

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ondexxya 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 200 mg Andexanet alfa*.

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Weißes bis cremefarbenes lyophilisiertes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nur zur Anwendung im Krankenhaus.

Dosierung

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

Tabelle 1: Dosierungsschemata

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

Aufhebung der Apixaban-Wirkung

Das empfohlene Dosierungsschema von Ondexxya richtet sich nach der zum Zeitpunkt der Aufhebung der Antikoagulation vom Patienten eingenommenen Apixaban-Dosis sowie nach der seit der letzten Einnahme von Apixaban vergangenen Zeit (siehe Tabelle 2).

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

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

Aufhebung der Rivaroxaban-Wirkung

Das empfohlene Dosierungsschema von Ondexxya richtet sich nach der zum Zeitpunkt der Aufhebung der Antikoagulation vom Patienten eingenommenen Rivaroxaban-Dosis sowie nach der seit der letzten Einnahme von Rivaroxaban vergangenen Zeit (siehe Tabelle 3).

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

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

Wiederaufnahme der antithrombotischen Therapie

Nach Verabreichung von Ondexxya und Beendigung der schweren Blutung, ist zur Vorbeugung thrombotischer Ereignisse infolge der Grunderkrankung des Patienten eine Wiederaufnahme der Antikoagulation zu erwägen. Die antithrombotische Therapie kann wiederaufgenommen werden, sobald dies nach der Behandlung ärztlich angezeigt ist und sofern der Patient klinisch stabil ist und

eine ausreichende Hämostase erzielt wurde. Der Nutzen der Antikoagulation ist gegen die Risiken einer erneuten Blutung ärztlich abzuwägen (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

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

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

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

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

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung

Nach Rekonstitution einer entsprechenden Anzahl Ondexxya-Durchstechflaschen, wird die rekonstituierte Lösung (10 mg/ml) ohne weitere Verdünnung in einen geeigneten leeren Infusionsbeutel aus Polyolefin (PO) oder Polyvinylchlorid (PVC) überführt (siehe Abschnitt 6.6). Die i.v. Infusion erfolgt dann über einen 0,2- oder 0,22 µm-In-line-Filter aus Polyethersulfon (PES) oder einem äquivalenten Material mit entsprechend geringer Proteinbindung.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Bekannte allergische Reaktion gegen Hamsterproteine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anwendungsbeschränkungen

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

Obwohl die Bestimmung der Anti-FXa-Aktivität in Notfallsituationen zunehmend empfohlen wird, liegt keine Empfehlung für eine angepasste Andexanet alfa-Dosierung vor. Daher sollte sich die Therapieüberwachung in erster Linie an klinischen Parametern orientieren, die Aufschluss über ein angemessenes Ansprechen (d. h. Erzielen der Hämostase), eine fehlende Wirksamkeit (d. h. erneute Blutung) und unerwünschte Ereignisse (d. h. thromboembolische Ereignisse) geben.

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

In die Studie ANNEXA-4 wurden Patienten mit intrakraniellen Blutungen (*intracranial haemorrhages*, ICH) (GCS-Score > 7 und Hämatomvolumen < 60 ml) eingeschlossen. Die Behandlung von Patienten mit schwereren ICH mit Andexanet alfa wurde nicht untersucht.

Thrombotische Ereignisse

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

Bei gesunden Probanden wurden nach Andexanet alfa-Gabe zwar dosisabhängige Anstiege der Koagulationsmarker Prothrombinfragmente F1+2, TAT und D-Dimer beobachtet, über thromboembolische Ereignisse wurde jedoch nicht berichtet. Bei den in die Studie ANNEXA-4 eingeschlossenen Patienten wurden diese Marker nicht gemessen, es wurden aber thromboembolische Ereignisse beobachtet (siehe Abschnitt 5.1). Eine Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Thrombose wird daher dringend empfohlen.

Anwendung von Andexanet alfa zusammen mit anderen unterstützenden Maßnahmen

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

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

Infusionsbedingte Reaktionen

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Beurteilung der Sicherheit erfolgte im Rahmen klinischer Studien mit 247 gesunden Probanden, die einen FXa-Inhibitor erhielten, sowie bei 352 Patienten in einer Phase IIIb/IV-Studie (ANNEXA-4), bei denen es unter der Behandlung mit einem FXa-Inhibitor (überwiegend Apixaban und Rivaroxaban) zu einer akuten schweren Blutung kam.

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

In den Studien an gesunden Probanden wurden häufig Anstiege der D-Dimere und Prothrombinfragmente F1+2 auf $> 2 \times$ oberer Normalwert (*upper limit of normal*, ULN) beobachtet. Diese Anstiege hielten einige Stunden bis einige Tage nach der Gabe an, über thrombotische Ereignisse wurde aber nicht berichtet. Die klinische Relevanz für die Zielpopulation (wegen eines hohen bis sehr hohen Thromboserisikos antikoagulierte Patienten mit nicht kontrollierbaren oder lebensbedrohlichen Blutungen) ist nicht bekannt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 4 sind die Nebenwirkungen aufgelistet, die in den klinischen Studien bei den mit Andexanet alfa behandelten gesunden Probanden aufgetreten sind. In der zweiten Spalte sind die Nebenwirkungen aus den Zwischenergebnissen der Phase IIIb/IV-Studie ANNEXA-4 an 352 Patienten mit akuten schweren, mit Andexanet alfa behandelten Blutungen aufgelistet. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeit gemäß folgender Konvention klassifiziert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

