

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ondexxya 200 mg pó para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 200 mg de andexanet alfa*.

Após a reconstituição, cada ml de solução contém 10 mg de andexanet alfa.

* Andexanet alfa é produzido mediante tecnologia de ADN recombinante em células de ovário de hamster chinês (CHO).

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis de Ondexxya contém 2 mg de polissorbato 80.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução para perfusão

Pó liofilizado branco a esbranquiçado

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Para doentes adultos tratados com um inibidor direto do fator Xa (FXa) (apixabano ou rivaroxabano) quando é necessária a reversão da anticoagulação devido a hemorragia não controlada ou com risco de vida.

4.2 Posologia e modo de administração

Apenas para uso hospitalar.

Posologia

O andexanet alfa é administrado na forma de bolus intravenoso com o débito-alvo de, aproximadamente, 30 mg/min ao longo de 15 minutos (dose baixa) ou 30 minutos (dose alta), seguido pela administração de uma perfusão contínua de 4 mg/min (dose baixa) ou 8 mg/min (dose alta) durante 120 minutos (ver Tabela 1). A posologia de andexanet alfa baseia-se em exercícios de modelação e simulação farmacocinética/farmacodinâmica (ver secções 5.1 e 5.2).

Tabela 1: Regimes posológicos

	Bolus intravenoso inicial	Perfusão intravenosa contínua	Número total de frascos para injetáveis de 200 mg necessários
Dose baixa	400 mg com o débito-alvo de 30 mg/min	4 mg/min durante 120 minutos (480 mg)	5
Dose alta	800 mg com o débito-alvo de 30 mg/min	8 mg/min durante 120 minutos (960 mg)	9

Reversão do apixabano

O regime posológico recomendado de Ondexxya baseia-se na dose de apixabano que o doente está a tomar no momento da reversão da anticoagulação, bem como no tempo decorrido desde a última dose de apixabano do doente (ver Tabela 2). Não está disponível recomendação de dose, se a quantidade da última dose do anticoagulante ou o intervalo entre a última dose e o episódio de hemorragia forem desconhecidos. A medição do nível inicial de anti-FXa deve dar suporte à decisão clínica para iniciar o tratamento (se o valor estiver disponível num período de tempo aceitável).

Tabela 2: Resumo da dosagem para reversão do apixabano

Inibidor do FXa	Última dose	Momento da última dose antes do início de Ondexxya	
		< 8 horas	≥ 8 horas
Apixabano	≤ 5 mg	Dose baixa	Dose baixa
	> 5 mg	Dose alta	

Reversão do rivaroxabano

O regime posológico recomendado de Ondexxya baseia-se na dose de rivaroxabano que o doente está a tomar no momento da reversão da anticoagulação, bem como no tempo decorrido desde a última dose de rivaroxabano do doente (ver Tabela 3). Não está disponível recomendação de dose, se a quantidade da última dose do anticoagulante ou o intervalo entre a última dose e o episódio de hemorragia forem desconhecidos. A medição do nível inicial de anti-FXa deve dar suporte à decisão clínica para iniciar o tratamento (se o valor estiver disponível num período de tempo aceitável).

Tabela 3: Resumo da dosagem para reversão do rivaroxabano

Inibidor do FXa	Última dose	Momento da última dose antes do início de Ondexxya	
		< 8 horas	≥ 8 horas
Rivaroxabano	≤ 10 mg	Dose baixa	Dose baixa
	> 10 mg	Dose alta	

Reiniciar a terapêutica antitrombótica

A seguir à administração de Ondexxya e à paragem de uma hemorragia grave, deve considerar-se o regresso à anticoagulação a fim de prevenir acontecimentos trombóticos devido à condição clínica subjacente do doente. A terapêutica antitrombótica pode ser reiniciada logo que seja medicamente indicada a seguir ao tratamento se o doente estiver clinicamente estável e tiver sido alcançada uma hemostase adequada. O tempo até ao qual se pode esperar um grau normal de anticoagulação da terapêutica antitrombótica ainda não foi estabelecido. A decisão clínica deve ponderar os benefícios da anticoagulação contra os riscos de nova hemorragia (ver secção 4.4).

Populações especiais

Doentes idosos (idade igual ou superior a 65 anos): Não são necessários ajustes posológicos em doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal: O efeito do compromisso renal nos níveis de exposição ao andexanet alfa não foi avaliado. Com base em dados existentes sobre depuração, não se recomendam ajustes posológicos.

Compromisso hepático: Com base em dados existentes sobre a depuração do andexanet alfa, não se recomendam ajustes posológicos. A segurança e eficácia não foram ainda estudadas em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

População pediátrica: A segurança e a eficácia de andexanet alfa em crianças e adolescentes não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via intravenosa

Após a reconstituição de um número apropriado de frascos para injetáveis de Ondexxya, a solução reconstituída (10 mg/ml) sem diluição adicional é transferida para seringas de grande volume estéreis, se for utilizada uma bomba de seringa, ou para sacos intravenosos adequados, compostos por material de poliolefina (PO) ou policloreto de vinilo (PVC) (ver secção 6.6). Antes da administração por perfusão IV deve ser utilizado um filtro em linha de 0,2 ou 0,22 mícrones em polietersulfona (PES) ou equivalente com baixo índice de ligação às proteínas.

O Ondexxya é administrado na forma de bolus IV com o débito-alvo de, aproximadamente, 30 mg/min ao longo de 15 minutos (dose baixa) ou 30 minutos (dose alta), seguido pela administração de uma perfusão contínua de 4 mg (dose baixa) ou 8 mg (dose alta) por minuto durante 120 minutos (ver Tabela 1).

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Reação alérgica conhecida às proteínas de hamster.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Limites de utilização

A eficácia clínica baseia-se na reversão da atividade anti-FXa em voluntários saudáveis e na obtenção da eficácia hemostática em doentes com hemorragias que receberam apixabano ou rivaroxabano. Os benefícios clínicos em termos de morbilidade ou mortalidade reduzida não foram demonstrados (ver secção 5.1). O andexanet alfa não é adequado para o pré-tratamento da cirurgia urgente. A utilização para a reversão de edoxabano ou enoxaparina não é recomendada devido a ausência de dados.

Andexanet alfa não reverte os efeitos dos inibidores não-FXa (ver secção 5.1).

A monitorização do tratamento deve basear-se principalmente nos parâmetros clínicos indicativos de resposta adequada (ou seja obtenção da hemostase), na falta de eficácia (ou seja nova hemorragia) e nos acontecimentos adversos (ou seja acontecimentos tromboembólicos). A monitorização do tratamento com andexanet alfa não deve basear-se na atividade anti-FXa. Os testes comerciais da atividade anti-FXa não são adequados para medir a atividade anti-FXa após a administração de andexanet alfa, uma vez que estes testes dão resultados de níveis de atividade anti-FXa erroneamente elevados, causando assim uma subestimação substancial da atividade de reversão do andexanet alfa.

A recomendação posológica baseia-se na modelação de dados de voluntários saudáveis. Os dados de doentes com hemorragia são limitados e a validação ainda não foi bem sucedida. Os dados sugerem

risco mais elevado de trombose em doentes tratados com a dose mais elevada de andexanet alfa e em doentes tratados com rivaroxabano.

Nos estudos clínicos, foram incluídos doentes com hemorragia intracraniana (HICr) (ECG >7 e volume do hematoma ≤ 60 ml). O tratamento com andexanet alfa dos doentes com HICr mais grave não foi estudado.

Acontecimentos trombóticos

Foram notificados acontecimentos tromboembólicos arteriais e venosos graves a seguir ao tratamento com andexanet alfa, incluindo notificações frequentes de manifestações precoces (no prazo de 72 horas) após a reversão. Os doentes com antecedentes de acidente vascular cerebral (AVC), enfarte do miocárdio ou insuficiência cardíaca podem estar sujeitos a um risco mais elevado de acontecimentos trombóticos (ver secções 4.8 e 5.1). Os doentes tratados com terapêutica com inibidores do FXa têm estados patológicos subjacentes que os predispõem para acontecimentos trombóticos. A reversão da terapêutica com inibidores do FXa expõe os doentes a risco trombótico da doença subjacente. Além disso, foi demonstrado um efeito pró-coagulante independente do andexanet alfa, mediado por inibição do inibidor da via do fator tecidual (TFPI), o que poderá constituir um risco adicional de desenvolvimento de trombose. A duração deste efeito em doentes com hemorragia é desconhecida. Os parâmetros laboratoriais de atividade anti-FXa, potencial trombótico endógeno (PTE) ou marcadores de trombose podem não ser fiáveis para orientação. Para reduzir este risco, deve considerar-se o recomeço da terapêutica anticoagulante logo que seja clinicamente apropriado após a conclusão do tratamento (ver secção 4.2).

