

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Ondexxya 200 mg innrennslisstofn, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 200 mg af andexanet alfa\*.

Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 10 mg af andexanet alfa.

\* Andexanet alfa er framleitt með erfðatækni í frumum úr eggjastökkum kínerskra hamstra (CHO frumum).

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas með Odexxya inniheldur 2 mg af pólýsorbat 80.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslisstofn, lausn.

Hvít eða beinhvít frostþurrkað duft.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Fyrir fullorðna sjúklinga sem fá meðferð með hemli með beina verkun á storkubátt Xa (FXa-hemli) (apixaban eða rivaroxaban) þegar nauðsynlegt er að upphefja segavarnaráhrif vegna blæðingar sem er lífshættuleg eða ekki næst stjórn á.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Eingöngu til notkunar á sjúkrahúsum.

#### Skammtar

Andexanet alfa er gefið sem inndæling (bolus) í bláæð með hraða sem nemur u.þ.b. 30 mg/mín. á 15 mínútum (lítill skammtur) eða 30 mínútum (stór skammtur) og fylgt eftir með samfelldu innrennsli með hraða sem nemur 4 mg/mín. (lítill skammtur) eða 8 mg/mín. (stór skammtur) í 120 mínútur (sjá töflu 1). Skammtaráðleggingar fyrir andexanet alfa eru byggðar á lyfjahvarfa-/lyfhrifalíkani og hermiaðgerðum (simulation exercises) (sjá kafla 5.1 og 5.2).

**Tafla 1: Skömmtunaráætlanir**

|                 | Upphafsskammtur með inndælingu í bláæð | Samfellt innrennsli í bláæð      | Heildarfjöldi 200 mg hettuglasa sem þarf til |
|-----------------|----------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------|
| Lítill skammtur | 400 mg með hraða sem nemur 30 mg/mín.  | 4 mg/mín. í 120 mínútur (480 mg) | 5                                            |
| Stór skammtur   | 800 mg með hraða sem nemur 30 mg/mín.  | 8 mg/mín. í 120 mínútur (960 mg) | 9                                            |

**Viðsnúningur áhrifa apixaban**

Ráðlögð skömmtun Ondexxya fer eftir þeim skömmtum af apixaban sem sjúklingurinn er að taka þegar segavarnaráhrifum er snúið við og þeim tíma sem liðinn er frá síðasta skammti sjúklingsins af apixaban (sjá töflu 2). Engar skammtaráðleggingar liggja fyrir ef styrkleiki síðasta skammts af segavarnarlyfi eða tímalengd frá síðasta skammti og blæðingu er ekki þekkt. Mæling á and-FXa-gildi í upphafi meðferðar á að styðja klínísku ákvörðunina um að hefja meðferð (ef gildið er fyrirbyggjandi innan ásættanlegs tímaramma).

**Tafla 2: Samantekt skömmtunar til að snúa við áhrifum apixaban**

| FXa hemill | Síðasti skammtur | Tímasetning síðasta skammts áður en gjöf Ondexxya var hafin |                   |
|------------|------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------|
|            |                  | < 8 klukkustundir                                           | ≥ 8 klukkustundir |
| Apixaban   | ≤ 5 mg           | Lítill skammtur                                             | Lítill skammtur   |
|            | > 5 mg           | Stór skammtur                                               |                   |

**Viðsnúningur áhrifa rivaroxaban**

Ráðlögð skömmtun Ondexxya fer eftir þeim skömmtum af rivaroxaban sem sjúklingurinn er að taka þegar segavarnaráhrifum er snúið við og þeim tíma sem liðinn er frá síðasta skammti sjúklingsins af rivaroxaban (sjá töflu 3). Engar skammtaráðleggingar liggja fyrir ef styrkleiki síðasta skammts af segavarnarlyfi eða tímalengd frá síðasta skammti og blæðingu er ekki þekkt. Mæling á and-FXa-gildi í upphafi meðferðar á að styðja klínísku ákvörðunina um að hefja meðferð (ef gildið er fyrirbyggjandi innan ásættanlegs tímaramma).

**Tafla 3: Samantekt skömmtunar til að snúa við áhrifum rivaroxaban**

| FXa hemill  | Síðasti skammtur | Tímasetning síðasta skammts áður en gjöf Ondexxya var hafin |                   |
|-------------|------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------|
|             |                  | < 8 klukkustundir                                           | ≥ 8 klukkustundir |
| Rivaroxaban | ≤ 10 mg          | Lítill skammtur                                             | Lítill skammtur   |
|             | > 10 mg          | Stór skammtur                                               |                   |

**Segavarnarmeðferð hafin á ný**

Eftir gjöf Ondexxya og þegar meiriháttar blæðing hefur verið stöðvuð á að íhuga að hefja segavarnarmeðferð á ný til að koma í veg fyrir segamyndun vegna undirliggjandi sjúkdóms sjúklingsins. Hefja má segavarnarmeðferð á ný að lokinni meðferð um leið og læknisfræðilegt tilefni er til, ef sjúklingurinn er klínískt stöðugur og fullnægjandi blæðingastöðvun hefur verið náð. Tími þar til vænta má að stig segavarnar af völdum segavarnarmeðferðar verði eðlilegt á ný hefur ekki enn verið staðfestur. Við læknisfræðilegt mat á að vega ávinning af segavörn á móti hættu á endurtekinni blæðingu (sjá kafla 4.4).

**Sérstakir sjúklingahópar**

**Aldraðir sjúklingar (65 ára og eldri):** Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum fyrir aldraða sjúklinga (sjá kafla 5.2).

*Skert nýrnastarfsemi:* Áhrif skerðingar á nýrnastarfsemi á útsetningu fyrir andexanet alfa hafa ekki verið metin. Samkvæmt fyrirbyggjandi gögnum um úthreinsun er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum.

*Skert lifrarstarfsemi:* Samkvæmt fyrirbyggjandi gögnum um úthreinsun andexanet alfa er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum. Öryggi og verkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið rannsökuð (sjá kafla 5.2).

*Börn:* Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun andexanet alfa hjá börnum eða unglingum. Engar upplýsingar liggja fyrir.

## Lyfjagjöf

### Gjöf í bláæð

Þegar innihald þess fjölda hettuglasa af Ondexxya sem til þarf hefur verið leyst upp er blönduð lausnin (10 mg/ml), án frekari þynningar, flutt í stórar, sæðar sprautur, ef sprautudæla er notuð við lyfjagjöfina, eða í hentuga tóma innrennslispoka úr pólýólefíni (PO) eða pólývinýlklóríði (PVC) (sjá kafla 6.6). Áður en lausnin er gefin með innrennsli í bláæð á að síða hana gegnum 0,2 eða 0,22 míkrona slöngusúu úr pólýetersúlfóni (PES) eða jafngildu efni, sem bindur lítið prótein.

Ondexxya er gefið sem inndæling (bolus) í bláæð með hraða sem nemur u.þ.b. 30 mg/mín. á 15 mínútum (lítill skammtur) eða 30 mínútum (stór skammtur) og fylgt eftir með samfelldu innrennsli með hraða sem nemur 4 mg (lítill skammtur) eða 8 mg (stór skammtur) á mínútu í 120 mínútur (sjá töflu 1).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Þekkt ofnæmisviðbrögð við próteinum úr hömstrum.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Takmarkanir á notkun

Klínísk verkun lyfsins byggist á því að það snýr við áhrifum FXa-hemla hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og nær fram blæðingarstöðvun hjá blæðandi sjúklingum sem hafa fengið apixaban eða rivaroxaban. Ekki hefur verið sýnt fram á klínískan ávinning hvað varðar lækun sjúkdóms- eða dánartíðni (sjá kafla 5.1). Andexanet alfa hentar ekki til formeðferðar við bráðaskurðaðgerðir. Ekki er ráðlagt að nota lyfið til að snúa við áhrifum edoxabans eða enoxaparins, þar sem gögn um slíkt liggja ekki fyrir. Andexanet alfa snýr ekki við áhrifum annarra lyfja en FXa-hemla (sjá kafla 5.1).

Eftirlit með meðferð skal aðallega byggt á klínískum breytum sem gefa til kynna viðeigandi svörun (þ.e. stöðvun blæðingar), skort á verkun (þ.e. endurteknar blæðingar) og aukaverkanir (þ.e. segarek). Eftirlit með andexanet alfa meðferð á ekki að byggja á and-FXa virkni. Fáanleg greiningarpróf á and-FXa virkni henta ekki til að mæla and-FXa virkni eftir gjöf andexanet alfa þar sem niðurstöður prófanna gefa ranglega til kynna of há gildi á and-FXa virkni og geta þannig valdið verulegu vanmati á viðsnúningsáhrifum andexanet alfa.

Skammtaráðleggingar byggjast á líkönum af notkun lyfsins hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Gögn frá sjúklingum með blæðingar eru takmörkuð og enn hefur ekki tekist að staðfesta ráðleggingarnar. Gögn benda til meiri hættu á segamyndun hjá sjúklingum sem fá stærri skammt andexanets alfa og sjúklingum sem fá rivaroxaban.

Sjúklingar með innankúpublæðingar (með GCS-stig (Glasgow Coma Score) >7 og rúmmál margúls <60 ml) voru teknir inn í klínísku rannsóknirnar. Meðferð sjúklinga með alvarlegri heilablæðingar með andexanet alfa hefur ekki verið rannsökuð.

