

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ondexxya 200 mg polvo para solución para perfusión

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada vial contiene 200 mg de andexanet alfa\*.

Después de la reconstitución, cada ml de la solución contiene 10 mg de andexanet alfa.

\*Andexanet alfa se produce mediante tecnología del ADN recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo para solución para perfusión

Polvo liofilizado de color blanco a blanquizco

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Para pacientes adultos tratados con un inhibidor directo del factor Xa (apixabán o rivaroxabán) cuando es necesario revertir la anticoagulación por una hemorragia potencialmente mortal o descontrolada.

### **4.2 Posología y forma de administración**

Limitado exclusivamente al uso hospitalario.

#### Posología

Andexanet alfa se administra como bolo intravenoso a un ritmo objetivo de aproximadamente 30 mg/min durante 15 minutos (dosis baja) o 30 minutos (dosis alta), seguido de la administración de una perfusión continua de 4 mg/min (dosis baja) o 8 mg/min (dosis alta) durante 120 minutos (ver tabla 1). La posología de andexanet alfa se basa en ejercicios de simulación y modelado de FC/FD (ver las secciones 5.1 y 5.2).

**Tabla 1: Esquema de administración**

	<b>Bolo inicial intravenoso</b>	<b>Perfusión intravenosa continua</b>	<b>Número total de viales de 200 mg necesarios</b>
Dosis baja	400 mg a un ritmo objetivo de 30 mg/min	4 mg/min durante 120 minutos (480 mg)	5
Dosis alta	800 mg a un ritmo objetivo de 30 mg/min	8 mg/min durante 120 minutos (960 mg)	9

Reversión de apixabán

El esquema de administración recomendado de Ondexxa depende de la dosis de apixabán que el paciente esté tomando en el momento de la reversión de la anticoagulación, así como del tiempo transcurrido desde su última dosis de apixabán (ver tabla 2). Si se desconoce la concentración de la última dosis de anticoagulante o el intervalo entre la última dosis y el episodio hemorrágico, no se dispone de recomendación de dosis. La medición del nivel basal de anti-factor Xa debe respaldar la decisión clínica de iniciar el tratamiento (si se dispone de dicho nivel en un plazo de tiempo aceptable).

**Tabla 2: Resumen de la dosificación para la reversión de apixabán**

<b>Inhibidor del factor Xa</b>	<b>Última dosis</b>	<b>Tiempo desde la última dosis antes del inicio del tratamiento con Ondexxa</b>	
		<b>&lt; 8 horas</b>	<b>≥ 8 horas</b>
Apixabán	≤ 5 mg	Dosis baja	Dosis baja
	> 5 mg	Dosis alta	

Reversión de rivaroxabán

El esquema de administración recomendado de Ondexxa depende de la dosis de rivaroxabán que el paciente esté tomando en el momento de la reversión de la anticoagulación, así como del tiempo transcurrido desde su última dosis de rivaroxabán (ver tabla 3). Si se desconoce la concentración de la última dosis de anticoagulante o el intervalo entre la última dosis y el episodio hemorrágico, no se dispone de recomendación de dosis. La medición del nivel basal de anti-factor Xa debe respaldar la decisión clínica de iniciar el tratamiento (si se dispone de dicho nivel en un plazo de tiempo aceptable).

**Tabla 3: Resumen de la dosificación para la reversión de rivaroxabán**

<b>Inhibidor del factor Xa</b>	<b>Última dosis</b>	<b>Tiempo desde la última dosis antes del inicio del tratamiento con Ondexxa</b>	
		<b>&lt; 8 horas</b>	<b>≥ 8 horas</b>
Rivaroxabán	≤ 10 mg	Dosis baja	Dosis baja
	> 10 mg	Dosis alta	

Reinicio del tratamiento antitrombótico

Después de administrar Ondexxa y cuando la hemorragia haya remitido, se puede considerar reiniciar el tratamiento anticoagulante para evitar complicaciones tromboticas secundarias a la enfermedad

subyacente del paciente. Después del tratamiento con Ondexxya, el tratamiento antitrombótico se puede reiniciar tan pronto como esté médicamente indicado si el paciente está clínicamente estable y se ha conseguido una hemostasia adecuada. Se deben sopesar los beneficios de la anticoagulación frente a los riesgos de una nueva hemorragia según el criterio médico (ver sección 4.4).

#### Poblaciones especiales

*Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad):* en los pacientes de edad avanzada no es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2).

*Insuficiencia renal:* no se ha evaluado el efecto de la insuficiencia renal sobre los niveles de exposición a andexanet alfa. Según los datos existentes relativos a su eliminación, no se recomienda ajustar la dosis.

*Insuficiencia hepática:* según los datos existentes relativos a la eliminación de andexanet alfa, no se recomienda ajustar la dosis. La eficacia y la seguridad no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

*Población pediátrica:* no se han establecido la seguridad y eficacia de andexanet alfa en niños ni adolescentes. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

##### Vía intravenosa

Después de reconstituir un número adecuado de viales de Ondexxya, la solución reconstituida (10 mg/ml) se transfiere, sin diluirla más, a jeringas estériles de gran volumen si para la administración se utiliza una bomba de perfusión de jeringa, o a bolsas para perfusión intravenosa vacías adecuadas de poliolefina (PO) o de cloruro de polivinilo (PVC) (ver sección 6.6). Antes de su administración por perfusión IV se debe usar un filtro en línea con baja afinidad por las proteínas de polietersulfona (PES) o equivalente de 0,2 o 0,22 micras.

Ondexxya se administra como bolo IV a un ritmo objetivo de aproximadamente 30 mg/min durante 15 minutos (dosis baja) o 30 minutos (dosis alta), seguido por la administración de una perfusión continua de 4 mg/min (dosis baja) o 8 mg/min (dosis alta) durante 120 minutos (ver tabla 1).

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Reacción alérgica conocida a las proteínas de hámster.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Limitaciones de uso

La eficacia clínica se basa en la reversión de la actividad del anti-factor Xa en voluntarios sanos y en pacientes con hemorragias tratados con apixabán o rivaroxabán. Andexanet alfa no es adecuado para el tratamiento previo a una cirugía de urgencia. No se recomienda la reversión de edoxabán ni de enoxaparina por falta de datos. Andexanet alfa no revierte los efectos de los no inhibidores del factor Xa (ver sección 5.1).

La monitorización del tratamiento se debe basar principalmente en los parámetros clínicos que indican una respuesta adecuada (p. ej., la hemostasia), falta de eficacia (p. ej., nueva hemorragia) y acontecimientos adversos (p. ej., episodios tromboembólicos). La monitorización del tratamiento con andexanet alfa no se debe basar en la actividad anti-factor Xa. Los análisis comerciales de actividad anti-factor Xa no son adecuados para medir la actividad anti-factor Xa tras la administración de

andexanet alfa, ya que muestran niveles erróneamente elevados de actividad anti-factor Xa, lo que causa una subestimación sustancial de la actividad de reversión de andexanet alfa.

La recomendación para la dosis se basa en la modelación de datos obtenidos en voluntarios sanos. La validación todavía no ha sido satisfactoria. Los datos de pacientes con hemorragias son limitados. Los datos sugieren un riesgo más alto de trombosis para los pacientes que reciben la dosis más alta de andexanet, con una dosis previa menor del inhibidor del factor Xa, y pacientes que reciben tratamiento con rivaroxabán.