Em voluntários saudáveis, embora não tenham sido notificados acontecimentos trombóticos, observaram-se aumentos dependentes da dose nos marcadores da coagulação F1+2, TAT e D-dímero, e reduções dependentes da dose do TFPI, após a administração de andexanet alfa. Estes marcadores não foram medidos em doentes recrutados nos estudos 14-505 e 18-513, tendo, no entanto, sido observados acontecimentos tromboembólicos (ver secções 4.8 e 5.1). Nesse sentido, recomenda-se fortemente a monitorização de sinais e sintomas de trombose e deve ser iniciada precocemente após o tratamento.

Utilização de andexanet alfa em conjunto com outras medidas de suporte

O andexanet alfa pode ser utilizado em conjunto com medidas de suporte hemostáticas padrão, que devem ser consideradas conforme clinicamente apropriadas.

A segurança do andexanet alfa não foi avaliada em doentes que receberam concentrados de complexo protrombínico, fator recombinante VIIa ou sangue total nos sete dias anteriores ao acontecimento hemorrágico, uma vez que foram excluídos dos estudos clínicos. Devem ser evitados tratamentos com fator pró-coagulante (p. ex. concentrado de complexo protrombínico fator 3 ou 4 (CCP)/CCP ativado, fator VIIa recombinante, plasma fresco congelado) e sangue total, a menos que sejam absolutamente necessários, devido à falta de dados em combinação com estes tratamentos.

Interação com a heparina

A utilização de andexanet alfa antes da heparinização, p. ex., durante as cirurgias ou procedimentos, deve ser evitada uma vez que o andexanet alfa provoca insensibilidade à heparina. A utilização de andexanet alfa como antídoto para a heparina ou heparina de baixo peso molecular não foi avaliada e não é recomendada (ver secção 4.5).

Reações relacionadas com a perfusão

Em caso de reações ligeiras ou moderadas à perfusão, a vigilância cuidadosa pode ser suficiente. Para sintomas moderados, deve considerar-se uma breve interrupção ou abrandamento da perfusão, retomando-se a perfusão após os sintomas terem passado. Pode ser administrada difenidramina.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Excipiente com efeito conhecido

Este medicamento contém 2 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com andexanet alfa.

Dados *in vitro* sugerem interação do andexanet alfa com o complexo antitrombina III (ATIII) da heparina e neutralização do efeito anticoagulante da heparina. Foi notificado que a utilização *off-label* do andexanet alfa pré-cirurgia, no intraoperatório ou durante procedimentos que requerem heparinização provoca insensibilidade à heparina (ver secção 4.4). A utilização de andexanet alfa como antídoto para a heparina ou heparina de baixo peso molecular não foi avaliada e não é recomendada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de andexanet alfa em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O andexanet alfa não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se o andexanet alfa é excretado no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com andexanet alfa.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de andexanet alfa na fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de andexanet alfa sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas observadas com maior frequência em voluntários saudáveis foram reações ligeiras ou moderadas relacionadas com a perfusão, compreendendo sintomas tais como rubor, sensação de calor, tosse, disgeusia e dispneia, que ocorreram poucos minutos a algumas horas depois da perfusão. Entre os indivíduos saudáveis estudados, as mulheres apresentaram mais reações adversas (sobretudo reações relacionadas com a perfusão) do que os homens.

Em estudos clínicos que incluíram doentes com hemorragia grave aguda e que estavam a ser tratados com um inibidor do FXa (apixabano ou rivaroxabano), as reações adversas observadas com maior frequência foram pirexia (8,8%), AVC isquémico (6,7%) e enfarte do miocárdio (4,6%).

Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 4 fornece a lista de reações adversas de estudos clínicos em doentes com hemorragia tratados com andexanet alfa. As reações adversas são classificadas por classes de sistemas de órgãos (CSO) e frequência, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$); raros ($\geq 1/10\,000, < 1/1000$); muito raros ($< 1/10\,000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 4: Lista de reações adversas de estudos clínicos em doentes com hemorragia

Classe de sistemas de órgãos	Frequentes ≥ 1/100, < 1/10	Pouco frequentes ≥ 1/1000, < 1/100
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	AVC isquémico ^b	Acidente isquémico transitório
<i>Cardiopatias</i>	Enfarte do miocárdio ^c	Paragem cardíaca
<i>Vasculopatias</i>	Trombose de veia profunda	Embolismo arterial ^d
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	Embolia pulmonar	
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Pirexia	
<i>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</i>		Reação associada a perfusão ^a

^a Os sinais/sintomas notificados (arrepios, hipertensão, dessaturação de oxigénio, agitação e confusão) foram transitórios e de gravidade ligeira a moderada.

^b AVC isquémico inclui, p.ex. os termos preferenciais: acidente cerebrovascular, AVC do cerebelo e enfarte cerebral.

^c Enfarte do miocárdio inclui, p.ex. o termo preferencial: enfarte miocárdico agudo.

^d Embolismo arterial inclui, p.ex. os termos preferenciais: oclusão da artéria ilíaca, enfarte renal e embolia arterial femoral.

Descrição de reações adversas selecionadas

Acontecimentos trombóticos

Os acontecimentos trombóticos arteriais e venosos, incluindo AVC isquémico, enfarte do miocárdio, embolia pulmonar, trombose de veia profunda, embolia arterial sistémica e acidente isquémico transitório, foram observados em ensaios clínicos, com notificações frequentes de manifestações precoces (no prazo de 72 horas) após o tratamento com andexanet alfa (ver secções 4.4 e 5.1).

A reversão da terapêutica com inibidores do FXa expõe os doentes ao risco trombótico da doença subjacente. Além disso, os efeitos pró-coagulantes independentes do anti-FXa do andexanet alfa podem constituir um risco adicional de desenvolvimento de trombose após o tratamento.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência clínica de sobredosagem com andexanet alfa. Não se observaram toxicidades restritivas da dose durante os estudos clínicos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Todos os outros produtos terapêuticos, antídotos. Código ATC: V03AB38

Mecanismo de ação

O andexanet alfa é uma forma recombinante da proteína humana FXa que foi modificada para ausência de atividade enzimática do FXa. A serina do sítio ativo foi substituída por alanina, impossibilitando a clivagem e a ativação da protrombina pela molécula, tendo o domínio do ácido gama-carboxiglutâmico (Gla) sido removido para eliminar a capacidade da proteína de formar o complexo de protrombinase, removendo, assim, qualquer efeito anticoagulante.

O andexanet alfa é um agente de reversão específico para inibidores do FXa. O mecanismo de ação inclui a ligação e fixação do inibidor do FXa. Além disso, verificou-se que o andexanet alfa liga-se ao inibidor da via do fator tecidual (TFPI), inibindo-o. A inibição da atividade do TFPI pode aumentar a produção de trombina iniciada pelo fator tecidual induzindo um efeito pró-coagulante.

Efeitos farmacodinâmicos

Os efeitos do andexanet alfa podem ser medidos com marcadores farmacodinâmicos, incluindo a fração livre do inibidor do FXa disponível, bem como através do restabelecimento da produção de trombina. Para além disso, o andexanet alfa demonstrou inibir a atividade do TFPI.

Os testes comerciais da atividade anti-FXa não são adequados para medir a atividade de anti-FXa após a administração de andexanet alfa. Devido à ligação reversível do andexanet alfa ao inibidor do FXa, a elevada diluição da amostra atualmente utilizada nestes testes leva à dissociação do inibidor do andexanet alfa, resultando na deteção de níveis de atividade anti-FXa erroneamente elevados, causando assim uma subestimação substancial da atividade de reversão do andexanet alfa.

Em estudos de determinação da dose prospectivos, aleatorizados e controlados com placebo em indivíduos saudáveis, foram determinados a dose e o regime posológico de andexanet alfa necessários para reverter a atividade anti-FXa e restabelecer a produção de trombina pelos inibidores do FXa (apixabano ou rivaroxabano) com testes modificados que não estão comercialmente disponíveis.