### Segamyndun

Tilkynnt hefur verið um alvarleg tilvik segamyndunar í slag- og bláæðum eftir meðferð með andexaneti alfa, þar sem algengt er að greint sé frá snemmbúinni birtingarmynd (innan 72 klukkustunda) eftir viðsnúning. Sjúklingar með sögu um heilaslag, hjartadrep eða hjartabilun geta verið í aukinni áhættu á segamyndun (sjá kafla 4.8 og 5.1). Sjúklingar sem fá meðferð með FXa-hemlum eru með undirliggjandi sjúkdóm sem eykur líkur á segamyndun. Viðsnúningur meðferðar með FXa-hemli útsetur sjúklinga fyrir segamyndunarhættu af völdum undirliggjandi sjúkdóms. Auk þess hefur verið sýnt fram á óháð storkuáhrif (pro-coagulant effect) andexanet alfa, miðluðum af hemli á vefjapáttarferli (tissue factor pathway inhibitor, TFPI), sem getur valdið viðbótaráhættu á segamyndun. Lengd slíkra áhrifa hjá sjúklingum með blæðingar er ekki þekkt. Ekki er víst að áreiðanlegt sé að byggja á mæligildum svo sem and-FXa virkni, innrænni segamyndunargetu (endogenous thrombotic potential, ETP) eða segamyndunarvísunum til leiðbeiningar. Til að draga úr þessari hættu á að íhuga að hefja segavarnarmeðferð á ný að lokinni meðferð um leið og það er lækisfræðilega viðeigandi (sjá kafla 4.2).

Þó ekki væri tilkynnt um nein tilvik segamyndunar hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, sást skammtaháð aukning segamyndunarvísanna F1+2, TAT og D-dímera og skammtaháð minnkun á TFPI eftir gjöf andexanet alfa. Þessir vísar voru ekki mældir hjá sjúklingum sem teknir voru inn í rannsóknir 14-505 og 18-513, en þar varð vart við segarek (sjá kafla 4.8 og 5.1). Því er eindregið ráðlagt að fylgjast með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna segamyndunar og skal hefja það eftirlit fljótt eftir meðferð.

### Notkun andexanet alfa samhliða annarri stuðningsmeðferð

Nota má andexanet alfa samhliða hefðbundinni blæðingastöðvandi stuðningsmeðferð, sé hún talin viðeigandi.

Ekki hefur verið lagt mat á öryggi við notkun andexanet alfa handa sjúklingum sem höfðu fengið prótrombínfléttuþykki (prothrombin complex concentrates, PCC) storkuþátt VIIa sem framleiddur var með erfðataekni eða heilblóð minna en sjö dögum fyrir blæðinguna, þar sem þeir voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum. Forðast á meðferð með for-storkuþáttum (pro-coagulant factor) (t.d. 3- eða 4-þátta prótrombínfléttuþykki (prothrombin complex concentrate, PCC)/virkjuðu PCC, storkuþætti VIIa sem framleiddur var með erfðataekni, fersku frosnu plasma) og heilblóði nema brýna nauðsyn beri til að beita slíkri meðferð, þar sem gögn skortir um samhliða notkun þessara meðferða.

### Milliverkun við heparín

Forðast á notkun andexanets alfa fyrir notkun heparíns, t.d. við skurðaðgerðir eða aðgerðir, þar sem andexanet alfa hindrar svörun við heparíni. Ekki hefur verið lagt mat á notkun andexanets alfa sem móteiturs gegn heparíni eða heparíni með lágan mólþunga og er slík notkun ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

### Innrennslistengd viðbrögð

Ef væg eða miðlungi alvarleg innrennslistengd viðbrögð koma fram getur verið nóg að fylgjast vandlega með sjúklingnum. Ef einkenni eru miðlungi alvarleg má íhuga að gera stutt hlé á innrennslinu eða hægja á því og hefja það síðan á ný þegar dregur úr einkennum. Gefa má dífenhýdramín.

### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

#### Hjálparefni með þekkt áhrif

Lyfið inniheldur 2 mg af pólýsorbati 80 í hverju hettuglasi. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum andexanet alfa.

*In vitro* gögn benda til milliverkunar andexanet alfa við heparín-antitrombín III (ATIII) samsetningarinnar og hömlunar á segavarnarverkun heparíns. Greint hefur verið frá því að notkun andexanet alfa utan ábendingar, fyrir skurðaðgerð, meðan á skurðaðgerð stendur eða við aðrar aðgerðir þar sem þörf er á notkun heparíns, hafi hindrað svörun við heparíni (sjá kafla 4.4). Ekki hefur verið lagt mat á notkun andexanets alfa sem móteiturs gegn heparíni eða heparíni með lágan mólþunga og er slík notkun ekki ráðlögð.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

#### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun andexanet alfa á meðgöngu. Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarannsóknum nægja ekki til að segja fyrir um eiturvefkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Andexanet alfa er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

#### Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort andexanet alfa skiljist út í brjóstamjólki. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Hætta á brjóstagjöf meðan á meðferð með andexanet alfa stendur.

#### Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif andexanet alfa á frjósemi hjá mönnum.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Andexanet alfa hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á öryggi við notkun lyfsins

Þær aukaverkanir sem sáust oftast hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum voru væg eða miðlungi alvarleg innrennslistengd viðbrögð, með einkennum svo sem hitapotum, hitatilfinningu, hósta, bragðtruflunum og mæði, sem komu fram á bilinu frá nokkrum mínútum til nokkurra klukkustunda eftir innrennslið. Meðal heilbrigðra einstaklinga í rannsóknunum fundu konur fyrir fleiri aukaverkunum (einkum innrennslistengdum viðbrögðum) en karlar.

Þær aukaverkanir sem sáust oftast í klínískum rannsóknum sem náðu einnig til sjúklinga með bráða meiriháttar blæðingu og fengu meðferð með FXa-hemli (apixabani eða rivoroxabani) voru hiti (8,8%), blóðþurrðarslag (6,7%) og hjartadrep (4,6%).

#### Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 4 eru taldar upp aukaverkanir úr klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með blæðingu sem fengu meðferð með andexaneti alfa. Aukaverkanir eru taldar upp eftir líffæraflokkum og tíðni, samkvæmt eftirfarandi tíðniflokkun: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

### **Tafla 4: Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum sem komu fram hjá sjúklingum með blæðingu**

| MedDRA flokkun eftir líffærum                     | Algengar<br>≥ 1/100 til < 1/10 | Sjaldgæfar<br>≥ 1/1.000 til < 1/100    |
|---------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------|
| Taugakerfi                                        | Blóðþurrðarslag <sup>b</sup>   | Skammvinnt blóðþurrðarkast             |
| Hjarta                                            | Hjartadrep <sup>c</sup>        | Hjartastopp                            |
| Æðar                                              | Segamyndun í djúpum bláæðum    | Slagæðasegarek <sup>d</sup>            |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti                 | Lungnasegarek                  |                                        |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Hiti                           |                                        |
| Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar        |                                | Innrennslistengd viðbrögð <sup>a</sup> |

<sup>a</sup> Teikn/einkenni sem greint var frá (skjálfti, kuldahrollur, háþrýstingur, súrefnisafmettun, æsingur og ringlun) voru skammvinn og væg til í meðallagi mikil.

<sup>b</sup> Blóðþurrðarslag felur í sér, þ.e. kjörheitin: heilablóðfall, hnykilsslag og heiladrep.

<sup>c</sup> Hjartadrep felur í sér, þ.e. kjörheitin: brátt hjartadrep.

<sup>d</sup> Slagæðasegarek felur í sér, þ.e. kjörheitin: stífla í mjaðmarslagæð, nýradrep og blóðrek í lærisslagæð.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### Segamyndun

Tilvik segamyndunar í slagæðum og bláæðum, þar með talin blóðþurrðarslag, hjartadrep, lungnasegarek, segamyndun í djúpum bláæðum, slagæðasegarek og skammvinnt blóðþurrðarkast, hafa sést í klínískum rannsóknum þar sem algengt er að greint sé frá snemmbúinni birtingarmynd (innan 72 klukkustunda) eftir meðferð með andexaneti alfa (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Viðsnúningar meðferðar með FXa-hemlum útsetur sjúklinga fyrir segamyndunarhættu af völdum undirliggjandi sjúkdóms. Að auki geta and-FXa-óháð, storkuhvetjandi áhrif andexanets alfa valdið viðbótarhættu á segamyndun eftir meðferð.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Engin klínísk reynsla er af ofskömmun andexanet alfa. Engin eitúráhrif sem takmarka skammtastærð hafa sést í klínískum rannsóknum.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Öll önnur lyf til lækninga, lyf gegn eitrunum. ATC-flokkur: V03AB38.

#### Verkunarháttur

Andexanet alfa er próteinið storkuþáttur Xa úr mönnum, framleitt með erfðatækni, sem hefur verið breytt þannig að það hafi ekki ensímvirkni storkuþáttar Xa. Í virknisetinu hefur amínósýrunni sérin verið skipt út fyrir alanín, þannig að sameindin getur ekki klofið og virkjað prótrombín, auk þess sem gamma-karboxýglútamínsýru (Gla) hneppið hefur verið fjarlægt til að próteinið geti ekki bundist í prótrombínasa-samband og hafi því engin segavarnaráhrif.

Andexanet alfa er sértækt efni til að snúa við virkni FXa-hemla. Verkunarhátturinn felur m.a. í sér bindingu og hlutleysingu FXa-hemilsins. Að auki hefur komið fram að andexanet alfa binst og hamlar TFPI. Hömlun á virkni TFPI getur aukið trombínmyndun sem vefjapáttur kemur af stað, sem virkjar storkuáhrif.

#### Lyfhrif

Áhrif andexanet alfa eru mælanleg með lyfjahvarfavisum, þ.m.t. fríu hlutfalli tiltækra FXa-hemla, auk endurheimtar trombínmyndunar. Að auki hefur verið sýnt fram á að andexanet alfa hamlar TFPI-virkni.

Fáanleg greiningarpróf á and-FXa-virkni henta ekki til að mæla and-FXa-virkni eftir gjöf andexanet alfa. Vegna afturkvæmrar bindingar andexanet alfa við FXa hemilinn, veldur mikil þynning á sýnum til greiningar í þessum prófum klofnun hemilsins frá andexanet alfa, sem gefa ranglega til kynna of há gildi á and-FXa virkni og geta þannig valdið verulegu vanmati á viðsnúningsáhrifum andexanet alfa.

