

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ondexxya 200 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi injektioampulli sisältää 200 mg andeksaneetti alfaa\*.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen yksi ml liuosta sisältää 10 mg andeksaneetti alfaa.

\* Andeksaneetti alfa tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO-soluissa).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu jauhe

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Aikuisille potilaille, joita hoidetaan tekijä Xa:n (FXa:n) suoralla estäjällä (apiksabaani tai rivaroksabaani) silloin, kun antikoagulaatio on kumottava hengenvaarallisen tai hallitsemattoman verenvuodon takia.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Rajoitettu vain sairaalakäyttöön.

#### Annostus

Andeksaneetti alfa annetaan boluksena laskimoon tavoitenopeudella noin 30 mg/min 15 minuutin ajan (pieni annos) tai 30 minuutin ajan (suuri annos), minkä jälkeen sen antamista jatketaan jatkuvana infuusiona, jonka nopeus on 4 mg/min (pieni annos) tai 8 mg/min (suuri annos) 120 minuutin ajan (ks. taulukko 1).

**Taulukko 1: Annostusohjeet**

	<b>Aloitusbolus laskimoon</b>	<b>Jatkuva infuusio laskimoon</b>	<b>Tarvittavien 200 mg:n injektiopullojen kokonaismäärä</b>
Pieni annos	400 mg tavoitenopeedella 30 mg/min	4 mg/min 120 minuutin ajan (480 mg)	5
Suuri annos	800 mg tavoitenopeedella 30 mg/min	8 mg/min 120 minuutin ajan (960 mg)	9

Apiksabaanin vaikutuksen kumoaminen

Ondexxya-valmisteen suositeltu annostus perustuu siihen apiksabaaniannokseen, jota potilas käyttää antikoagulaation kumoamisajankohtana, sekä aikaan, joka potilaan viimeisestä apiksabaaniannoksesta on kulunut (ks. taulukko 2).

**Taulukko 2: Yhteenveto apiksabaanin vaikutusten kumoamiseksi käytettävästä annostuksesta**

<b>FXa:n estäjä</b>	<b>Viimeinen annos</b>	<b>Viimeisen annoksen ajankohta ennen Ondexxya-hoidon aloittamista</b>	
		<b>&lt; 8 tuntia tai tuntematon</b>	<b>≥ 8 tuntia</b>
Apiksabaani	≤ 5 mg	Pieni annos	Pieni annos
	> 5 mg/ Tuntematon	Suuri annos	

Rivaroksabaanin vaikutuksen kumoaminen

Ondexxya-valmisteen suositeltu annostus perustuu siihen rivaroksabaaniannokseen, jota potilas käyttää antikoagulaation kumoamisajankohtana, sekä aikaan, joka potilaan viimeisestä rivaroksabaaniannoksesta on kulunut (ks. taulukko 3).

**Taulukko 3: Yhteenveto rivaroksabaanin vaikutusten kumoamiseksi käytettävästä annostuksesta**

<b>FXa:n estäjä</b>	<b>Viimeinen annos</b>	<b>Viimeisen annoksen ajoitus ennen Ondexxya-hoidon aloittamista</b>	
		<b>&lt; 8 tuntia tai tuntematon</b>	<b>≥ 8 tuntia</b>
Rivaroksabaani	≤ 10 mg	Pieni annos	Pieni annos
	> 10 mg/ tuntematon	Suuri annos	

Antitromboottisen hoidon aloittaminen uudelleen

Sen jälkeen, kun Ondexxya-valmiste on annettu ja suuri verenvuoto tyrehtynyt, on harkittava antikoagulaatiohoidon antamista uudelleen potilaan perussairauteen liittyvien tromboottisten tapahtumien ehkäisemiseksi. Antitromboottinen hoito voidaan aloittaa uudelleen heti, kun se on hoidon jälkeen lääketieteellisesti aiheellista, jos potilaan tila on kliinisesti vakaa ja riittävä hemostaasi on saavutettu. Lääkärin on hoitopäätöksessään otettava huomioon antikoagulaatiohoidon edut ja uuden verenvuodon riskit (ks. kohta 4.4).

### Erityisryhmät

*Iäkkäät potilaat (65-vuotiaat ja sitä vanhemmat):* Annoksen muuttaminen iäkkäille potilaille ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

*Munuaisten vajaatoiminta:* Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta andeksaneetti alfan altistuspitoisuuksiin ei ole tutkittu. Nykyisten puhdistumatietojen perusteella annoksen muuttamista ei suositella.

*Maksan vajaatoiminta:* Andeksaneetti alfan nykyisten puhdistumatietojen perusteella annoksen muuttamista ei suositella. Lääkkeen tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

*Pediatriset potilaat:* Andeksaneetti alfan turvallisuutta ja tehoa lapsilla ja nuorilla ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

#### Anto laskimoon

Sen jälkeen kun sopiva määrä Ondexxya-injektiopulloja on saatettu käyttövalmiiksi, käyttövalmiiksi saatettu liuos (10 mg/ml) siirretään sopivaan, polyolefiinistä (PO) tai polyvinylikloridista (PVC) valmistettuun tyhjiin infuusionestepussiin ilman jatkolaimennusta (ks. kohta 6.6) ennen kuin se annetaan infuusiona laskimoon käyttäen 0,2 tai 0,22 mikronin polyeetterisulfonista (PES) tai vastaavasta valmistettua, heikosti proteiineja sitovaa kiinteää (in-line) suodatinta.

Ondexxya annetaan boluksena laskimoon tavoitenopeudella noin 30 mg/min 15-30 minuutin ajan, minkä jälkeen sen antamista jatketaan jatkuvana infuusiona, jonka nopeus on 4 mg (pieni annos) tai 8 mg (suuri annos) minuutissa 120 minuutin ajan (ks. taulukko 1).

Ks. kohdasta 6.6. ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1. mainituille apuaineille.

Aiemmin todettu allerginen reaktio hamsterin proteiineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Käytön rajoitukset

Tämän lääkkeen kliininen teho perustuu anti-FXa-aktiivisuuden kumoamiseen, mikä osoitettiin terveillä vapaaehtoisilla, joille oli annettu apiksabaania tai rivaroksabaania. Andeksaneetti alfa ei sovellu kiireellisten leikkausten esihoidoksi. Tietojen puuttumisen vuoksi käyttöä edoksabaanin tai enoksapariinin kumoamiseen ei suositella. Andeksaneetti alfa ei kumoa muiden estäjien kuin FXa:n estäjien vaikutuksia (ks. kohta 5.1).

Hoidon seurannan pitää perustua pääasiassa kliinisiin parametreihin, jotka osoittavat asianmukaista vastetta (ts. hemostaasin saavuttaminen), tehon puutetta (ts. verenvuodon uusiutuminen) ja haittatapahtumia (ts. tromboemoliset tapahtumat). Andeksaneetti alfalla annetun hoidon seurannan ei tule perustua anti-FXa-aktiivisuuteen. Kaupalliset anti-FXA-aktiivisuutta määrittävät testit eivät sovellu anti-FXa-aktiivisuuden mittaamiseen andeksaneetti alfan antamisen jälkeen, koska näillä testeillä tulokseksi saatavat anti-FXa-aktiivisuuden arvot ovat virheellisesti liian korkeita, minkä vuoksi andeksaneetti alfan kumoava aktiivisuus arvioidaan merkittävästi liian pieneksi.

Annossuositus perustuu terveiltä vapaaehtoisilta saatujen tietojen mallintamiseen. Validointi ei ole toistaiseksi onnistunut. Verenvuotopotilaita koskevia tietoja on niukasti. Alustavat tiedot viittaavat suurempaan tromboosiriskiin potilailla, jotka saavat hoitoa suuremmalla andeksaneettiannoksella,

jotka ovat aiemmin saaneet hoitoa anti-FXa:n estäjän pienemmällä annoksella sekä rivaroksabaanihoitoa saavilla potilailla.

ANNEXA-4-tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli kallonsisäinen verenvuoto (ICH) (GCS > 7 ja hematooman tilavuus < 60 ml). Andeksaneetti alfa -hoitoa ei ole tutkittu potilailla, joiden ICH on tätä vaikeampi.

#### Tromboottiset tapahtumat

Tromboottisia tapahtumia on raportoitu esiintyneen andeksaneetti alfa -hoidon jälkeen (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). FXa:n estäjähoitoa saavilla potilailla on perussairauksia ja -tiloja, jotka altistavat heidät tromboottisille tapahtumille. Kumoava hoito FXa:n estäjällä altistaa potilaat heidän perussairauteensa liittyvälle verisuonitukosriskille. Andeksaneetti alfan riippumatonta protromboottista vaikutusta ei myöskään voida sulkea pois. Tämän vaikutuksen kesto verenvuotopotilailla ei tunneta. Laboratorioarvot, kuten anti-FXa-aktiivisuus, endogeeninen tromboottinen potentiaali (ETP) tai tromboosin markerit eivät välttämättä anna luotettavia tietoja. Tämän riskin vähentämiseksi on antikoagulanttihoitoon uudelleen aloittamista harkittava hoidon päätyttyä heti, kun se on lääketieteellisesti asianmukaista.