A reversão máxima da atividade anti-FXa foi alcançada no prazo de dois minutos após a conclusão da administração do bolus. A administração de andexanet alfa na forma de bolus seguida por perfusão contínua resultou numa diminuição sustentada na atividade anti-FXa. A atividade anti-FXa regressou a níveis iguais e superiores aos do placebo aproximadamente duas horas após o fim do bolus ou da perfusão, dependendo da dosagem.

Quando andexanet alfa foi administrado na forma de bolus seguido por uma perfusão contínua, a diminuição máxima nos inibidores do FXa não ligados foi rápida (no prazo de dois minutos após o fim do bolus) e foi mantida ao longo do ciclo da perfusão, tendo, depois, aumentado gradualmente ao longo do tempo, alcançando o máximo aproximadamente duas horas após o fim da perfusão.

O restabelecimento da produção de trombina a seguir à administração foi dependente da dose e do regime e não se correlacionou com a atividade anti-FXa para além de aproximadamente quatro horas (ver abaixo “Restabelecimento da produção de trombina”).

A atividade plasmática do TFPI demonstrou ficar completamente inibida entre 2 minutos a 14,5 horas após a administração em bolus de andexanet alfa em indivíduos saudáveis, tendo voltado aos valores iniciais no período de 3 dias. A produção de trombina iniciada pelo fator tecidual (TF) aumentou de imediato para valores acima dos valores iniciais (antes da anticoagulação) e permaneceu elevada durante > 20 horas, em contraste com o placebo. A plausibilidade de um efeito pró-coagulante da inibição pelo TFPI é apoiada por declives consecutivos e sustidos dos D-dímeros, TAT e F1+2.

Imunogenicidade

Raramente foram detetados anticorpos anti-fármaco (AAF). Não foram observadas evidências do impacto dos AAF na farmacocinética, eficácia ou segurança. No entanto, os dados são ainda limitados.

Modelação e simulação farmacocinética/farmacodinâmica (PK/PD) da população

A modelação e simulação PK/PD dependem da interação entre o andexanet alfa e a farmacocinética do inibidor do FXa e nas relações entre biomarcadores, na atividade anti-FXa, atividade TFPI e ETP.

Permanecem incertezas quanto ao efeito diferente do anticoagulante apixabano ou rivaroxabano, a duração do efeito reverso dependente do efeito anti-TFPI e da necessidade de perfusão contínua. A precisão das simulações em doentes com hemorragia é menor do que em voluntários saudáveis devido à alta variabilidade interindividual.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e a segurança de andexanet alfa foram avaliadas em: 1) estudos de determinação da dose de Fase II, aleatorizados e controlados com placebo, com voluntários saudáveis aos quais foram administrados inibidores do FXa para estabelecer as doses necessárias para a reversão; 2) dois estudos de Fase III, um com apixabano e outro com rivaroxabano, para confirmar a eficácia dos regimes de dose alta e de dose baixa; 3) um estudo de Fase IIIb/IV (ANNEXA-4), global, multicêntrico, definido prospectivamente e aberto, em doentes com um episódio de hemorragia aguda grave necessitando de reversão urgente da anticoagulação com FXa; e 4) um estudo de Fase IV (ANNEXA-I), aleatorizado e aberto, em doentes que apresentam uma hemorragia intracraniana aguda (HICr).

Reversão da anticoagulação em indivíduos saudáveis com idades entre os 50 e 75 anos (Estudos 14-503 e 14-504)

Num estudo prospectivo, aleatorizado e controlado com placebo, indivíduos saudáveis com uma mediana etária de 56,5 anos tratados com 5 mg de apixabano duas vezes ao dia receberam andexanet alfa (n=24) administrado na forma de bolus IV de 400 mg seguido imediatamente por uma perfusão IV de 4 mg por minuto durante 120 minutos (480 mg) ou placebo (n=8).

Num estudo semelhante, indivíduos com uma mediana etária de 57 anos tratados com 20 mg de rivaroxabano por dia receberam andexanet alfa (n=26) administrado na forma de bolus IV de 800 mg seguido imediatamente por uma perfusão IV de 8 mg por minuto durante 120 minutos (960 mg) ou placebo (n=13).

Redução na atividade anti-FXa

O parâmetro de avaliação primário tanto do Estudo 14-503 (apixabano) como do Estudo 14-504 (rivaroxabano) foi a mudança percentual na atividade anti-FXa desde os valores iniciais até ao nadir pós-perfusão.

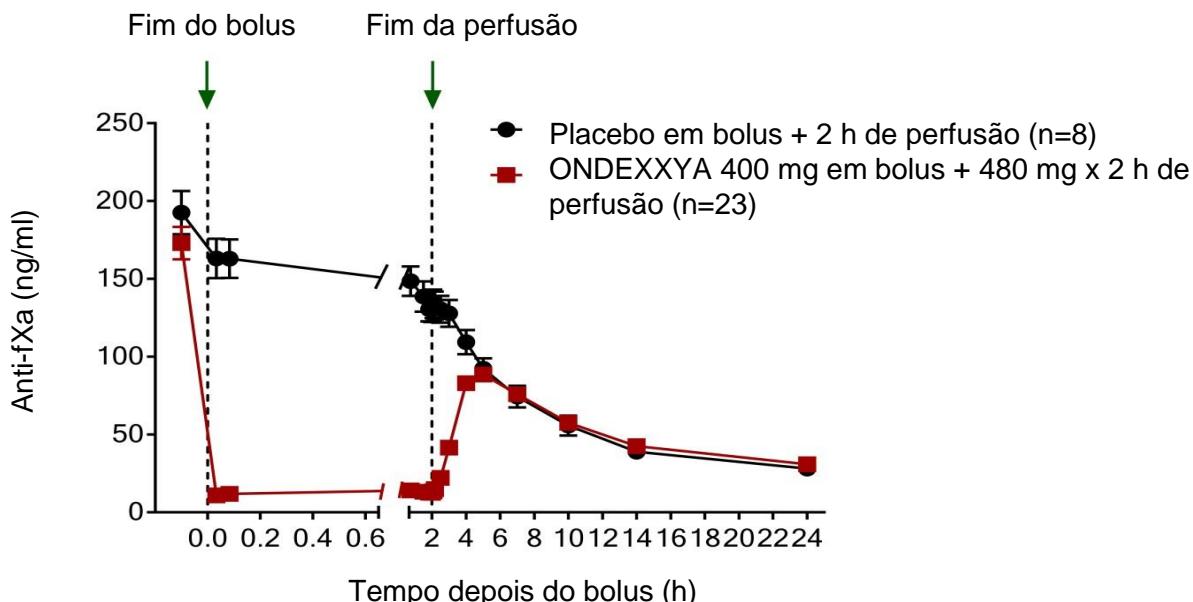
Entre os indivíduos tratados com apixabano no Estudo 14-503, a mudança percentual [\pm desvio padrão (DP)] na atividade anti-FXa foi de -92,34% (\pm 2,809%) no grupo de andexanet alfa e de -32,70% (\pm 5,578%) no grupo de placebo ($p < 0,0001$), refletindo o último a depuração intrínseca do anticoagulante.

Entre os indivíduos tratados com rivaroxabano no Estudo 14-504, a mudança percentual (\pm DP) na atividade anti-FXa foi de -96,72% (\pm 1,838%) no grupo de andexanet alfa e de -44,75% (\pm 11,749%) no grupo de placebo ($p < 0,0001$), refletindo o último a depuração intrínseca do anticoagulante.