En el estudio 14-505 se han incluido pacientes con hemorragia intracerebral (HIC) (escala de coma de Glasgow > 7 y volumen del hematoma < 60 ml). No se ha estudiado el tratamiento con andexanet alfa de pacientes con hemorragia intracerebral más grave.

#### Episodios trombóticos

Se han notificado episodios trombóticos después del tratamiento con andexanet alfa (ver las secciones 4.8 y 5.1). Los pacientes en tratamiento con inhibidor del factor Xa tienen una enfermedad subyacente que les predispone a episodios trombóticos. El tratamiento para la reversión del inhibidor del factor Xa expone a los pacientes al riesgo trombótico de su enfermedad subyacente. Además, se ha mostrado un efecto procoagulante independiente de andexanet alfa, mediado por la inhibición del inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT), que podría conllevar un riesgo de desarrollar trombosis. Se desconoce la duración de este efecto en pacientes hemorrágicos. Es posible que los parámetros de laboratorio, como la actividad del factor anti-Xa, el potencial endógeno de trombina (ETP) o los marcadores de la trombosis, no resulten fiables para la orientación. Para reducir este riesgo se debe considerar reanudar el tratamiento anticoagulante tan pronto como sea médicamente adecuado una vez finalizado el tratamiento.

En voluntarios sanos se observaron aumentos relacionados con la dosis en los marcadores de la coagulación F1+2, TAT y el dímero D, y disminuciones relacionadas con la dosis en el IVFT, después de la administración de andexanet alfa, pero no se notificaron episodios tromboembólicos. Estos marcadores no se midieron en los pacientes del estudio 14-505, aunque se han observado episodios tromboembólicos (ver las secciones 4.8 y 5.1). Por tanto, es altamente recomendable monitorizar los signos y síntomas de la trombosis.

#### Uso de andexanet alfa en combinación con otras medidas de apoyo

Andexanet alfa se puede usar en combinación con medidas de apoyo hemostáticas normales, que se consideren médicamente adecuadas.

La seguridad de andexanet alfa todavía no se ha evaluado en pacientes que han recibido concentrados de complejo de protrombina, factor VIIa recombinante o sangre entera durante los siete días previos a la hemorragia, ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. A no ser que sea absolutamente necesario se deben evitar los tratamientos con factor procoagulante (p. ej., concentrado del factor 3 o 4 del complejo protrombínico [CCP] /CCP activado, factor VIIa recombinante, plasma fresco congelado) y con sangre entera, ya que no se dispone de datos en combinación con estos tratamientos.

#### Interacción con la heparina

Se debe evitar usar andexanet antes de la heparinización, p. ej. durante la cirugía, porque el fármaco causa falta de respuesta a la heparina. No se ha estudiado el uso de andexanet como antídoto de la heparina o de la heparina de bajo peso molecular y, por tanto, no se recomienda su uso (ver sección 4.5.).

#### Reacciones asociadas a la perfusión

En caso de reacciones a la perfusión leves o moderadas es suficiente una observación cuidadosa. Si los síntomas son moderados, se debe considerar una breve interrupción de la perfusión o su ralentización, y reanudarla cuando los síntomas hayan remitido. Se puede administrar difenhidramina.

### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones con andexanet alfa.

Los datos *in vitro* sugieren interacción de andexanet alfa con el complejo heparina-antitrombina III (AT III) y neutralización del efecto anticoagulante de la heparina. Se ha notificado que el uso extraoficial de andexanet alfa antes de la cirugía para la anticoagulación con heparina causa falta de respuesta a la heparina (ver sección 4.4). No se ha estudiado el uso de andexanet como antídoto de la heparina o de la heparina de bajo peso molecular y, por tanto, no se recomienda.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No hay datos relativos al uso de andexanet alfa en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar andexanet alfa durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

### Lactancia

Se desconoce si andexanet alfa se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con andexanet alfa.

### Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de andexanet alfa sobre la fertilidad humana.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de andexanet alfa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de andexanet alfa se ha evaluado en ensayos clínicos que incluían a 417 sujetos sanos que recibieron un inhibidor del factor Xa, y en 419 pacientes en un ensayo fase IIIb/IV (estudio 14-505) con una hemorragia grave aguda y que se encontraban en tratamiento con un inhibidor del factor Xa (apixabán y rivaroxabán).

En estudios clínicos en sujetos sanos a los que se les administró un inhibidor del factor FXa y que luego recibieron andexanet alfa, la frecuencia de reacciones adversas fue similar en el grupo tratado con andexanet alfa (16,8 %) y en el grupo tratado con placebo (12,2 %). Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron reacciones asociadas a la perfusión de intensidad leve a moderada, con síntomas como rubefacción, sensación de calor, tos, disgeusia y disnea. Las reacciones adversas se produjeron transcurridos de unos minutos a unas horas después de la perfusión. Entre los sujetos sanos estudiados, las mujeres experimentaron más reacciones adversas que los hombres (asociadas principalmente a la perfusión).

En los ensayos con sujetos sanos se observaron con frecuencia elevaciones > 2 veces el LSN en el dímero D y los fragmentos F1+2 de la protrombina. Estas elevaciones se mantuvieron entre varias horas a varios días posteriores a la administración, pero no se notificaron episodios trombóticos.

No se han investigado los marcadores de trombosis en pacientes con hemorragia grave, ya que las hemorragias pueden interferir en los resultados de los marcadores de trombosis. Trombosis y episodios tromboembólicos se han documentado con frecuencia.

#### Tabla de reacciones adversas

La tabla 4 proporciona una lista de reacciones adversas de pacientes con hemorragia grave del estudio 14-505, incluidos 419 pacientes en tratamiento con apixabán y rivaroxabán con hemorragia grave aguda tratados con andexanet alfa. Las reacciones adversas están ordenadas según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia aplicando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 4: Lista de reacciones adversas en pacientes con hemorragia grave**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Frecuentes <math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Poco frecuentes <math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math></b>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		Accidente cerebrovascular  Accidente cerebrovascular isquémico	Infarto cerebral  Accidente isquémico transitorio
<b>Trastornos cardíacos</b>		Infarto agudo de miocardio  Infarto de miocardio	Paro cardíaco
<b>Trastornos vasculares</b>		Trombosis venosa profunda	Oclusión de la arteria ilíaca
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Embolia pulmonar	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Pirexia	
<b>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos</b>			Reacción relacionada con la perfusión <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Los signos/síntomas notificados (rigores, escalofríos, hipertensión, desaturación de oxígeno, agitación y confusión) fueron transitorios y de gravedad leve a moderada.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

De acuerdo a los datos de 419 pacientes del estudio 14-505 de fase IIIb/IV tratados con apixabán y rivaroxabán y con un episodio de hemorragia grave y aguda, dos pacientes (0,5 %) experimentaron una reacción asociada a la perfusión, aunque ninguna de las dos fue evaluada como grave (1 moderada; 1 leve).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## 4.9 Sobredosis

No se dispone de experiencia clínica sobre la sobredosis de andexanet alfa. Durante los ensayos clínicos no se han observado toxicidades limitantes de dosis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: todos los demás productos terapéuticos, antídotos.  
Código ATC: V03AB38

#### Mecanismo de acción

Andexanet alfa es una forma recombinante de la proteína humana factor Xa, que se ha modificado para inhibir la actividad enzimática del factor Xa. Se ha sustituido una serina en el sitio activo por una alanina, haciendo que la molécula no se pueda escindir y activar la protrombina. Y el dominio del ácido  $\gamma$ -carboxiglutámico (Gla) se suprimió para eliminar la capacidad de la proteína para ensamblar complejo de protrombinasa.

