ein Antihistaminikum geben (siehe Abschnitt 4).

Wenn bei Ihnen ein chirurgischer Eingriff geplant ist, bei dem eine Gerinnungshemmung mit Heparin erforderlich ist, sollte die Anwendung von Ondexxya vermieden werden.

### **Kinder und Jugendliche**

Zur Anwendung von Ondexxya bei Kindern und Jugendlichen liegen keine Daten vor.

### **Anwendung von Ondexxya zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Dieses Arzneimittel wurde speziell und ausschließlich zur Aufhebung der Wirkungen von Faktor Xa-Inhibitoren entwickelt. Es ist unwahrscheinlich, dass Ondexxya die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflusst oder dass andere Arzneimittel Ondexxya beeinflussen.

Eine Behandlung mit Ondexxya sollte vermieden werden, wenn eine Gerinnungshemmung mit Heparin notwendig werden könnte. Bei Gabe von Ondexxya bleibt ein Ansprechen auf Heparin aus.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden.

Während der Schwangerschaft oder wenn Sie im gebärfähigen Alter sind und nicht verhüten, wird die Anwendung von Ondexxya nicht empfohlen.

Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel dürfen Sie Ihr Kind nicht stillen. Es ist nicht bekannt, ob Andexanet alfa in die Muttermilch übergeht.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es ist unwahrscheinlich, dass dieses Arzneimittel Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst.

## **3. Wie wird Ondexxya angewendet?**

Dieses Arzneimittel ist nur zur Anwendung im Krankenhaus bestimmt.

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal verabreicht Ihnen dieses Arzneimittel mittels einer Injektion oder Infusion in eine Vene.

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird die von Ihnen benötigte Dosis dieses Arzneimittels ermitteln. Diese hängt von dem blutgerinnungshemmenden Mittel ab, das Sie bisher eingenommen haben, sowie von der Dosis und dem letzten Einnahmezeitpunkt des blutgerinnungshemmenden Mittels.

Nach der Behandlung mit Ondexxya wird Ihr Arzt entscheiden, wann die Therapie mit Ihrem blutgerinnungshemmenden Mittel wiederaufgenommen werden kann.

Ausführliche Hinweise für Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal zur Verabreichung von Ondexxya befinden sich am Ende dieser Packungsbeilage (siehe „Hinweise zur Handhabung“).

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die in klinischen Studien an gesunden Probanden am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Ondexxya waren infusionsbedingte Reaktionen mit in der Regel leicht ausgeprägten Beschwerden wie Hitze- oder Wärmegefühl (sehr häufige Nebenwirkungen, die mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen können). Kopfschmerzen, Husten oder Atemnot (häufige Nebenwirkungen, die bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen können) traten innerhalb weniger Minuten bis zu mehreren Stunden nach der Infusion auf.

#### **Auflistung der Nebenwirkungen, die bei Patienten mit Blutungen beobachtet wurden**

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schlaganfall
- Herzinfarkt
- Blutgerinnsel im Bein, Arm, in der Lunge oder im Gehirn
- Fieber

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Mini-Schlaganfall
- Herzstillstand

#### **Auflistung der Nebenwirkungen, die bei gesunden Probanden beobachtet wurden**

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Hitze- oder Wärmegefühl
- Beeinflussung von Blutgerinnungsmarkern: Bestimmte Marker, die sich auf die Blutgerinnung auswirken, waren für kurze Zeit erhöht und kehrten anschließend auf die Normalwerte zurück. Bei den betroffenen gesunden Personen kam es zu keinen Blutgerinnseln.

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Nesselsucht
- Schwindel
- Schneller oder unregelmäßiger Herzschlag
- Bauchschmerzen oder Bauchbeschwerden
- Mundtrockenheit
- Geschmacksstörung
- Übelkeit
- Beklemmungsgefühl in der Brust
- Kältegefühl
- Übermäßiges Schwitzen
- Juckreiz
- Rückenschmerzen
- Muskelkrämpfe

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie wird Ondexxya aufbewahrt?

Dieses Arzneimittel wird im Krankenhaus aufbewahrt, und diese Hinweise sind nur für die Krankenhausmitarbeiter bestimmt.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Durchstechflasche und dem Umkarton nach „verwendbar bis/EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Nach der Rekonstitution soll Ondexxya sofort verwendet werden.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Ondexxya enthält

- Der Wirkstoff ist Andexanet alfa.
- Die sonstigen Bestandteile sind Tris-Base, Tris-Hydrochlorid, L-Argininhydrochlorid, Sucrose, Mannitol und Polysorbat 80.