Systemorganklasse/ bevorzugter Begriff	Häufigkeit bei gesunden Probanden	Häufigkeit bei Patienten mit Blutungen
Erkrankungen des Immunsystems		
Urtikaria	Häufig	
Erkrankungen des Nervensystems		
Hirnfarkt		Gelegentlich
Apoplektischer Insult		Gelegentlich
Orthostatischer Schwindel	Häufig	
Kopfschmerz	Häufig	
Ischämischer Schlaganfall		Häufig
Transitorische ischämische Attacke		Gelegentlich
Herzerkrankungen		
Akuter Myokardinfarkt		Gelegentlich
Herzstillstand		Gelegentlich
Myokardinfarkt		Gelegentlich
Palpitationen	Häufig	
Gefäßerkrankungen		
Tiefe Venenthrombose		Gelegentlich
Verschluss der Arteria iliaca		Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Husten	Häufig	
Dyspnoe	Häufig	
Lungenembolie		Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Abdominale Beschwerden	Häufig	
Abdominalschmerz	Häufig	
Mundtrockenheit	Häufig	
Geschmacksstörung	Häufig	
Übelkeit	Häufig	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Pruritus	Häufig	
Generalisierter Pruritus	Häufig	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Rückenschmerzen	Häufig	
Muskelspasmen	Häufig	

Systemorganklasse/ bevorzugter Begriff	Häufigkeit bei gesunden Probanden	Häufigkeit bei Patienten mit Blutungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Hitzewallungen	Sehr häufig	
Wärmegefühl	Sehr häufig	
Brustkorbbeschwerden	Häufig	
Hyperhidrose	Häufig	
Peripheres Kältegefühl	Häufig	
Fieber		Häufig
Untersuchungen		
Vorübergehende Anstiege von D-Dimer und Prothrombinfragmenten F1+2	Sehr häufig	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nach den Daten von 352 Patienten der Phase IIIb/IV-Studie ANNEXA-4, bei denen unter der Behandlung mit einem FXa-Inhibitor eine akute schwere Blutung auftrat, kam es bei einem Patienten zu einer schwerwiegenden bzw. schweren infusionsbedingten Reaktion. Bei 36 der 352 Patienten mit vollständiger 30-tägiger Nachbeobachtung zur Erhebung der Sicherheit (10,3 %) kam es zu thrombotischen Ereignissen, darunter venöse Thromboembolie (VTE), Myokardinfarkt (MI) und Schlaganfall. Zehn der 36 (27,8 %) Patienten hatten zum Zeitpunkt des Ereignisses die antithrombotische Therapie bereits wieder aufgenommen, und alle 36 Patienten waren zum Zeitpunkt der Andexanet alfa-Gabe wegen VTE und/oder Vorhofflimmerns in der Vorgeschichte antikoaguliert worden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Andexanet alfa hebt die Wirkung von FXa-Inhibitoren spezifisch auf. Der primäre Wirkmechanismus besteht zwar in der Bindung und Sequestrierung des FXa-Inhibitors, doch leistet möglicherweise auch die Hemmung der Aktivität des Gewebefaktor-Pathway-Inhibitors (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI) über die Bindung an den TFPI einen geringeren Beitrag zur Gesamtwirkung. Das Zusammenspiel zwischen Andexanet alfa und TFPI ist noch nicht vollständig charakterisiert. Andexanet alfa bindet direkte FXa-Inhibitoren mit hoher Affinität, sodass sie für die Entfaltung ihrer antikoagulatorischen Wirkungen nicht mehr zur Verfügung stehen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Wirkungen von Andexanet alfa können über pharmakodynamische Marker, darunter die Anti-FXa-Aktivität, und die freie Fraktion des verfügbaren FXa-Inhibitors sowie die Wiederherstellung der Thrombinbildung, gemessen werden.

Die Anti-FXa-Aktivität zeigt eine schlechte Korrelation mit der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit und ist daher zur Festlegung der Dosierung ungeeignet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

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

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

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

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

Die Plasma-TFPI-Aktivität war nachweislich über 10 bis 20 Stunden nach Andexanet alfa-Gabe gehemmt. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung im Hinblick auf die Aufrechterhaltung der Thrombinbildung und das Potenzial für eine prothrombotische Wirkung ist noch nicht vollständig geklärt.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Modellierung

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

Studie (ANNEXA-4) bei Patienten mit einer akuten schweren Blutung, die dringend eine Aufhebung der FXa-Antikoagulation erfordert.

