

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ondexxya 200 mg poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 200 mg andexanet alfa*.

Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 10 mg andexanet alfa.

* Andexanet alfa wordt geproduceerd door middel van recombinant-DNA-techniek in ovariumcellen van Chinese hamsters.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie

Wit tot gebroken wit gelyofiliseerd poeder

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor volwassen patiënten die worden behandeld met een directe factor Xa-remmer (fXa-remmer) (apixaban of rivaroxaban) wanneer omkering van antistolling nodig is als gevolg van levensbedreigende of ongecontroleerde bloedingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Uitsluitend voor gebruik in ziekenhuizen.

Dosering

Andexanet alfa wordt toegediend als een intraveneuze bolus met een streefwaarde van ongeveer 30 mg/min gedurende 15 minuten (lage dosis) of 30 minuten (hoge dosis), gevolgd door toediening van een continue infusie van 4 mg/min (lage dosis) of 8 mg/min (hoge dosis) gedurende 120 minuten (zie tabel 1).

Tabel 1: Doseringsschema's

	Initiële intraveneuze bolus	Continue intraveneuze infusie	Totaal aantal benodigde injectieflacons van 200 mg
Lage dosis	400 mg bij een streefwaarde van 30 mg/min	4 mg/min gedurende 120 minuten (480 mg)	5
Hoge dosis	800 mg bij een streefwaarde van 30 mg/min	8 mg/min gedurende 120 minuten (960 mg)	9

Omkering van apixaban

Het aanbevolen doseringsschema van Ondexxya is gebaseerd op de dosis apixaban die de patiënt gebruikt op het moment van omkering van de antistolling, alsmede op de tijd sinds de laatste dosis apixaban van de patiënt (zie tabel 2).

Tabel 2: Overzicht van de dosering voor omkering van apixaban

FXa-remmer	Laatste dosis	Tijdstip van laatste dosis vóór aanvang met Ondexxya	
		< 8 uur of onbekend	≥ 8 uur
Apixaban	≤ 5 mg	Lage dosis	Lage dosis
	> 5 mg/ onbekend	Hoge dosis	

Omkering van rivaroxaban

Het aanbevolen doseringsschema van Ondexxya is gebaseerd op de dosis rivaroxaban die de patiënt gebruikt op het moment van omkering van de antistolling, alsmede op de tijd sinds de laatste dosis rivaroxaban van de patiënt (zie tabel 3).

Tabel 3: Overzicht van de dosering voor omkering van rivaroxaban

FXa-remmer	Laatste dosis	Tijdstip van laatste dosis vóór aanvang met Ondexxya	
		< 8 uur of onbekend	≥ 8 uur
Rivaroxaban	≤ 10 mg	Lage dosis	Lage dosis
	> 10 mg/ onbekend	Hoge dosis	

Hervatting van antitrombotische therapie

Na toediening van Ondexxya en het beëindigen van een ernstige bloeding moet hernieuwde antistolling worden overwogen om trombotische voorvallen als gevolg van de onderliggende medische aandoening van de patiënt te voorkomen. Antitrombotische therapie kan opnieuw worden gestart zodra dit na de behandeling medisch is geïndiceerd als de patiënt klinisch stabiel is en er voldoende hemostase is bereikt. Bij het medisch oordeel moet een afweging worden gemaakt tussen de voordelen van antistolling en de risico's van hernieuwde bloeding (zie rubriek 4.4).

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten (65 jaar en ouder): bij oudere patiënten is dosisaanpassing niet nodig (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie: het effect van nierinsufficiëntie op de blootstellingsniveaus aan andexanet alfa is niet geëvalueerd. Op basis van de bestaande gegevens over de klaring wordt er geen dosisaanpassing aanbevolen.