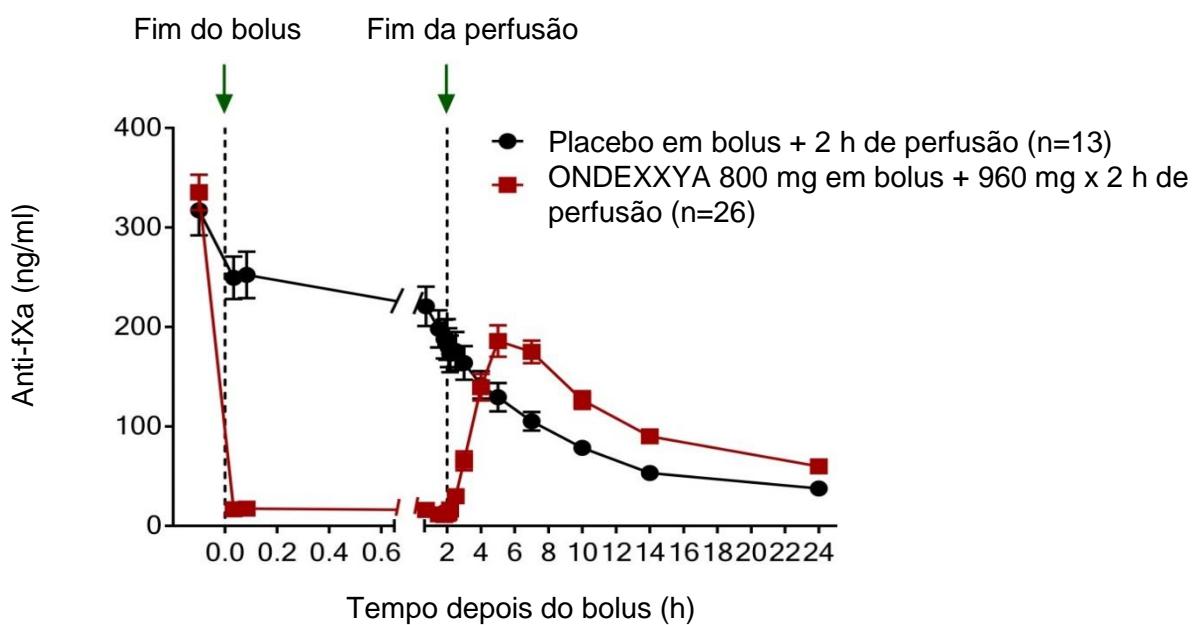
Os decursos temporais da atividade anti-FXa antes e depois da administração de andexanet alfa são apresentados na Figura 1. A redução na atividade anti-FXa correlaciona-se com o restabelecimento da produção de trombina. O limiar da atividade anti-FXa para a normalização da produção de trombina (definidos por ETP médio e desvios-padrão) foi calculado como sendo de 44,2 ng/ml (num desvio-padrão do ETP normal) com base em dados agrupados dos Estudos 14-503 e 14-504.

Figura 1: Alteração na atividade anti-fXa (ng/ml) em indivíduos saudáveis anticoagulados com apixabano (A) e rivaroxabano (B)

(A)



(B)



Restabelecimento da produção de trombina

No Estudo 14-503 e no Estudo 14-504, o tratamento com andexanet alfa também resultou num aumento estatisticamente significativo da produção de trombina em indivíduos saudáveis anticoagulados com apixabano ou rivaroxabano *versus* placebo ($p < 0,0001$). O restabelecimento da produção de trombina para os intervalos normais (definidos como um desvio-padrão dos níveis iniciais) no prazo de dois minutos e mantida durante 20 horas foi alcançado apenas com bolus e bolus mais perfusão com andexanet alfa de dose baixa em indivíduos tratados com apixabano. Nos indivíduos tratados com rivaroxabano, o andexanet alfa de dose alta (bolus mais perfusão) resultou num aumento da produção de trombina acima de dois desvios-padrão. Nestes estudos, não foram feitas avaliações clínicas dos indivíduos tratados com apixabano com andexanet alfa de dose alta nem avaliações dos indivíduos tratados com rivaroxabano com andexanet alfa de dose baixa.

Alteração dos valores iniciais na concentração livre do inibidor do FXa no nadir

As concentrações médias de apixabano e rivaroxabano não ligados foram de < 3,5 ng/ml e 4 ng/ml, respetivamente, após a administração do bolus de andexanet alfa e foram mantidos ao longo da perfusão contínua.

Reversão da anticoagulação do inibidor do FXa em doentes com hemorragia aguda grave (estudo 14-505)

No Estudo 14-505 (ANNEXA-4), um estudo prospectivo de fase IIIb/IV, aberto, multinacional e com um único braço terapêutico, andexanet alfa foi administrado a 477 doentes tratados com inibidores do FXa, 419 dos quais estavam a receber apixabano e rivaroxabano, que apresentavam uma hemorragia aguda grave. Os dois parâmetros de avaliação co-primários eram: a) mudança percentual na atividade anti-FXa desde os valores iniciais até ao nadir entre cinco minutos após o fim do bolus até ao fim da perfusão, e; b) taxa de eficácia hemostática boa ou excelente (comparativamente com fraca ou nenhuma) nas 12 horas a seguir à perfusão, de acordo com a avaliação feita por uma comissão de adjudicação de parâmetros de avaliação independente.

Aproximadamente metade dos doentes eram do sexo masculino e a média etária era de 77,9 anos. A maioria dos doentes tinha recebido previamente apixabano (245/477; 51,4%) ou rivaroxabano (174/477; 36,5%), ou edoxabano (36/477; 7,5%) ou enoxaparina (22/477; 4,6%) e apresentou uma hemorragia intracraniana (HICr) (329/477; 69%) ou uma hemorragia gastrointestinal (GI) (109/477; 22,9%).

381/477 doentes (79,9%) receberam o regime de dose baixa de andexanet alfa, enquanto 96/477 doentes (20,1%) receberam o regime de dose alta, de acordo com a secção 4.2.

Alteração do anti-FXa desde os valores iniciais até ao nadir

Dos 477 doentes recrutados, 347 (73%) eram avaliáveis em termos de eficácia, uma vez que receberam andexanet alfa para uma hemorragia grave confirmada e tinham uma atividade anti-FXa no início do estudo acima de 75 ng/ml. Nestes doentes, a atividade anti-FXa mediana no início do estudo foi de 147 ng/ml nos doentes com apixabano e de 214 ng/ml nos doentes com rivaroxabano. Para a atividade anti-FXa, a redução mediana (IC 95%) desde os valores iniciais até ao nadir, para o apixabano, foi de -93,3% (-94,2%; -92,5%) e foi de -94,1% (-95,1%; -93,0%) para o rivaroxabano.

Eficácia hemostática

A eficácia hemostática foi classificada como boa ou excelente em 79% dos 169 doentes que estavam a tomar apixabano e em 80% dos 127 doentes a tomar rivaroxabano.

A análise do estudo 14-505 demonstrou que a alteração na atividade anti-FXa (substituta) não foi preditiva da obtenção da eficácia hemostática.

Efeito anti-TFPI

Foi documentado um efeito pró-coagulante anti-TFPI imediato e sustido (durante cerca de 3 dias após a perfusão) em doentes com hemorragia grave, o qual foi consistente com os respetivos resultados dos estudos em voluntários saudáveis (14-503, 14-504, 16-508, 19-514).

Mortes

Na população de segurança (n=419), 75 doentes (18%) morreram. As taxas de mortalidade foram de 19,0% (55/289) em doentes que apresentaram HICr, 14,7% (14/95) com hemorragia GI e 17,1% (6/35) com outros tipos de hemorragia. As causas cardiovasculares de morte (n=36) incluíram: AVC hemorrágico (n=6), AVC isquémico (n=10), morte cardíaca súbita (incluindo não testemunhada) (n=6), insuficiência cardíaca mecânica/da bomba cardíaca (n=4), enfarte do miocárdio (n=2), hemorragia que não AVC hemorrágico (n=2) e outras causas cardiovasculares (n=6). As mortes não cardiovasculares (n=39) incluíram: infecção/sépsis (n=11), insuficiência respiratória (n=6), acidente/traumatismo (n=2), cancro (n=2) e outras causas/causas não vasculares (n=18). O tempo médio até à morte foi de 15 dias após o tratamento. Todas as mortes ocorreram antes do dia 44.

Acontecimentos tromboembólicos

No estudo 14-505, 45/419 (11%) dos doentes apresentaram um ou mais dos seguintes acontecimentos tromboembólicos: acidente vascular cerebral (AVC) (19/45; 42%), trombose de veia profunda (11/45; 24%), enfarte do miocárdio (EM) incluindo enfarte agudo do miocárdio e isquemia do miocárdio (9/45; 20%), embolia pulmonar (EP) (5/45; 11%) e acidente isquémico transitório (AIT) (1/45; 2%). A mediana do tempo até ao primeiro acontecimento tromboembólico foi de 10 dias. Um total de 38% dos doentes com acontecimentos tromboembólicos (17/45) tiveram o acontecimento tromboembólico durante os primeiros três dias. Dos 419 indivíduos que receberam andexanet alfa, 266 receberam pelo menos uma dose de anticoagulação nos 30 dias após o tratamento, como medida profilática com base na avaliação clínica.

Eficácia hemostática e reversão da atividade do FXa em doentes com HICr (estudo 18-513)

O estudo 18-513 (ANNEXA-I) foi um estudo de Fase IV, aleatorizado e aberto, com adjudicação oculta dos parâmetros primários de eficácia e segurança, para determinar a eficácia e a segurança de andexanet alfa em comparação com os cuidados padrão em doentes com hemorragia intracraniana aguda (HICr) com um volume de hematoma $\geq 0,5$ a ≤ 60 ml, nas 6 horas seguintes ao início dos sintomas até ao exame inicial e nas 15 horas seguintes à toma de um inibidor oral do FXa.