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

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

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

Reduktion der Anti-FXa-Aktivität

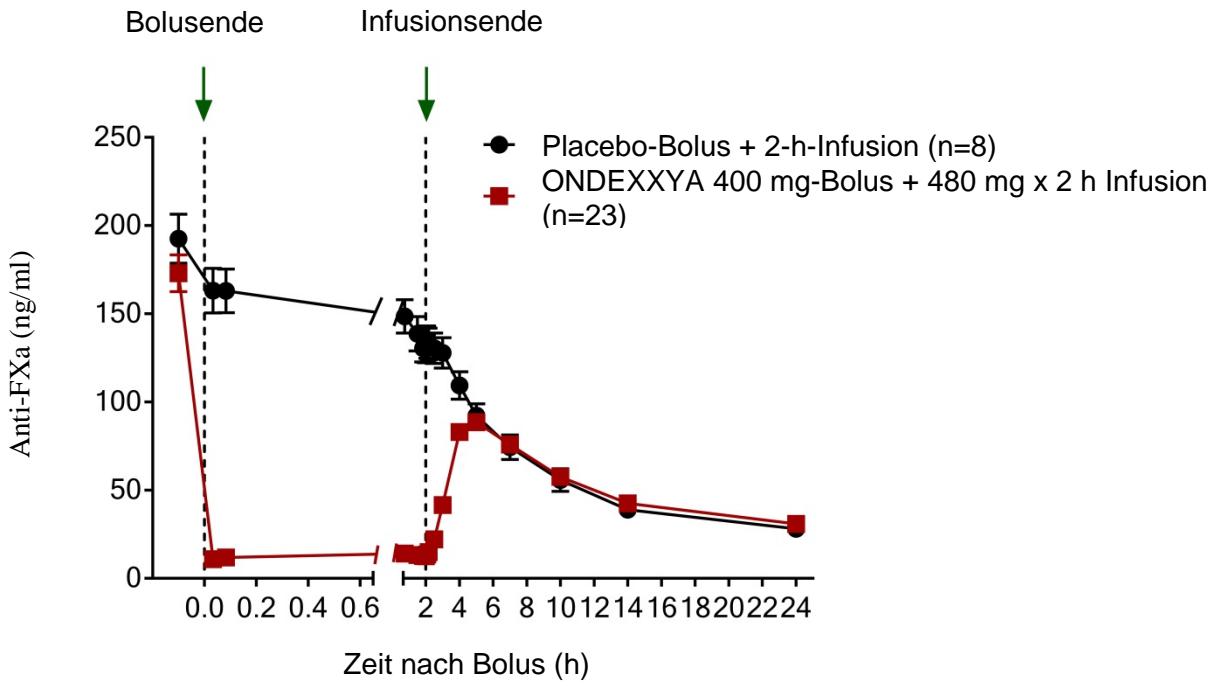
Primärer Endpunkt sowohl der Studie 14-503 (Apixaban) als auch der Studie 14-504 (Rivaroxaban) war die prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität vom Ausgangswert (Baseline) bis zum Nadirwert nach der Infusion.

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

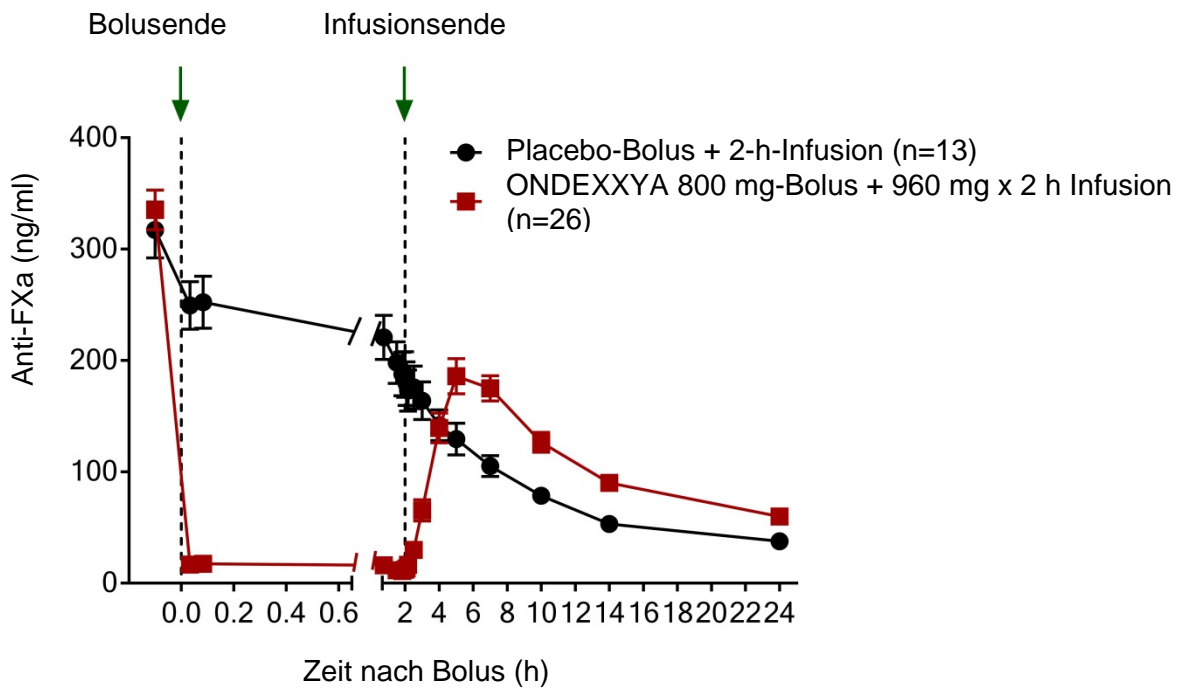
Bei den mit Rivaroxaban behandelten Probanden in Studie 14-504 betrug die prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität -96,72 % ($\pm 1,838$ %) in der Andexanet alfa-Gruppe gegenüber -44,75 % ($\pm 11,749$ %) in der Placebogruppe ($p < 0,0001$), wobei letztere die intrinsische Clearance des Antikoagulans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

Die zeitlichen Verläufe der Anti-FXa-Aktivität vor und nach der Andexanet alfa-Gabe sind in Abbildung 1 dargestellt. Die Reduktion der Anti-FXa-Aktivität korreliert mit der Wiederherstellung der Thrombinbildung. Die Schwellenwerte der Anti-FXa-Aktivität für die Normalisierung der Thrombinbildung (definiert durch das mittlere endogene Thrombinpotenzial [ETP] und Standardabweichungen) wurden auf 44,2 ng/ml (innerhalb einer Standardabweichung des normalen ETP) geschätzt, basierend auf gepoolten Daten aus den Studien 14-503 und 14-504, wie in der Abbildung angegeben.