Skammtastærð og skömmtnaráætlun andexanet alfa sem þarf til að snúa við and-FXa virkni og endurheimta trombínmyndun fyrir FXa-hemla (apixaban eða rivaroxaban) voru ákvörðuð með aðlöguðum greiningarprófum sem ekki er hægt að nálgast á almennum markaði, í framskyggnum, slembiröðuðum skammtaákvörðunarrannsóknum með samanburði við lyfleysu hjá heilbrigðum einstaklingum.

Hámarks viðsnúningur and-FXa virkni náðist innan tveggja mínútna eftir að gjöf skammts með inndælingu (bolus) var lokið. Gjöf andexanet alfa með inndælingu sem fylgt var eftir með samfelldu innrennsli leiddi til viðvarandi minnkunar á and-FXa virkni. And-FXa virkni náði aftur sömu gildum og fengust með lyfleysu eða hærri u.þ.b. tveimur klukkustundum eftir lok gjafar skammts með inndælingu eða innrennslis, eftir því hvaða skammtastærð var gefin.

Þegar andexanet alfa var gefið með inndælingu sem fylgt var eftir með samfelldu innrennsli var hámarksminnkun á þéttni óbundinna FXa-hemla hröð (innan tveggja mínútna eftir lok gjafar skammtsins með inndælingu) og hélst allan tímann meðan innrennslið var gefið og jókst síðan smám saman með tímanum og náði hámarki u.þ.b. tveimur klukkustundum eftir lok innrennslisins.

Endurheimt trombínmyndunar eftir lyfjagjöf var háð skammtastærð og skömmtnaráætlun og fylgdi ekki and-FXa virkni umfram u.þ.b. fjórar klukkustundir (sjá „Endurheimt trombínmyndunar“ hér fyrir neðan).

Sýnt hefur verið fram á að virkni TFPI í plasma er fullkomlega hindruð í 2 mínútur til 14,5 klukkustundir eftir gjöf staks skammtar (bolus) af andexanet alfa hjá heilbrigðum einstaklingum, og hefur náð upphaflegu gildi innan 3 sólarhringa. Trombínmyndun sem vefjapáttur (tissue-factor, TF) kemur af stað hækkaði samstundis frá upphaflegu gildi (fyrir segavarnarmeðfeð) og hélst gildið hækkað í > 20 klst. andstætt við lyfleysu. Líkur á storkuáhrifum TFPI-hömlunar eru studdar af samfelldum og viðvarandi halla D-dímera, TAT og F1+2.

#### Mótefnamyndun

Örsjaldan voru greind mótefni gegn lyfinu. Engin merki sáust um áhrif mótefna gegn lyfinu á lyfjahvörf, verkun eða öryggi. Þó eru upplýsingar enn takmarkaðar.

#### Lyfjahvarfa-/lyfhrifalíkan og hermun

Lyfjahvarfa-/lyfhrifalíkan og hermun eru háð samspili lyfjahvarfa andexanet alfa og FXa-hemla og tengslum milli lífvísa, hér and-FXa virkni, TFPI-virkni og ETP. Óvissa er um mismunandi áhrif segavarnarlyfjanna apixabans og rivaroxabans, hversu lengi viðsnúningsáhrif standa háð and-TFPI áhrifum og nauðsyn á samfelldu innrennsli. Nákvæmni hermunar hjá sjúklingum með blæðingu er minni en hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum vegna mikils breytileika milli einstaklinga.

#### Verkun og öryggi

Lagt hefur verið mat á verkun og öryggi andexanet alfa á eftirtalinn hátt: 1) í slembiröðuðum II. stigs skammtaákvörðunarrannsóknum með samanburði við lyfleysu, þar sem heilbrigðum sjálfbóðaliðum voru gefnir FXa-hemlar til að ákvarða hve stóra skammta þyrfti til að snúa áhrifum þeirra við; 2) í tveimur III.stigs rannsóknum, einni hjá sjúklingum sem fengu apixaban og annarri hjá sjúklingum sem fengu rivaroxaban, til að staðfesta verkun við notkun stórra og lítilla skammta; 3) í framskyggðri, fjölsetra, alþjóðlegri og opinni IIIb/IV. stigs rannsókn (ANNEXA-4) hjá sjúklingum með bráðar meiri háttar blæðingar sem kröfðust tafarlauss viðsnúnings segavarnar af völdum FXa-hemla; og 4) í opinni IV. stigs slembirannsókn (ANNEXA-I) hjá sjúklingum með bráða innankúpublæðingu.

#### Viðsnúningur segavarnar hjá heilbrigðum einstaklingum á aldrinum 50-75 ára (rannsóknir 14-503 og 14-504)

Í framskyggðri, slembiraðaðri rannsókn með samanburði við lyfleysu var heilbrigðum einstaklingum þar sem miðgildi aldurs var 56,5 ár, sem fengu apixaban 5 mg tvisvar á dag, gefið andexanet alfa (n=24) sem 400 mg með inndælingu í bláæð, sem fylgt var tafarlaust eftir með innrennsli 4 mg á mínútu í 120 mínútur (480 mg) eða lyfleysa (n=8).

Í svipaðri rannsókn var einstaklingum þar sem miðgildi aldurs var 57 ár, sem fengu rivaroxaban 20 mg á dag, gefið andexanet alfa (n=26) sem 800 mg með inndælingu í bláæð, sem fylgt var tafarlaust eftir með innrennsli 8 mg á mínútu í 120 mínútur (960 mg) eða lyfleysa (n=13).

#### *Minnkun á and-FXa virkni*

Aðalendapunktur í bæði 14-503 rannsókninni (apixaban) og 14-504 rannsókninni (rivaroxaban) var hlutfallsleg breyting á and-FXa virkni frá upphafsgildi að lággildi eftir innrennsli.

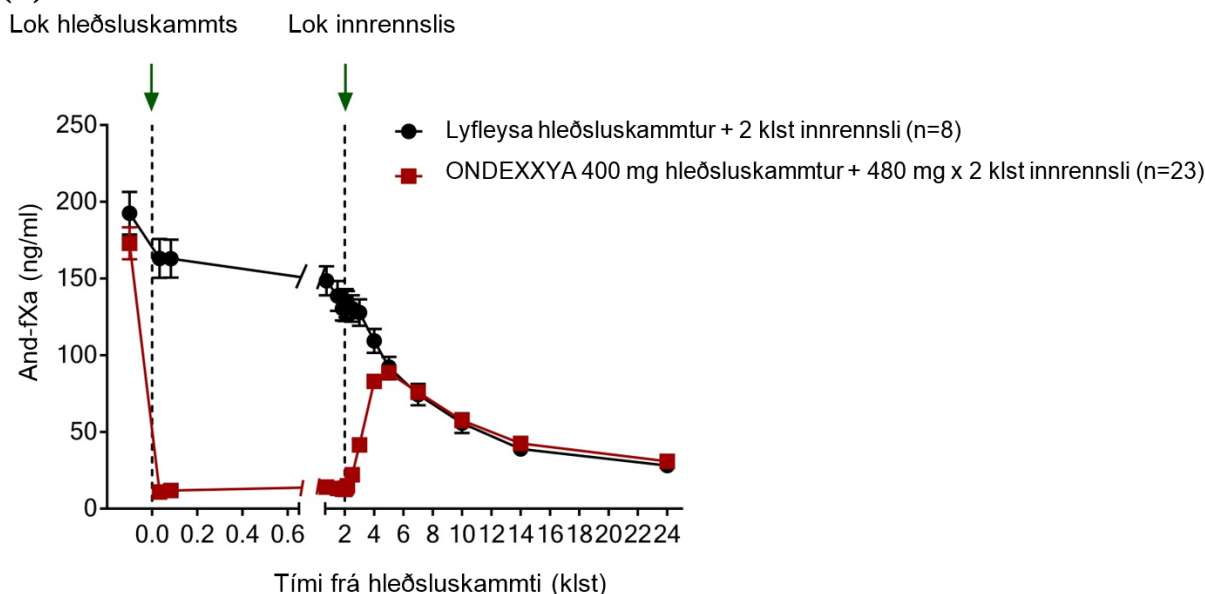
Meðal sjúklinga sem fengu apixaban í 14-503 rannsókninni var hlutfallsleg breyting [ $\pm$  staðalfrávik (SD)] á and-FXa virkni -92,34% ( $\pm 2,809\%$ ) í hópnum sem fékk andexanet alfa og -32,70% ( $\pm 5,578\%$ ) í hópnum sem fékk lyfleysu ( $p < 0,0001$ ) og endurspeglar síðara gildið eðlilega úthreinsun segavarnarlyfsins.

Meðal sjúklinga sem fengu rivaroxaban í 14-504 rannsókninni var hlutfallsleg breyting ( $\pm$  SD) á and-FXa virkni -96,72% ( $\pm 1,838\%$ ) í hópnum sem fékk andexanet alfa og -44,75% ( $\pm 11,749\%$ ) í hópnum sem fékk lyfleysu ( $p < 0,0001$ ) og endurspeglar síðara gildið eðlilega úthreinsun segavarnarlyfsins.