O parâmetro de avaliação primário foi avaliar o efeito do andexanet alfa *versus* os cuidados padrão na taxa de hemostase eficaz, que foi avaliada 12 horas após a aleatorização e definida como um composto de $\leq 35\%$ de aumento no volume do hematoma em comparação com os valores iniciais E uma alteração inferior a 7 pontos em relação à pontuação da escala *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) E nenhuma receção de terapêuticas de resgate nas 3 a 12 horas após a aleatorização. O parâmetro secundário foi a alteração percentual desde os valores iniciais até ao nadir na atividade anti-FXa durante as primeiras 2 horas após a aleatorização.

No estudo ANNEXA-I, os doentes elegíveis foram aleatorizados 1:1 para andexanet alfa ou para cuidados padrão. No total, foram incluídos 530 doentes, dos quais 320 (60,4%) tinham recebido apixabano e 154 (29,1%) tinham recebido rivaroxabano. Estes constituíram a população alargada utilizada para as análises de segurança e de sensibilidade. A eficácia foi avaliada numa análise interina que incluiu 452 doentes (população de eficácia primária), dos quais 275 (60,8%) receberam apixabano e 129 (28,5%) receberam rivaroxabano. Na população alargada, a idade mediana era de 80 anos, 52,3% eram homens e 93,3% dos doentes eram caucasianos. A indicação mais comum para os inibidores do FXa foi a fibrilhação auricular (84,0%).

Em geral, 76,8% e 21,2% dos doentes no grupo de andexanet alfa receberam o regime de dose baixa e alta, respetivamente. No grupo de cuidados padrão, 87,6% dos doentes foram tratados com CCP, 10,3% dos doentes não receberam qualquer tratamento hemostático (foram permitidas plaquetas ou concentrado de eritrócitos) e 0,9% dos doentes foram tratados com outra terapêutica.

O local mais comum de hemorragia foi a hemorragia intracerebral (91,7%), a maioria das hemorragias foi espontânea (86,9%) e o volume mediano do hematoma (IQR) no início do estudo foi de 9,9 (3,6; 24,5) ml. A mediana do tempo desde o início dos sintomas até ao tratamento foi de 4,1 horas.

Eficácia hemostática

Na população de eficácia primária, o andexanet alfa foi estatisticamente superior aos cuidados padrão na obtenção de hemostase eficaz às 12 horas na HICr aguda em doentes a receber um inibidor direto oral do FXa (67,0% *versus* 53,1%, diferença de 13,4% [IC 95% 4,6%; 22,2%], p=0,0032).

Alteração da atividade anti-FXa desde os valores iniciais até ao nadir

Na população de eficácia primária, o andexanet alfa foi estatisticamente superior aos cuidados padrão na redução da atividade anti-FXa desde os valores iniciais até ao nadir durante as primeiras 2 horas após a aleatorização na HICr aguda em doentes a receber um inibidor direto oral do FXa ($-94,4\%$ *versus* $-27,5\%$ de redução mediana, p < 0,0001). A mediana do nadir da atividade anti-FXa durante o tratamento foi de 5,1 ng/ml no grupo de andexanet alfa e de 80,9 ng/ml no grupo de cuidados padrão. A redução mediana (IC 95%) da atividade anti-FXa desde os valores iniciais até ao nadir foi de $-94,1\%$ ($-95,1\%$; $-93,3\%$) *versus* $-20,8\%$ ($-28,4\%$, $-13,9\%$) para os doentes que tinham tomado

previamente apixabano e -96,4% (-97,3%; -94,9%) *versus* -46,8% (-60,6%; -35,5%) para rivaroxabano, no grupo de andexanet alfa e no grupo de cuidados padrão, respetivamente.

Acontecimentos trombóticos

No estudo ANNEXA-I, foram notificados acontecimentos trombóticos adjudicados até 30 dias após a aleatorização em 26 doentes (10,9%) no grupo de andexanet alfa e em 13 doentes (5,6%) no grupo de cuidados padrão.

Ao considerar os antecedentes de doença subjacente, os doentes do grupo de andexanet alfa com antecedentes de AVC ou enfarte do miocárdio, ou antecedentes de insuficiência cardíaca, apresentaram uma taxa numericamente mais elevada de acontecimentos trombóticos, em comparação com os doentes sem antecedentes destas doenças subjacentes. Dos 73 doentes com antecedentes de AVC ou enfarte do miocárdio, 10 doentes (13,7%) tiveram um acontecimento trombótico, em comparação com 16 dos 166 doentes (9,6%) sem estes antecedentes médicos. Nos 40 doentes com antecedentes de insuficiência cardíaca, 8 doentes (20,0%) tiveram um acontecimento trombótico, em comparação com 18 de 199 doentes (9,0%) sem estes antecedentes médicos (ver secção 4.4). Estes aumentos numéricos não foram observados nos subgrupos correspondentes no grupo de tratamento de cuidados padrão.

Os doentes do grupo de andexanet alfa e do grupo de cuidados padrão apresentaram um ou mais dos seguintes acontecimentos trombóticos adjudicados, respetivamente: AVC isquémico (6,7% *versus* 1,3%), enfarte do miocárdio (4,6% *versus* 1,3%), embolia pulmonar (0,4% *versus* 2,6%), embolia arterial sistémica (1,3% *versus* 0,4%) e trombose de veia profunda (0,4% *versus* 0,9%). A mediana do tempo até ao acontecimento trombótico foi de 3 e 14 dias no grupo de andexanet alfa e no grupo de cuidados padrão, respetivamente. No grupo de andexanet alfa, 14 doentes apresentaram um acontecimento trombótico durante os primeiros 3 dias, em comparação com 1 doente no grupo de cuidados padrão. Todos os acontecimentos trombóticos que ocorreram nos primeiros 5 dias após o tratamento foram acontecimento arteriais. Nenhum dos doentes afetados tinha recebido qualquer dose de anticoagulante antes do acontecimento trombótico. Foram notificados acontecimentos trombóticos adjudicados que levaram à morte em 6 doentes (2,5%) no grupo de andexanet alfa e em 2 doentes (0,9%) no grupo de cuidados padrão.

Em geral, 182 doentes (76,2%) no grupo de andexanet alfa e 168 doentes (72,4%) no grupo de cuidados padrão reiniciaram qualquer anticoagulante nos 30 dias após a aleatorização, com base na avaliação clínica.

Mortalidade

No total, 67 doentes (28,0%) no grupo de andexanet alfa e 61 doentes (26,3%) no grupo de cuidados padrão morreram antes do Dia 30 após a aleatorização. No total, houve 54 doentes (22,6%) no grupo de andexanet alfa e 51 doentes (22,0%) no grupo de cuidados padrão com morte intra-hospitalar. As mortes relacionadas com hemorragias nas 72 horas após a aleatorização foram notificadas em 12 doentes (5,0%) no grupo de andexanet alfa e em 16 doentes (6,9%) no grupo de cuidados padrão.

Resultados funcionais

A alteração desde os valores iniciais na escala NIHSS até 72 horas após a aleatorização foi numericamente melhor no grupo de andexanet alfa em comparação com o grupo de cuidados padrão, com uma diferença de -1,2, IC 95% (-2,3%; -0,2%) para a média ao longo de 72 horas. Os efeitos sobre a deterioração neurológica (aumento da pontuação NIHSS ≥ 4 ou uma diminuição da pontuação da Escala de Coma de Glasgow (ECG) ≥ 2 às 24 horas após a aleatorização), as pontuações na Escala de Rankin modificada (ERm) e as pontuações ECG foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento. O rácio de probabilidades para a independência funcional (ERm 0-3) no Dia 30 ao comparar andexanet alfa com os cuidados padrão foi de 1,23, IC 95% (0,78; 1,92), com uma diferença na pontuação da ECG de 0,1, IC 95% (-0,4; 0,6) para a média ao longo de 72 horas.