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



(A)



(B)

Wiederherstellung der Thrombinbildung

Sowohl in Studie 14-503 als auch in Studie 14-504 bewirkte die Behandlung mit Andexanet alfa bei den mit Apixaban bzw. Rivaroxaban antikoagulierten gesunden Probanden im Vergleich zu Placebo zudem eine statistisch signifikante ($p < 0,0001$) Zunahme der Thrombinbildung. Bei alleiniger Bolusgabe bzw. bei Bolusgabe plus Infusion wurde bei den Probanden, die unter Behandlung mit

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

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

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

Aufhebung der FXa-Inhibitor-Antikoagulation bei Patienten mit akuter schwerer Blutung

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

In einer Zwischenanalyse der Studie wurden 352 Patienten ausgewertet.

Etwa die Hälfte der Patienten waren Männer und das mittlere Alter betrug 77,4 Jahre. Die meisten Patienten hatten zuvor entweder Apixaban (194/352; 55,1 %) oder Rivaroxaban (128/352; 36,4 %) erhalten. Insgesamt kam es bei der Mehrzahl der Patienten entweder zu einer ICH (230/352; 65,3 %) oder zu einer gastrointestinalen (GI) Blutung (94/352; 26,7 %). Bei den verbleibenden 28 Patienten kam es zu Blutungen anderer Lokalisation.

Von den 352 in die Studie eingeschlossenen Patienten waren 167 hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbar. Definiert war diese als Erfüllung der blutungsbezogenen Einschlusskriterien, Vorliegen einer vorab festgelegten Baseline-Anti-FXa-Aktivität ≥ 75 ng/ml sowie Vorliegen von Verlaufsdaten zur Anti-FXa-Aktivität und hämostatischen Wirksamkeit, die nach der Baseline erhoben wurden. Im Wirksamkeitskollektiv betrug die beobachtete mediane Abnahme der Anti-FXa-Aktivität von Baseline bis zum Nadir für Rivaroxaban -92,0 % (95%-KI: -94,1 %; -88,0 %) und für Apixaban -93,1 % (95 %-KI: -94,2 %; -91,6 %). Von den 167 hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbaren Patienten waren 159 im Hinblick auf die hämostatische Wirksamkeit auswertbar. Für 133 (83,6 %) dieser Patienten wurde anhand der Bewertung einer unabhängigen Kommission eine sehr gute (113 Patienten) oder gute (20 Patienten) Hämostase bestätigt. Die verbleibenden Patienten wurden von der Kommission hinsichtlich der hämostatischen Wirksamkeit als nicht auswertbar [n = 6] oder nicht abschließend beurteilbar [n = 2] bewertet. Wird bei den nicht auswertbaren Fällen das Vorliegen einer unzureichenden/fehlenden hämostatischen Wirksamkeit angenommen, liegt die Rate einer wirksamen Hämostase bei 133/165 (80,6 %). Die Raten wirksamer Hämostase waren bei den Apixaban- und Rivaroxaban-Patienten sowie bei den Patienten mit GI Blutungen und den Patienten mit ICH vergleichbar. Die Rate einer wirksamen Hämostase betrug 80,4 % bei den Patienten > 75 Jahre (74/92) gegenüber 88,1 % bei Patienten ≤ 75 Jahre (59/67).

Eine Korrelation zwischen der Anti-FXa-Aktivität und der hämostatischen Wirksamkeit ist nicht belegt.

Todesfälle

In der Studie ANNEXA-4 verstarben von den Patienten im Sicherheitskollektiv mit vollständiger 30-tägiger Nachbeobachtung (N = 351) 54 (15,4 %). Die 30-Tage-Sterberate betrug 16,2 % (37/229) bei den Patienten mit ICH, 12,8 % (12/94) bei den Patienten mit GI Blutungen und 17,9 % (5/28) bei den Patienten mit anderen Blutungsarten. Die 30-Tage-Sterberate betrug 20,1 % (44/219) bei den Patienten > 75 Jahre und 7,6 % (10/132) bei den Patienten ≤ 75 Jahre. Nach geographischer Region ausgewertet, betrug die Sterberate 22,1 % (31/140) bei den in der Europäischen Union rekrutierten Patienten gegenüber 10,9 % (23/211) bei den in Nordamerika rekrutierten Patienten. Im Vergleich zu den in Nordamerika rekrutierten Patienten waren die in der EU rekrutierten Patienten signifikant älter (79,0 Jahre vs. 76,3 Jahre) und wiesen häufiger eine ICH als Indexereignis auf (72,9 % vs. 59,0 %), und mehr ICH waren bei den in der EU rekrutierten Patienten intraparenchymal (54,9 % vs. 34,4 %). Zu den kardiovaskulären Todesursachen (n = 27) gehörten: hämorrhagischer Schlaganfall (n = 6), ischämischer Schlaganfall (n = 5), plötzlicher Herztod (einschließlich Fälle ohne Zeugen) (n = 5), mechanisches Herzversagen/Pumpversagen (n = 4), Myokardinfarkt (n = 2), andere Blutung als hämorrhagischer Schlaganfall (n = 1) sowie sonstige kardiovaskuläre Ursachen (n = 4). Zu den nicht kardiovaskulär bedingten Todesfällen (n = 27) gehörten: respiratorische Insuffizienz (n = 5), Infektion/Sepsis (n = 5), Unfall/Trauma (n = 2), Krebs (n = 1) sowie sonstige/nicht-vaskuläre Ursachen (n = 14).