Terveillä vapaaehtoisilla havaittiin koagulaation markkereiden (F1+2, TAT ja D-dimeeri) annosriippuvaista nousua andeksaneetti alfan antamisen jälkeen, mutta tromboembolisia tapahtumia ei ilmoitettu. Näitä markkereita ei mitattu ANNEXA-4-tutkimuksen osallistuneilla potilailla, mutta tromboembolisia tapahtumia on havaittu (ks. kohta 5.1). Tämän vuoksi tromboosin merkkien ja oireiden tarkkailu on erittäin suositeltavaa.

#### Andeksaneetti alfan käyttö yhdessä muiden tukitoimenpiteiden kanssa

Andeksaneetti alfaa voidaan käyttää yhdessä tavanomaisten, lääketieteellisesti asianmukaisina pidettävien hemostaattisten tukitoimenpiteiden kanssa.

Andeksaneetti alfan turvallisuutta ei ole arvioitu potilailla, jotka saivat protrombiinikompleksikonsentraatteja, rekombinantti tekijä VIIa -valmistetta tai kokoverta verenvuototapahtumaa edeltävien seitsemän päivän aikana, sillä nämä potilaat suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista. Prokoagulanttihoitoja (esim. 3 tai 4 tekijää sisältävä protrombiinikompleksikonsentraatti (PCC) / aktivoitu PCC, rekombinantti tekijä VIIa, jääplasma) ja kokoverta on vältettävä, ellei niiden käyttö ole ehdottomasti tarpeen, koska näiden hoitojen käytöstä ei ole tietoja.

#### Infuusioon liittyvät reaktiot

Jos potilaalla esiintyy lieviä tai kohtalaisia infuusioon liittyviä reaktioita, tarkka seuranta voi riittää. Kohtalaisten oireiden kohdalla voidaan harkita infuusion keskeyttämistä tai hidastamista siksi aikaa, kunnes oireet lievittyvät, minkä jälkeen hoitoa jatketaan. Difenhydramiinia voidaan antaa.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Andeksaneetti alfalla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja andeksaneetti alfan käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). Andeksaneetti alfan käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö andeksaneetti alfa ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava andeksaneetti alfa -hoidon ajaksi.

## Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja andeksaneetti alfan vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Andeksaneetti alfalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Valmisteen turvallisuutta on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa, mukaan lukien 247 terveellä tutkimushenkilöllä, joille annettiin FXa:n estäjää, sekä faasin IIIb/IV tutkimuksessa (ANNEXA-4) 352 potilaalla, joilla oli akuutti suuri verenvuoto ja joita hoidettiin jollakin FXa:n estäjällä (pääasiassa apiksabaanilla tai rivaroksabaanilla).

Terveillä tutkittavilla, joille annettiin jotakin FXa:n estäjää ja sitten andeksaneetti alfaa, tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ilmoitettu vakavia tai vaikeita haittavaikutuksia. Useimmin havaittuja haittavaikutuksia olivat lievät tai kohtalaiset infuusioon liittyvät reaktiot (ks. taulukko 4) kuten punoitus, kuumotus, yskä, dysgeusia ja dyspnea, ja niitä ilmaantui infuusion jälkeen aikavälillä, joka vaihteli muutamasta minuutista muutamaan tuntiin. Tutkituista terveistä tutkittavista naisilla ilmeni enemmän haittavaikutuksia (lähinnä infuusioon liittyviä reaktioita) kuin miehillä.

Terveillä tutkittavilla tehdyissä tutkimuksissa havaittiin usein D-dimeeripitoisuuden suurenemista  $> 2 \times$  viitealueen ylärajan (ULN) sekä protrombiinin fragmenttien F1+2 pitoisuuden suurenemista. Nämä arvot pysyivät koholla valmisteen antamisen jälkeen muutamista tunneista muutamiin päiviin, mutta tromboottisia tapahtumia ei raportoitu. Kliinistä merkitystä kohdepopulaatiossa (potilaat, joilla on hallitsematon tai hengenvaarallinen verenvuoto ja jotka antikoaguloidaan suuren tai hyvin suuren tromboosiriskin vuoksi) ei tunneta.

### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Taulukossa 4 esitetään haittavaikutusluettelo, joka on saatu andeksaneetti alfalla hoidetuilla terveillä tutkittavilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista. Toisessa sarakkeessa esitetyt haittavaikutukset ovat väliaikaistuloksia faasin IIIb/IV ANNEXA-4-tutkimuksesta, joka tehtiin 352 potilaalla, joilla oli akuutti suuri verenvuoto ja joita hoidettiin andeksaneetti alfalla. Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmäluokkien (SOC) ja esiintymistiheyden perusteella seuraavan käytännön mukaisesti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ); tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

### **Taulukko 4: Luettelo terveillä henkilöillä ja verenvuotopotilailla esiintyneistä haittavaikutuksista**

<b>Elinjärjestelmäluokka/ Suositeltu termi</b>	<b>Yleisyys terveillä vapaaehtoisilla</b>	<b>Yleisyys verenvuoto- potilailla</b>
<b>Immuunijärjestelmä</b>		
Urtikaria	yleinen	
<b>Hermosto</b>		
Aivoinfarkti		melko harvinainen
Aivoverisuonitapahtuma		melko harvinainen
Asentohuimaus	yleinen	

<b>Elinjärjestelmäluokka/ Suositeltu termi</b>	<b>Yleisyys terveillä vapaaehtoisilla</b>	<b>Yleisyys verenvuoto- potilailla</b>
Päänsärky	yleinen	
Iskeeminen aivohalvaus		yleinen
Ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA)		melko harvinainen
<b>Sydän</b>		
Akuutti sydäninfarkti		melko harvinainen
Sydänpysähdys		melko harvinainen
Sydäninfarkti		melko harvinainen
Sydämentykytykset	yleinen	
<b>Verisuonisto</b>		
Syvä laskimotukos		melko harvinainen
Lonkkavaltimon tukos		melko harvinainen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		
Yskä	yleinen	
Dyspnea	yleinen	
Keuhkoembolia		melko harvinainen
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		
Vatsavaivat	yleinen	
Vatsakipu	yleinen	
Suun kuivuminen	yleinen	
Dysgeusia	yleinen	
Pahoinvointi	yleinen	
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>		
Kutina	yleinen	
Yleistynyt kutina	yleinen	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		
Selkäkipu	yleinen	
Lihaskouristukset	yleinen	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		
Punoitus	hyvin yleinen	
Kuumotus	hyvin yleinen	
Epämiellyttävät tuntemukset rintakehässä	yleinen	
Liiallinen hikoilu	yleinen	
Kylmät kädet ja jalat	yleinen	

Elinjärjestelmäluokka/ Suositeltu termi	Yleisyys terveillä vapaaehtoisilla	Yleisyys verenvuoto- potilailla
Kuume		yleinen
<b>Tutkimukset</b>		
D-dimeerin ja F1+2 fragmenttien pitoisuuden tilapäinen suureneminen	hyvin yleinen	

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Perustuen niihin tietoihin, joita saatiin faasin IIIb/IV ANNEXA-4-tutkimukseen osallistuneista, FXa:n estäjällä hoidetusta 352 potilaasta, joilla ilmeni akuutti suuri verenvuoto-kohtaus, vakava tai vaikea infuusioon liittyvä reaktio ilmeni yhdellä potilaalla. Kolmellakymmenelläkuudella potilaalla 352:sta, joilta oli saatavissa täydelliset 30 vuorokauden turvallisuusseurantatiedot, (10,3 %) oli tromboottisia tapahtumia, mukaan lukien laskimotromboembolia (VTE), sydäninfarkti (MI) ja aivohalvaus. Kymmenen potilasta 36:sta (27,8 %) oli aloittanut uudelleen antitromboottisen hoidon tapahtuman esiintymisajankohtana, ja kaikki 36 potilasta olivat saaneet antikoagulanttihoitoa aiemmin esiintyneen VTE:n ja/tai eteisvärinän hoitoon andeksaneetti alfan saamisen aikaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

Andeksaneetti alfan yliannostuksesta ei ole kliinistä kokemusta. Kliinisten tutkimusten aikana ei ole havaittu annosta rajoittavia toksisia vaikutuksia.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut lääkevalmisteet, myrkytysten hoitoon käytettävät lääkeaineet.  
ATC-koodi: V03AB38

#### Vaikutusmekanismi

Andeksaneetti alfa on ihmisen FXa-proteiinin rekombinantti muoto, jota on muokattu siten, että siitä puuttuu FXa:n entsyymiaktiivisuus. Aktiivisen kohdan seriini korvattiin alaniinilla, joten molekyyli ei pysty pilkkomaan ja aktivoimaan protrombiinia, ja gamma-karboksiglutamiinihapon (Gla) domeeni poistettiin, jotta proteiini ei pysty kasautumaan protrombinaasikompleksiin, eli kaikki antikoaguloivat vaikutukset on poistettu.