Marcadores pró-trombóticos laboratoriais

Observaram-se aumentos dependentes da dose nos marcadores de coagulação F1+2, TAT e D-dímeros após a administração de andexanet alfa em 223 voluntários saudáveis que receberam inibidores do

FXa e que foram tratados com andexanet alfa; não ocorreram acontecimentos tromboembólicos nestes voluntários saudáveis. F1+2, TAT e D-dímeros não foram medidos nos doentes recrutados nos estudos 14-505 e 18-513, desconhecendo-se a sua relevância em doentes hemorrágicos.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com andexanet alfa em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento e na prevenção de hemorragias associadas ao inibidor do FXa (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Aprovação condicional

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Estudos de andexanet alfa na presença dos inibidores diretos do FXa, em indivíduos saudáveis, demonstraram uma farmacocinética proporcional à dose ao longo do intervalo da dose terapêutica avaliada tanto para a C_{max} como para a área sob a curva (AUC). A farmacocinética de andexanet alfa não foi estudada em doentes com hemorragia devido a razões de viabilidade.

Tabela 5: Parâmetros farmacocinéticos para a injeção em bolus de andexanet alfa 400 e 800 mg

Parâmetro farmacocinético	400 mg em bolus	800 mg em bolus
$AUC_{0-\infty}$ (h* μ g/ml)	61,3 [43,8; 94,9]	127 [57,5; 209]
C_{max} (μ g/ml)	61,0 [40,3; 98,5]	118 [50,2; 191]
Clearance (l/h)	6,52 [4,21; 9,13]	6,29 [3,83; 13,9]
$T_{1/2}$ (h)	3,78 [2,59; 6,39]	4,24 [2,47; 6,52]
V_{ss} (l)	9,47 [6,08; 15,3]	8,94 [5,36; 23,1]

Fonte: Estudo 19-514

Os dados apresentados constituem a média geométrica [min, max].

Farmacocinética em populações especiais

População idosa

Num estudo que comparou a farmacocinética do andexanet alfa em indivíduos saudáveis idosos (65-69 anos) e mais jovens (26-42 anos) que receberam apixabano, a farmacocinética de andexanet alfa nos indivíduos idosos não foi estatisticamente diferente da dos indivíduos mais jovens.

Compromisso renal

Não foram conduzidos estudos para investigar a farmacocinética do andexanet alfa em doentes com compromisso renal. Com base em dados farmacocinéticos disponíveis, o andexanet alfa possui pouca a nenhuma depuração renal, não necessitando, por isso, de ajuste posológico em doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático

Não foram conduzidos estudos para investigar a farmacocinética do andexanet alfa em doentes com compromisso hepático. A eliminação da terapêutica proteica por via biliar e/ou nas fezes não é uma via conhecida de eliminação de proteínas. Assim, o ajuste posológico não é considerado necessário em doentes com compromisso hepático.

Sexo

Com base numa análise de farmacocinética populacional, o sexo não tem um efeito clinicamente significativo na farmacocinética do andexanet alfa.

População pediátrica

A farmacocinética do andexanet alfa não foi avaliada em doentes pediátricos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança e toxicidade de dose repetida até duas semanas em ratos e símios.

Não foram realizados estudos sobre o potencial mutagénico e carcinogénico de andexanet alfa. Com base no seu mecanismo de ação e nas características das proteínas, não se antecipam efeitos carcinogénicos ou genotóxicos.

Não foram conduzidos estudos de reprodução e desenvolvimento animal com andexanet alfa.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Base tris
Cloridrato de tris
Cloridrato de L-arginina
Sacarose
Manitol
Polissorbato 80

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis (por abrir)

5 anos conservado a uma temperatura entre 2°C e 8°C.

Medicamento reconstituído

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 16 horas a uma temperatura entre 2°C e 8°C no acondicionamento primário frasco para injetáveis. Se necessário, uma vez reconstituída, a solução transferida para um saco IV pode ser conservada durante mais oito horas à temperatura ambiente. Do ponto de vista microbiológico, uma vez reconstituído, o produto deve ser utilizado de imediato. Se não for utilizado de imediato, os tempos de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

Não congelar.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Pó num frasco para injetáveis de 20 ml (vidro de tipo I) com uma rolha (borracha butílica). Apresentação de quatro ou cinco frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Reconstituição

Antes de iniciar a reconstituição é necessário o seguinte:

- Número calculado de frascos para injetáveis (ver secção 4.2).
- Número igual de seringas de solvente de 20 ml (ou maior) equipadas com uma agulha de calibre 20 (ou de diâmetro inferior, p.ex. calibre 21).
- Compressas embebidas em álcool.
- Seringa estéril grande (50 ml ou maior). Se for utilizada uma bomba de seringa para a administração, devem ser utilizadas várias seringas que contenham o volume final do produto reconstituído.
- Sacos intravenosos, compostos por material de poliolefina (PO) ou policloreto de vinilo (PVC), (150 ml ou maior) para conter o volume final do produto reconstituído (se a administração for efetuada com sacos IV).
- Água para preparações injetáveis.
- Filtro em linha de 0,2 ou 0,22 mícrones em polietersulfona (PES) ou equivalente com baixo índice de ligação às proteínas.

O andexanet alfa não tem de ser levado à temperatura ambiente antes da reconstituição ou administração ao doente. Deve utilizar-se a técnica assética durante o procedimento de reconstituição.

Cada frasco para injetáveis é reconstituído de acordo com as seguintes instruções:

1. Remova a tampa tipo *flip-top* de cada frasco para injetáveis.
2. Limpe a rolha de borracha de cada frasco para injetáveis com uma compressa embebida em álcool.
3. Utilizando uma seringa de 20 ml (ou maior) e uma agulha de calibre 20 (ou de diâmetro inferior, p.ex. calibre 21), recolha 20 ml de água para preparações injetáveis.
4. Insira a agulha da seringa no centro da rolha de borracha.
5. Empurre o êmbolo lentamente para injetar 20 ml de água para preparações injetáveis no frasco para injetáveis, direcionando o fluxo contra a parede interna do frasco para minimizar a criação de espuma.
6. Gire cada frasco para injetáveis suavemente até que todo o pó esteja completamente dissolvido. NÃO AGITE os frascos para injetáveis, uma vez que pode provocar a criação de espuma. O tempo de dissolução para cada frasco para injetáveis é de, aproximadamente, três a cinco minutos.
7. A solução reconstituída deve ser inspecionada relativamente a partículas e/ou descoloração antes da administração. Não utilizar caso se verifique a presença de partículas opacas ou descoloração.
8. Para a reconstituição mais eficiente da dose necessária e para minimizar erros, injete 20 ml de água para preparações injetáveis em cada frasco para injetáveis necessário antes de prosseguir para o passo seguinte.
9. Utilizar no prazo de oito horas após a reconstituição quando conservado à temperatura ambiente.

Administração com bomba de seringa

1. Uma vez reconstituídos todos os frascos para injetáveis necessários, recolha a solução reconstituída de cada frasco para injetáveis, utilizando uma seringa de grande volume (50 ml ou maior) equipada com uma agulha de calibre 20 (ou de diâmetro inferior, p.ex. calibre 21).
2. O bolus e a perfusão são preparados em seringas de grande volume separadas.

3. Devido ao volume adicional, o bolus e a perfusão têm de ser ainda separados em seringas adicionais (duas seringas cada para bolus e perfusão).
4. A fim de evitar a transferência inadvertida de ar, tenha o cuidado de manter a agulha da seringa virada para cima, e não pouse a seringa entre as várias recolhas dos frascos para injetáveis.
5. Encaixe o equipamento auxiliar (ou seja, tubos de extensão, filtro em linha de 0,2 ou 0,22 mícrones em polietersulfona (PES) ou equivalente com baixo índice de ligação às proteínas, bomba de seringa) em preparação para a administração.
6. Administre a solução reconstituída com o débito adequado.
7. Elimine todas as seringas, agulhas e frascos para injetáveis utilizados, incluindo qualquer porção de solução reconstituída não utilizada.

Administração com sacos intravenosos

1. Uma vez reconstituídos todos os frascos para injetáveis necessários, recolha a solução reconstituída de cada frasco para injetáveis, utilizando a seringa de grande volume (50 ml ou maior) equipada com uma agulha de calibre 20 (ou de diâmetro inferior, p.ex. calibre 21).
2. Transfira a solução reconstituída da seringa para um saco IV apropriado.
3. Repita os passos 1 e 2 conforme a necessidade para transferir todo o volume do bolus e da perfusão para sacos IV composto por PO ou PVC.
4. Recomenda-se que o bolus e a perfusão sejam divididos em dois sacos separados para assegurar o débito de administração correto. Embora se possa combinar a utilização de um saco IV composto por PO ou PVC para o bolus e a perfusão, deve assegurar-se o débito de perfusão correto ao mudar de bolus para perfusão.
5. Encaixe o equipamento auxiliar (ou seja, tubos de extensão, seringafiltro em linha de 0,2 ou 0,22 mícrones em polietersulfona (PES) ou equivalente com baixo índice de ligação às proteínas, bomba IV) em preparação para a administração.
6. Administre a solução reconstituída com o débito adequado.