Thromboembolische Ereignisse

In der Studie ANNEXA-4 kam es bei 36 (10,3 %) Patienten zu insgesamt 42 thromboembolischen Ereignissen: apoplektischer Insult (*cerebrovascular accident*, CVA) (15/42; 35,7 %), tiefe Venenthrombose (13/42; 33,1 %), akuter Myokardinfarkt (8/42; 19,0 %), Lungenembolie (5/42; 11,9 %) und transitorische ischämische Attacke (1/42; 2,4 %). Die mediane Zeitspanne bis zum jeweiligen Ereignis betrug neun Tage. Bei insgesamt 33,3 % der Patienten mit thromboembolischen Ereignissen (12/36) trat das thromboembolische Ereignis in den ersten drei Tagen auf. Bei 10 der 209 Patienten (4,8 %), bei denen vor einem thrombotischen Ereignis die Antikoagulation bereits wiederaufgenommen worden war, trat ein thromboembolisches Ereignis auf. Zum Zeitpunkt des Ereignisses standen 10/36 Patienten (27,8 %) bereits wieder unter einer antithrombotischen Therapie. Das Auftreten thromboembolischer Ereignisse war zwischen den Patienten > 75 Jahre (11,0 %: 24/219) und den Patienten ≤ 75 Jahre (9,1 %: 12/132) grundsätzlich vergleichbar.

Bei den 223 gesunden Probanden, die FXa-Inhibitoren erhielten und mit Andexanet alfa behandelt wurden, wurden keine thromboembolischen Ereignisse beobachtet. Bei gesunden Probanden wurden nach Andexanet alfa-Gabe dosisabhängige Anstiege der Koagulationsmarker F1+2, TAT und D-Dimere beobachtet. Allerdings wurden diese Marker bei den in die Studie ANNEXA-4 eingeschlossenen Patienten nicht gemessen, und ihre Relevanz für Patienten mit Blutungen ist nicht bekannt.

Immunogenität

345 mit Andexanet alfa behandelte gesunde Probanden wurden auf mit Andexanet alfa kreuzreagierende Antikörper sowie auf Antikörper gegen Faktor X und FXa untersucht. Unter der Behandlung aufgetretene, nicht-neutralisierende Antikörper gegen Andexanet alfa wurden bei etwa 10 % (35/345) nachgewiesen. Diese Antikörper lagen generell in niedrigen Titern vor, und es wurden keine klinischen Folgen beobachtet. Es wurden weder neutralisierende Antikörper noch Antikörper gegen Faktor X oder FXa nachgewiesen. Bislang war das Auftreten positiver, nicht-neutralisierender Antikörper gegen Andexanet alfa nach der Behandlung bei den Patienten in der Studie ANNEXA-4 (8,5 % bzw. 20/236 Patienten) vergleichbar mit dem bei gesunden Probanden beobachteten.

Kinder und Jugendliche

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

Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In Phase II-Studien mit Andexanet alfa in Gegenwart direkter FXa-Inhibitoren wurde dieselbe dosisproportionale Pharmakokinetik über den vorgesehenen therapeutischen Dosisbereich belegt, wobei diese Beurteilung sowohl für die C_{max} als auch für die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) bei einer effektiven Halbwertszeit von etwa eine Stunde erfolgte. Das Verteilungsvolumen im Steady State ($V_{d,ss}$) und das Verteilungsvolumen (V_d) bei subtherapeutischen Spiegeln nahmen mit der Dosis ab, was für die Sättigung eines Kompartiments mit hoher Affinität spricht. Darin spiegelt sich wahrscheinlich die Bindung an den endothelzellgebundenen TFPI wider, das einzige endogene Molekül, von dem bekannt ist, dass es Andexanet alfa bindet. In therapeutischen Konzentrationen beeinflussten FXa-Inhibitoren die Pharmakokinetik von Andexanet alfa nicht.

Alle PK-Studien wurden mit einer früheren Wirkstoffgeneration durchgeführt. Die Vergleichbarkeit der PK mit dem Andexanet alfa in Ondexxya (Generation 2) ist noch nicht nachgewiesen.

Verteilung

Das V_d von Andexanet alfa beträgt $5,3 \pm 2,6$ l und entspricht damit in etwa dem Blutvolumen.

Elimination

Die Clearance (l/h) von Andexanet alfa beträgt etwa $4,4 \pm 1,2$ l/h, wobei die renale Elimination gering ist. Die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen vier und sieben Stunden. Ausgehend von dem, was über die Dispositions kinetik von nativem FXa bekannt ist, wird Andexanet alfa wahrscheinlich im Plasma rasch durch endogene Proteasen abgebaut, entsprechend seiner relativ kurzen effektiven Halbwertszeit (eine Stunde).