Andexanet alfa es un agente específico de reversión para los inhibidores del factor Xa. El principal mecanismo de acción es la unión y el secuestro del inhibidor del factor Xa. Además, se ha observado que andexanet alfa se une al inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT), y lo inhibe. La inhibición de la actividad del IVFT podría aumentar la generación de trombina iniciada por el factor tisular, induciendo un efecto procoagulante.

#### Efectos farmacodinámicos

Los efectos de andexanet alfa se pueden medir mediante los marcadores farmacodinámicos, como la fracción libre del inhibidor del factor Xa disponible, así como mediante la restauración de la generación de trombina. Además, se ha mostrado que andexanet alfa inhibe la actividad del IVFT.

Los análisis comerciales de la actividad del anti-factor Xa no son adecuados para medir la actividad del anti-factor Xa tras la administración de andexanet alfa. Debido a la unión reversible de andexanet alfa al inhibidor del factor Xa, la elevada dilución de la muestra utilizada actualmente en estos análisis da lugar a la disociación del inhibidor de andexanet alfa, lo que hace que se detecten niveles de actividad anti-factor Xa erróneamente elevados, provocando una subestimación sustancial de la actividad de reversión de andexanet alfa.

En estudios de búsqueda de dosis prospectivos, aleatorizados y controlados con placebo con sujetos sanos, se determinó con análisis modificados que no están comercializados la dosis y la pauta posológica de andexanet alfa necesarias para revertir la actividad del factor anti-Xa y restaurar la generación de trombina para los inhibidores del factor Xa (apixabán o rivaroxabán).

La máxima reversión de la actividad del factor anti-Xa se consiguió a los dos minutos de completar la administración del bolo. La administración de andexanet alfa como bolo seguido de una perfusión continua se tradujo en una disminución sostenida de la actividad del anti-factor Xa. La actividad anti-factor Xa volvió a los niveles del placebo y superiores aproximadamente dos horas después del final del bolo o de la perfusión dependiendo de la dosis.

Cuando andexanet alfa se administró como bolo seguido de una perfusión continua, la reducción máxima de los inhibidores del factor Xa no ligados fue rápida (en un intervalo de dos minutos a partir de la finalización del bolo), y se sostuvo durante el tiempo de la perfusión alcanzando su máximo transcurridas aproximadamente dos horas desde el final de la perfusión.

El restablecimiento de la generación de trombina después de la administración dependió de la dosis y del esquema de administración, y no se correlacionó con la actividad del anti-factor Xa más allá de aproximadamente cuatro horas (ver más abajo, «restauración de la generación de trombina»).

Se demostró que la actividad del IVFT plasmático estaba completamente inhibida desde los 2 minutos hasta las 14,5 horas tras la administración en bolo de andexanet alfa en voluntarios sanos, y volvía al valor basal en un plazo de 3 días. La generación de trombina iniciada por el factor tisular (FT) aumentó inmediatamente por encima del valor basal (antes de la anticoagulación) y permaneció elevada durante >20 horas a diferencia del placebo. La posibilidad de un efecto procoagulante de la inhibición del IVFT se ve respaldada por las disminuciones consecutivas y sostenidas de los dímeros D, TAT y F1+2.

#### Simulación y modelado farmacocinético/farmacodinámico (FC/FD) de la población

El modelado y las simulaciones de FC/FD se basan en la interacción entre andexanet alfa y la FC del inhibidor del factor Xa y en las relaciones entre biomarcadores, actividad anti-factor Xa, actividad del IVFT y ETP. Quedan incertidumbres respecto al efecto diferente de los anticoagulantes apixabán o rivaroxabán, la duración del efecto de la reversión dependiente del efecto anti-IVFT y la necesidad de una perfusión continua. La precisión de las simulaciones en pacientes hemorrágicos es menor que en voluntarios sanos debido a la alta variabilidad interindividual.

#### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de andexanet alfa se han evaluado en: 1) ensayos de fase II aleatorizados y controlados con placebo de búsqueda de dosis con voluntarios sanos a quienes se les administró inhibidores del factor Xa para establecer las dosis necesarias para la reversión; 2) dos estudios de fase III, uno con apixabán y otro con rivaroxabán para confirmar la eficacia de los esquemas de administración de dosis alta y baja; y 3) el estudio 14-505 de fase IIIb/IV global, multicéntrico, prospectivo y abierto en el que participan pacientes con un episodio de hemorragia grave aguda que requiere una reversión urgente de la acción anticoagulante de los inhibidores del factor Xa.

#### Reversión de la anticoagulación en sujetos sanos entre 50-75 años de edad (estudios 14-503 y 14-504)

En un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo se administró andexanet alfa (n = 24) a sujetos sanos, con una mediana de edad de 56,5 años y tratados con 5 mg de apixabán dos veces al día, mediante de un bolo IV de 400 mg seguido por una perfusión IV de 4 mg del fármaco por minuto durante 120 minutos (480 mg) o de placebo (n = 8).

En un estudio parecido se administró andexanet alfa (n = 26) a sujetos sanos, con una mediana de edad de 57 años y tratados con 20 mg de rivaroxabán al día, a través de un bolo IV de 800 mg seguido inmediatamente por una perfusión IV de 8 mg por minuto durante 120 minutos (960 mg) o placebo (n = 13).

#### Reducción de la actividad del factor anti-Xa

La variable primaria del estudio 14-503 (apixabán) y del estudio 14-504 (rivaroxabán) era el cambio porcentual en la actividad del factor anti-Xa desde el inicio hasta el nadir posterior a la perfusión.

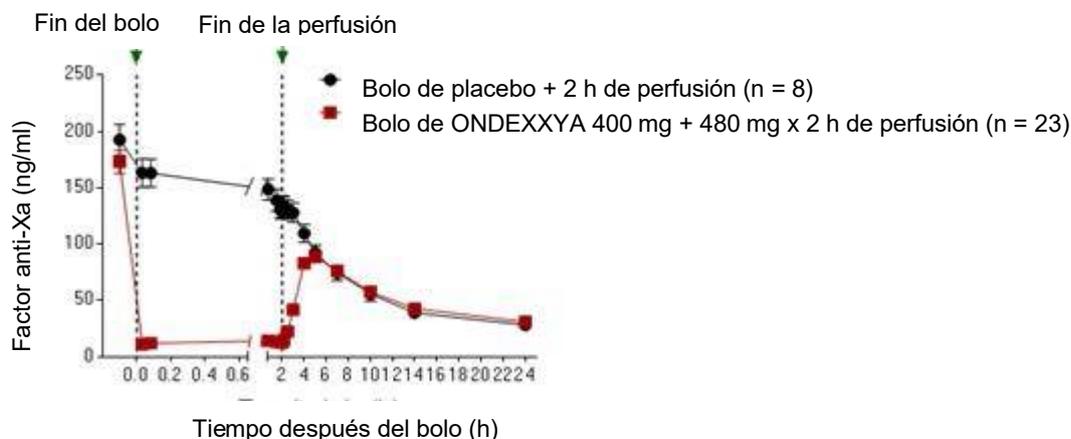
Entre los sujetos tratados con apixabán del estudio 14-503, el cambio porcentual [ $\pm$  desviación estándar (DE)] en la actividad del factor anti-Xa fue del -92,34 % ( $\pm$  2,809 %) para el grupo de andexanet alfa, y del -32,70 % ( $\pm$  5,578%) para el grupo del placebo ( $p < 0,0001$ ). Esto último refleja el aclaramiento intrínseco del anticoagulante.