### Wie Ondexxya aussieht und Inhalt der Packung

Ondexxya steht in Durchstechflaschen aus Glas zur Verfügung als weißes bis cremefarbenes Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, das vor der Anwendung rekonstituiert (aufgelöst) wird. Die rekonstituierte Lösung ist eine klare, farblose oder schwach gelbe Lösung.

Jede Packung enthält vier Durchstechflaschen.

### Pharmazeutischer Unternehmer

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Schweden

### Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

### 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

**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**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**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**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

### **Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

---

### **Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:**

Es ist nicht belegt, dass Andexanet bei der Behandlung von Blutungen im Zusammenhang mit FXa-Inhibitoren mit Ausnahme von Rivaroxaban und Apixaban wirksam ist, und es ist daher in solchen Situationen auch nicht angezeigt. Ferner hebt Andexanet die Wirkungen von nicht zu den FXa-Inhibitoren gehörenden Antithrombotika nicht auf.

### **Dosierung und Art der Anwendung**

Andexanet alfa wird als intravenöse (i.v.) Bolusgabe mit einer anzustrebenden Infusionsgeschwindigkeit von etwa 30 mg/min über 15 (niedrige Dosis) oder 30 Minuten (hohe Dosis) verabreicht, unmittelbar gefolgt von einer Dauerinfusion über 120 Minuten mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 4 mg/min (niedrige Dosis) oder 8 mg/min (hohe Dosis) (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1: Dosierungsschemata**

	<b>Initiale intravenöse Bolusgabe</b>	<b>Intravenöse Dauerinfusion</b>	<b>Gesamtzahl der benötigten 200 mg-Durchstechflaschen</b>
Niedrige Dosis	400 mg mit einer anzustrebenden Infusionsgeschwindigkeit von 30 mg/min	4 mg/min über 120 Minuten (480 mg)	5
Hohe Dosis	800 mg mit einer anzustrebenden Infusionsgeschwindigkeit von 30 mg/min	8 mg/min über 120 Minuten (960 mg)	9

Die Dosierungsempfehlungen wurden festgelegt anhand der Wirkungen von Andexanet alfa bei gesunden Probanden, die mit einem direkten FXa-Inhibitor behandelt wurden, sowie anhand der Fähigkeit zur Aufhebung der Spiegel der Anti-FXa-Aktivität. Die Dosierung wurde in einer Studie an Patienten mit einer akuten schweren Blutung bestätigt.

### **Aufhebung der Apixaban-Wirkung**

Das empfohlene Dosierungsschema von Andexanet alfa richtet sich nach der zum Zeitpunkt der Aufhebung der Antikoagulation vom Patienten eingenommenen Apixaban-Dosis sowie nach der seit der letzten Einnahme von Apixaban vergangenen Zeit (siehe Tabelle 2). Zur Unterstützung der klinischen Entscheidung über den Beginn der Behandlung sollte der Anti-FXa-Ausgangswert gemessen werden (sofern der Wert innerhalb eines akzeptablen Zeitrahmens vorliegt).

**Tabelle 2: Zusammenfassung des Dosierungsschemas zur Aufhebung der Apixaban-Wirkung**

FXa-Inhibitor	Letzte Dosis des FXa-Inhibitors	Zeitpunkt der letzten FXa-Inhibitor-Einnahme vor Beginn der Andexanet alfa-Gabe	
		< 8 Stunden oder nicht bekannt	≥ 8 Stunden
Apixaban	≤ 5 mg	Niedrige Dosis	Niedrige Dosis
	> 5 mg/ Nicht bekannt	Hohe Dosis	

Aufhebung der Rivaroxaban-Wirkung

Das empfohlene Dosierungsschema von Andexanet alfa richtet sich nach der zum Zeitpunkt der Aufhebung der Antikoagulation vom Patienten eingenommenen Rivaroxaban-Dosis sowie nach der seit der letzten Einnahme von Rivaroxaban vergangenen Zeit (siehe Tabelle 3). Zur Unterstützung der klinischen Entscheidung über den Beginn der Behandlung sollte der Anti-FXa-Ausgangswert gemessen werden (sofern der Wert innerhalb eines akzeptablen Zeitrahmens vorliegt).