Pharmakokinetik bei bestimmten Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Geschlecht

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

Kinder und Jugendliche

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Durchstechflasche (ungeöffnet)

Zwei Jahre bei Lagerung bei 2 °C – 8 °C

Rekonstituiertes Arzneimittel

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgröße: vier Durchstechflaschen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rekonstitution

Vor Beginn der Rekonstitution ist Folgendes vorzubereiten:

- berechnete Anzahl Durchstechflaschen (siehe Abschnitt 4.2).
- gleiche Anzahl Lösungsmittelspritzen mit einem Nenninhalt von (mindestens) 20 ml und einer 20-Gauge-Nadel (oder einer Nadel mit größerem Außendurchmesser).
- Alkoholtupfer.
- große sterile Spritze (Nenninhalt mindestens 60 ml). Wenn zur Verabreichung ein Spritzenreiber verwendet wird, sollen zur Aufnahme des Gesamtvolumens des rekonstituierten Arzneimittels mehrere Spritzen verwendet werden.
- Infusionsbeutel aus PO oder PVC (150 ml oder größer) zur Aufnahme des Gesamtvolumens des rekonstituierten Arzneimittels (bei Verabreichung über einen Infusionsbeutel).
- Wasser für Injektionszwecke.

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

Jede Durchstechflasche wird nach folgenden Anweisungen rekonstituiert:

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

Verabreichung mittels Spritzenpumpe

1. Sobald alle benötigten Durchstechflaschen rekonstituiert sind, wird die rekonstituierte Lösung aus jeder Durchstechflasche in die große Spritze (Nenninhalt mindestens 60 ml) mit einer 20-Gauge-Nadel (oder einer Nadel mit größerem Außendurchmesser) aufgezogen.
2. Der Bolus (für die Kurzinfusion) und die Dauerinfusion werden in getrennten großen Spritzen vorbereitet.
3. Wegen des zusätzlichen Volumens müssen der hochdosierte Bolus und die hochdosierte Dauerinfusion in zusätzliche Spritzen weiter aufgeteilt werden (jeweils zwei Spritzen für die Bolusgabe und die Dauerinfusion).

4. Zur Verhinderung, dass in die Spritze versehentlich Luft eingebracht wird, achten Sie bitte darauf, die Spritzennadel stets nach oben zu halten und die Spritze zwischen dem Aufziehen aus den verschiedenen Durchstechflaschen nicht abzulegen.
5. Bringen Sie das Zubehör (d. h. Verlängerungsschlauch, Luftfilter, Spritzentreiber) zur Vorbereitung der Infusion an.
6. Infundieren Sie die rekonstituierte Lösung mit der entsprechenden Geschwindigkeit.
7. Entsorgen Sie alle gebrauchten Spritzen, Nadeln und Durchstechflaschen, einschließlich eventuell übrig gebliebener Reste der rekonstituierten Lösung.

Verabreichung mittels Infusionsbeutel

1. Sobald alle benötigten Durchstechflaschen rekonstituiert sind, ziehen Sie die rekonstituierte Lösung aus jeder Durchstechflasche in die große Spritze (Nenninhalt mindestens 60 ml) mit einer 20-Gauge-Nadel (oder einer Nadel mit größerem Außendurchmesser) auf.
2. Überführen Sie die rekonstituierte Lösung aus der Spritze in einen geeigneten Infusionsbeutel.
3. Wiederholen Sie die Schritte 1 und 2 so oft, bis das gesamte Volumen für die Bolusgabe (Kurzinfusion) und die Dauerinfusion in einen Infusionsbeutel überführt ist.
4. Es ist zwar grundsätzlich möglich, den Bolus und das Volumen für die Dauerinfusion zusammen in einen einzigen Infusionsbeutel zu überführen. Dennoch empfiehlt es sich, zur Gewährleistung der korrekten Infusionsgeschwindigkeit, den Bolus und das Volumen für die Dauerinfusion in zwei getrennte Beutel zu überführen.
5. Bringen Sie das Zubehör (d. h. Verlängerungsschlauch, Luftfilter, Infusionspumpe) zur Vorbereitung der Infusion an.
6. Infundieren Sie die rekonstituierte Lösung mit der entsprechenden Geschwindigkeit.

Entsorgung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1345/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

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

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

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

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

Millmount Healthcare Limited
Unit 1, Donore Road Industrial Estate
Drogheda
Louth A92 F882
Irland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 7 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Zur weiteren Konkretisierung der Korrelation des Biomarkers (Anti-FXa-Aktivität) mit der hämostatischen Wirksamkeit und zur Klärung des Risikos für Thrombosen und thromboembolische Ereignisse soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse von ANNEXA-4, einer an Patienten mit akuten schweren Blutungen durchgeführten nicht-randomisierten, multizentrischen, prospektiven, unverblindeten Interventionsstudie mit einer einzigen Behandlungsgruppe, vorlegen.	Vorlage des Abschlussberichts zur klinischen Studie bis spätestens 30. Juni 2019
Zur weiteren Bestätigung der Dosierung von Ondexxya soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse einer vergleichenden PK-Studie mit nach Verfahren 3 hergestellter Wirkstoffgeneration 1 und Wirkstoffgeneration 2 (Studie 19-514) vorlegen. Die Studie soll auf der Grundlage eines abgestimmten Prüfplans durchgeführt werden.	Vorlage des Abschlussberichts zur klinischen Studie bis spätestens 30. September 2019
Zur Konkretisierung der Korrelation des Biomarkers (Anti-FXa-Aktivität) mit der hämostatischen Wirksamkeit und zur Klärung des Risikos für Thrombosen und thromboembolische Ereignisse soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse einer weltweit durchgeführten, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie zur Untersuchung der Anwendung von Andexanet versus Standardtherapie bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen (<i>intracranial haemorrhages</i> , ICH), die Apixaban, Rivaroxaban oder Edoxaban einnehmen (Studie 18-513), vorlegen.	Vorlage des Abschlussberichts zur klinischen Studie bis spätestens 30. Juni 2023
Zur weiteren Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ein aktualisiertes PK/PD-Modell vorlegen, in dem neben allen bisher eingeflossenen Daten (aus den Studien 11-501, 12-502, 14-503, 14-504 und 14-506) auch die neu anfallenden Daten aus Studie 16-512 (PK/PD-Studie zu Andexanet Generation 2 versus Generation 1), Studie 16-508 (PK/PD-Studie zu Andexanet bei Studienteilnehmern japanischer Ethnie) und Studie 14-505 (ANNEXA-4) berücksichtigt sind.	Vorlage bis spätestens 30. September 2019