Entre los sujetos tratados con rivaroxabán del estudio 14-504, el cambio porcentual ( $\pm$  DE) en la actividad del factor anti-Xa fue del -96,72 % ( $\pm$  1,838 %) para el grupo de andexanet alfa, y del -44,75 % ( $\pm$  11,749 %) para el grupo del placebo ( $p < 0,0001$ ). Esto último refleja el aclaramiento intrínseco del anticoagulante.

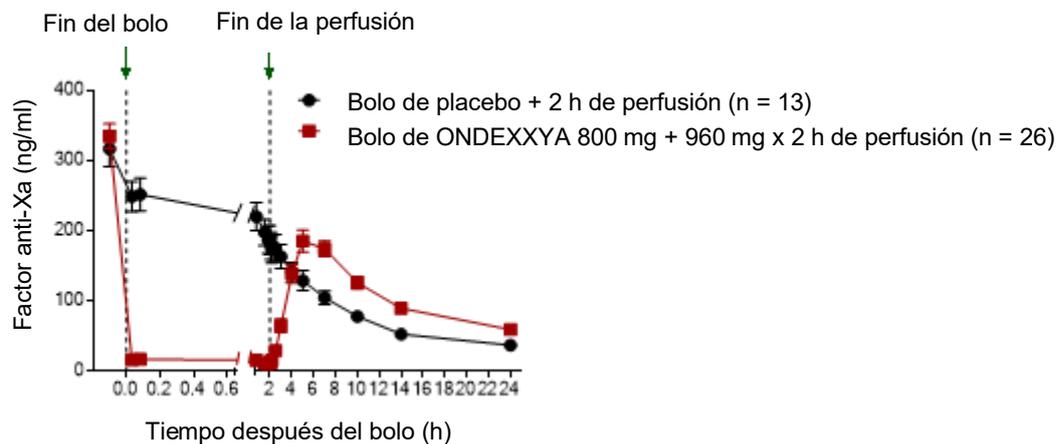
En la figura 1 se muestran los tiempos de la actividad del factor anti-Xa antes y después de la administración de andexanet alfa. La reducción de la actividad del factor anti-Xa se correlaciona con la restauración de la generación de trombina. Se estimó que los umbrales de actividad del factor anti-Xa para la normalización de la generación de trombina (definidos por el ETP medio y las desviaciones

estándar) eran de 44,2 ng/ml (dentro de una desviación estándar del ETP normal) a partir de los datos acumulados de los estudios 14-503 y 14-504, tal y como se indica en la figura.

**Figura 1: Cambio en la actividad del factor anti-Xa (ng/ml) en pacientes sanos anticoagulados con apixabán (A) y rivaroxabán (B)**



(A)



(B)

#### Restauración de la generación de trombina

En los dos estudios 14-503 y 14-504, el tratamiento con andexanet alfa también se tradujo en un aumento estadísticamente significativo de la generación de trombina en sujetos sanos anticoagulados con apixabán o rivaroxabán en comparación con el placebo ( $p < 0,0001$ ). La restauración de la generación de trombina hasta rangos normales (definidos como una desviación estándar de los niveles iniciales) se alcanzó en un intervalo de dos minutos y se mantuvo durante 20 horas con un solo bolo, y con un bolo seguido de perfusión en el caso de dosis baja de andexanet alfa en sujetos que habían recibido apixabán. En los sujetos tratados con rivaroxabán, una dosis alta de andexanet alfa (bolo más perfusión) provocó un incremento en la generación de trombina por encima de dos desviaciones estándar. En estos estudios no se realizó ninguna evaluación clínica de los sujetos tratados con apixabán que recibieron una dosis alta de andexanet alfa, ni de los sujetos tratados con rivaroxabán que recibieron una dosis baja de andexanet alfa.

#### Cambio respecto a la situación inicial en la concentración del inhibidor del factor Xa libre en el nadir

Después de la administración del bolo de andexanet alfa, las concentraciones libres medias de apixabán y rivaroxabán fueron  $< 3,5$  ng/ml y 4 ng/ml, respectivamente, y se mantuvieron durante la perfusión continua. Estos niveles de inhibidor del factor Xa libre tienen un efecto anticoagulante mínimo o nulo.

### Reversión de la anticoagulación del inhibidor del factor Xa en pacientes con hemorragia grave aguda (estudio 14-505)

En el estudio 14-505 (ANNEXA-4), un estudio de fase IIIb/IV multinacional, prospectivo, con un solo grupo y abierto se administró Ondexxya a 477 pacientes tratados con inhibidores del factor Xa, 419 de ellos en tratamiento con apixabán y rivaroxabán, que presentaban una hemorragia grave y aguda. Las dos variables coprimarias fueron: a) cambio porcentual en la actividad del factor anti-Xa desde el inicio hasta el nadir entre cinco minutos después de la finalización del bolo hasta el final de la perfusión, y; b) la calificación como una eficacia hemostática buena o excelente (en comparación con deficiente o ninguna) en las 12 horas posteriores a la perfusión, de acuerdo con la calificación de un comité de validación de variables.

Aproximadamente la mitad de los pacientes eran varones y la media de edad era de 77,9 años. La mayoría de los pacientes habían recibido antes apixabán (245/477; 51,4 %) o rivaroxabán (174/477; 36,5 %) o edoxabán (36/477; 7,5 %) o enoxaparina (22/477; 4,6%), y sufrieron HIC (329/477; 69 %) o hemorragia gastrointestinal (GI) (109/477; 22,9 %).

381/477 (79,9 %) pacientes recibieron el tratamiento a dosis baja de andexanet, mientras que 96/477 (20,1 %) pacientes recibieron el tratamiento a dosis alta, de acuerdo con la sección 4.2.

De los 477 pacientes incluidos, 347 (73 %) fueron evaluables para la eficacia, ya que recibieron tratamiento con andexanet para una hemorragia grave confirmada y tenían una actividad basal del factor anti-Xa superior a 75 ng/ml. En estos pacientes, la mediana de actividad del factor anti-Xa basal era de 147 ng/ml en los pacientes tratados con apixabán y de 214 ng/ml en los tratados con rivaroxabán. Para la actividad del factor anti-Xa, la mediana de disminución (95 % IC) desde el inicio hasta el nadir en la actividad del factor anti-Xa fue del -93,3 % (-94,2 %; -92,5 %) para apixabán y del -94,1 % (-95,1 %; -93,0 %) para rivaroxabán.

La eficacia hemostática fue buena o excelente en el 79 % de 169 pacientes que tomaron apixabán y en el 80 % de 127 pacientes que tomaron rivaroxabán.

### Efecto anti-IVFT

Se documentó un efecto procoagulante anti-IVFT inmediato y sostenido (durante unos 3 días después de la perfusión) en pacientes con hemorragias graves, lo que coincide con los resultados respectivos de los estudios realizados en voluntarios sanos (14-503, 14-504, 16-508, 19-514).