Andeksaneetti alfa on spesifinen aine FXa:n estäjien vaikutuksen kumoamiseen. Sen pääasiainen vaikutusmekanismi on FXa:n estäjän sitominen ja sekvestraatio, vaikka pieni osa sen vaikutuksesta voi johtua myös kudostekijätien estäjän (TFPI, tissue factor pathway inhibitor) aktiivisuuden estämisestä siihen sitoutumalla. Andeksaneetti alfan ja TFPI:n yhteisvaikutuksia ei ole täysin selvitetty. Andeksaneetti alfa sitoo FXa:n suoria estäjiä suurella affiniteetilla, jolloin näiden antikoagulanttivaikutukset eivät ole käytettävissä.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Andeksaneetti alfan vaikutuksen mittareina voidaan käyttää farmakodynaamisia markkereita, muun muassa käytettävissä olevan FXa:n estäjän vapaata fraktiota samoin kuin trombiinimuodostuksen palautumista.



Kaupalliset anti-FXa-aktiivisuutta määrittävät testit eivät sovellu anti-FXa-aktiivisuuden mittaamiseen andeksaneetti alfan antamisen jälkeen. Koska andeksaneetti alfan sitoutuminen FXa:n estäjään on palautuvaa, näissä testeissä käytetty näytteen suuri laimennus johtaa siihen, että estäjä dissosioituu andeksaneetti alfasta. Tämä puolestaan johtaa siihen, että anti-FXa-aktiivisuuden arvojen havaitaan kohoavan, mikä on virheellistä. Tämän vuoksi andeksaneetti alfan kumoava aktiivisuus arvioidaan merkittävästi liian pieneksi.

Terveillä tutkimushenkilöillä tehdyissä prospektiivisissa, satunnaistetuissa, lumekontrolloiduissa annostutkimuksissa määritettiin FXa:n estäjien (apiksabaani tai rivaroksabaani) anti-FXa-aktiivisuuden kumoamiseen ja trombiinimuodostuksen palauttamiseen tarvittava andeksaneetti alfan annos ja annostusohjelma muunnelluilla testeillä, jotka eivät ole kaupallisesti saatavilla.

Anti-FXa-aktiivisuuden maksimaalinen kumoutuminen saavutettiin kahden minuutin kuluessa boluksen annon lopettamisesta. Kun andeksaneetti alfaa annettiin boluksena ja sen jälkeen jatkuvana infuusiona, tuloksena oli, että anti-FXa-aktiivisuus pysyi vähentyneenä. Anti-FXa-aktiivisuus palautui lumetasoille ja sen yläpuolelle noin kahden tunnin kuluttua boluksen tai infuusion lopettamisen jälkeen annostuksesta riippuen.

Kun andeksaneetti alfaa annettiin boluksena, jonka jälkeen antoa jatkettiin jatkuvana infuusiona, sitoutumattomien FXa:n estäjien määrä pieneni minimiin nopeasti (kahden minuutin kuluessa boluksen annon lopettamisesta), säilyi infuusion aikana ja nousi sitten vähittäin ajan myötä, saavuttaen maksimimäärän noin kaksi tuntia infuusion päättymisen jälkeen.

Trombiinimuodostuksen palautuminen annon jälkeen riippui annoksesta ja annosteluohjelmasta eikä korreloinut anti-FXa-aktiivisuuden kanssa enää noin neljän tunnin jälkeen (ks. jäljestä kohta ”Trombiinimuodostuksen palautuminen”).

Plasman TFPI-aktiivisuuden on osoitettu estyvän 10-20 tunnin ajaksi andeksaneetti alfan annon jälkeen. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkittävyyttä trombiinimuodostuksen ylläpidon ja protromboottisen vaikutuksen mahdollisuuden kannalta ei ole täysin selvitetty.

#### Farmakokineettinen/farmakodynaaminen mallinnus

Andeksaneetti alfan tarvittavat bolusmäärät sitoutumattoman apiksabaanin (400 mg:n bolus) ja sitoutumattoman rivaroksabaanin (800 mg:n bolus) keskimääräisten pitoisuuksien saamiseksi pienemmäksi kuin vastaava ennakoitu kynnyсарvo antikoagulanttivaikutuksen kumoamiseksi, olivat rivaroksabaanilla (20 mg kerran vrk:ssa) kaksi kertaa suurempia verrattuna apiksabaaniin (5 mg 2 x vrk:ssa), mikä johtui FXa:n estäjien erilaisista farmakokineettisistä ominaisuuksista ja annoksista.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Andeksaneetti alfan kliinistä tehoa ja turvallisuutta on arvioitu seuraavissa tutkimuksissa:

1) satunnaistetut, lumekontrolloidut faasin II annostutkimukset, joissa terveille vapaaehtoisille oli annettu FXa:n estäjiä kumoamiseen tarvittavien annosten selvittämiseksi; 2) kaksi faasin III tutkimusta, joista toisessa käytettiin apiksabaania ja toisessa rivaroksabaania, tavoitteena vahvistaa suuren ja pienen annoksen annostusohjelmien teho; ja 3) maailmanlaajuinen, prospektiivinen, avoin faasin IIIb/IV monikeskustutkimus (ANNEXA-4) potilailla, joilla on akuutti suuri verenvuoto-kohtaus, joka edellyttää FXa-antikoagulaation kiireellistä kumoamista.

#### Antikoagulaation kumoaminen 50-75-vuotiailla terveillä tutkittavilla (tutkimukset 14-503 ja 14-504)

Prospektiivisessa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa terveille tutkittaville, joiden mediaani-ikä oli 56,5 vuotta ja jotka saivat apiksabaania 5 mg kahdesti vuorokaudessa, annettiin andeksaneetti alfaa (n = 24), 400 mg:n boluksena laskimoon ja välittömästi sen jälkeen 4 mg minuutissa 120 minuutin ajan (480 mg) infuusiona laskimoon, tai lumelääkettä (n = 8).

Samanlaisessa tutkimuksessa tutkittaville, joiden mediaani-ikä oli 57 vuotta ja jotka saivat rivaroksabaania 20 mg kerran vuorokaudessa, annettiin andeksaneetti alfaa (n = 26), 800 mg:n

boluksena laskimoon ja välittömästi sen jälkeen 8 mg minuutissa 120 minuutin ajan (960 mg) infuusiona laskimoon, tai lumelääkettä (n = 13).

#### Anti-FXa-aktiivisuuden väheneminen

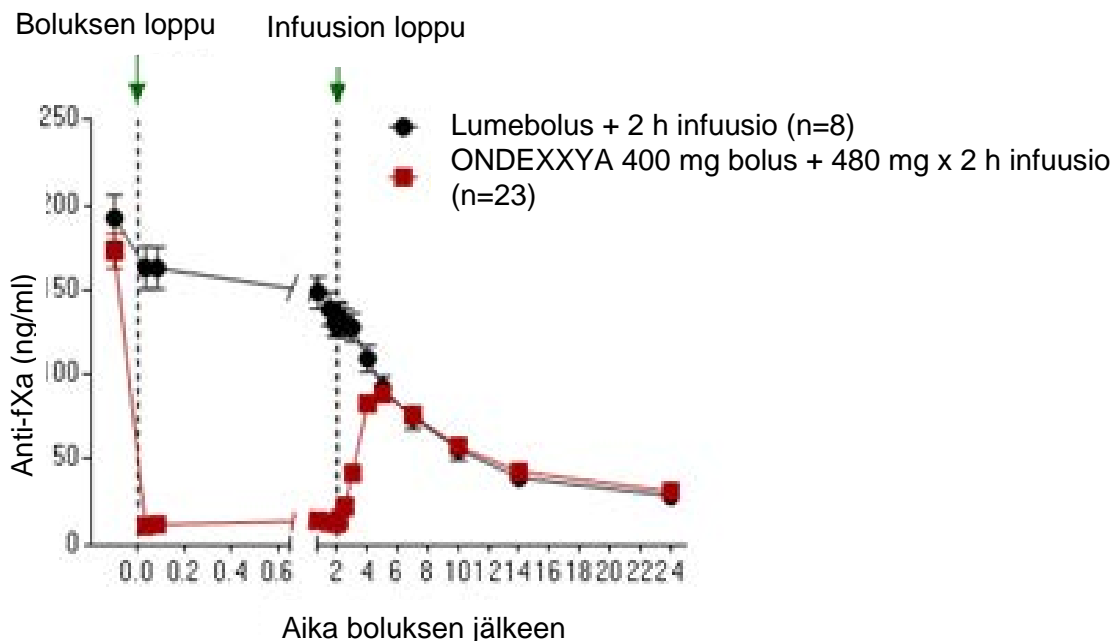
Sekä tutkimuksen 14-503 (apiksabaani) että tutkimuksen 14-504 (rivaroksabaani) ensisijainen päätetapahtuma oli anti-FXa-aktiivisuuden prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta infuusion jälkeiseen nadiiriin.

Potilailla, joita oli tutkimuksessa 14-503 hoidettu apiksabaanilla, anti-FXa-aktiivisuuden prosentuaalinen muutos oli -92,34 % ( $\pm 2,809$  %) andeksaneetti alfaa saaneiden ryhmässä ja -32,70 % ( $\pm 5,578$  %) lumelääkeryhmässä (p < 0,0001), jälkimmäisen kuvastaessa antikoagulantin luontaista puhdistumaa.