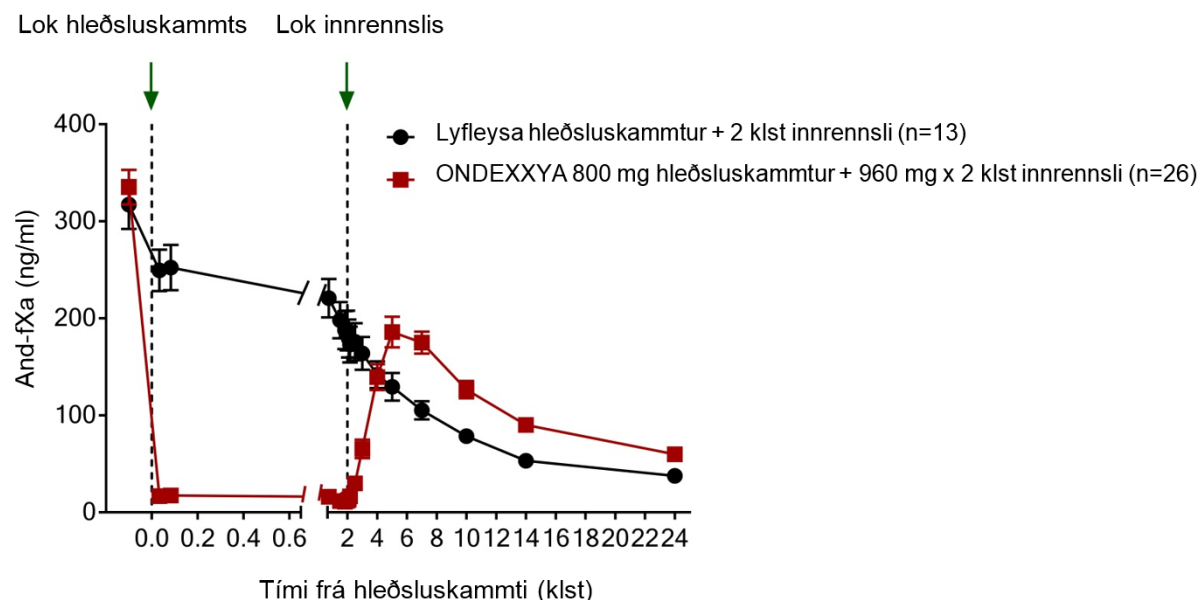
Tímaferlar and-FXa virkni fyrir og eftir gjöf andexanet alfa eru sýndir á mynd 1. Minnkun and-FXa virkni fylgir endurheimt trombínmyndunar. Gildi and-FXa virkni þar sem trombínmyndun var aftur orðin eðlileg (skilgreind út frá meðalgildi ETP (endogenous thrombin potential) og staðalfráviki) var áætlað 44,2 ng/ml (innan eins staðalfráviks frá eðlilegu ETP-gildi) samkvæmt sameinuðum gögnum úr 14-503 og 14-504 rannsóknunum.

**Mynd 1: Breyting á and-FXa virkni (ng/ml) hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu segavarnarmeðferð með apixaban (A) og rivaroxaban (B)**

(A)



(B)



#### Endurheimt trombínmyndunar

Í bæði 14-503 og 14-504 rannsóknunum leiddi meðferð með andexanet alfa einnig til tölfraðilega marktækrar aukningar á trombínmyndun hjá heilbrigðum einstaklingum sem höfðu fengið segavörn með apixaban eða rivaroxaban, borið saman við lyfleysu ( $p < 0,0001$ ). Hjá einstaklingum sem höfðu fengið apixaban náðist endurheimt trombínmyndunar á eðlilegu bili (skilgreint sem einu staðalfrávik frá upphafsgildi) innan tveggja mínútna frá inndælingu, eða inndælingu og innrennslis hjá einstaklingum sem fengu minni skammta af andexanet alfa, og hélst þannig í 20 klukkustundir. Hjá einstaklingum sem höfðu fengið rivaroxaban ollu stærri skammtar af andexanet alfa (inndæling og innrennslis) aukningu trombínmyndunar um meira en tvö staðalfrávik. Í þessum rannsóknum var ekki lagt klínískt mat á einstaklinga sem fengu apixaban og stærri skammta af andexanet alfa eða einstaklinga sem fengu rivaroxaban og minni skammta af andexanet alfa.

#### Breyting á þéttni óbundinna FXa-hemla frá upphafsgildi að lággildi

Meðalþéttni óbundins apixaban var  $< 3,5$  ng/ml og meðalþéttni óbundins rivaroxaban var 4 ng/ml eftir gjöf með inndælingu af andexanet alfa og hélst þannig meðan á samfellda innrennslinu stóð.

### Viðsnúningur segavarnar af völdum FXa-hemla hjá sjúklingum með bráðar meiri háttar blæðingar (rannsókn 14-505)

Í rannsókn 14-505 (ANNEXA-4), sem var fjölþjóðleg, framskyggn, opin IIIb/IV. stigs rannsókn þar sem allir fengu sömu meðferð var 477 sjúklingum sem fá FXa-hemla, 419 þeirra voru á apixabani og rivaroxabani, og fá bráðar meiriháttar blæðingar gefið andexanet alfa. Tveir sameiginlegir aðalendapunktur voru: a) hlutfallsleg breyting á and-FXa virkni frá upphafsgildi að lággildi, frá fimm mínútum eftir lok gjafar með inndælingu fram til loka innrennslisins og; b) tíðni góðrar eða mjög góðrar blæðingastöðvunar (borið saman við lélega eða enga blæðingastöðvun) innan 12 klukkustunda eftir innrennsli, að mati óháðrar matsnefndar.

U.þ.b. helmingur þeirra var karlkyns og var meðalaldur 77,9 ár. Flestir sjúklinganna höfðu áður fengið annaðhvort apixaban (245/477; 51,4%) eða rivaroxaban (174/477; 36,5%), eða edoxaban (36/477; 7,5%) eða enoxaparin (22/477; 4,6%) og fengið annaðhvort innankúpublæðingu (329/477; 69%) eða blæðingar frá meltingarvegi (109/477; 22,9%). 381/477 (79,9%) fengu minni skammtana af andexaneti alfa, en 96/477 sjúklingum (20,1%) fengu stærri skammtana, í samræmi við kafla 4.2.

#### *Breyting á and-FXa frá upphafsgildi til lággildis*

Af þeim 477 sjúklingum sem teknir voru inn í rannsóknina voru 347 (73%) hæfir til mats á verkun þar sem þeir fengu skammt af andexaneti alfa við staðfestri meiriháttar blæðingu og voru með and-FXa virkni yfir 75 ng/ml. Miðgildi and-FXa virkni hjá þessum sjúklingum við upphaf rannsóknarinnar var 147 ng/ml hjá sjúklingum sem fengu apixaban og 214 ng/ml hjá sjúklingum sem fengu rivaroxaban. Miðgildi (95% CI) minnkunar á and-FXa virkni frá upphafsgildi að lággildi var -93,3% (-94,2%; -92,5%) fyrir apixaban og -94,1% (-95,1%; -93,0%) fyrir rivaroxaban.

#### *Verkun við stöðvun blæðinga*

Verkun við stöðvun blæðinga var metin sem góð eða mjög góð hjá 79% af 169 sjúklingum sem fengu apixaban og hjá 80% af 127 sjúklingum sem fengu rivaroxaban.

Greining á rannsókn 14-505 sýndi að breytingin á and-FXa virkni (staðgengils mæling) spáði ekki fyrir um árangur í blæðingarstöðvun.

#### *And-TFPI-áhrif*

Tafarlaus og viðvarandi (í um það bil 3 daga eftir innrennslisgjöf) and-TFPI- storkuáhrif voru skráð hjá sjúklingum með meiriháttar blæðingar – sem samræmist niðurstöðum rannsókna á heilbrigðum sjálfboðaliðum (14-503, 14-504, 16-508, 19-514).

#### *Dauðsföll*

Af þeim sjúklingum sem lágu til grundvallar mati á öryggi (n=419) létust 75 sjúklingar (18%). Dánartíðni var 19,0% (55/289) meðal sjúklinga með innankúpublæðingar, 14,7% (14/95) meðal sjúklinga með blæðingar frá meltingarvegi og 17,1% (6/35) meðal sjúklinga með aðrar blæðingar. Meðal dánarorsaka sem tengdust hjarta eða æðum (n=36) voru: blæðingarheillaslag (n=6), blóðþurrðarheillaslag (n=10), skyndilegur hjartadauði (þ.m.t. án þess að vitni væru að) (n=6), bilun í hjartavöðva/dælingu (n=4), drep í hjartavöðva (n=2), blæðingar aðrar en blæðingarheillaslag (n=2) og aðrar orsakir sem tengdust hjarta eða æðum (n=6). Meðal dánarorsaka sem ekki tengdust hjarta eða æðum (n=39) voru: sýking/sýklasótt (n=11), öndunarbílun (n=6), slys/áverkar (n=2), krabbamein (n=2) og aðrar orsakir sem ekki tengdust hjarta eða æðum (n=18). Meðaltími fram að dauðsfalli var 15 dagar eftir meðferð. Öll dauðsföll áttu sér stað fyrir 44. dag.

#### *Segarek*

Í rannsókn 14-505 fengu 45/419 (11%) sjúklingum eitt eða fleiri eftirfarandi segarekstilvik: heillaslag (19/45; 42%), segamyndun í djúplægum bláæðum (11/45; 24%), hjartadrep, þ.m.t. brátt hjartadrep og blóðþurrð í hjartavöðva (9/45; 20%), lungnasegarek (5/45; 11%) og skammvinna blóðþurrð í heila (1/45; 2%). Miðgildi tíma fram að fyrsta segarekstilviki var 10 dagar. Hjá alls 38% þeirra sjúklinga sem fengu segarekstilvik (17/45) komu tilvikin fram á fyrstu þremur dögum eftir að meðferð hófst. Af þeim 419 einstaklingum sem höfðu fengið andexanet alfa fengu 266 að minnsta kosti einn segavarnandi skammt innan 30 daga eftir meðferð til forvarnar byggt á klínisku mati..

Verkun í að stöðva blæðingu og viðsnúningur FXa virkni hjá sjúklingum með innankúpublæðingu (rannsókn 18-513)

Rannsókn 18-513 (ANNEXA-I) var opin IV. stigs slembirannsókn með blinduðu mati (blinded adjudication) hvað varðar aðalverkunar- og öryggisendapunkta, til að ákvarða verkun og öryggi andexanets alfa samanborið við hefðbundna meðferð sjúklinga sem sýna merki um bráða heilablæðingu með margúl að rúmmáli  $\geq 0,5$  til  $\leq 60$  ml, innan 6 klukkustunda frá því einkenna verður vart og þar til upphafsskönnun fór fram, og innan við 15 klukkustundum frá inntöku FXa-hemils.