El análisis del estudio 14-505 demostró que el cambio en la actividad del factor anti-Xa (criterio indirecto de valoración) no era predictivo de la eficacia hemostática.

### Muertes

En la población de seguridad (N = 419), 75 pacientes (18 %) murieron. De los 75 sujetos que murieron, el tipo de hemorragia fue intracraneal en 55 (73 %), gastrointestinal en 14 (19 %) y otros tipos de hemorragia en 6 (8 %) sujetos. Los índices de mortalidad fueron del 19,0 % (55/289) en pacientes con HIC, del 14,7 % (14/95) en pacientes con hemorragia GI y del 17,1 % (6/35) en pacientes con otros tipos de hemorragia. Los índices de mortalidad fueron del 23,0 % (64/278) en pacientes con una edad >75 años y del 7,8 % (11/141) en pacientes con una edad ≤75 años. Según la región, los índices de mortalidad fueron del 24,9 % (53/213) en los pacientes reclutados en la Unión Europea (UE), y del 11,3 % (22/194) en los pacientes reclutados en América del Norte. El mayor índice de mortalidad en Europa solo se observa en pacientes de edad avanzada o con insuficiencia cardíaca. En comparación con los pacientes reclutados en América del Norte, los pacientes de la UE eran significativamente más mayores (81,0 años frente a 79,0 años), tenían HIC como evento inicial con mayor frecuencia (75,1 % frente a 60,3 %) y un mayor número de HIC eran intraparenquimatosas (69,3 % frente a 42,7 %). Las causas de muerte cardiovascular (n = 36) incluyeron: accidente cerebrovascular hemorrágico (n = 6), accidente cerebrovascular isquémico (n = 10), muerte cardíaca repentina (incluida la no presenciada) (n = 6), insuficiencia cardíaca mecánica/fallo de bomba (n = 4), infarto de miocardio (n = 2), sangrado u otro accidente hemorrágico (n = 2) y otras causas

cardiovasculares (n = 6). Las muertes no cardiovasculares (n = 39) incluyeron: infección/sepsis (n = 11), insuficiencia respiratoria (n = 6), accidente/traumatismo (n = 2), cáncer (n = 2) y otras causas no vasculares (n = 18).

El tiempo medio hasta la muerte fue de 15 días después del tratamiento. Todas las muertes se produjeron antes del día 44.

#### Episodios tromboembólicos

En el estudio 14-505, 45/419 (11 %) pacientes experimentaron uno o más de los siguientes episodios tromboembólicos: accidente cerebrovascular (ACV) (19/45; 42 %), trombosis venosa profunda (11/45; 24 %), infarto de miocardio (IM), incluidos infarto agudo de miocardio e isquemia miocárdica (9/45; 20 %), embolia pulmonar (EP) (5/45; 11 %) y accidente isquémico transitorio (AIT) (1/45; 2 %). La mediana del tiempo hasta el primer episodio tromboembólico fue de 10 días. El 38 % de los pacientes con episodios tromboembólicos (17/45) experimentaron los episodios tromboembólicos durante los primeros tres días. De los 419 sujetos que recibieron andexanet alfa, 266 recibieron al menos una dosis de anticoagulación en los 30 días siguientes al tratamiento como medida profiláctica. De estos 266, 14 sujetos (5 %) presentaron un episodio trombótico tras la reanudación de la anticoagulación; mientras que de los 153 sujetos que no recibieron anticoagulación como medida profiláctica, 31 (20,3 %) presentaron un episodio trombótico (ver sección 4.4).

#### Marcadores protrombóticos de laboratorio

Se observaron aumentos relacionados con la dosis en los marcadores de la coagulación F1+2, TAT y dímeros D después de la administración de andexanet alfa, en 223 voluntarios sanos que recibieron inhibidores del factor Xa y fueron tratados con andexanet alfa; no se produjeron episodios tromboembólicos en estos voluntarios sanos. No se midieron F1+2, TAT y dímeros D en los pacientes reclutados en el estudio 14-505; se desconoce su relevancia en los pacientes hemorrágicos.

#### Inmunogenia

Se analizó a los 345 sujetos sanos tratados con andexanet alfa para detectar una reacción cruzada de anticuerpos con andexanet alfa y anticuerpos a los factores X y Xa. Durante el tratamiento se detectaron anticuerpos no neutralizantes al andexanet alfa en aproximadamente el 10 % (35/345) de los sujetos. Por lo general, estos anticuerpos fueron de bajo valor cuantitativo, y no se observaron consecuencias clínicas. No se detectaron anticuerpos no neutralizantes ni anticuerpos a los factores X o Xa. En los pacientes del estudio 14-505 la frecuencia de anticuerpos positivos no neutralizantes a andexanet alfa después del tratamiento (8 % o 22/276 pacientes) ha sido parecida a la observada en sujetos sanos.

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con andexanet alfa en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento y la prevención de hemorragias asociadas al inhibidor del factor Xa (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

#### Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Los estudios de andexanet alfa en presencia de inhibidores directos del factor Xa en sujetos sanos demostraron una farmacocinética proporcional a la dosis en el rango de dosis terapéutica previsto evaluado para  $C_{\text{máx}}$  y el área bajo la curva (AUC). La farmacocinética de andexanet alfa no se ha estudiado en pacientes hemorrágicos por razones de viabilidad.

**Tabla 5. Parámetros farmacocinéticos de andexanet en inyección en bolo de 400 y 800 mg**

Parámetro farmacocinético	Bolo de 400 mg	Bolo de 800 mg
AUC <sub>0-∞</sub> (h*µg/ml)	61,3 [43,8, 94,9]	127 [57,5, 209]
C <sub>máx</sub> (µg/ml)	61,0 [40,3, 98,5]	118 [50,2, 191]
Eliminación (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]

Fuente: Estudio 19-514

Los datos presentados son la media geométrica [mín, máx]

### Farmacocinética en poblaciones especiales

#### Población de edad avanzada

En un estudio donde se comparaba la farmacocinética de andexanet alfa entre sujetos sanos de edad avanzada (65-69 años) y más jóvenes (26-42 años) que habían recibido apixabán, la farmacocinética en el grupo de los sujetos de edad avanzada no fue estadísticamente diferente a la de los sujetos más jóvenes.

#### Insuficiencia renal

No se han realizado ensayos para investigar la farmacocinética de andexanet alfa en pacientes con insuficiencia renal. En base a los datos sobre la farmacocinética disponibles, el aclaramiento renal de andexanet alfa es mínimo o nulo, por tanto no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

#### Insuficiencia hepática

No se han realizado ensayos para investigar la farmacocinética de andexanet alfa en pacientes con insuficiencia hepática. La eliminación biliar o fecal de proteínas terapéuticas no es una ruta conocida para la eliminación de las proteínas. Por tanto, no se considera necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

#### Sexo

Tomando como base el análisis de la farmacocinética, el sexo no tiene ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de andexanet alfa.

#### Población pediátrica

La farmacocinética de andexanet alfa no se ha estudiado en pacientes pediátricos.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y de toxicidad a dosis repetidas de hasta dos semanas realizados en ratas y monos.

No se han hecho estudios para evaluar el potencial mutágeno y cancerígeno de andexanet alfa.

Teniendo en cuenta su mecanismo de acción y las características de las proteínas no se esperan efectos cancerígenos ni genotóxicos.