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ondexxya 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Andexanet alfa

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 200 mg Andexanet alfa.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur Einmalanwendung.
Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1345/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

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

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

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

200 mg

6. WEITERE ANGABEN

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
Nur zur Einmalanwendung.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten und Anwender

Ondexxya 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung Andexanet alfa

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

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Ondexxya und wofür wird es angewendet?

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

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

Ondexxya darf bei Ihnen nicht angewendet werden,

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Anwendung von Ondexxya zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

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

Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

3. Wie wird Ondexxya angewendet?

Dieses Arzneimittel ist nur zur Anwendung im Krankenhaus bestimmt.

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

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

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

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

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Die in klinischen Studien an gesunden Probanden am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Ondexxya waren infusionsbedingte Reaktionen mit in der Regel leicht ausgeprägten Beschwerden wie Hitze- oder Wärmegefühl (sehr häufige Nebenwirkungen, die mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen können). Kopfschmerzen, Husten oder Atemnot (häufige Nebenwirkungen, die bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen können) traten innerhalb weniger Minuten bis zu mehreren Stunden nach der Infusion auf. In klinischen Studien an Patienten mit lebensbedrohlichen Blutungen können Fieber und Schlaganfälle bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen und transitorische ischämische Attacken (TIA), Herzinfarkt und Blutgerinnsel in den Beinen und der Lunge bis zu 1 von 100 Behandelten (gelegentliche Nebenwirkungen).

Auflistung möglicher Nebenwirkungen

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

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

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

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

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie wird Ondexxya aufbewahrt?

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

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Nach der Rekonstitution soll Ondexxya sofort verwendet werden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Ondexxya enthält

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

Wie Ondexxya aussieht und Inhalt der Packung

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

Jede Packung enthält vier Durchstechflaschen.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Millmount Healthcare Limited
Unit 1, Donore Road Industrial Estate
Drogheda
Louth A92 F882
Irland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im Monat JJJJ.

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

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

Weitere Informationsquellen

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Andexanet alfa hebt nur die antikoagulatorischen Wirkungen der direkten Faktor Xa (FXa)-Inhibitoren (Apixaban, Rivaroxaban) auf. Die Aufhebung der Wirkungen anderer FXa-Inhibitoren (z. B. Fondaparinux, unfraktioniertes Heparin) mit Andexanet alfa wurde beim Menschen nicht untersucht. Andexanet alfa hebt die Wirkungen von nicht zu den FXa-Inhibitoren gehörenden Antithrombotika nicht auf.

Dosierung und Art der Anwendung

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

Tabelle 1: Dosierungsschemata

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

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

Aufhebung der Apixaban-Wirkung

Das empfohlene Dosierungsschema von Andexanet alfa richtet sich nach der zum Zeitpunkt der Aufhebung der Antikoagulation vom Patienten eingenommenen Apixaban-Dosis sowie nach der seit der letzten Einnahme von Apixaban vergangenen Zeit (siehe Tabelle 2).

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

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

Aufhebung der Rivaroxaban-Wirkung

Das empfohlene Dosierungsschema von Andexanet alfa richtet sich nach der zum Zeitpunkt der Aufhebung der Antikoagulation vom Patienten eingenommenen Rivaroxaban-Dosis sowie nach der seit der letzten Einnahme von Rivaroxaban vergangenen Zeit (siehe Tabelle 3).

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

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

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

Hinweise zur Handhabung

Andexanet alfa ist zu rekonstituieren. Anschließend wird die 10 mg/ml-Lösung ohne weitere Verdünnung in einen geeigneten Infusionsbeutel aus Polyolefin (PO) oder Polyvinylchlorid (PVC) überführt. Die intravenöse (i.v.) Infusion erfolgt dann über einen 0,2- oder 0,22 µm-In-line-Filter aus Polyethersulfon (PES) oder einem äquivalenten Material mit entsprechend geringer Proteinbindung.