**Tabelle 3: Zusammenfassung des Dosierungsschemas zur Aufhebung der Rivaroxaban-Wirkung**

FXa-Inhibitor	Letzte Dosis des FXa-Inhibitors	Zeitpunkt der letzten FXa-Inhibitor-Einnahme vor Beginn der Andexanet alfa-Gabe	
		< 8 Stunden oder nicht bekannt	≥ 8 Stunden
Rivaroxaban	≤ 10 mg	Niedrige Dosis	Niedrige Dosis
	> 10 mg/ Nicht bekannt	Hohe Dosis	

Mit FXa-Inhibitoren behandelte Patienten haben für thromboembolische Ereignisse prädisponierende Grunderkrankungen. Durch die Aufhebung der FXa-Inhibitor-Wirkung werden die Patienten gegenüber dem thrombotischen Risiko ihrer Grunderkrankung exponiert. Zur Reduktion dieses Risikos soll eine Wiederaufnahme der Antikoagulation erwogen werden, sobald dies ärztlich angemessen ist.

**Hinweise zur Handhabung**

Andexanet alfa ist zu rekonstituieren. Anschließend wird die 10 mg/ml-Lösung ohne weitere Verdünnung bei Verwendung einer Spritzenpumpe zur Verabreichung in sterile großvolumige Spritzen oder in geeignete leere Infusionsbeutel aus Polyolefin (PO) oder Polyvinylchlorid (PVC) überführt. Vor Verabreichung durch intravenöse (i.v.) Infusion sollte ein 0,2- oder 0,22 µm-In-line-Filter aus Polyethersulfon (PES) oder einem äquivalenten Material mit entsprechend geringer Proteinbindung verwendet werden.

Für rekonstituierte Lösungen ist die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität für mindestens acht Stunden bei 25 °C belegt. Das Präparat sollte aus mikrobiologischer Sicht nach Anbruch unverzüglich verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung verantwortlich.

## Rekonstitution

Vor Beginn der Rekonstitution ist Folgendes vorzubereiten:

- berechnete Anzahl Durchstechflaschen wie in Tabelle 1 angegeben.
- gleiche Anzahl Lösungsmittelspritzen mit einem Nenninhalt von (mindestens) 20 ml und einer 20-Gauge-Nadel (oder einer Nadel mit größerem Außendurchmesser).
- Alkoholtupfer.
- große sterile Spritze (Nenninhalt mindestens 50 ml). Wenn zur Verabreichung eine Spritzenpumpe verwendet wird, sollen zur Aufnahme des Gesamtvolumens des rekonstituierten Arzneimittels mehrere Spritzen verwendet werden.
- Infusionsbeutel aus Polyolefin (PO) oder Polyvinylchlorid (PVC) (150 ml oder größer) zur Aufnahme des Gesamtvolumens des rekonstituierten Arzneimittels (bei Verabreichung über Infusionsbeutel).
- Wasser für Injektionszwecke.
- 0,2- oder 0,22 µm-In-line-Filter aus Polyethersulfon (PES) oder einem äquivalenten Material mit entsprechend geringer Proteinbindung.

Andexanet alfa muss vor der Rekonstitution oder Verabreichung an den Patienten nicht auf Raumtemperatur gebracht werden. Die Rekonstitution muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Rekonstituieren Sie jede Durchstechflasche nach folgenden Anweisungen:

1. Entfernen Sie die Flip-off-Kappe von jeder Durchstechflasche.
2. Wischen Sie den Gummistopfen jeder Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer ab.
3. Ziehen Sie unter Verwendung einer 20-Gauge-Nadel (oder einer Nadel mit größerem Außendurchmesser) 20 ml Wasser für Injektionszwecke in eine Spritze mit einem Nenninhalt von mindestens 20 ml auf.
4. Stechen Sie die Spritzennadel durch die Mitte des Gummistopfens in die Durchstechflasche ein.
5. Drücken Sie den Spritzenkolben nach unten, um die 20 ml Wasser für Injektionszwecke langsam in die Durchstechflasche zu spritzen. Richten Sie den Strahl dabei gegen die Innenwand der Durchstechflasche, um Schaumbildung zu vermeiden.
6. Schwenken Sie jede Durchstechflasche vorsichtig, bis das gesamte Pulver vollständig gelöst ist. SCHÜTTELN Sie die Durchstechflaschen NICHT, da es sonst zu Schaumbildung kommen kann. Die Auflösungszeit pro Durchstechflasche beträgt etwa drei bis fünf Minuten.
7. Die rekonstituierte Lösung ist vor der Anwendung einer Sichtkontrolle auf Partikel und/oder Verfärbungen zu unterziehen. Beim Vorhandensein von opaken Partikeln oder einer Verfärbung dürfen Sie die Lösung nicht verwenden.
8. Für eine möglichst effiziente Rekonstitution der benötigten Dosis und zur Minimierung von Fehlern spritzen Sie vor dem nächsten Schritt in jede benötigte Durchstechflasche 20 ml Wasser für Injektionszwecke.
9. Bei Aufbewahrung bei Raumtemperatur ist Andexanet alfa innerhalb von acht Stunden nach der Rekonstitution anzuwenden.