No se han hecho estudios sobre la reproducción ni el desarrollo en animales con andexanet alfa.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Tris base  
Hidrocloruro de tris  
Hidrocloruro de L-arginina  
Sacarosa  
Manitol  
Polisorbato 80

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Periodo de validez**

#### Vial (sin abrir)

4 años conservado entre 2 °C y 8 °C.

#### Medicamento reconstituido

Se ha demostrado su estabilidad química y física en uso durante 16 horas si se mantiene a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C en el vial (envase primario). En caso necesario, la solución reconstituida transferida a la bolsa para perfusión intravenosa se puede conservar a temperatura ambiente durante ocho horas más. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente después de reconstituirlo. Si no se utiliza inmediatamente, es responsabilidad del usuario cumplir los tiempos y condiciones de conservación en uso antes de utilizarlo.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Polvo en un vial de 20 ml (vidrio tipo I) con tapón (goma butílica).  
Tamaño de envase de cuatro o cinco viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

#### Reconstitución

Antes de comenzar con la reconstitución se necesita lo siguiente:

- El número calculado de viales (ver sección 4.2).
- El mismo número de jeringas con disolvente de 20 ml (o más) con una aguja del calibre 20 (o superior).
- Toallitas con alcohol.
- Una jeringa estéril grande (50 ml o más). Si para la administración se utiliza una bomba de perfusión de jeringa se deben utilizar varias jeringas para contener el volumen final del producto reconstituido.

- Bolsas para perfusión intravenosa de poliolefina (PO) o de cloruro de polivinilo (PVC) (150 ml o más) para contener el volumen del medicamento reconstituido (si la administración se hace con una bolsa para perfusión intravenosa).
- Agua para preparaciones inyectables
- Un filtro en línea con baja afinidad por las proteínas de polietersulfona (PES) o equivalente de 0,2 o 0,22 micras.

No es necesario que andexanet alfa alcance la temperatura ambiente antes de su reconstitución o administración al paciente. Durante la reconstitución se debe usar una técnica aséptica.

Cada vial se debe reconstituir siguiendo las instrucciones a continuación:

1. Quite las tapas de cierre de todos los viales.
2. Frote los tapones de goma de los viales con una toallita con alcohol.
3. Extraiga 20 ml de agua para preparaciones inyectables con una jeringa de 20 ml (o superior) y una aguja de calibre 20 (o mayor).
4. Atraviese el centro del tapón de goma con la aguja de la jeringa.
5. Presione el émbolo hacia abajo para inyectar lentamente los 20 ml del agua para preparaciones inyectables en el vial. Dirija el chorro hacia la pared interior del vial para reducir al mínimo la generación de espuma.
6. Remueva suavemente cada vial con movimientos circulares hasta que se haya disuelto todo el polvo. NO AGITE los viales porque se podría formar espuma. El tiempo de disolución de cada vial es aproximadamente de tres a cinco minutos.
7. Antes de la administración se debe comprobar si la solución contiene partículas o ha cambiado de color. No la utilice si presenta partículas opacas o ha cambiado de color.
8. Para conseguir una reconstitución eficaz de la dosis necesaria y reducir al mínimo los errores, inyecte en cada vial que vaya a necesitar 20 ml de agua para preparaciones inyectables antes de pasar al siguiente paso.
9. Utilice la solución en las ocho horas posteriores a la reconstitución si la mantiene a temperatura ambiente.

#### Administración con una bomba de perfusión de jeringa

1. Después de reconstituir todos los viales necesarios, la solución reconstituida se extrae de cada vial con una jeringa para gran volumen (50 ml o más) con una aguja del calibre 20 (o superior).
2. El bolo y la perfusión se preparan en dos jeringas para gran volumen distintas.
3. Debido al volumen adicional, tanto el bolo de dosis alta como la perfusión se deben separar en jeringas adicionales (dos jeringas para cada uno).
4. Para evitar la transferencia inadvertida de aire sujete la aguja con la jeringa hacia arriba y no baje la jeringa entre las extracciones de los viales.
5. Monte el equipo complementario (es decir, tubos de extensión, filtro en línea con baja afinidad por las proteínas de polietersulfona (PES) o equivalente de 0,2 o 0,22 micras, bomba de perfusión de jeringa) necesario para la administración.
6. Administre la solución reconstituida a la velocidad adecuada.
7. Deseche las jeringas usadas, las agujas y los viales, además de la solución reconstituida que no haya utilizado.

#### Administración usando bolsas para perfusión intravenosa

1. Después de reconstituir todos los viales necesarios, extraiga la solución reconstituida de cada vial con una jeringa para gran volumen (50 ml o más) con una aguja del calibre 20 (o superior).
2. Transfiera la solución reconstituida desde la jeringa hasta una bolsa para perfusión intravenosa adecuada.
3. Repita los pasos 1 y 2 las veces que sea necesario para pasar todo el volumen del bolo y la perfusión a bolsas para perfusión intravenosa de PO o PVC.

4. Se recomienda dividir el bolo y la perfusión en dos bolsas por separado para asegurar la velocidad de administración correcta. Aunque también está permitido usar una bolsa para perfusión intravenosa de PO o PVC para el bolo y la perfusión, se debe asegurar la velocidad de perfusión correcta cuando se cambie del bolo a la perfusión.
5. Monte el equipo complementario (es decir, tubos de extensión, filtro en línea con baja afinidad por las proteínas de polietersulfona (PES) o equivalente de 0,2 o 0,22 micras, bomba IV) necesario para la administración.
6. Administre la solución reconstituida a la velocidad adecuada.

#### Eliminación

Todas las jeringas, las agujas y los viales usados, además de la solución reconstituida no utilizada, se deben eliminar de acuerdo con la normativa local.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/18/1345/001 4 viales

EU/1/18/1345/002 5 viales

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 26/abril/2019

Fecha de la última renovación: 24/abril/2023

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

**A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico.

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

• **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en el artículo 9 del Reglamento (CE) 507/2006 y, en consecuencia, el titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los IPSs cada 6 meses.

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de

la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14-a del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

<b>Descripción</b>	<b>Fecha límite</b>
<p>Para justificar la correlación del biomarcador (actividad del factor anti-Xa) con la eficacia hemostática y esclarecer el riesgo de trombosis y episodios tromboembólicos, el TAC debe presentar los resultados de un ensayo clínico global, aleatorizado y controlado para investigar el uso de andexanet frente al tratamiento habitual en pacientes con hemorragia intracerebral (HIC), que estén tomando apixabán, rivaroxabán o edoxabán (estudio 18-513).</p> <p>Pendiente de la obligación específica anterior (SOB 001): Los resultados del estudio 14-505 (ANNEXA-4) no corroboran la correlación entre el biomarcador (cambio de porcentaje del factor anti-Xa con respecto al valor inicial) y la eficacia hemostática y el riesgo de trombosis y episodios tromboembólicos.</p> <p>Esta cuestión está directamente relacionada con la posología, ya que esta se basa únicamente en el biomarcador. Es necesario validar el régimen de dosis altas frente al de dosis bajas, así como la recomendación de reintroducir la anticoagulación después de la reversión.</p> <p>Los resultados del estudio 18-513 (ANNEXA-I) deben aclarar finalmente las cuestiones pendientes y justificar la posología junto con los resultados de los enfoques de modelización y simulación completos.</p>	<p>Presentación del CSR final antes del 31 de julio de 2024</p>

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA DE CARTÓN EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Ondexxya 200 mg polvo para solución para perfusión  
andexanet alfa