Aðalendapunkturinn var að meta áhrif andexanets alfa samanborið við hefðbundna meðferð á hversu fljótt árangursrík blæðingarstöðvun fékkst, sem var metin á 12. klukkustund eftir slembivalið og skilgreind sem samsetning þáttanna:  $\leq 35\%$  aukning á rúmmáli margúls samanborið við í upphafi OG innan við 7-punkta breyting á NIHSS upphafsskori OG fengu ekki lífsbjargandi meðferð innan 3 til 12 klukkustund frá slembivali. Aukaendapunkturinn var prósentubreyting á and-FXa virkni frá upphafsgildi til lággildis á fyrstu 2 klukkustundunum eftir slembival.

Í ANNEXA-I var sjúklingum sem uppfylltu skilyrði slembiraðað 1:1 til að fá andexanet alfa eða hefðbundna meðferð. Alls voru 530 sjúklingar skráðir í rannsóknina, þar af 320 (60,4%) sem höfðu fengið apixaban og 154 (29,1%) sem höfðu fengið rivaroxaban. Saman mynduðu þessir útvíkkaða þýðið sem notað var við öryggis- og næmnisgreiningarnar. Verkun var metin í bráðabirgðagreiningu sem tók til 452 sjúklinga (aðalverkunarþýðið), af þeim höfðu 275 (60,8%) fengið apixaban og 129 (28,5%) höfðu fengið rivaroxaban. Í útvíkkaða þýðinu, var miðgildi aldurs 80 ár, 52,3% voru karlar og 93,3% sjúklinganna voru hvítir. Algengasta ábendingin fyrir notkun FXa-hemlis var gáttatif (84,0%).

Alls fengu 76,8% sjúklinga í andexanet alfa hópnum lága skammta og 21,2% sjúklinganna háa skammta. Í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð fengu 87,6% sjúklinganna meðferð með prótrombínfléttuþykkn, 10,3% sjúklinganna fengu enga blóðstöðvandi lyfjameðferð (blóðflögur eða pakkaðar rauðar blóðfrumur voru heimilaðar) og 0,9% sjúklinganna fengu aðra meðferð.

Algengasta staðsetning blæðingar var innanheilablæðing (91,7%), flestar blæðingar voru sjálfspottnar (86,9%) og rúmmál margúls í upphafi var að miðgildi (IQR) 9,9 (3,6; 24,5) ml. Miðgildi tíma frá því að einkenni hófust og þar til meðferð var veitt var 4,1 klukkustund.

*Verkun í að stöðva blæðingu*

Í aðalverkunarþýðinu var andexanet alfa með tölfræðilega yfirburði miðað við hefðbundna meðferð í árangri að stöðva blæðingu við 12. klukkustund hjá sjúklingum með bráða innankúpublæðingu sem höfðu fengið FXa-hemil með beina verkun til inntöku (67,0% á móti 53,1%, mismunur 13,4% [95% CI 4,6%, 22,2%],  $p=0,0032$ ).

*And-FXa breyting frá upphafsgildi til lággildis*

Hjá aðalverkunarþýðinu var andexanet alfa með tölfræðilega yfirburði miðað við hefðbundna meðferð í að draga úr and-FXa virkni frá upphafsgildi til lággildis á fyrstu 2 klukkustundunum eftir slembival hjá sjúklingum með bráða innankúpublæðingu sem fengu FXa-hemil með beina verkun til inntöku ( $-94,4\%$  á móti  $-27,5\%$  lækkun að miðgildi,  $p < 0,0001$ ). Miðgildi fyrir meðferðarlággildi and-FXa virkni var 5,1 ng/ml hjá andexanet alfa hópnum og 80,9 ng/ml hjá hópnum sem fékk hefðbundna meðferð. Miðgildislækkun (95% CI) frá upphafsgildi til lággildis fyrir and-FXa virkni var  $-94,1\%$  ( $-95,1\%$ ,  $-93,3\%$ ) á móti  $-20,8\%$  ( $-28,4\%$ ,  $-13,9\%$ ) hjá sjúklingum sem áður höfðu tekið apixaban og  $-96,4\%$  ( $-97,3\%$ ,  $-94,9\%$ ) á móti  $-46,8\%$  ( $-60,6\%$ ,  $-35,5\%$ ) fyrir rivaroxaban, hjá andexanet alfa hópnum og hópnum sem fékk hefðbundna meðferð, talið upp í sömu röð.

*Segamyndun*

Í 30 daga eftir slembiröðun í ANNEXA-I rannsóknina var tilkynnt um greinda (adjudicated) segamyndun hjá 26 sjúklingum (10,9%) í andexanet alfa hópnum og 13 sjúklingum (5,6%) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð.

Með hliðsjón af sögu um undirliggjandi sjúkdóma, voru sjúklingar í andexanet alfa hópnum sem höfðu sögu um heilaslag eða hjartadrep, eða sögu um hjartabilum, með tölulega hærri tíðni segamyndunar samanborið við sjúklinga án sögu um þessa undirliggjandi sjúkdóma. Af þeim

73 sjúklingum sem höfðu sögu um heillaslag eða hjartadrep fengu 10 sjúklingar (13,7%) segamyndunartilvik samanbórið við 16 af 166 sjúklingum (9,6%) án sömu sjúkrasögu. Af þeim 40 sjúklingum sem voru með sögu um hjartabilun fengu 8 sjúklingar (20,0%) segamyndunartilvik, samanbórið við 18 af 199 sjúklingum (9,0%) án sömu sjúkrasögu (sjá kafla 4.4). Sömu tölulegu hækkarir sást ekki í samsvarandi undirhópum innan hópsins sem fékk hefðbundna meðferð.

Sjúklingar sem fengu eitt eða fleiri tilvik segamyndunar í andexanet alfa hópnum og hópnum sem fékk hefðbundna meðferð, talið upp í sömu röð: blóðþurrðarslag (6,7% á móti 1,3%), hjartadrep (4,6% á móti 1,3%), lungnasegarek (0,4% á móti 2,6%), slagæðasegarek (1,3% á móti 0,4%) og blóðsegi í djúpum bláðum (0,4% á móti 0,9%). Miðgildi tíma fram að segamyndun var 3 dagar í andexanet alfa hópnum og 14 dagar í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð. Í andexanet alfa hópnum fengu 14 sjúklingar segamyndun á fyrstu 3 dögum, samanbórið við 1 sjúkling í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð. Öll tilvik segamyndunar sem komu fram á fyrstu 5 dögum eftir meðferð voru slagæðatilvik. Enginn af þessum sjúklingum hafði fengið skammt af blóðþynnandi lyfi áður en segamyndun kom fram. Tilkynnt var um greinda segamyndun sem leiddi til dauða 6 sjúklinga (2,5%) í andexanet alfa hópnum og 2 sjúklinga (0,9%) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð.

Alls fengu 182 sjúklingar (76,2%) í andexanet alfa hópnum og 168 sjúklingar (72,4%) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð blóðþynnandi lyf að nýju innan 30 daga frá slembivali samkvæmt klínísku mati.

#### *Dánartíðni*

Alls dóu 67 sjúklingar (28,0%) í andexanet alfa hópnum og 61 sjúklingur (26,3%) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð áður en degi 30 var náð eftir slembivalið. Alls dóu 54 sjúklingar (22,6%) í andexanet alfa hópnum og 51 sjúklingur (22,0%) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð á sjúkrahúsi. Innan 72 klukkustunda eftir slembival var tilkynnt um blæðingartengd dauðsföll 12 sjúklinga (5,0%) í andexanet alfa hópnum og 16 sjúklinga (6,9%) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð.

#### *Niðurstöður fyrir athafnir daglegs lífs (functional outcomes)*

Breyting á NIHSS skori allt að 72 klukkustundum frá slembivali var tölulega betri fyrir andexanet alfa hópinn samanbórið við hópinn sem fékk hefðbundna meðferð með mismun -1,2, 95% CI (-2,3%, -0,2%) fyrir meðaltalið yfir 72 klukkustundir. Áhrif á taugafræðilega hnignun (hækkun NIHSS skors  $\geq 4$  eða lækkun GCS-stigs  $\geq 2$  24 klukkustundum eftir slembival), mRS (modified Rankin score) skor og GCS-stig voru svipuð milli beggja meðferðarhópa. Gagnlíkindahlutfallið fyrir sjálfstæði í daglegu lífi (functional independence) (mRS 0-3) á degi 30 þegar andexanet alfa var borið saman við hefðbundna meðferð var 1,23; 95% CI (0,78, 1,92), þar sem mismunur á GCS-stigum var 0,1; 95% CI (-0,4; 0,6) fyrir meðaltalið yfir 72 klukkustundir.

#### Storkuvisar

Skammtaháð aukning sást á segamyndunarvísunum F1+2, TAT og D-dímer eftir gjöf andexanet alfa hjá 223 heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu FXa hemla og fengu meðferð með andexanet alfa. Engin tilvik segareks komu fyrir hjá þessum heilbrigðu sjálfboðaliðum. F1+2, TAT og D-dímerar voru ekki mældir hjá sjúklingum sem teknir voru inn í rannsókn 14-505 og 18-513; mikilvægi þeirra hjá sjúklingum með blæðingar er ekki þekkt.

#### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknnum á andexanet alfa hjá einum eða fleiri undirhópum barna til meðferðar við og fyrirbyggjandi meðferðar gegn blæðingum sem tengjast FXa-hemlum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

#### Skilyrt samþykki

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

## 5.2 Lyfjahvörf

Rannsóknir á andexanet alfa í návist beinna FXa-hemla hjá heilbrigðum einstaklingum sýndu fram á skammtaháð lyfjahvörf við meðferðarskammta á því bili sem ætlunin var að nota, bæði varðandi  $C_{max}$  og svæði undir tíma-þéttiferli (AUC). Af hagkvæmnisástæðum hafa lyfjahvörf andexanet alfa hjá sjúklingum með blæðingu ekki verið rannsökuð.