Eliminação

Todas as seringas, agulhas e frascos para injetáveis utilizados, incluindo qualquer porção de solução reconstituída não utilizada, devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1345/001 4 frascos para injetáveis
EU/1/18/1345/002 5 frascos para injetáveis

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 26 de abril de 2019
Data da última renovação: 04 de abril de 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, em conformidade, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve apresentar os PSUR de 6 em 6 meses.

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o n.º 7 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Estudo de Obrigaçāo Específica 1 (SOB 1): A fim de caraterizar melhor a segurança de Ondexxya, a adequāção da posologia e a interāção farmacodinâmica entre o Ondexxya e a enoxaparina pós-perfusāo, o Titular da AIM deve apresentar os resultados de um estudo de fase 1 aleatorizado, em simples ocultāção e controlado por placebo em voluntários saudáveis pré-tratados com rivaroxabano ou apixabano.	Apresentāção do Relatório de Estudo Clínico (CSR) final até dezembro de 2026
Estudo de Obrigaçāo Específica 2 (SOB 2): Tendo em conta os resultados do estudo de fase 1, em simples ocultāção e controlado por placebo, a fim de avaliar o efeito hemostático e o risco de acontecimentos tromboembólicos de Ondexxya, o Titular da AIM deve realizar um ensaio clínico controlado e aleatorizado em doentes tratados com um inibidor direto do fator Xa (FXa) (apixabano ou rivaroxabano) quando a reversāo da anticoagulaçāo é necessária devido a hemorragia potencialmente fatal ou não controlada, de acordo com um protocolo acordado.	Apresentāção de um protocolo de estudo no prazo de 3 meses apóas a conclusāo do SOB 1 Apresentāção do Relatório de Estudo Clínico (CSR) final até dezembro de 2031

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ondexxya 200 mg pó para solução para perfusão
andexanet alfa

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 200 mg de andexanet alfa.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Base tris, cloridrato de tris, cloridrato de L-arginina, sacarose, manitol, polissorbato 80

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução para perfusão
4 x 1 frasco para injetáveis de 200 mg
5 x 1 frasco para injetáveis de 200 mg

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1345/001 4 frascos para injetáveis
EU/1/18/1345/002 5 frascos para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Ondexxya 200 mg pó para solução para perfusão
andexanet alfa
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

200 mg

6. OUTROS

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Apenas para utilização única.
AstraZeneca AB

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente e utilizador

Ondexxya 200 mg pó para solução para perfusão andexanet alfa

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto, pois contém informação importante para si. Note que este medicamento é principalmente utilizado em situações de emergência, e o médico terá decidido que você necessita dele.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Ondexxya e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Ondexxya
3. Como utilizar Ondexxya
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ondexxya
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ondexxya e para que é utilizado

Ondexxya contém a substância ativa andexanet alfa. Esta reverte os efeitos de determinados anticoagulantes denominados inibidores do fator Xa (apixabano ou rivaroxabano). Os inibidores do fator Xa são administrados para prevenir coágulos nos vasos sanguíneos. O seu médico poderá decidir administrar-lhe Ondexxya para reverter rapidamente os efeitos do anticoagulante no caso de uma situação de hemorragia não controlada ou com risco de vida.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Ondexxya

Não utilize Ondexxya

- se tem alergia ao andexanet alfa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia às proteínas de hamster.
- se está a receber heparina.

Advertências e precauções

A reversão do efeito de um inibidor do fator Xa com Ondexxya pode aumentar o risco de coágulos sanguíneos. Depois do tratamento com Ondexxya, o seu médico irá decidir quando deve reiniciar a terapêutica anticoagulante.

Um efeito pró-coagulante independente do andexanet alfa poderá constituir um risco adicional de desenvolvimento de trombose.

Se tiver efeitos indesejáveis quando Ondexxya lhe é administrado por perfusão (gota a gota), o seu médico poderá decidir abrandar ou pausar o seu tratamento. O seu médico poderá administrar-lhe um medicamento anti-histamínico para ajudar com quaisquer efeitos indesejáveis (ver secção 4).

Se tiver uma cirurgia planeada que necessite de anticoagulação com heparina, Ondexxya deve ser evitado.

Crianças e adolescentes

Não existe informação sobre a utilização de Ondexxya em crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e Ondexxya

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Este medicamento foi concebido para reverter apenas os efeitos dos medicamentos inibidores do fator Xa. É improvável que Ondexxya influencie o efeito de outros medicamentos ou que outros medicamentos influenciem Ondexxya.

Caso a anticoagulação com heparina se torne necessária, o tratamento com Ondexxya deve ser evitado. Ondexxya provoca insensibilidade à heparina.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico.

Ondexxya não é recomendado durante a gravidez ou se tiver o potencial para engravidar e não estiver a utilizar métodos contraceptivos.

Não amamente o seu bebé enquanto estiver a tomar este medicamento. Desconhece-se se andexanet alfa é excretado no leite humano.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que este medicamento afete a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Ondexxya contém polissorbato 80

Este medicamento contém 2 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis que equivale a 0,1 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

3. Como utilizar Ondexxya

Este medicamento destina-se apenas a uso hospitalar.

O seu médico ou enfermeiro irá administrar-lhe este medicamento por injeção ou perfusão numa veia.

O seu médico ou enfermeiro irá calcular a dose de que necessita deste medicamento. Esta baseia-se no medicamento anticoagulante específico que está a tomar, bem como na dose e no tempo decorrido desde a sua última dose do medicamento anticoagulante.

Depois de lhe ter sido administrado Ondexxya, o seu médico irá decidir quando deve reiniciar a sua terapêutica anticoagulante.

Instruções pormenorizadas para o seu médico ou enfermeiro sobre como administrar Ondexxya encontram-se no final deste folheto informativo (ver “Instruções de manuseamento”).

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Lista de efeitos indesejáveis observados em pessoas com hemorragias

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Acidente vascular cerebral
- Ataque cardíaco
- Coágulo de sangue na perna, braço, pulmão ou cérebro
- Febre

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Mini acidente vascular cerebral
- Paragem cardíaca
- Sinais/sintomas de reações relacionadas com a perfusão, como arrepios, tensão arterial elevada, falta de ar, confusão ou agitação.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ondexxya

Este medicamento é conservado no hospital, sendo estas instruções destinadas apenas à equipa hospitalar.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco para injetáveis e na embalagem exterior após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

Não congelar.

Uma vez reconstituído, Ondexxya deve ser utilizado imediatamente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ondexxya

- A substância ativa é o andexanet alfa.
- Os outros componentes são base tris, cloridrato de tris, cloridrato de L-arginina, sacarose, manitol e polissorbato 80.

Qual o aspetto de Ondexxya e conteúdo da embalagem

Ondexxya é fornecido em frascos para injetáveis de vidro para perfusão, na forma de pó para solução para perfusão branco a esbranquiçado, que é reconstituído (dissolvido) antes da utilização. A solução reconstituída é uma solução transparente, incolor ou ligeiramente amarela.

Cada embalagem contém quatro ou cinco frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

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

Ísland
Vistor
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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicional”. Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde.

O andexanet alfa não demonstrou ser eficaz nem é indicado no tratamento de hemorragia relacionada com qualquer inibidor do FXa para além do rivaroxabano ou apixabano. De igual forma, não reverte os efeitos de inibidores não-FXa.

Posologia e administração

O andexanet alfa é administrado na forma de um bolus intravenoso (IV) com o débito-alvo de, aproximadamente, 30 mg/min ao longo de 15 minutos (dose baixa) ou 30 minutos (dose alta), seguido imediatamente pela administração de uma perfusão contínua de 4 mg (dose baixa) ou 8 mg (dose alta) por minuto durante 120 minutos (ver Tabela 1).