Leverinsufficiëntie: op basis van de bestaande gegevens over de klaring van andexanet alfa wordt er geen dosisaanpassing aanbevolen. De veiligheid en werkzaamheid bij patiënten met leverinsufficiëntie zijn niet onderzocht (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten: de veiligheid en werkzaamheid van andexanet alfa bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik

Nadat een passend aantal injectieflacons met Ondexxya is gereconstitueerd, wordt de gereconstitueerde oplossing (10 mg/ml), voorafgaand aan toediening door i.v. infusie, met behulp van een inlinefilter van polyethersulfon (PES) van 0,2 of 0,22 micron of een gelijkwaardig laag eiwitbindend filter, zonder verdere verdunning (zie rubriek 6.6) overgebracht naar een geschikte lege infuuszak van het materiaal polyolefine (PO) of polyvinylchloride (PVC).

Ondexxya wordt toegediend als een i.v. bolus met een streefwaarde van ongeveer 30 mg/min gedurende 15 tot 30 minuten, gevolgd door toediening van een continue infusie van 4 mg (lage dosis) of 8 mg (hoge dosis) per minuut gedurende 120 minuten (zie tabel 1).

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Bekende allergische reactie op hamstereiwitten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Beperkingen van gebruik

De klinische werkzaamheid is gebaseerd op de omkering van anti-fXa-activiteit bij gezonde vrijwilligers aan wie apixaban of rivaroxaban is toegediend. Andexanet alfa is niet geschikt als voorbehandeling bij spoedeisende operaties. Gebruik voor omkering van edoxaban of enoxaparine wordt niet aanbevolen vanwege een gebrek aan gegevens. Andexanet alfa zal de effecten van niet-fXa-remmers niet omkeren (zie rubriek 5.1).

Hoewel vaststelling van de anti-fXa-activiteit in noodsituaties in toenemende mate wordt aanbevolen, is er geen aanbeveling beschikbaar voor aangepaste dosering van andexanet alfa. Daarom moet het monitoren van de behandeling voornamelijk zijn gebaseerd op klinische parameters die duiden op een passende respons (d.w.z. het bereiken van hemostase), gebrek aan werkzaamheid (d.w.z. opnieuw bloeden) en bijwerkingen (d.w.z. trombo-embolische voorvallen).

De dosisaanbeveling is gebaseerd op gegevensmodellering van gezonde vrijwilligers. Validatie is nog niet geslaagd. Gegevens over bloedende patiënten zijn beperkt. Voorlopige gegevens duiden op een hoger risico op trombose bij patiënten die de hogere dosis andexanet ontvangen, voorheen de lagere dosis van de anti-fXa-remmer, en patiënten die rivaroxaban gebruiken.

In ANNEXA-4 zijn patiënten opgenomen met intracranieële hemorragie (ICH) (glasgowcomaschaal [GCS] > 7 en hematoomvolume < 60 ml). De behandeling met andexanet alfa van patiënten met ernstigere ICH is niet onderzocht.

Trombotische voorvallen

Er zijn trombotische voorvallen gemeld na behandeling met andexanet alfa (zie rubriek 4.8 en 5.1). Patiënten die behandeld worden met fXa-remmertherapie hebben onderliggende ziekte-toestanden die hen predisponeren voor trombotische voorvallen. Omkerende fXa-remmertherapie stelt patiënten bloot aan het trombotische risico van hun onderliggende ziekte. Bovendien kan het onafhankelijk protrombotisch effect van andexanet alfa niet worden uitgesloten. De duur van dit effect bij bloedende patiënten is niet bekend. Laboratoriumparameters zoals anti-fXa-activiteit, endogeen trombinepotentieel (ETP) of trombosemarkers zijn mogelijk niet betrouwbaar als leidraad. Om dit risico te verminderen, moet hervatting van de antistollingstherapie na voltooiing van de behandeling worden overwogen zodra dit medisch passend is.

Bij gezonde vrijwilligers werden dosisafhankelijke verhogingen van de stollingsmarkers F1 + 2, TAT en D-dimeer na toediening van andexanet alfa waargenomen, maar er werden geen trombo-embolische voorvallen gemeld. Deze markers werden niet gemeten bij patiënten die deelnamen aan het ANNEXA-4-onderzoek, maar er zijn trombo-embolische voorvallen waargenomen (zie rubriek 5.1). Monitoren op klachten en symptomen van trombose wordt daarom sterk aanbevolen.