**Tafla 5. Lyfjahvarfabreytur fyrir gjöf stakra 400 mg og 800 mg skammta af andexaneti alfa með inndælingu**

| Lyfjahvarfabreyta                     | 400 mg Bolus         | 800 mg Bolus         |
|---------------------------------------|----------------------|----------------------|
| $AUC_{0-\infty}$<br>(klst.*míkróg/ml) | 61,3<br>[43,8; 94,9] | 127<br>[57,5; 209]   |
| $C_{max}$ (míkróg/ml)                 | 61,0<br>[40,3; 98,5] | 118<br>[50,2; 191]   |
| Úthreinsun (l/klst.)                  | 6,52<br>[4,21; 9,13] | 6,29<br>[3,83; 13,9] |
| $t_{1/2}$ (klst.)                     | 3,78<br>[2,59; 6,39] | 4,24<br>[2,47; 6,52] |
| Vss (l)                               | 9,47<br>[6,08; 15,3] | 8,94<br>[5,36; 23,1] |

Heimild: Rannsókn 19-514

Niðurstöðurnar eru margfeldismeðaltal [lág, há].

### Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

#### Aldraðir

Í rannsókn þar sem borin voru saman lyfjahvörf andexanet alfa hjá öldruðum (65-69 ára) og yngri (26-42 ára) heilbrigðum einstaklingum sem höfðu fengið apixaban var ekki tölfræðilegur munur á lyfjahvörfum andexanet alfa hjá öldruðum og yngri einstaklingum.

#### Skert nýrnastarfsemi

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á lyfjahvörfum andexanet alfa hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Samkvæmt tiltækum gögnum um lyfjahvörf er úthreinsun andexanet alfa um nýru lítil sem engin og því ætti ekki að þurfa að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

#### Skert lifrastarfsemi

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á lyfjahvörfum andexanet alfa hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Ekki er vitað til að brotthvarf próteinlyfja verði í hæðum og/eða galli. Því er ekki talið nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

#### Kyn

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hefur kyn ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf andexanet alfa.

#### Börn

Lyfjahvörf andexanet alfa hjá börnum hafa ekki verið rannsökuð.

## 5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi og eiturverkunum eftir endurtekna skammta í allt að tvær vikur hjá rottum og öpum.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir til að meta hugsanleg stökkbreytandi eða krabbameinsvaldandi áhrif andexanet alfa. Með hliðsjón af verkunarhætti lyfsins og eiginleikum próteina er ekki búist við að lyfið hafi krabbameinsvaldandi áhrif eða eituráhrif á erfðaeftni.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á áhrifum andexanet alfa á æxlun og þroska hjá dýrum.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Tris basi  
Tris hýdróklóríð  
L-arginín hýdróklóríð  
Súkrósi  
Mannítól  
Polysorbate 80

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### **6.3 Geymsluþol**

#### Hettuglas (óopnað)

5 ár í geymslu við 2°C til 8°C.

#### Blandað lyf

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 16 klukkustundir við 2°C til 8°C í hettuglasinu. Ef þörf krefur má geyma blandaða lausn sem færð hefur verið í innrennslispoka við stofuhita í átta klukkustundir til viðbótar. Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið tafarlaust eftir blöndun. Ef það er ekki gert eru geymslutími við notkun og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notandans.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í kæli (2°C til 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Duft í 20 ml hettuglasi (úr gleri af tegund I) með tappa (úr bútylgúmmí).

Pakkning með fjórum eða fimm hettuglösum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

#### Blöndun

Eftirtalið er nauðsynlegt fyrir blöndun lyfsins:

- Útreiknaður fjöldi hettuglasa (sjá kafla 4.2).
- Sami fjöldi af sprautum fyrir leysi, 20 ml (eða stærri), með nál sem er 20 gauge (eða mjórri að þvermáli, t.d. 21 gauge).
- Sprittþurrkur.
- Stór, sæfð sprauta (50 ml eða stærri). Ef lyfið er gefið með sprautudælu á að nota eins margar sprautur og þarf undir allt rúmmál blandaðs lyfs.
- Innrennslispokar úr pólýólefíni (PO) eða pólývinýlklóríði (PVC) (150 ml eða stærri) undir lokarúmmál blandaðs lyfs (ef lyfið er gefið með innrennslispoka).

- Vatn fyrir stungulyf.
- 0,2 eða 0,22 míkrona slöngusía úr pólýetersúlfóni (PES) eða jafngildu efni, sem bindur lítið prótein.

Andexanet alfa þarf ekki að ná stofuhita fyrir blöndun eða gjöf. Viðhafa skal smitgát við blöndun lyfsins.

Innihald hvers hettuglass er blandað sem hér segir:

1. Fjarlægið flipann af hverju hettuglasi.
2. Strjúkið af gúmmítappa hvers hettuglass með sprittþurrku.
3. Dragið 20 ml af vatni fyrir stungulyf upp í sprautu sem er 20 ml (eða stærri) og er með nál sem er 20 gauge (eða mjórri að þvermáli, t.d. 21 gauge).
4. Stingið sprautunálinni gegnum gúmmítappann.
5. Þrýstið stimplinum niður til að dæla 20 ml af vatni fyrir stungulyf hægt í hettuglasið og beinið bununni að innanverðri hlið hettuglassins til að lágmarka froðumyndun.
6. Snúið hverju hettuglasi varlega þar til allt duftið er leyst upp til fulls. EKKI HRISTA hettuglösin, þar sem það getur valdið froðumyndun. Um það bil þrjár til fimm mínútur tekur að leysa upp innihald hvers hettuglass.
7. Skoða á blandaða lausn með tilliti til agna og/eða mislitunar áður en lyfið er gefið. Ekki má nota lyfið ef það inniheldur óeggsæjar agnir eða er mislitað.
8. Til að hámarka skilvirkni við blöndun skammtsins sem gefa á og lágmarka mistök er gott að dæla 20 ml af vatni fyrir stungulyf í hvert hettuglas sem nota þarf áður en lengra er haldið.
9. Ef lyfið er geymt við stofuhita á að nota það innan átta klukkustunda eftir blöndun.

#### Gjöf lyfsins með sprautudælu

1. Þegar búið er að blanda innihald allra hettuglása sem þarf að nota er blönduð lausnin dregin upp úr hverju hettuglasi með stóru sprautunni (50 ml eða stærri), með nál sem er 20 gauge (eða mjórri að þvermáli, t.d. 21 gauge).
2. Innþélinguna og innrennslið á að útbúa í aðskildum stórum sprautum.
3. Stærri skammti innþélingarinnar og innrennslisins þarf að skipta enn frekar niður í viðbótar sprautur, vegna aukins rúmmáls (tvær sprautur fyrir innþélinguna og tvær sprautur fyrir innrennslið).
4. Til að koma í veg fyrir að loft flytjist á milli fyrir slysi á að beina sprautunálinni upp og ekki leggja sprautuna frá sér milli þess sem lyf er dregið upp úr hettuglösunum.
5. Tengja á sprauturnar við viðbótarbúnað (þ.e. framlengingarslängur, 0,2 eða 0,22 míkrona slöngusía úr pólýetersúlfóni (PES) eða jafngildu efni, sem bindur lítið prótein, sprautudælu) svo allt sé til reiðu fyrir gjöf lyfsins.
6. Gefið blandaða lausnina á viðeigandi hraða.
7. Fargið öllum notuðum sprautum, nálum og hettuglösum, þ.m.t. öllum ónotuðum leifum blandaðrar lausnar.

#### Gjöf lyfsins með innrennslispokum

1. Þegar búið er að blanda innihald allra hettuglása sem þarf að nota er blönduð lausnin dregin upp úr hverju hettuglasi með stóru sprautunni (50 ml eða stærri), með nál sem er 20 gauge (eða mjórri að þvermáli, t.d. 21 gauge).
2. Flytjið blandaða lausnina úr sprautunni í viðeigandi innrennslispoka.
3. Endurtakið skref 1 og 2 eftir þörfum til að flytja allt rúmmál innþélingar og innrennslis skammtsins í innrennslispoka úr PO eða PVC.
4. Ráðlagt er að hafa skammtana hvorn í sínum poka, til að tryggja að lyfið sé gefið með réttum hraða. Þó leyfilegt sé að nota einn innrennslispoka úr PO eða PVC fyrir bæði innþélingar- og innrennslisskammtinn, verður að tryggja réttan innrennslishraða þegar skipt er úr innþélingu í innrennsli.
5. Tengja á pokann við viðbótarbúnað (þ.e. framlengingarslängur, 0,2 eða 0,22 míkrona slöngusía úr pólýetersúlfóni (PES) eða jafngildu efni, sem bindur lítið prótein, innrennslisdælu) svo allt sé til reiðu fyrir gjöf lyfsins.
6. Gefið blandaða lausnina á viðeigandi hraða.

### Förgun

Farga á öllum notuðum sprautum, nálum og hettuglögum, þ.m.t. öllum ónotuðum leifum blandaðrar lausnar, í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svíþjóð

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. apríl 2019  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 4. apríl 2025

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í grein 9 í reglugerð (EB) nr. 507/2006 og í samræmi við það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins á 6 mánaða fresti.