Tabela 1: Regimes posológicos

	Bolus intravenoso inicial	Perfusão intravenosa contínua	Número total de frascos para injetáveis de 200 mg necessários
Dose baixa	400 mg com o débito-alvo de 30 mg/min	4 mg/min durante 120 minutos (480 mg)	5
Dose alta	800 mg com o débito-alvo de 30 mg/min	8 mg/min durante 120 minutos (960 mg)	9

As recomendações posológicas foram definidas a partir dos efeitos de andexanet alfa em voluntários saudáveis aos quais foi administrado um inibidor direto do FXa e da capacidade de reverter os níveis de atividade anti-FXa. A dosagem foi utilizada em estudos em doentes com hemorragia aguda grave.

Reversão do apixabano

O regime posológico recomendado de andexanet alfa baseia-se na dose de apixabano que o doente está a tomar no momento da reversão da anticoagulação, bem como no tempo decorrido desde a última dose de apixabano do doente (ver Tabela 2). Não está disponível recomendação de dose, se a quantidade da última dose do anticoagulante ou o intervalo entre a última dose e o episódio de hemorragia forem desconhecidos. A medição do nível inicial de anti-FXa deve dar suporte à decisão clínica para iniciar o tratamento (se o valor estiver disponível num período de tempo aceitável).

Tabela 2: Resumo da dosagem para reversão do apixabano

Inibidor do FXa	Última dose de inibidor do FXa	Momento da última dose de inibidor do FXa antes do início de andexanet alfa	
		< 8 horas	≥ 8 horas
Apixabano	≤ 5 mg	Dose baixa	Dose baixa
	> 5 mg	Dose alta	

Reversão do rivaroxabano

O regime posológico recomendado de andexanet alfa baseia-se na dose de rivaroxabano que o doente está a tomar no momento da reversão da anticoagulação, bem como no tempo decorrido desde a última dose de rivaroxabano do doente (ver Tabela 3). Não está disponível recomendação de dose, se a quantidade da última dose do anticoagulante ou o intervalo entre a última dose e o episódio de hemorragia forem desconhecidos. A medição do nível inicial de anti-FXa deve dar suporte à decisão clínica para iniciar o tratamento (se o valor estiver disponível num período de tempo aceitável).

Tabela 3: Resumo da dosagem para reversão do rivaroxabano

Inibidor do FXa	Última dose de inibidor do FXa	Momento da última dose de inibidor do FXa antes do início de andexanet alfa	
		< 8 horas	≥ 8 horas
Rivaroxabano	≤ 10 mg	Dose baixa	Dose baixa
	> 10 mg	Dose alta	

Os doentes tratados com terapêutica com inibidor do FXa têm estados patológicos subjacentes que os predispõem para acontecimentos tromboembólicos. A reversão da terapêutica com inibidor do FXa expõe os doentes a risco trombótico da doença subjacente. Para reduzir este risco, deve considerar-se o recomeço da terapêutica anticoagulante logo que seja clinicamente apropriado.

Instruções de manuseamento

Andexanet alfa deve ser reconstituído e os 10 mg/ml de solução devem ser depois transferidos sem diluição adicional para seringas de grande volume estéreis, se for utilizada uma bomba de seringa, ou para sacos IV adequados, compostos por material de poliolefina (PO) ou policloreto de vinilo (PVC). Antes da administração por perfusão IV, deve ser utilizado um filtro em linha de 0,2 ou 0,22 micrões em polietersulfona (PES) ou equivalente com baixo índice de ligação às proteínas.

Para soluções reconstituídas, a estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante, pelo menos, oito horas a 25°C. Do ponto de vista microbiológico, uma vez aberto, o medicamento deve ser utilizado de imediato. Se não for utilizado de imediato, os tempos de

conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

Reconstituição

Antes de iniciar a reconstituição, necessitará do seguinte:

- Número calculado de frascos para injetáveis para perfusão conforme indicado na Tabela 1.
- Número igual de seringas de solvente de 20 ml (ou maior) equipadas com uma agulha de calibre 20 (ou de diâmetro inferior, p.ex. calibre 21).
- Compressas embebidas em álcool.
- Seringa estéril grande (50 ml ou maior). Se a administração for feita com uma bomba de seringa, devem ser utilizadas várias seringas que contenham o volume final do produto reconstituído.
- Sacos intravenosos, compostos por material de poliolefina (PO) ou policloreto de vinilo (PVC), (150 ml ou maior) para conter o volume final do produto reconstituído (se a administração for efetuada com sacos IV).
- Água para preparações injetáveis.
- Filtro em linha de 0,2 ou 0,22 mícrones em polietersulfona (PES) ou equivalente com baixo índice de ligação às proteínas.

O andexanet alfa não tem de ser levado à temperatura ambiente antes da reconstituição ou administração ao doente. Utilize a técnica assética durante o procedimento de reconstituição.

Reconstitua cada frasco para injetáveis de acordo com as seguintes instruções:

1. Remova a tampa tipo *flip-top* de cada frasco para injetáveis.
2. Limpe a rolha de borracha de cada frasco para injetáveis com uma compressa embebida em álcool.
3. Utilizando uma seringa de 20 ml (ou maior) e uma agulha de calibre 20 (ou de diâmetro inferior, p.ex. calibre 21), recolha 20 ml de água para preparações injetáveis.
4. Insira a agulha da seringa no centro da rolha de borracha.
5. Empurre o êmbolo lentamente para injetar 20 ml de água para preparações injetáveis no frasco para injetáveis, direcionando o fluxo contra a parede interna do frasco para minimizar a criação de espuma.
6. Gire cada frasco para injetáveis suavemente até que todo o pó esteja completamente dissolvido. NÃO AGITE os frascos para injetáveis, uma vez que pode provocar a criação de espuma. O tempo de dissolução para cada frasco para injetáveis é de, aproximadamente, três a cinco minutos.
7. A solução reconstituída deve ser inspecionada relativamente a partículas e/ou descoloração antes da administração. Não utilizar caso se verifique a presença de partículas opacas ou descoloração.
8. Para a reconstituição mais eficiente da dose necessária, e para minimizar erros, injete 20 ml de água para preparações injetáveis em cada frasco para injetáveis necessário antes de prosseguir para o passo seguinte.
9. Utilize andexanet alfa no prazo de oito horas após a reconstituição quando conservado à temperatura ambiente.

Administração com bomba de seringa

1. Uma vez reconstituídos todos os frascos para injetáveis necessários, recolha a solução reconstituída de cada frasco para injetáveis, utilizando a seringa de grande volume (50 ml ou maior) equipada com uma agulha de calibre 20 (ou de diâmetro inferior, p.ex. calibre 21).
2. Prepare o bolus e a perfusão em seringas de grande volume separadas.
3. Devido ao volume adicional, o bolus de dose alta e a perfusão têm de ser ainda separados em seringas adicionais (duas seringas cada para bolus e perfusão).
4. A fim de evitar a transferência inadvertida de ar, tenha o cuidado de manter a agulha da seringa virada para cima e não pouse a seringa entre as várias recolhas dos frascos para injetáveis.
5. Encaixe o equipamento auxiliar (ou seja, tubos de extensão, filtro em linha de 0,2 ou 0,22 mícrones em polietersulfona (PES) ou equivalente com baixo índice de ligação às proteínas, bomba de seringa) em preparação para a administração.

6. Administre a solução reconstituída com o débito adequado.
7. Elimine todas as seringas, agulhas e frascos para injetáveis utilizados, incluindo qualquer porção de solução reconstituída não utilizada.

Administração com sacos intravenosos

1. Uma vez reconstituídos todos os frascos para injetáveis necessários, recolha a solução reconstituída de cada frasco para injetáveis, utilizando a seringa de grande volume (50 ml ou maior) equipada com uma agulha de calibre 20 (ou de diâmetro inferior, p.ex. calibre 21).
2. Transfira a solução reconstituída da seringa para sacos IV apropriados.
3. Repita os passos 1 e 2 conforme a necessidade para transferir todo o volume do bolus e da perfusão para sacos IV compostos por PO ou PVC.
4. Recomenda-se que o bolus e a perfusão sejam divididos em dois sacos separados para assegurar o débito de administração correto. Embora se possa combinar a utilização de um saco IV composto por PO ou PVC para o bolus e a perfusão, deve assegurar-se o débito correto ao mudar de bolus para perfusão.
5. Encaixe o equipamento auxiliar (ou seja, tubos de extensão, filtro em linha de 0,2 ou 0,22 mícrones em polietersulfona (PES) ou equivalente com baixo índice de ligação às proteínas, bomba IV) em preparação para a administração.
6. Administre a solução reconstituída com o débito adequado.

Eliminação

Todas as seringas, agulhas e frascos para injetáveis utilizados, incluindo qualquer porção de solução reconstituída não utilizada, devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.