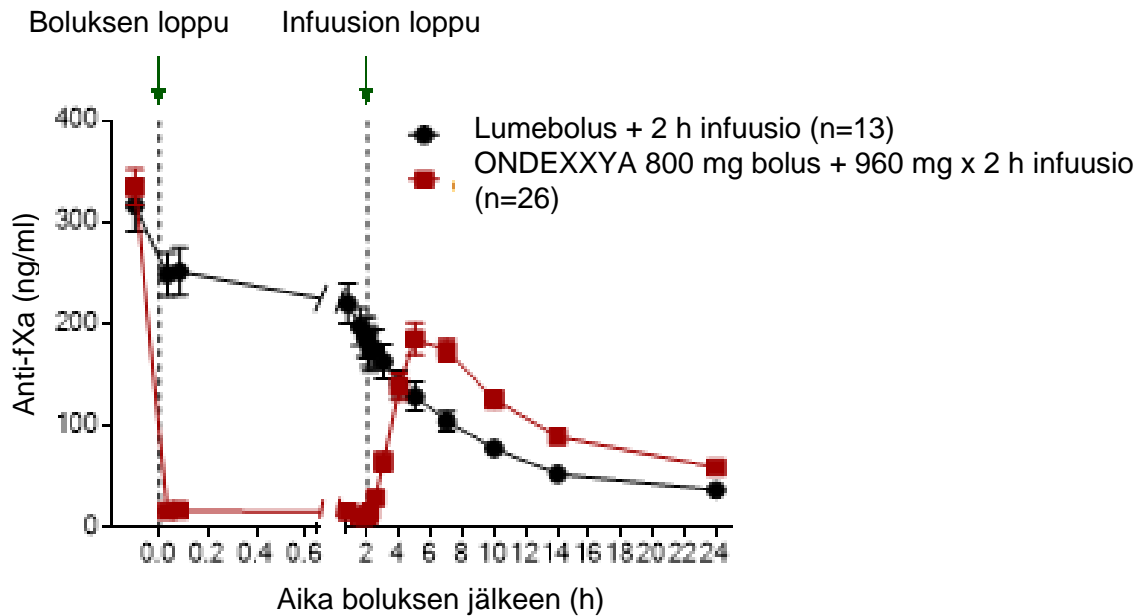
Potilailla, joita oli tutkimuksessa 14-504 hoidettu rivaroksabaanilla, anti-FXa-aktiivisuuden prosentuaalinen muutos oli -96,72 % ( $\pm 1,838$  %) andeksaneetti alfaa saaneiden ryhmässä ja -44,75 % ( $\pm 11,749$  %) lumelääkeryhmässä (p < 0,0001), jälkimmäisen kuvastaessa antikoagulantin luontaista puhdistumaa.

Anti-FXa-aktiivisuus ennen andeksaneetti alfan antoa ja sen jälkeen esitetään kuvassa 1. Anti-FXa-aktiivisuuden väheneminen korreloi trombiinimuodostuksen palautumisen kanssa. Anti-FXa-aktiivisuuden kynnsarvojen trombiinimuodostuksen normalisoitumisen suhteen (keskimääräisen ETP:n ja keskihajontojen avulla määriteltynä) arvioitiin olevan 44,2 ng/ml (normaalin ETP:n yhden keskihajonnan sisällä) tutkimuksista 14-503 ja 14-504 saatujen yhdistettyjen tietojen perusteella, kuten kuva osoittaa.

**Kuva 1: Anti-FXa-aktiivisuuden (ng/ml) muutos terveillä tutkittavilla, jotka oli antikoaguloitu apiksabaanilla (A) tai rivaroksabaanilla (B)**



(A)



(B)

#### Trombiinimuodostuksen palautuminen

Sekä tutkimuksessa 14-503 että tutkimuksessa 14-504 andeksaneetti alfa -hoito johti myös tilastollisesti merkitsevään trombiinimuodostuksen nousuun terveillä, apiksabaanilla tai rivaroksabaanilla antikoaguloituilla tutkittavilla lumeeseen verrattuna ( $p < 0,0001$ ). Trombiinimuodostuksen palautuminen normaaliarvojen alueelle (määritelmän mukaan yksi keskihajonta lähtötilanteen pitoisuuksista) kahden minuutin kuluessa ja sen säilyminen 20 tunnin ajan saavutettiin pelkällä boluksella sekä boluksen ja infuusion yhdistelmällä pieniannoksisella andeksaneetti alfalla potilailla, jotka saivat apiksabaanihoitoa. Rivaroksabaanihoitoa saaneilla potilailla suuriannoksinen andeksaneetti alfa (bolus + infuusio) sai aikaan trombiinimuodostuksen, joka nousi kahden keskipolkeaman yläpuolelle. Apiksabaanilla hoidetuille tutkittaville, jotka saivat suuriannoksisista andeksaneetti alfaa, ei näissä tutkimuksissa tehty kliinistä arviointia. Rivaroksabaanilla hoidetuille tutkittaville, jotka saivat pieniannoksisista andeksaneetti alfaa, ei näissä tutkimuksissa tehty arviointia.

#### Vapaan FXa:n estäjän pitoisuuden muutos lähtötilanteesta nadiirissa havaittuun pitoisuuteen

Apiksabaanin keskimääräinen sitoutumaton pitoisuus oli  $< 3,5$  ng/ml ja rivaroksabaanin vastaavasti 4 ng/ml sen jälkeen, kun andeksaneetti alfa oli annettu boluksena, ja nämä pitoisuudet säilyivät koko jatkuvan infuusion ajan. Nämä FXa:n estäjän pitoisuudet saavat aikaan vähäisen tai olemattoman antikoagulanttivaikutuksen.

#### FXa:n estäjän antikoagulaation kumoaminen potilailla, joilla on akuutti suuri verenvuoto

Faasin IIIb/IV monikansallisessa, prospektiivisessä, yksihaaraisessa avoimessa tutkimuksessa 14-505 (ANNEXA-4) Ondexxya-valmistetta annettiin 352:lle FXa:n estäjähoitoa saavalle potilaalle, joilla oli akuutti suuri verenvuoto. Kaksi ensisijaista päätetapahtumaa ovat seuraavat: a) anti-FXa-aktiivisuuden prosentuaalinen muutos lähtötilanteesta nadiiriin aikavälillä, joka alkoi viisi minuuttia boluksen päättymisen jälkeen ja loppui infuusion lopussa; ja b) ”hyvä” tai ”erinomainen” (verrattuna ”heikkoon” tai olemattomaan) hemostaattisen tehon taso 12 tunnin sisällä infuusion jälkeen päätetapahtumien riippumattoman arviointitoimikunnan arvioimana.

Päivitetystä väliarvioinnista arvioitiin tiedot 352 potilaasta.

Noin puolet potilaista oli miespuolisia ja keski-ikä oli 77,4 vuotta. Useimmat potilaat olivat aiemmin saaneet joko apiksabaania (194/352; 55,1 %) tai rivaroksabaania (128/352; 36,4 %), ja heillä ilmeni joko kallonsisäinen verenvuoto (ICH) (230/352; 65,3 %) tai maha-suolikanavan (GI) verenvuoto (94/352; 26,7 %). 297 potilasta 352:sta (84,4 %) sai pieniä andeksaneettiannoksia ja 55 potilasta (15,6 %) sai suuria annoksia.

Tutkimukseen otetuista 352 potilaasta 249 (70,7 %) otettiin mukaan tehon analyysiin. Tässä joukossa lähtötilanteen anti-FXa-aktiivisuus (mediaani) oli apiksabaania saaneilla potilailla 149,7 ng/ml ja rivaroksabaania saaneilla potilailla 211,8 ng/ml. Anti-FXa-aktiivisuuden muutos (mediaani) lähtötilanteesta nadiiriin oli apiksabaanilla -93,4 % (95 %:n luottamusväli -94,3 %, -92,4 %) ja rivaroksabaanilla -92,5 % (95 %:n luottamusväli -94,2 %, -90,3 %). Hemostaattinen teho oli hyvä tai erinomainen 81,9 %:lla 249 potilaasta.

Päivitetty välianalyysi osoitti, että anti-FXa-aktiivisuuden muutos (surrogaatti) ei ennustanut hemostaattisen tehon saavuttamista koko potilasjoukossa.