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

| <b>Lýsing</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Tímamörk</b>                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Sérstök kvöð 1:</i> Til að skýra nánar frá öryggi Ondexxya, hvort skömmun sé nægjanleg og lyfhrifamilliverkanir á milli Ondexxya og enoxaparíns í kjölfar innrennslis, skal markaðsleyfishafinn leggja fram niðurstöður einblindrar, 1. stigs slembirannsóknar með samanburði við lyfleysu á heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fá formeðferð með rivaroxabani eða apixabani.                                                                                                                               | Innsending lokaskýrslu úr klínísku rannsókninni fyrir desember 2026                                                                                  |
| <i>Sérstök kvöð 2:</i> Í ljósi niðurstaðna úr I. stigs einblindu, samanburðarrannsókninni með lyfleysu, til að meta blóðstöðvandi áhrif og hættu á segareki af völdum Ondexxya, á markaðsleyfishafinn að framkvæma slembiraðaða samanburðarrannsókn á sjúklingum sem fá meðferð með hemli með beina verkun á storkuþátt Xa (FXa-hemli) (apixaban eða rivaroxaban) þegar þörf er á að snúa við segavarnarmeðferð vegna lífshættulegrar eða stjórnlaustrar blæðingar, samkvæmt samþykkttri rannsóknaráætlun. | Innsending á rannsóknaráætlun innan 3 mánaða frá lokum á sérstakri kvöð 1<br><br>Innsending lokaskýrslu úr klínísku rannsókninni fyrir desember 2031 |

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****ASKJA****1. HEITI LYFS**

Ondexxya 200 mg innrennslisstofn, lausn  
andexanet alfa

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hettuglas inniheldur 200 mg af andexanet alfa.

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: Tris basi, Tris hýdróklóríð, L-arginín hýdróklóríð, súkrósi, mannítól, polysorbate 80

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Innrennslisstofn, lausn  
4 x 1 hettuglas með 200 mg  
5 x 1 hettuglas með 200 mg

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Eingöngu einnota.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svíþjóð

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMIÐI Á HETTUGLASI**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Ondexxya 200 mg innrennslisstofn, lausn  
andexanet alfa  
i.v.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

200 mg

**6. ANNÆÐ**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Eingöngu einnota.  
AstraZeneca AB

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling og notanda lyfsins

### Ondexxya 200 mg innrennslisstofn, lausn andexanet alfa

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar. Vinsamlegt athugið að þetta lyf er aðallega notað í bráðatilvikum og lækurinn hefur ákveðið að þörf sé á því.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Ondexxya og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ondexxya
3. Hvernig nota á Ondexxya
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ondexxya
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### 1. Upplýsingar um Ondexxya og við hverju það er notað

Ondexxya inniheldur virka efnið andexanet alfa. Það snýr við áhrifum tiltekinna segavarnarlyfja sem kallast hemlar með beina verkun á storkuþátt Xa (FXa-hemlar) (apixaban eða rivaroxaban). FXa-hemlar eru gefnir til að koma í veg fyrir blóðtappa. Læknir þinn gæti ákveðið að gefa þér Ondexxya til að snúa hratt við áhrifum slíkra segavarnarlyfja ef þú verður fyrir blæðingu sem er lífshættuleg eða ekki næst stjórn á.

### 2. Áður en byrjað er að nota Ondexxya

#### Ekki má nota Ondexxya

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir andexanet alfa eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef um er að ræða ofnæmi gegn próteinum úr hömstrum.
- ef þú færð meðferð með heparíni.

#### Varnaðarorð og varúðarreglur

Hætta á blóðtappa getur aukist ef áhrifum FXa-hemla er snúið við með Ondexxya. Eftir meðferð með Ondexxya mun læknir þinn ákveða hvenær á að hefja meðferð með segavarnarlyfi á nýjan leik.

Óháð storkuáhrif andexanet alfa geta valdið aukinni hættu á myndun blóðtappa.

Ef þú finnur fyrir aukaverkunum meðan þú færð Ondexxya með innrennsli gæti lækurinn ákveðið að hægja á meðferðinni eða gera hlé á henni. Læknirinn gæti gefið þér andhistamínlyf til að bregðast við aukaverkunum (sjá kafla 4).

Ef þú þarft að gangast undir skurðaðgerð þar sem nota þarf heparín til segavarnar á að forðast notkun Ondexxya.

## **Börn og unglingar**

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Ondexxya handa börnum eða unglingum.

## **Notkun annarra lyfja samhliða Ondexxya**

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Þetta lyf hefur verið hannað til þess eins að snúa við áhrifum lyfja sem eru FXa-hemlar. Ólíklegt er að Ondexxya hafi áhrif á verkun annarra lyfja eða að önnur lyf hafi áhrif á Ondexxya.

Forðast á meðferð með Ondexxya ef gæti þurft að nota heparín til segavarnar. Ondexxya hindrar svörun við heparíni.

## **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ekki er ráðlagt að nota Ondexxya á meðgöngu eða hjá konum sem gætu orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir.

Ekki á að hafa barn á brjósti meðan þetta lyf er notað. Ekki er vitað hvort andexanet alfa berst í brjóstamjólki.

## **Akstur og notkun véla**

Ólíklegt er að þetta lyf hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

## **Ondexxya inniheldur pólýsorbát 80**

Lyfið inniheldur 2 mg af pólýsorbati 80 í hverju hettuglasi sem jafngildir 0,1 mg/ml. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið læknum frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

## **3. Hvernig nota á Ondexxya**

Þetta lyf er eingöngu til notkunar á sjúkrahúsi.

Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér lyfið með inndælingu eða innrennsli í bláæð.

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun reikna út hve stóran skammt þú þarft af lyfinu. Það fer eftir því hvaða segavarnarlyf þú notar, skammtastærð af því lyfi og þeim tíma sem liðinn er frá síðasta skammti af segavarnarlyfinu.

Eftir að þú hefur fengið Ondexxya mun læknir þinn ákveða hvenær á að hefja meðferð með segavarnarlyfi á nýjan leik.

Ítarlegar leiðbeiningar til lækna og hjúkrunarfræðinga um hvernig gefa á Ondexxya eru aftast í þessum fylgiseðli (sjá „Leiðbeiningar um meðhöndlun“).

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

## Upptalning aukaverkana sem koma fyrir hjá einstaklingum með blæðingu

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Heilaslag
- Hjartaáfall
- Blóðtappi í fótlegg, handlegg, lungum eða heila
- Hiti

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Skammvinnt heilaslag
- Hjartastopp
- Einkenni innrennslistengdra viðbragða s.s. kuldahrollur, hár blóðþrýstingur, mæði, ringlun eða æsingur.

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Ondexxya

Þetta lyf er geymt á sjúkrahúsi og þessar leiðbeiningar eru eingöngu ætlaðar sjúkrahústarfsfólki. Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C til 8°C).

Má ekki frjósa.

Eftir blöndun á að nota Ondexxya tafarlaust.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Ondexxya inniheldur

- Virka innihaldsefnið er andexanet alfa.
- Önnur innihaldsefni eru Tris basi, Tris hýdróklóríð, L-arginín hýdróklóríð, súkrósi, mannítól, og polysorbate 80.

### Lýsing á útliti Ondexxya og pakkningastærðir

Ondexxya er hvítt eða beinhvítt duft (stofn) fyrir innrennslislausn í hettuglösum úr gleri, sem þarf að blanda (leysa upp) fyrir notkun. Blönduð lausn er tær og litlaus eða lítillaga gulleit.

Hver pakkning inniheldur fjögur eða fimm hettuglös.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Svíþjóð

### Framleiðandi

Alexion Pharma International Operations Limited

Alexion Dublin Manufacturing Facility  
College Business and Technology Park  
Blanchardstown Rd North  
Dublin D15 R925  
Írland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

AstraZeneca S.A./N.V.

Tel: +32 2 370 48 11

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva

Tel: +370 5 2660550

**България**

АстраЗенека България ЕООД

Тел.: +359 24455000

**Luxembourg/Luxemburg**

AstraZeneca S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 2 370 48 11

**Česká republika**

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

Tel: +420 222 807 111

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.

Tel.: +36 1 883 6500

**Danmark**

AstraZeneca A/S

Tlf: +45 43 66 64 62

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd

Tel: +356 2277 8000

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH

Tel: +49 40 809034100

**Nederland**

AstraZeneca BV

Tel: +31 85 808 9900

**Eesti**

AstraZeneca

Tel: +372 6549 600

**Norge**

AstraZeneca AS

Tlf: +47 21 00 64 00

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.

Τηλ: +30 210 6871500

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH

Tel: +43 1 711 31 0

**España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

Tel: +34 91 301 91 00

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 245 73 00

**France**

AstraZeneca

Tél: +33 1 41 29 40 00

**Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 434 61 00

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

**România**

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC

Tel: +353 1609 7100

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

**Ísland**

Vistor

Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

**Italia**

**Suomi/Finland**

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

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Κύπρος**  
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ  
Τηλ: +357 22490305

**Sverige**  
AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**  
SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

### **Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.  
Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

### **Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

---

### **Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:**

Ekki hefur verið sýnt fram á að andexanet alfa verki til meðferðar við blæðingu sem tengist öðrum FXa-hemli en rivaroxaban eða apixaban og lyfið er ekki ætlað til slíkrar notkunar. Lyfið snýr heldur ekki við áhrifum annarra lyfja en FXa-hemla.

### **Skömmtn og lyfjagjöf**

Andexanet alfa er gefið sem inndæling (bolus) í bláæð með hraða sem nemur u.þ.b. 30 mg/mín. á 15 mínútum (lítill skammtur) eða 30 mínútum (stór skammtur) og fylgt tafarlaust eftir með samfelldu innrennsli með hraða sem nemur 4 mg (lítill skammtur) eða 8 mg (stór skammtur) á mínútu í 120 mínútur (sjá töflu 1).