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

Rekonstitution

Vor Beginn der Rekonstitution ist Folgendes vorzubereiten:

- berechnete Anzahl Durchstechflaschen wie in Tabelle 1 angegeben.
- gleiche Anzahl Lösungsmittelspritzen mit einem Nenninhalt von (mindestens) 20 ml und einer 20-Gauge-Nadel (oder einer Nadel mit größerem Außendurchmesser).
- Alkoholtupfer.
- große sterile Spritze (Nenninhalt mindestens 60 ml). Wenn zur Verabreichung ein Spritzentreiber verwendet wird, sollen zur Aufnahme des Gesamtvolumens des rekonstituierten Arzneimittels mehrere Spritzen verwendet werden.
- Infusionsbeutel aus PO oder PVC (150 ml oder größer) zur Aufnahme des Gesamtvolumens des rekonstituierten Arzneimittels (bei Verabreichung über einen Infusionsbeutel).
- Wasser für Injektionszwecke.

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

Rekonstituieren Sie jede Durchstechflasche nach folgenden Anweisungen:

1. Entfernen Sie die Flip-off-Kappe von jeder Durchstechflasche.
2. Wischen Sie den Gummistopfen jeder Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer ab.
3. Ziehen Sie unter Verwendung einer 20-Gauge-Nadel (oder einer Nadel mit größerem Außendurchmesser) 20 ml Wasser für Injektionszwecke in eine Spritze mit einem Nenninhalt von mindestens 20 ml auf.
4. Stechen Sie die Spritzennadel durch die Mitte des Gummistopfens in die Durchstechflasche ein.

5. Drücken Sie den Spritzenkolben nach unten, um die 20 ml Wasser für Injektionszwecke langsam in die Durchstechflasche zu spritzen. Richten Sie den Strahl dabei gegen die Innenwand der Durchstechflasche, um Schaumbildung zu vermeiden.
6. Schwenken Sie jede Durchstechflasche vorsichtig, bis das gesamte Pulver vollständig gelöst ist. **SCHÜTTELN** Sie die Durchstechflaschen **NICHT**, da es sonst zu Schaumbildung kommen kann. Die Auflösungszeit pro Durchstechflasche beträgt etwa drei bis fünf Minuten.
7. Die rekonstituierte Lösung ist vor der Anwendung einer Sichtkontrolle auf Partikel und/oder Verfärbungen zu unterziehen. Beim Vorhandensein von opaken Partikeln oder einer Verfärbung dürfen Sie die Lösung nicht verwenden.
8. Für eine möglichst effiziente Rekonstitution der benötigten Dosis und zur Minimierung von Fehlern spritzen Sie vor dem nächsten Schritt in jede benötigte Durchstechflasche 20 ml Wasser für Injektionszwecke.
9. Bei Aufbewahrung bei Raumtemperatur ist Andexanet alfa innerhalb von acht Stunden nach der Rekonstitution anzuwenden.

Verabreichung mittels Spritzenpumpe

1. Sobald alle benötigten Durchstechflaschen rekonstituiert sind, ziehen Sie die rekonstituierte Lösung aus jeder Durchstechflasche in die große Spritze (Nenninhalt mindestens 60 ml) mit einer 20-Gauge-Nadel (oder einer Nadel mit größerem Außendurchmesser) auf.
2. Bereiten Sie den Bolus (für die Kurzinfusion) und die Dauerinfusion in getrennten großen Spritzen vor.
3. Wegen des zusätzlichen Volumens müssen der hochdosierte Bolus und die hochdosierte Dauerinfusion in zusätzliche Spritzen weiter aufgeteilt werden (jeweils zwei Spritzen für die Bolusgabe und die Dauerinfusion).
4. Zur Verhinderung, dass in die Spritze versehentlich Luft eingebracht wird, achten Sie bitte darauf, die Spritzennadel stets nach oben zu halten und die Spritze zwischen dem Aufziehen aus den verschiedenen Durchstechflaschen nicht abzulegen.
5. Bringen Sie das Zubehör (d. h. Verlängerungsschlauch, Luftfilter, Spritzentreiber) zur Vorbereitung der Infusion an.
6. Infundieren Sie die rekonstituierte Lösung mit der entsprechenden Geschwindigkeit.
7. Entsorgen Sie alle gebrauchten Spritzen, Nadeln und Durchstechflaschen, einschließlich eventuell übrig gebliebener Reste der rekonstituierten Lösung.

Verabreichung mittels Infusionsbeutel

1. Sobald alle benötigten Durchstechflaschen rekonstituiert sind, ziehen Sie die rekonstituierte Lösung aus jeder Durchstechflasche in die große Spritze (Nenninhalt mindestens 60 ml) mit einer 20-Gauge-Nadel (oder einer Nadel mit größerem Außendurchmesser) auf.
2. Überführen Sie die rekonstituierte Lösung aus der Spritze in einen geeigneten Infusionsbeutel.
3. Wiederholen Sie die Schritte 1 und 2 so oft, bis das gesamte Volumen für die Bolusgabe (Kurzinfusion) und die Dauerinfusion in einen Infusionsbeutel überführt ist.
4. Es ist zwar grundsätzlich möglich, den Bolus und das Volumen für die Dauerinfusion zusammen in einen einzigen Infusionsbeutel zu überführen. Dennoch empfiehlt es sich, zur Gewährleistung der korrekten Infusionsgeschwindigkeit den Bolus und das Volumen für die Dauerinfusion in zwei getrennte Beutel zu überführen.
5. Bringen Sie das Zubehör (d. h. Verlängerungsschlauch, Luftfilter, Infusionspumpe) zur Vorbereitung der Infusion an.
6. Infundieren Sie die rekonstituierte Lösung mit der entsprechenden Geschwindigkeit.

Entsorgung

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

ANHANG IV

**SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR
ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER
„BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.