### Kuolemat

ANNEXA-4-tutkimuksessa 30 vuorokauden seurannan päättäneistä turvallisuuspopulaatioon kuuluvista (N = 351) potilaista 54 potilasta (15,4 %) kuoli. 30 vuorokauden kuolleisuusluvut olivat 16,2 % (37/229) potilailla, joilla ilmeni kallonsisäinen verenvuoto (ICH); 12,8 % (12/94) potilailla, joilla ilmeni maha-suolikanavan vuoto, ja 17,9 % (5/28) potilailla, joilla oli muuntyyppistä verenvuotoa. 30 vuorokauden kuolleisuusluvut olivat 20,1 % (44/219) > 75-vuotiailla potilailla ja 7,6 % (10/132) ≤ 75-vuotiailla potilailla. Kuolleisuusluvut olivat alueesta riippuen seuraavat: 22,1 % (31/140) potilailla, jotka otettiin mukaan tutkimukseen Euroopan unionin alueella, ja 10,9 % (23/211) potilailla, jotka otettiin tutkimukseen Pohjois-Amerikassa. Verrattuna Pohjois-Amerikassa tutkimukseen otettuihin potilaisiin EU-maiden potilaat olivat huomattavasti vanhempia (79,0 vuotta vs. 76,3 vuotta), heillä oli ilmaisintapahtumana useammin kallonsisäinen verenvuoto (ICH) (72,9 % vs. 59,0 %) ja ICH:ista suurempi osuus oli intraparenkymaalisia (54,9 % vs. 34,4 %). Kuoleman kardiovaskulaarisia syitä (n = 27) olivat mm. seuraavat: verenvuodosta johtuva aivohalvaus (n = 6), iskeeminen aivohalvaus (n = 5), äkillinen sydänkuolema (myös todistamaton) (n = 5), sydämen mekaaninen/pumppausvajaus (n = 4), sydäninfarkti (n = 2), muu verenvuoto kuin aivohalvaukseen liittyvä (n = 1) ja muut kardiovaskulaariset syyt (n = 4). Muita kuin kardiovaskulaarisia syitä (n = 27) olivat mm. seuraavat: hengitysvajaus (n = 5), infektio/sepsis (n = 5), onnettomuus/trauma (n = 2), syöpä (n = 1) ja jokin muu syy / muu kuin vaskulaarinen syy (n = 14).

### Tromboemboliset tapahtumat

Meneillään olevassa ANNEXA-4-tutkimuksessa 36 potilaalla (10,3 %) esiintyi yhteensä 42 tromboembolista tapahtumaa: aivoverisuonitapahtuma (CVA) (15/42; 35,7 %), syvä laskimotukos (13/43; 33,1 %), äkillinen sydäninfarkti (8/42; 19,0 %), keuhkoembolia (5/42; 11,9 %) ja ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA) (1/42; 2,4 %). Mediaaniaika tapahtumaan oli yhdeksän vuorokautta. Kaikista potilaista, joilla esiintyi tromboembolisia tapahtumia, 33,3 %:lla (12/36) tromboembolinen tapahtuma ilmeni ensimmäisten kolmen päivän aikana. Ennen tromboottista tapahtumaa uudelleen antikoaguloituista 209 potilaasta 10:llä (4,8 %) ilmeni tromboembolinen tapahtuma. Tapahtumahetkellä 10/36 potilasta (27,8 %) sai antitromboottista hoitoa. Tromboembolisten tapahtumien esiintyvyys oli samankaltainen > 75-vuotiaiden potilaiden (11,0 %; 24/219) ja ≤ 75-vuotiaiden potilaiden (9,1 %; 12/132) välillä.

223 terveellä vapaaehtoisella, jotka saivat FXa:n estäjiä ja joita hoidettiin andeksaneetti alfalla, ei havaittu tromboembolisia tapahtumia. Andeksaneetti alfan annon jälkeen havaittiin koagulaatiomarkkereiden (F1+2, TAT ja D-dimeerit) pitoisuuksien annosriippuvaista suurenemista, mutta näitä markkereita ei mitattu ANNEXA-4-tutkimukseen otetuilla potilailla eikä niiden merkitystä verenvuotopotilailla tunneta.

### Immunogeenisuus

345:ltä andeksaneetti alfalla hoidetulta terveeltä tutkittavalta testattiin andeksaneetti alfan kanssa ristireagoivat vasta-aineet sekä vasta-aineet tekijöitä X ja FXa kohtaan. Hoidon myötä ilmaantuneita ei-neutraloivia vasta-aineita andeksaneetti alfaa kohtaan havaittiin noin 10 %:lla (35/345). Näiden

vasta-aineiden titteri oli yleensä matala eikä kliinisiä seurauksia havaittu. Neutraloivia vasta-aineita tai vasta-aineita tekijä X:lle tai FXa:lle ei havaittu. Andeksaneetti alfan ei-neutraloivien vasta-aineiden hoidonjälkeinen esiintyvyys ANNEXA-4-tutkimuksen potilailla (8,5 %:lla eli 20/236 potilaalla) on tähän mennessä ollut samanlainen kuin terveillä tutkittavilla havaittu esiintyvyys.

#### Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset andeksaneetti alfan käytöstä yhden tai useamman pediatriksen potilasryhmän FXA-estäjään liittyvien verenvuotojen hoidossa ja ehkäisyssä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

#### Ehdollinen myyntilupa

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään joka vuosi tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Andeksaneetti alfan faasin II tutkimukset FXa:n suorien estäjien esiintyessä osoittivat altistuksen suurenevan annoksen mukaisesti terapeuttisilla annoksilla, kun arvioitiin sekä  $C_{max}$  ja käyrän alle jäävä pinta-ala (AUC). Efektiivinen puoliintumisaika on noin yksi tunti. Vakaan tilan jakautumistilavuus ( $V_{d,ss}$ ) ja jakautumistilavuus ( $V_d$ ) pienenevät annoksen myötä subterapeuttisilla annoksilla; tämä on yhdenmukaista voimakkaasti sitovan (high-affinity) tilan saturaation kanssa ja todennäköisesti heijastaa sitoutumista endoteelisoluihin sitoutuneeseen TFPI:hin, joka on ainoa endogeeninen molekyyli, jonka tiedetään sitovan andeksaneetti alfaa. Terapeuttisilla pitoisuuksilla FXa:n estäjät eivät vaikuttaneet andeksaneetti alfan farmakokinetiikkaan.

Kaikki farmakokineettiset tutkimukset suoritettiin käyttäen aikaisempaa lääkeainesukupolvea. Farmakokineettistä vertailukelpoisuutta Ondexxyan-valmisteen sisältämän andeksaneetti alfan (sukupolvi 2) kanssa ei ole vielä osoitettu.

#### Jakautuminen

Andeksaneetti alfan  $V_d$  on  $5,3 \pm 2,6$  litraa, mikä vastaa suurin piirtein veritilavuutta.

#### Eliminaatio

Andeksaneetti alfan puhdistuma (l/h) on suurin piirtein  $4,4 \pm 1,2$  l/h. Eliminaatio munuaisten kautta on vähäistä. Eliminaation puoliintumisaika on neljästä seitsemään tuntia. Sen perusteella mitä tiedetään natiivin FXa:n kineettisistä ominaisuuksista, on todennäköistä, että endogeeniset proteaasit hajottavat andeksaneetti alfan nopeasti plasmassa, mikä on yhdenmukaista sen suhteellisen lyhyen efektiivisen puoliintumisajan (yksi tunti) kanssa.

#### Farmakokinetiikka erityisryhmillä

##### Iäkkäät

Tutkimuksessa, jossa verrattiin andeksaneetti alfan farmakokinetiikkaa apiksabaania saaneilla iäkkäillä (65-69-vuotiaat) ja nuoremmilla (26-42-vuotiaat) terveillä tutkittavilla, andeksaneetti alfan farmakokinetiikassa ei ollut tilastollisia eroja iäkkäiden ja nuorempien tutkittavien välillä.

##### Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimuksia andeksaneetti alfan farmakokinetiikasta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty. Käytettävissä olevien farmakokineettisten tietojen perusteella andeksaneetti alfan munuaispuhdistuma on pieni tai olematon, eikä annoksen muuttamista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille siten edellytä.

##### Maksan vajaatoiminta

Tutkimuksia andeksaneetti alfan farmakokinetiikasta maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty. Eliminaatio sapen ja/tai ulosteen mukana ei ole tunnettu proteiinilääkevalmisteiden

eliminaatioreitti. Sen vuoksi annoksen muuttamista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei pidetä tarpeellisena.

#### Sukupuoli

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella sukupuoli ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta andeksaneetti alfan farmakokinetiikkaan.

#### Pediatriset potilaat

Andeksaneetti alfan farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu pediatrisilla potilailla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Rotilla ja apinoilla tehtyjen, enintään kaksi viikkoa kestäneiden farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneiden konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Andeksaneetti alfan mahdollista mutageenisuutta tai karsinogeenisuutta selvittäviä tutkimuksia ei ole tehty. Vaikutusmekanismien ja proteiineille tyypillisten ominaisuuksien perusteella karsinogeenisia tai genotoksisia vaikutuksia ei ole odotettavissa.

Andeksaneetti alfalla ei ole tehty eläinten lisääntymis- tai kehitystoksisuuteen liittyviä tutkimuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Tris-emäs  
Trishydrokloridi  
L-arginiinihydrokloridi  
Sakkaroosi  
Mannitoli  
Polysorbaatti 80

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto-aika**

#### Injektiopullo (avaamaton)

3 vuotta varastoituna 2-8 °C:ssa.