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial contiene 200 mg de andexanet alfa.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: tris base, hidrocloreuro de tris, hidrocloreuro de L-arginina, sacarosa, manitol, polisorbato 80

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo para solución para perfusión  
4 viales de 200 mg cada uno  
5 viales de 200 mg cada uno

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Para un solo uso.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía intravenosa.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera. No congelar.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/18/1345/001 4 viales

EU/1/18/1345/002 5 viales

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Ondexxya 200 mg polvo para solución para perfusión  
andexanet alfa  
Vía intravenosa

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

200 mg

**6. OTROS**

Conservar en nevera.  
No congelar.  
Para un solo uso.  
AstraZeneca AB

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el paciente y el usuario**

### **Ondexxya 200 mg polvo para solución para perfusión andexanet alfa**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente, porque contiene información importante para usted. Tenga en cuenta que este medicamento se utiliza principalmente en situaciones de urgencia en las que su médico ha decidido que lo necesita.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Ondexxya y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Ondexxya
3. Cómo usar Ondexxya
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ondexxya
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Ondexxya y para qué se utiliza**

Ondexxya contiene el principio activoandexanet alfa. Revierte los efectos de ciertos anticoagulantes llamados inhibidores del factor Xa (apixabán o rivaroxabán). Los inhibidores del factor Xa se administran para evitar coágulos en los vasos sanguíneos. Su médico puede decidir administrarle Ondexxya para revertir rápidamente los efectos del anticoagulante en caso de una hemorragia potencialmente mortal o descontrolada.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Ondexxya**

##### **No use Ondexxya:**

- si es alérgico aandexanet alfa o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si es alérgico a las proteínas de hámster
- si está recibiendo heparina

##### **Advertencias y precauciones**

La reversión del efecto del inhibidor del factor Xa con Ondexxya puede incrementar el riesgo de coágulos sanguíneos. Después del tratamiento con Ondexxya su médico decidirá cuándo reiniciar el tratamiento anticoagulante.

El posible efecto procoagulante independiente deandexanet alfa podría conllevar un riesgo adicional de desarrollar trombosis.

Si experimenta un efecto adverso durante la administración de Ondexxya mediante perfusión intravenosa, su médico puede decidir reducir la velocidad de la perfusión o detener el tratamiento. Su médico le puede administrar un antihistamínico para aliviar los efectos adversos (ver sección 4).

Se debe evitar Ondexxya si tiene planificada una cirugía en la que se necesite anticoagulación con heparina.

### **Niños y adolescentes**

No se dispone de datos sobre el uso de Ondexxya en niños y adolescentes.

### **Otros medicamentos y Ondexxya**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Este medicamento solo se ha desarrollado para revertir los efectos de los medicamentos inhibidores del factor Xa. Es poco probable que Ondexxya interfiera con el efecto de otros medicamentos, o que otros medicamentos interfieran con Ondexxya.

El tratamiento con Ondexxya se debe evitar si se necesita anticoagulación con heparina. Ondexxya causa falta de respuesta a la heparina.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico.

Ondexxya no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen anticonceptivo.

No dé el pecho a su hijo cuando esté tomando este medicamento. Se desconoce si andexanet alfa pasa a la leche materna.

### **Conducción y uso de máquinas**

Es improbable que este medicamento influya sobre su capacidad de conducir y usar máquinas.

## **3. Cómo usar Ondexxya**

Este medicamento es únicamente para uso hospitalario.

Su médico o enfermero le administrarán este medicamento mediante inyección o perfusión en una vena.

Su médico o enfermero decidirán la dosis de medicamento que usted necesita. Dicha dosis se basa en el medicamento anticoagulante que esté tomando, así como en la dosis y el tiempo transcurrido desde la última vez que tomó el anticoagulante.

Después de la administración de Ondexxya, su médico decidirá cuándo reiniciar el tratamiento anticoagulante.

Al final de este prospecto se incluyen instrucciones detalladas para el médico o el enfermero sobre cómo administrar Ondexxya (ver «Instrucciones de uso»).

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

##### **Lista de efectos adversos observados en personas con hemorragia**

**Frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- Accidente cerebrovascular
- Infarto
- Coágulos sanguíneos en piernas, brazos, pulmones o cerebro
- Fiebre

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- Mini-ictus
- Paro cardíaco
- Signos/síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión, como escalofríos, presión arterial alta, dificultad para respirar, confusión o agitación.

##### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### 5. Conservación de Ondexxya

Este medicamento se almacena en el hospital, y estas instrucciones están destinadas solo para el personal hospitalario.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el vial y en la caja después de CAD/EXP.

La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Una vez reconstituido, Ondexxya es para uso inmediato.

#### 6. Contenido del envase e información adicional

##### **Composición de Ondexxya**

- El principio activo es andexanet alfa.
- Los demás componentes son tris base, hidrocloreuro de tris, hidrocloreuro de L-arginina, sacarosa, manitol y polisorbato 80.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Ondexxya se suministra en viales de vidrio como polvo para solución para perfusión de color blanco a blancuzco, que se reconstituye (disuelve) antes del uso. La solución reconstituida es transparente, incolora o ligeramente amarilla.

Cada envase contiene cuatro o cinco viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

### **Responsable de la fabricación**

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### **България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

#### **Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

#### **Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 85 808 9900

#### **Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

#### **Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

#### **Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

#### **Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

#### **España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

#### **Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

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

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
**Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:**

Andexanet no ha demostrado ser eficaz para, y no está indicado para, el tratamiento de hemorragias asociadas a cualquier inhibidor del factor Xa distintos al rivaroxabán o apixabán. Asimismo, tampoco revierte los efectos de los no inhibidores del factor Xa.

**Posología y forma de administración:**

Andexanet alfa se administra como bolo intravenoso (IV) a un ritmo objetivo de aproximadamente 30 mg/min durante 15 (dosis baja) o 30 minutos (dosis alta), seguido inmediatamente de la administración de una perfusión continua de 4 mg (dosis baja) o 8 mg (dosis alta) por minuto durante 120 minutos (ver tabla 1).

**Tabla 1: Esquema de administración**

	<b>Bolo inicial intravenoso</b>	<b>Perfusión intravenosa continua</b>	<b>Número total de viales de 200 mg necesarios</b>
Dosis baja	400 mg a un ritmo objetivo de 30 mg/min	4 mg/min durante 120 minutos (480 mg)	5
Dosis alta	800 mg a un ritmo objetivo de 30 mg/min	8 mg/min durante 120 minutos (960 mg)	9

Las recomendaciones para la dosis se han definido a partir de los efectos de andexanet alfa en voluntarios sanos, a quienes se les administró un inhibidor directo del factor Xa, y a partir de la capacidad de revertir los niveles de la actividad del factor anti-Xa. La dosis se utilizó en un estudio con pacientes con hemorragia grave aguda.

#### Reversión de apixabán

El esquema de administración recomendado de andexanet alfa depende de la dosis de apixabán que el paciente esté tomando en el momento de la reversión de la anticoagulación, así como del tiempo transcurrido desde su última dosis de apixabán (ver tabla 2). Si se desconoce la concentración de la última dosis de anticoagulante o el intervalo entre la última dosis y el episodio hemorrágico, no se dispone de recomendación de dosis. La medición del nivel basal de anti-factor Xa debe respaldar la decisión clínica de iniciar el tratamiento (si se dispone de dicho nivel en un plazo de tiempo aceptable).