Gebruik van andexanet alfa in combinatie met andere ondersteunende maatregelen

Andexanet alfa kan worden gebruikt in combinatie met standaard hemostatische ondersteunende maatregelen die als medisch passend moeten worden beschouwd.

De veiligheid van andexanet alfa is niet geëvalueerd bij patiënten die binnen zeven dagen voorafgaand aan het bloedingsvoorval protrombinecomplexconcentraten, recombinant factor VIIa of volbloed kregen, want zij werden uitgesloten van klinische onderzoeken. Procoagulante factorbehandelingen (bijv. 3- of 4-factor protrombinecomplexconcentraat (PCC)/geactiveerd PCC, recombinant factor VIIa, vers bevroren plasma) en volbloed dienen vanwege het gebrek aan gegevens in combinatie met deze behandelingen vermeden te worden, tenzij beslist noodzakelijk.

Infusiegerelateerde reacties

In geval van lichte of matige infusiereacties kan zorgvuldige observatie voldoende zijn. Bij matige symptomen kan een korte onderbreking of vertraging van de infusie met hervatting van de infusie na het afnemen van de symptomen worden overwogen. Difenhydramine mag worden toegediend.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties met andexanet alfa uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van andexanet alfa bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Andexanet alfa wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of andexanet alfa in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met andexanet alfa.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van andexanet alfa op de vruchtbaarheid van de mens.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Andexanet alfa heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid is geëvalueerd in klinische onderzoeken met 247 gezonde proefpersonen die een fXa-remmer toegediend kregen, evenals bij 352 patiënten in een fase IIIb/IV-onderzoek (ANNEXA-4) die acute ernstige bloedingen hadden en behandeld werden met een fXa-remmer (meestal apixaban en rivaroxaban).

In de klinische onderzoeken bij gezonde proefpersonen die een fXa-remmer kregen toegediend en vervolgens andexanet alfa kregen, werden geen ernstige of hevige bijwerkingen gemeld. De meest frequent waargenomen bijwerkingen waren lichte of matige infusiegerelateerde reacties (zie tabel 4) met symptomen zoals overmatig blozen, het heet hebben, hoesten, dysgeusie en dyspneu binnen enkele minuten tot enkele uren na de infusie. Onder de onderzochte gezonde proefpersonen hadden vrouwen meer bijwerkingen (voornamelijk infusiegerelateerde reacties) dan mannen.

Bij de gezonde proefpersonen werden vaak verhogingen $> 2 \times$ ULN in D-dimeer- en protrombinefragmenten F1 + 2 waargenomen. Deze verhogingen bleven gedurende enkele uren tot enkele dagen na toediening bestaan, maar er werden geen trombotische voorvallen gemeld. De klinische relevantie in de doelpopulatie (patiënten met ongecontroleerde of levensbedreigende bloedingen die wegens een hoog tot zeer hoog risico op trombose worden ontstold) is onbekend.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 4 geeft de lijst van bijwerkingen uit klinische onderzoeken met gezonde proefpersonen die werden behandeld met andexanet alfa. De tweede kolom geeft de lijst van bijwerkingen van de tussentijdse resultaten van het fase IIIb/IV ANNEXA-4-onderzoek met 352 patiënten met acute ernstige bloedingen die werden behandeld met andexanet alfa. De bijwerkingen worden ingedeeld per systeem/orgaanklasse (SOC) en frequentie volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 4: Lijst van bijwerkingen bij gezonde proefpersonen en bloedende patiënten

Systeem/orgaanklasse/ voorkeursterm	Frequentie bij gezonde vrijwilligers	Frequentie bij bloedende patiënten
Immuunsysteemaandoeningen		
Urticaria	vaak	
Zenuwstelselaandoeningen		
Cerebraal infarct		soms
Cerebrovasculair accident		soms
Duizeligheid houdingsafhankelijk	vaak	
Hoofdpijn	vaak	
Ischemische beroerte		vaak
<i>Transient ischaemic attack</i>		soms