## Verabreichung mittels Spritzenpumpe

1. Sobald alle benötigten Durchstechflaschen rekonstituiert sind, ziehen Sie die rekonstituierte Lösung aus jeder Durchstechflasche in die große Spritze (Nenninhalt mindestens 50 ml) mit einer 20-Gauge-Nadel (oder einer Nadel mit größerem Außendurchmesser) auf.
2. Bereiten Sie den Bolus (für die Kurzinfusion) und die Dauerinfusion in getrennten großen Spritzen vor.
3. Wegen des zusätzlichen Volumens müssen der hochdosierte Bolus und die hochdosierte Dauerinfusion in zusätzliche Spritzen weiter aufgeteilt werden (jeweils zwei Spritzen für die Bolusgabe und die Dauerinfusion).
4. Zur Verhinderung, dass in die Spritze versehentlich Luft eingebracht wird, achten Sie bitte darauf, die Spritzennadel stets nach oben zu halten und die Spritze zwischen dem Aufziehen aus den verschiedenen Durchstechflaschen nicht abzulegen.
5. Bringen Sie das Zubehör (d. h. Verlängerungsschlauch, 0,2- oder 0,22 µm-In-line-Filter aus Polyethersulfon (PES) oder einem äquivalenten Material mit entsprechend geringer Proteinbindung, Spritzenpumpe) zur Vorbereitung der Infusion an.
6. Infundieren Sie die rekonstituierte Lösung mit der entsprechenden Geschwindigkeit.

7. Entsorgen Sie alle gebrauchten Spritzen, Nadeln und Durchstechflaschen, einschließlich eventuell übrig gebliebener Reste der rekonstituierten Lösung.

#### Verabreichung mittels Infusionsbeutel

1. Sobald alle benötigten Durchstechflaschen rekonstituiert sind, ziehen Sie die rekonstituierte Lösung aus jeder Durchstechflasche in die große Spritze (Nenninhalt mindestens 50 ml) mit einer 20-Gauge-Nadel (oder einer Nadel mit größerem Außendurchmesser) auf.
2. Überführen Sie die rekonstituierte Lösung aus der Spritze in geeignete Infusionsbeutel.
3. Wiederholen Sie die Schritte 1 und 2 so oft, bis das gesamte Volumen für die Bolusgabe (Kurzinfusion) und die Dauerinfusion in PO- oder PVC-Infusionsbeutel überführt ist.
4. Es empfiehlt sich, zur Gewährleistung der korrekten Infusionsgeschwindigkeit den Bolus und das Volumen für die Dauerinfusion in zwei getrennte Beutel zu überführen. Es ist zwar grundsätzlich auch möglich, für den Bolus und das Volumen für die Dauerinfusion einen einzigen PO- oder PVC-Infusionsbeutel zu verwenden. Dann muss aber beim Wechsel vom Bolus zur Dauerinfusion auf die korrekte Infusionsgeschwindigkeit geachtet werden.
5. Bringen Sie das Zubehör (d. h. Verlängerungsschlauch, 0,2- oder 0,22 µm-In-line-Filter aus Polyethersulfon (PES) oder einem äquivalenten Material mit entsprechend geringer Proteinbindung, Infusionspumpe) zur Vorbereitung der Infusion an.
6. Infundieren Sie die rekonstituierte Lösung mit der entsprechenden Geschwindigkeit.

#### Entsorgung

Alle gebrauchten Spritzen, Nadeln und Durchstechflaschen, einschließlich eventuell übrig gebliebener Reste der rekonstituierten Lösung, sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.