**Tabla 2: Resumen de la dosificación para la reversión de apixabán**

<b>Inhibidor del factor Xa</b>	<b>Última dosis del inhibidor del factor Xa</b>	<b>Tiempo desde la última dosis del inhibidor del factor Xa antes del inicio del tratamiento con andexanet alfa</b>	
		<b>&lt; 8 horas</b>	<b>≥ 8 horas</b>
Apixabán	≤ 5 mg	Dosis baja	Dosis baja
	> 5 mg	Dosis alta	

#### Reversión de rivaroxabán

El esquema de administración recomendado de andexanet alfa depende de la dosis de rivaroxabán que el paciente esté tomando en el momento de la reversión de la anticoagulación, así como del tiempo transcurrido desde su última dosis de rivaroxabán (ver tabla 3). Si se desconoce la concentración de la última dosis de anticoagulante o el intervalo entre la última dosis y el episodio hemorrágico, no se dispone de recomendación de dosis. La medición del nivel basal de anti-factor Xa debe respaldar la decisión clínica de iniciar el tratamiento (solo si se dispone de dicho nivel en un plazo de tiempo aceptable).

**Tabla 3: Resumen de la dosificación para la reversión de rivaroxabán**

Inhibidor del factor Xa	Última dosis del inhibidor del factor Xa	Tiempo desde la última dosis del inhibidor del factor Xa antes del inicio del tratamiento con andexanet alfa	
		< 8 horas	≥ 8 horas
Rivaroxabán	≤ 10 mg	Dosis baja	Dosis baja
	> 10 mg	Dosis alta	

Los pacientes en tratamiento con inhibidor del factor Xa tienen una enfermedad subyacente que les predispone a episodios tromboembólicos. El tratamiento para la reversión del inhibidor del factor Xa expone a los pacientes al riesgo trombótico de su enfermedad subyacente. Para reducir este riesgo se debe considerar reanudar el tratamiento anticoagulante tan pronto como sea médicamente adecuado.

**Instrucciones de uso:**

Después de reconstituir andexanet alfa, la solución de 10 mg/ml se transfiere sin diluirla más a jeringas estériles de gran volumen si para la administración se utiliza una bomba de perfusión de jeringa o a bolsas para perfusión intravenosa vacías adecuadas de poliolefina (PO) o de cloruro de polivinilo (PVC). Antes de su administración por perfusión IV se debe usar un filtro en línea con baja afinidad por las proteínas de polietersulfona (PES) o equivalente de 0,2 o 0,22 micras.

Se ha demostrado que la estabilidad química y física en uso de las soluciones reconstituidas es de al menos ocho horas a 25 °C. Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe usar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, es responsabilidad del usuario cumplir los tiempos y condiciones de conservación en uso antes de utilizarlo.

Reconstitución

Antes de comenzar con la reconstitución necesita tener:

- El número de viales calculado como se indica en la tabla 1.
- El mismo número de jeringas con disolvente de 20 ml (o más) con una aguja del calibre 20 (o superior).
- Toallitas con alcohol.
- Una jeringa estéril grande (50 ml o más). Si la administración se hace con una bomba de perfusión de jeringa se deben utilizar varias jeringas para contener el volumen final del producto reconstituido.
- Bolsas para perfusión intravenosa de poliolefina (PO) o de cloruro de polivinilo (PVC) (150 ml o más) para contener el volumen del medicamento reconstituido (si la administración se hace con bolsas para perfusión intravenosa).
- Agua para preparaciones inyectables
- Un filtro en línea con baja afinidad por las proteínas de polietersulfona (PES) o equivalente de 0,2 o 0,22 micras.

No es necesario que andexanet alfa alcance la temperatura ambiente antes de su reconstitución o administración al paciente. Use una técnica aséptica durante la reconstitución.

Reconstituya cada vial siguiendo las instrucciones a continuación:

1. Quite las tapas de cierre de todos los viales.
2. Frote los tapones de goma de los viales con una toallita con alcohol.
3. Extraiga 20 ml de agua para preparaciones inyectables con una jeringa de 20 ml (o superior) y una aguja de calibre 20 (o mayor).
4. Atraviese el centro del tapón de goma con la aguja de la jeringa.

5. Presione el émbolo hacia abajo para inyectar lentamente los 20 ml del agua para preparaciones inyectables en el vial. Dirija el chorro hacia la pared interior del vial para reducir al mínimo la generación de espuma.
6. Remueva suavemente cada vial con movimientos circulares hasta que se haya disuelto todo el polvo. NO AGITE los viales porque se podría generar espuma. El tiempo de disolución de cada vial es aproximadamente de tres a cinco minutos.
7. Antes de la administración se debe comprobar si la solución contiene partículas o ha cambiado de color. No la utilice si presenta partículas opacas o ha cambiado de color.
8. Para conseguir una reconstitución eficaz de la dosis necesaria y reducir al mínimo los errores, inyecte en cada vial que vaya a necesitar 20 ml de agua para preparaciones inyectables antes de pasar al siguiente paso.
9. Utilice andexanet alfa en las ocho horas posteriores a la reconstitución si la mantiene a temperatura ambiente.

#### Administración con una bomba de perfusión de jeringa

1. Después de reconstituir todos los viales necesarios, extraiga la solución reconstituida de cada vial con una jeringa para gran volumen (50 ml o más) con una aguja del calibre 20 (o superior).
2. Prepare el bolo y la perfusión en dos jeringas para gran volumen distintas.
3. Debido al volumen adicional, tanto el bolo de dosis alta como la perfusión se deben separar en jeringas adicionales (dos jeringas para cada uno).
4. Para evitar la transferencia inadvertida de aire sujete la aguja con la jeringa hacia arriba y no baje la jeringa entre las extracciones de los viales.
5. Monte el equipo complementario (es decir, tubos de extensión, filtro en línea con baja afinidad por las proteínas de polietersulfona (PES) o equivalente de 0,2 o 0,22 micras, bomba de perfusión continua) necesario para la administración.
6. Administre la solución reconstituida a la velocidad adecuada.
7. Deseche las jeringas usadas, las agujas y los viales, además de la solución reconstituida que no haya utilizado.

#### Administración usando bolsas para perfusión intravenosa

1. Después de reconstituir todos los viales necesarios, extraiga la solución reconstituida de cada vial con una jeringa para gran volumen (50 ml o más) con una aguja del calibre 20 (o superior).
2. Transfiera la solución reconstituida desde la jeringa hasta las bolsas para perfusión intravenosa adecuadas.
3. Repita los pasos 1 y 2 las veces que sea necesario para pasar todo el volumen del bolo y la perfusión a bolsas para perfusión intravenosa de PO o PVC.
4. Se recomienda dividir el bolo y la perfusión en dos bolsas por separado para asegurar la velocidad de administración correcta. Aunque también está permitido usar una bolsa para perfusión intravenosa de PO o PVC para el bolo y la perfusión.
5. Monte el equipo complementario (es decir, tubos de extensión, filtro en línea con baja afinidad por las proteínas de polietersulfona (PES) o equivalente de 0,2 o 0,22 micras, bomba IV) necesario para la administración.
6. Administre la solución reconstituida a la velocidad adecuada.

#### Eliminación

Todas las jeringas, las agujas y los viales usados, además de la solución reconstituida no utilizada, se deben eliminar de acuerdo con la normativa local.