#### Käyttövalmiiksi saatetut lääkevalmisteet

Valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina käytön aikana 16 tunnin ajan 2-8°C:n lämpötilassa alkuperäisessä injektiopullopakkauksessa. Käyttövalmiiksi saatettua liuosta, joka on yhden kerran siirretty infuusionestepussiin, voidaan tarvittaessa säilyttää vielä ylimääräisten 8 tunnin ajan huoneenlämmössä. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset varastointiajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kuiva-aine 20 ml:n injektiopullossa (tyypin I lasia), joka on varustettu tulpalla (butyylikumia).

Pakkauskoko: neljä injektiopulloa.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

### Käyttövalmiiksi saattaminen

Välineet, jotka on otettava esiin ennen käyttövalmiiksi saattamisen aloittamista:

- laskettu määrä injektiopulloja (ks. kohta 4.2)
- sama määrä 20 ml:n (tai suurempia) liuotinruiskuja, jotka on varustettu 20 G:n (tai suuremmalla) neulalla
- alkoholilla kostutettuja puhdistuslappuja
- iso (60 ml tai suurempi) steriili ruisku; jos antamisessa käytetään ruiskupumppua, on käytettävä useita ruiskuja, joihin on vedetty käyttövalmiiksi saatetun valmisteen lopullinen tilavuus
- PO- tai PVC- infuusionestepussi (150 ml tai suurempi), joka sisältää käyttövalmiiksi saatetun valmisteen lopullisen tilavuuden (jos annossa käytetään infuusionestepussia)
- injektioneiteisiin käytettävää vettä.

Andeksaneetti alfa ei tarvitse pitää huoneenlämmössä ennen käyttövalmiiksi saattamista tai potilaaseen antamista. Käyttövalmiiksi saattamisen aikana on noudatettava aseptisia tekniikoita.

Kukin injektiopullo saatetaan käyttövalmiiksi seuraavia ohjeita noudattaen:

1. Poista repäisykansi jokaisesta injektiopullosta.
2. Pyyhi jokaisen injektiopullon kumitulppa alkoholilla kostutetulla puhdistuslapulla.
3. Käyttäen 20 ml:n (tai suurempaa) ruiskua ja 20 G:n (tai suurempaa) neulaa vedä ruiskuun 20 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä.
4. Työnnä ruiskun neula kumitulpan läpi tulpan keskeltä.
5. Paina mäntä alas ja ruiskuta injektiopulloon hitaasti 20 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä siten, että suuntaat virtauksen injektiopullon sisäseinämää kohti vaahtoamisen välttämiseksi.
6. Pyörittele jokaista injektiopulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on täysin liuennut. Injektiopulloja EI SAA RAVISTAA, koska se voi aiheuttaa vaahtoamista. Liukenemisaika kunkin injektiopullon kohdalla on noin kolmesta viiteen minuuttia.
7. Käyttövalmiiksi saatettu liuos on ennen antoa tarkistettava hiukkasmuodostuksen ja/tai värimuutosten varalta. Ei saa käyttää, jos liuoksessa havaitaan läpikuultamattomia hiukkasia tai värimuutoksia.
8. Jotta tarvittavan annoksen käyttövalmiiksi saattaminen olisi mahdollisimman sujuvaa ja virheiltä välttyttäisiin, ruiskuta jokaiseen tarvittavaan injektiopulloon 20 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä ennen seuraavaan vaiheeseen siirtymistä.
9. Käytä kahdeksan tunnin kuluessa käyttövalmiiksi saattamisesta, jos sitä säilytetään huoneenlämmössä.

### Anto ruiskupumppua käyttäen

1. Kun kaikki tarvittavat injektiopullot on saatettu käyttövalmiiksi, käyttövalmiiksi saatettu liuos vedetään jokaisesta injektiopullosta käyttäen suuritilavuuksista (60 ml tai suurempaa) ruiskua, joka on varustettu 20 G:n (tai suuremmalla) neulalla.
2. Bolus ja infuusio valmistetaan erillisissä suuritilavuuksisissa ruiskuissa.
3. Suuriannoksen bolus ja infuusio on niiden ylimääräisestä tilavuudesta johtuen jaettava vielä ylimääräisiin ruiskuihin (kaksi ruiskua sekä bolusta että infuusiota varten).

4. Jotta ilmaa ei tahattomasti pääsisi ruiskuihin, toimi huolellisesti pitäen ruiskun neulaa ylhäällä. Ruiskua ei saa laskea alas injektiopulloista vedettävien määrien ottamisen välillä.
5. Kiinnitä lisävarusteet (esim. jatkoletku, ilma-suodattimet, ruiskupumppu) ennen antamisen aloittamista.
6. Anna käyttövalmiiksi saatettu liuos asianmukaisella nopeudella.
7. Hävitä kaikki käytetyt ruiskut, neulat ja injektiopullot, myös mahdollinen käyttövalmiiksi saatetun liuoksen käyttämättä jäänyt osuus.

#### Anto infuusionestepussia käyttäen

1. Kun kaikki tarvittavat injektiopullot on saatettu käyttövalmiiksi, vedä käyttövalmiiksi saatettu liuos jokaisesta injektiopullosta käyttäen suuritulavuuksista (60 ml tai suurempaa) ruiskua, joka on varustettu 20 G:n (tai suuremmalla) neulalla.
2. Siirrä käyttövalmiiksi saatettu liuos ruiskusta asianmukaiseen infuusionestepussiin.
3. Toista tarvittaessa vaiheet 1 ja 2, jotta saat siirrettyä koko bolus- ja infuusiotilavuuden infuusionestepussiin.
4. Boluksen ja infuusion yhdistäminen samaan infuusionestepussiin on sallittua, mutta on kuitenkin suositeltavaa jakaa bolus ja infuusio kahteen eri pussiin oikean antonopeuden takaamiseksi.
5. Kiinnitä lisävarusteet (esim. jatkoletku, ilma-suodattimet, infuusiopumppu) ennen antamisen aloittamista.
6. Anna käyttövalmiiksi saatettu liuos asianmukaisella nopeudella.

#### Hävittäminen

Kaikki käytetyt ruiskut, neulat ja injektiopullot, mukaan lukien mahdollinen käyttövalmiiksi saatetun liuoksen käyttämättä jäänyt osuus, on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Portola Netherlands B.V.  
Prins Bernhardplein 200  
1097 JB Amsterdam  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1345/001

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. huhtikuuta 2019  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 01 huhtikuuta 2020

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.



## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JÄ KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT JA RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

**A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Portola Netherlands B.V.  
Prins Bernhardplein 200  
1097 JB Amsterdam  
Alankomaat

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: Valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

**D. EHDOT TAI EHDOTUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TEHOKASTA JA TURVALLISTA KÄYTTÖÄ**

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskienvalvonnassa).

**E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14. artiklan 7. kohdan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

<b>Kuvaus</b>	<b>Määräaika</b>
Biomarkkerin (antiFXa-aktiivisuus) ja hemostaattisen tehon korrelaation tarkemmaksi todistamiseksi sekä tromboosien ja tromboembolisten tapahtumien riskien selventämiseksi myyntiluvan haltijan on toimitettava CHMP:lle tulokset ANNEXA-4-tutkimuksesta, joka on interventionaalinen, ei-satunnaistettu, prospektiivinen, avoin, yhden ryhmän monikeskustutkimus potilailla, joilla on akuutti suuri verenvuoto.	Lopullinen tutkimusraportti (CSR) toimitettava 30. kesäkuuta 2021 mennessä
Vahvistaakseen lähemmin Ondexxya-valmisteen annostuksen myyntiluvan haltijan on toimitettava CHMP:lle tulokset vertailevasta farmakokineettisestä tutkimuksesta, joissa käytetään sukupolven 1 prosessin 3 sekä sukupolven 2 materiaaleja (tutkimus 19-514). Tutkimuksen on perustuttava hyväksytyyn tutkimussuunnitelmaan.	Lopullinen tutkimusraportti (CSR) toimitettava 31. tammikuuta 2020 mennessä  Immunogeenisuusraportti 28. helmikuuta 2020 mennessä
Biomarkkerin (antiFXa-aktiivisuus) ja hemostaattisen tehon korrelaation tarkemmaksi todistamiseksi sekä tromboosien ja tromboembolisten tapahtumien riskien selventämiseksi myyntiluvan haltijan on toimitettava CHMP:lle tulokset maailmanlaajuisesta satunnaistetusta kontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta, jossa tutkitaan andeksaneetin käyttöä verrattuna tavanomaiseen hoitoon potilailla, joilla on kallonsisäinen verenvuoto (ICH) ja jotka käyttävät apiksabaania, rivaroksabaania tai edoksabaania (tutkimus 18-513).	Lopullinen tutkimusraportti (CSR) toimitettava 30. kesäkuuta 2023 mennessä
Varmistaakseen lähemmin tehon ja turvallisuuden myyntiluvan haltijan on toimitettava CHMP:lle päivitetty PK/PD-malli, jossa on hyödynnetty kaikkea aiemmin mukaan otettua tietoa (tutkimuksista 11-501, 12-502, 14-503, 14-504 ja 14-506) samoin kuin uutta tietoa tutkimuksesta 16-512 (PK-PD-tutkimus, jossa kohteena andeksaneetin sukupolvi 2 vs. sukupolvi 1), tutkimuksesta 16-508 (andeksaneetin PK-PD tutkimus henkilöillä, jotka ovat etniseltä taustaltaan japanilaisia) sekä tutkimuksesta 14-505 (ANNEXA-4).	Toimitettava 30. syyskuuta 2019 mennessä

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ondexxya 200 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten  
andeksaneetti alfa

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 200 mg andeksaneetti alfaa.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: tris-emäs, trishydrokloridi, L-arginiinihydrokloridi, sakkaroosi, mannitoli, polysorbaatti 80

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten  
4 x 1 kpl 200 mg:n injektiopulloja

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Vain kertakäyttöön.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimoon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Portola Netherlands B.V.  
Prins Bernhardplein 200  
1097 JB Amsterdam  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1345/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ondexxya 200 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten  
andeksaneetti alfa  
Laskimoon

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

200 mg

**6. MUUTA**

Säilytä jääkaapissa.  
Ei saa jäättyä.  
Vain kertakäyttöön.



## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle ja käyttäjälle**

### **Ondexxya 200 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten** andeksaneetti alfa

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja. Huomaa, että tätä lääkettä käytetään pääasiassa hätätilanteissa, ja lääkäri on päättänyt, että tarvitset sitä.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Ondexxya on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Ondexxya-valmistetta
3. Miten Ondexxya-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ondexxya-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Ondexxya on ja mihin sitä käytetään**

Ondexxya sisältää vaikuttavana aineena andeksaneetti alfaa. Se kumoaa tekijä Xa:n estäjien (apiksabaani tai rivaroksabaani) vaikutuksen. Tekijä Xa:n estäjät ovat antikoagulantteja, joita annetaan verihyytymien muodostumisen ehkäisemiseksi verisuonissa. Lääkäri saattaa päättää antaa Ondexxya-valmistetta kumotakseen nopeasti antikoagulantin vaikutukset hengenvaarallisessa tai hallitsemattomassa verenvuototilanteessa.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Ondexxya-valmistetta**

##### **Älä käytä Ondexxya-valmistetta:**

- jos olet allerginen andeksaneetti alfalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen hamsterin proteiineille.

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Tekijä Xa:n estäjän vaikutuksen kumoaminen Ondexxya-valmisteella saattaa lisätä verihyytymien riskiä. Ondexxya-hoidon jälkeen lääkäri päättää, milloin antikoagulanttihoito aloitetaan uudelleen.

Jos sinulla esiintyy haittavaikutuksia, kun saat Ondexxya-valmistetta infuusiona (tippana), lääkäri voi päättää hidastaa valmisteen antamista tai keskeyttää hoidon. Lääkäri saattaa antaa sinulle antihistamiinia sisältävää lääkettä haittavaikutusten lievittämiseksi (ks. kohta 4).

##### **Lapset ja nuoret**

Ondexxya-valmisteen käytöstä lapsille ja nuorille ei ole tietoja.

## **Muut lääkevalmisteet ja Ondexxya**

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Tämä lääke on suunniteltu vain tekijä Xa:n estäjää sisältävien lääkkeiden vaikutusten kumoamiseen. On epätodennäköistä, että Ondexxya vaikuttaisi muiden lääkkeiden tehoon tai että muut lääkkeet vaikuttaisivat Ondexxya-valmisteeseen.

## **Raskaus ja imetys**

Kerro lääkärille, jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista.

Ondexxya-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden aikana eikä silloin, jos voit periaatteessa tulla raskaaksi etkä käytä ehkäisymenetelmiä.

Älä imetä lastasi, kun otat tätä lääkettä. Ei tiedetä, erittykö andeksaneetti alfa ihmisen rintamaitoon.

## **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tämä lääke ei todennäköisesti vaikuta kykyysi ajaa ja käyttää koneita.

## **3. Miten Ondexxya-valmistetta käytetään**

Tämä lääke on tarkoitettu vain sairaalakäyttöön.

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa tämän lääkkeen injektiona (ruiskeena) tai infuusiona (tippana) laskimoon.

Lääkäri tai sairaanhoitaja määrittää tarvitsemasi annoksen. Annos riippuu siitä, mitä antikoagulanttilääkettä (veren hyytymistä estävää lääkettä) käytät, kuinka suurta annosta käytät sekä siitä, milloin viimeksi otit antikoagulanttilääkeannoksen.

Ondexxya-valmisteen saamisen jälkeen lääkäri päättää, milloin antikoagulanttihoitosi aloitetaan uudelleen.

Lääkärille tai sairaanhoitajalle tarkoitetut tarkat ohjeet Ondexxya-valmisteen antamisesta ovat tämän pakkausselosteen lopussa (ks. "Käsittelyohjeet").

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Yleisimmät kliinisissä tutkimuksissa terveillä henkilöillä havaitut Ondexxya-valmisteen käyttöön liitetyt haittavaikutukset olivat infuusioon liittyviä reaktioita, jotka olivat yleensä lieviä oireita, kuten esimerkiksi punoitusta tai kuumotusta (hyvin yleisiä haittavaikutuksia, joita voi esiintyä useammalla kuin 1 ihmisellä 10:stä). Päänsärkyä, yskää tai hengästymistä (yleisiä haittavaikutuksia, joita voi esiintyä enintään 1 ihmisellä 10:stä) esiintyi, kun infuusiosta oli kulunut muutamasta minuutista muutamaan tuntiin. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaille oli hengenvaarallinen verenvuoto, saattoi kuume tai aivohalvaus esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä; ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA), sydänkohtaus ja verihyytymiä jaloissa tai keuhkoissa saattoi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta (melko harvinaisia haittavaikutuksia).

## **Luettelo mahdollisista haittavaikutuksista**

**Hyvin yleinen** (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- punoitus tai kuumotus
- vaikutukset veren hyytymisen merkkiaineisiin. Jotkin merkkiaineet, jotka vaikuttavat veren hyytymiseen, kohosivat hetkeksi ja palasivat sitten normaaliarvoihin. Näillä terveillä henkilöillä ei ollut verihyytymiä.

**Yleinen** (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- nokkosihottuma
- heitehuimaus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke
- vatsakipu tai epämukava tunne vatsassa
- suun kuivuminen
- makuhäiriö
- pahoinvointi (huonovointisuus)
- epämukava tunne rintakehässä
- vilun tunne
- liiallinen hikoilu
- kutina
- selkäkipu
- lihaskouristukset.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Ondexxya-valmisteen säilyttäminen**

Tätä lääkettä säilytetään sairaalassa, ja nämä ohjeet on tarkoitettu vain sairaalan henkilökunnalle.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektio- ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen Ondexxya on käytettävä välittömästi.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Ondexxya sisältää**

- Vaikuttava aine on andeksaneetti alfa.
- Muut aineet ovat tris-emäs, trishydrokloridi, L-arginiinihydrokloridi, sakkaroosi, mannitoli ja polysorbaatti 80.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (koot)**

Ondexxyä toimitetaan lasisissa injektiopulloissa valkoisena tai luonnonvalkoisena infuusiokuiva-aineena, liuosta varten, ja kuiva-aine saatetaan käyttövalmiiksi (liuotetaan) ennen käyttöä. Käyttövalmiiksi saatettu liuos on kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos.

Yksi pakkaus sisältää neljä injektiopulloa.

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

Portola Netherlands B.V.  
Prins Bernhardplein 200  
1097 JB Amsterdam  
Alankomaat

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}.

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä ja tarvittaessa päivittää tämän pakkausselosteen.

### **Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

---

### **Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille.**

Andeksaneetti alfa kumoaa vain tekijä Xa:n (FXa:n) suorien estäjien (apiksabaani, rivaroksabaani) antikoagulanttivaikutuksen. Muiden FXa:n estäjien (esim. fondaparinuiksi, fraktioimaton hepariini) vaikutusten kumoamista andeksaneetti alfalla ei ole tutkittu ihmisellä. Valmiste ei kumoakaan muiden estäjien kuin FXa:n estäjien vaikutuksia.

### **Annostus ja antaminen**

Andeksaneetti alfa annetaan boluksena laskimoon (i.v.) tavoitenopeedella noin 30 mg/min 15 (pieni annos) tai 30 minuutin ajan (suuri annos), minkä jälkeen sen antamista jatketaan välittömästi jatkuvana infuusiona, jonka nopeus on 4 mg (pieni annos) tai 8 mg (suuri annos) minuutissa 120 minuutin ajan (ks. taulukko 1).