**Tafla 1: Skömmtnaráætlanir**

|                 | <b>Upphafsskammtur með inndælingu í bláæð</b> | <b>Samfelld innrennsli í bláæð</b> | <b>Heildarfjöldi 200 mg hettuglasa sem þarf til</b> |
|-----------------|-----------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Lítill skammtur | 400 mg með hraða sem nemur 30 mg/mín.         | 4 mg/mín. í 120 mínútur (480 mg)   | 5                                                   |
| Stór skammtur   | 800 mg með hraða sem nemur 30 mg/mín.         | 8 mg/mín. í 120 mínútur (960 mg)   | 9                                                   |

Skammtaráðleggingar byggja á áhrifum andexanet alfa hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem höfðu fengið beinan FXa-hemil og getu til að snúa við hamlandi virkni á storkupátt Xa. Skammtar voru notaðir í rannsóknum hjá sjúklingum með bráðar meiri háttar blæðingar.

### **Viðsnúningur áhrifa apixaban**

Ráðlögð skömmtn andexanet alfa fer eftir þeim skömmtnum af apixaban sem sjúklingurinn er að taka þegar segavarnaráhrifum er snúið við og þeim tíma sem liðinn er frá síðasta skammti sjúklingsins af apixaban (sjá töflu 2). Engar skammtaráðleggingar liggja fyrir ef styrkleiki síðasta skammts af segavarnarlyfi eða tímalengd frá síðasta skammti og blæðingu er ekki þekkt. Mæling á and-FXa-gildi í upphafi meðferðar á að styðja klínísku ákvörðunina um að hefja meðferð (ef gildið er fyrirbyggjandi innan ásættanlegs tímaramma).

**Tafla 2: Samantekt skömmtunar til að snúa við áhrifum apixaban**

| FXa hemill | Síðasti skammtur FXa hemils | Tímasetning síðasta skammts af FXa hemli áður en gjöf andexanet alfa var hafin |                   |
|------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
|            |                             | < 8 klukkustundir                                                              | ≥ 8 klukkustundir |
| Apixaban   | ≤ 5 mg                      | Lítill skammtur                                                                | Lítill skammtur   |
|            | > 5 mg                      | Stór skammtur                                                                  |                   |

**Viðsnúningur áhrifa rivaroxaban**

Ráðlögð skömmtun andexanet alfa fer eftir þeim skömmtum af rivaroxaban sem sjúklingurinn er að taka þegar segavarnaráhrifum er snúið við og þeim tíma sem liðinn er frá síðasta skammti sjúklingsins af rivaroxaban (sjá töflu 3). Engar skammtaráðleggingar liggja fyrir ef styrkleiki síðasta skammts af segavarnarlyfi eða tímalengd frá síðasta skammti og blæðingu er ekki þekkt. Mæling á and-FXa-gildi í upphafi meðferðar á að styðja klínísku ákvörðunina um að hefja meðferð (ef gildið er fyrirbyggjandi innan ásættanlegs tímaramma).

**Tafla 3: Samantekt skömmtunar til að snúa við áhrifum rivaroxaban**

| FXa hemill  | Síðasti skammtur FXa hemils | Tímasetning síðasta skammts af FXa hemli áður en gjöf andexanet alfa var hafin |                   |
|-------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
|             |                             | < 8 klukkustundir                                                              | ≥ 8 klukkustundir |
| Rivaroxaban | ≤ 10 mg                     | Lítill skammtur                                                                | Lítill skammtur   |
|             | > 10 mg                     | Stór skammtur                                                                  |                   |

Sjúklingar sem fá meðferð með FXa-hemlum eru með undirliggjandi sjúkdóm sem eykur líkur á segamyndun. Viðsnúningur meðferðar með FXa-hemli útsetur sjúklinga fyrir segamyndunarhættu af völdum undirliggjandi sjúkdóms. Til að draga úr þeirri hættu á að íhuga að hefja segavarnarmeðferð á ný að lokinni meðferð um leið og það er lækisfræðilega viðeigandi.

**Leiðbeiningar um meðhöndlun**

Blanda á andexanet alfa og flytja síðan 10 mg/ml lausnina, án frekari þynningar, í stórar, sæfðar sprautur, ef sprautudæla er notuð við lyfjagjöfina, eða í hentuga tóma innrennslispoka úr pólýólefíni (PO) eða pólývínýlklóríði (PVC). Áður en lausnin er gefin með innrennslis í bláæð á að síða hana gegnum 0,2 eða 0,22 míkrona slöngusíu úr pólýetersúlfóni (PES) eða jafngildu efni, sem bindur lítið prótein.

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika blandaðrar lausnar við notkun í a.m.k. átta klukkustundir við 25°C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið tafarlaust eftir að ílátið er opnað. Ef það er ekki gert eru geymslutími við notkun og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notandans.

**Blöndun**

Eftirtalið er nauðsynlegt fyrir blöndun lyfsins:

- Útreiknaður fjöldi hettuglasa samkvæmt töflu 1.
- Sami fjöldi af sprautum fyrir leysi, 20 ml (eða stærri), með nál sem er 20 gauge (eða mjórri að þvermáli, t.d. 21 gauge).
- Sprittþurrkur.
- Stór, sæfð sprauta (50 ml eða stærri). Ef lyfið er gefið með sprautudælu á að nota eins margar sprautur og þarf undir allt rúmmál blandaðs lyfs.
- Innrennslispokar úr pólýólefíni (PO) eða pólývínýlklóríði (PVC) (150 ml eða stærri) undir lokarúmmál blandaðs lyfs (ef lyfið er gefið með innrennslispoka).
- Vatn fyrir stungulyf.

- 0,2 eða 0,22 míkrona slöngusía úr pólýetersúlfóni (PES) eða jafngildu efni, sem bindur lítið prótein.

Andexanet alfa þarf ekki að ná stofuhita fyrir blöndun eða gjöf. Viðhafa skal smitgát við blöndun lyfsins.

Innihald hvers hettuglass er blandað sem hér segir:

1. Fjarlægjið flipann af hverju hettuglasi.
2. Strjúkið af gúmmítappa hvers hettuglass með sprittþurrku.
3. Dragið 20 ml af vatni fyrir stungulyf upp í sprautu sem er 20 ml (eða stærri) og er með nál sem er 20 gauge (eða mjórri að þvermáli, t.d. 21 gauge).
4. Stingið sprautunálinni gegnum miðjan gúmmítappann.
5. Þrýstið stimplinum niður til að dæla 20 ml af vatni fyrir stungulyf hægt í hettuglasið og beinið bununni að innanverðri hlið hettuglassins til að lágmarka froðumyndun.
6. Snúið hverju hettuglasi varlega þar til allt duftið er leyst upp til fulls. EKKI HRISTA hettuglösin, þar sem það getur valdið froðumyndun. Um það bil þrjár til fimm mínútur tekur að leysa upp innihald hvers hettuglass.
7. Skoða á blandaða lausn með tilliti til agna og/eða mislitunar áður en lyfið er gefið. Ekki má nota lyfið ef það inniheldur óeggsæjar agnir eða er mislitað.
8. Til að hámarka skilvirkni við blöndun skammtsins sem gefa á og lágmarka mistök er gott að dæla 20 ml af vatni fyrir stungulyf í hvert hettuglas sem nota þarf áður en lengra er haldið.
9. Ef andexanet alfa er geymt við stofuhita á að nota það innan átta klukkustunda eftir blöndun.

#### Gjöf lyfsins með sprautudælu

1. Þegar búið er að blanda innhald allra hettuglása sem þarf að nota er blönduð lausnin dregin upp úr hverju hettuglasi með stóru sprautunni (50 ml eða stærri), með nál sem er 20 gauge (eða mjórri að þvermáli, t.d. 21 gauge).
2. Innþælinguna og innrennslið á að útbúa í aðskildum stórum sprautum.
3. Stærri skammti innþælingarinnar og innrennslisins þarf að skipta enn frekar niður í viðbótar sprautur, vegna aukins rúmmáls (tvær sprautur fyrir innþælinguna og tvær sprautur fyrir innrennslið).
4. Til að koma í veg fyrir að loft flytjist á milli fyrir slysi á að beina sprautunálinni upp og ekki leggja sprautuna frá sér milli þess sem lyf er dregið upp úr hettuglösunum.
5. Tengja á sprauturnar við viðbótarbúnað (þ.e. framlengingarslängur, 0,2 eða 0,22 míkrona slöngusía úr pólýetersúlfóni (PES) eða jafngildu efni, sem bindur lítið prótein, sprautudælu) svo allt sé til reiðu fyrir gjöf lyfsins.
6. Gefið blandaða lausnina á viðeigandi hraða.
7. Fargið öllum notuðum sprautum, nálum og hettuglösunum, þ.m.t. öllum ónotuðum leifum blandaðrar lausnar.

#### Gjöf lyfsins með innrennslispokum

1. Þegar búið er að blanda innhald allra hettuglása sem þarf að nota er blönduð lausnin dregin upp úr hverju hettuglasi með stóru sprautunni (50 ml eða stærri), með nál sem er 20 gauge (eða mjórri að þvermáli, t.d. 21 gauge).
2. Flytjið blandaða lausnina úr sprautunni í viðeigandi innrennslispoka.
3. Endurtakið skref 1 og 2 eftir þörfum til að flytja allt rúmmál innþælingar og innrennslis skammtsins í innrennslispoka úr PO eða PVC.
4. Ráðlagt er að hafa skammtana hvorn í sínum poka, til að tryggja að lyfið sé gefið með réttum hraða. Þó leyfilegt sé að nota einn innrennslispoka úr PO eða PVC fyrir bæði innþælingar- og innrennslisskammtinn, verður að tryggja réttan innrennslishraða þegar skipt er úr innþælingu í innrennsli.
5. Tengja á pokann við viðbótarbúnað (þ.e. framlengingarslängur, 0,2 eða 0,22 míkrona slöngusía úr pólýetersúlfóni (PES) eða jafngildu efni, sem bindur lítið prótein, innrennslisdælu) svo allt sé til reiðu fyrir gjöf lyfsins.
6. Gefið blandaða lausnina á viðeigandi hraða.

### Förgun

Farga á öllum notuðum sprautum, nálum og hettuglögum, þ.m.t. öllum ónotuðum leifum blandaðrar lausnar, í samræmi við gildandi reglur.