### **Taulukko 1: Annostusohjeet**

	<b>Aloitusbolus laskimoon</b>	<b>Jatkuva infuusio laskimoon</b>	<b>Tarvittavien 200 mg:n injektiopullojen kokonaismäärä</b>
Pieni annos	400 mg tavoitenopeedella 30 mg/min	4 mg/min 120 minuutin ajan (480 mg)	5
Suuri annos	800 mg tavoitenopeedella 30 mg/min	8 mg/min 120 minuutin ajan (960 mg)	9

Annostussuosituksia on määritetty FXa:n suoraa estäjää saaneilla terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä andeksaneetti alfa -tutkimuksessa havaittujen vaikutusten perusteella sekä anti-FXa-aktiivisuuden pitoisuuksien kumoamiskyvyn perusteella. Annostus on vahvistettu tutkimuksessa, johon otetuilla potilailla oli akuutti suuri verenvuoto.

#### Apiksabaanin vaikutuksen kumoaminen

Andeksaneetti alfan suositeltu annostus perustuu siihen apiksabaaniannokseen, jota potilas on käyttänyt antikoagulaation kumoamisen aikaan sekä potilaan viimeisen apiksabaaniannoksen ottamisesta kuluneeseen aikaan (ks. taulukko 2).

**Taulukko 2: Yhteenveto apiksabaanin vaikutusten kumoamiseksi käytettävästä annostuksesta**

FXa:n estäjä	FXa:n estäjän viimeksi otettu annos	FXa:n estäjän viimeisen annoksen ajankohta ennen andeksaneetti alfan aloittamista	
		< 8 tuntia tai tuntematon	≥ 8 tuntia
Apiksabaani	≤ 5 mg	Pieni annos	Pieni annos
	> 5 mg/ Tuntematon	Suuri annos	

#### Rivaroksabaanin vaikutuksen kumoaminen

Andeksaneetti alfan suositeltu annostus perustuu siihen rivaroksabaaniannokseen, jota potilas on käyttänyt antikoagulaation kumoamisen aikaan, sekä potilaan viimeisen rivaroksabaaniannoksen ottamisesta kuluneeseen aikaan (ks. taulukko 3).

**Taulukko 3: Yhteenveto rivaroksabaanin vaikutusten kumoamiseksi käytettävästä annostuksesta**

FXa:n estäjä	FXa:n estäjän viimeksi otettu annos	FXa:n estäjän viimeisen annoksen ajankohta ennen andeksaneetti alfan aloittamista	
		< 8 tuntia tai tuntematon	≥ 8 tuntia
Rivaroksabaani	≤ 10 mg	Pieni annos	Pieni annos
	> 10 mg/ tuntematon	Suuri annos	

FXa:n estäjähoitoa saavilla potilailla on perussairauksia ja -tiloja, jotka altistavat heidät tromboembolisille tapahtumille. Kumoava hoito FXa-estäjällä altistaa potilaat heidän perussairauteensa liittyvälle verisuonitukosriskille. Tämän riskin vähentämiseksi on antikoagulanttihoito uudelleen aloittamista harkittava heti, kun se on lääketieteellisesti asianmukaista.

#### **Käsittelyohjeet**

Andeksaneetti alfa saatetaan käyttövalmiiksi ja tuloksena saatu 10 mg/ml -liuos siirretään sitten sopivaan polyolefiinista (PO) tai polyvinyylilokloridista (PVC) valmistettuun infuusionestepussiin ilman jatkolaimennusta ennen kuin se annetaan infuusiona laskimoon käyttäen 0,2 tai 0,22 mikronin polyeetterisulfonista (PES) tai vastaavasta valmistettua heikosti proteiineja sitovaa kiinteää (in-line) suodatinta.

Käyttövalmiiksi saatettu liuos on kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili käytön aikana vähintään kahdeksan tunnin ajan 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on avaamisen jälkeen käytettävä

välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset varastointiajat ja sitä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

### Käyttövalmiiksi saattaminen

Ennen kuin aloitat käyttövalmiiksi saattamisen, tarvitset seuraavat:

- laskettu määrä injektiopulloja, ks. taulukko 1
- sama määrä 20 ml:n (tai suurempia) liuotinruiskuja, jotka on varustettu 20 G:n (tai suuremmalla) neulalla
- alkoholilla kostutettuja puhdistuslappuja
- iso (60 ml tai suurempi) steriili ruisku; jos valmiste annetaan ruiskupumpulla, on käytettävä useita ruiskuja, joihin on vedetty käyttövalmiiksi saatetun valmisteen lopullinen tilavuus
- PO- tai PVC -infuusionestepussi (150 ml tai suurempi), joka sisältää käyttövalmiiksi saatetun valmisteen lopullisen tilavuuden (jos annossa käytetään infuusionestepussia)
- injektioneiteisiin käytettävää vettä.

Andeksaneetti alfaa ei tarvitse pitää huoneenlämmössä ennen käyttövalmiiksi saattamista tai potilaaseen antamista. Käytä aseptisia tekniikoita käyttövalmiiksi saattamisen aikana.

Saata jokainen injektiopullo käyttövalmiiksi seuraavien ohjeiden mukaan:

1. Poista repäisykansi jokaisesta injektiopullosta.
2. Pyyhi jokaisen injektiopullon kumitulppa alkoholilla kostutetulla puhdistuslapulla.
3. Käyttäen 20 ml:n (tai suurempaa) ruiskua ja 20 G:n (tai suurempaa) neulaa vedä ruiskuun 20 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä.
4. Työnnä ruiskun neula kumitulpan läpi tulpan keskeltä.
5. Paina mäntä alas ja ruiskuta injektiopulloon hitaasti 20 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä siten, että suuntaat virtauksen injektiopullon sisäseinämää kohti vaahtoamisen välttämiseksi.
6. Pyörittele jokaista injektiopulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on täysin liuennut. Injektiopulloja EI SAA RAVISTAA, koska se voi aiheuttaa vaahtoamista. Liukenemisaika kunkin injektiopullon kohdalla on noin kolmesta viiteen minuuttia.
7. Käyttövalmiiksi saatettu liuos on ennen antoa tarkistettava hiukkasmuodostuksen ja/tai värimuutosten varalta. Ei saa käyttää, jos liuoksessa havaitaan läpikuultamattomia hiukkasia tai värimuutoksia.
8. Jotta tarvittavan annoksen käyttövalmiiksi saattaminen olisi mahdollisimman sujuvaa ja virheitä välttämiseksi, ruiskuta jokaiseen tarvittavaan injektiopulloon 20 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä ennen seuraavaan vaiheeseen siirtymistä.
9. Käytä andeksaneetti alfa kahdeksan tunnin kuluessa käyttövalmiiksi saattamisesta, jos sitä säilytetään huoneenlämmössä.

### Anto ruiskupumppua käyttäen

1. Kun kaikki tarvittavat injektiopullot on saatettu käyttövalmiiksi, vedä käyttövalmiiksi saatettu liuos jokaisesta injektiopullosta käyttäen suuritulavuuksista (60 ml tai suurempaa) ruiskua, joka on varustettu 20 G:n (tai suuremmalla) neulalla.
2. Valmista bolus ja infuusio erillisissä suuritulavuuksissa ruiskuissa.
3. Suuriannoksinen bolus ja infuusio on niiden ylimääräisestä tilavuudesta johtuen jaettava vielä ylimääräisiin ruiskuihin (kaksi ruiskua sekä bolusta että infuusiota varten).
4. Jotta ilmaa ei tahattomasti pääsisi ruiskuihin, toimi huolellisesti pitäen ruiskun neulaa ylhäällä. Ruiskua ei saa laskea alas injektiopulloista vedettävien määrien ottamisen välillä.
5. Kiinnitä lisävarusteet (esim. jatkoletku, ilma-suodattimet, ruiskupumppu) ennen antamisen aloittamista.
6. Anna käyttövalmiiksi saatettu liuos asianmukaisella nopeudella.
7. Hävitä kaikki käytetyt ruiskut, neulat ja injektiopullot, myös mahdollinen käyttövalmiiksi saatetun liuoksen käyttämättä jäänyt osuus.

### Anto infuusionestepussia käyttäen

1. Kun kaikki tarvittavat injektiopullot on saatettu käyttövalmiiksi, vedä käyttövalmiiksi saatettu liuos jokaisesta injektiopullosta käyttäen suuritilavuuksista (60 ml tai suurempaa) ruiskua, joka on varustettu 20 G:n (tai suuremmalla) neulalla.
2. Siirrä käyttövalmiiksi saatettu liuos ruiskusta asianmukaiseen infuusionestepussiin.
3. Toista tarvittaessa vaiheet 1 ja 2, jotta saat siirrettyä koko bolus- ja infuusiotilavuuden infuusionestepussiin.
4. Boluksen ja infuusion yhdistäminen samaan infuusionestepussiin on sallittua, mutta on kuitenkin suositeltavaa jakaa bolus ja infuusio kahteen eri pussiin oikean antonopeuden takaamiseksi.
5. Kiinnitä lisävarusteet (esim. jatkoletku, ilma-suodattimet, infuusiopumppu) ennen antamisen aloittamista.
6. Anna käyttövalmiiksi saatettu liuos asianmukaisella nopeudella.

### Hävittäminen

Kaikki käytetyt ruiskut, neulat ja injektiopullot, mukaan lukien mahdollinen käyttövalmiiksi saatetun liuoksen käyttämättä jäänyt osuus, on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.