Stelsel/orgaanklasse/ voorkeurssterm	Frequentie bij gezonde vrijwilligers	Frequentie bij bloedende patiënten
Hartaandoeningen		
Acuut myocardinfarct		soms
Hartstilstand		soms
Myocardinfarct		soms
Hartkloppingen	vaak	
Bloedvataandoeningen		
Diepe veneuze trombose		soms
Arteria iliaca-occlusie		soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
Hoesten	vaak	
Dyspneu	vaak	
Longembolie		soms
Maagdarmstelselaandoeningen		
Abdominaal ongemak	vaak	
Abdominale pijn	vaak	
Droge mond	vaak	
Dysgeusie	vaak	
Nausea	vaak	
Huid- en onderhuidaandoeningen		
Pruritus	vaak	
Pruritus gegeneraliseerd	vaak	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		
Rugpijn	vaak	
Spierspasmen	vaak	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Overmatig blozen	zeer vaak	
Het heet hebben	zeer vaak	
Borstongemak	vaak	
Hyperhidrose	vaak	
Perifere koude	vaak	
Pyrexie		vaak
Onderzoeken		
Transiënte verhogingen van D-dimeer- en F1 + 2-fragmenten	zeer vaak	

Beschrijving van specifieke bijwerkingen

Op basis van de gegevens van 352 patiënten uit het fase IIIb/IV ANNEXA-4-onderzoek die met een fXa-remmer werden behandeld en een acute ernstige bloedingsepisode hadden, had één patiënt een

ernstige of hevige infusiegerelateerde reactie. Zesendertig van de 352 patiënten met een volledige veiligheidsfollow-up van 30 dagen (10,3%) hadden trombotische voorvallen, waaronder veneuze trombo-embolie (VTE), myocardinfarct (MI) en beroerte. Tien van de 36 (27,8%) patiënten hadden ten tijde van het voorval de antitrombotische therapie hervat en alle 36 patiënten waren op het moment van ontvangst van andexanet alfa ontstond voor een voorgeschiedenis van VTE en/of atriumfibrilleren (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er is geen klinische ervaring met overdosering van andexanet alfa. Er zijn geen dosisbeperkende toxiciteiten waargenomen tijdens klinische onderzoeken.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: alle andere therapeutische producten, antidota. ATC-code: V03AB38

Werkingsmechanisme

Andexanet alfa is een recombinante vorm van humaan fXa-eiwit dat zodanig is gemodificeerd dat enzymatische fXa-activiteit ontbreekt. De serine op de actieve plaats werd vervangen door alanine waardoor het molecuul niet in staat is om protrombine te splitsen en te activeren, en het domein gammacarboxyglutaminezuur (Gla) werd verwijderd om het vermogen van het eiwit zich te assembleren in het protrombinasecomplex te elimineren, zodat eventuele antistollingseffecten verwijderd zijn.

Andexanet alfa is een specifiek omkeermiddel voor fXa-remmers. Het belangrijkste werkingsmechanisme is de binding en sekwestratie van de fXa-remmer, hoewel de remming door activiteit van 'tissue factor pathway inhibitor' (TFPI) door binding aan TFPI een kleine bijdrage kan leveren. De interactie tussen andexanet alfa en TFPI is niet volledig gekarakteriseerd. Andexanet alfa bindt directe fXa-remmers met een hoge affiniteit, waardoor ze niet beschikbaar zijn om hun antistollingseffecten uit te oefenen.

Farmacodynamische effecten

De effecten van andexanet alfa kunnen worden gemeten met behulp van farmacodynamische markers, waaronder anti-fXa-activiteit, en vrije fractie van de beschikbare fXa-remmer en door herstel van trombinegeneratie.

Anti-fXa-activiteit correleert slecht met klinische werkzaamheid en veiligheid, wat het ongeschikt maakt als leidraad voor dosering (zie rubriek 4.4 en 5.1).

In prospectieve, gerandomiseerde, placebogecontroleerde dosisbereikonderzoeken met gezonde proefpersonen werden de dosis en het doseringsschema van andexanet alfa bepaald die nodig zijn om de anti-fXa-activiteit om te keren en de trombinegeneratie voor fXa-remmers (apixaban of rivaroxaban) te herstellen.

De maximale omkering van de anti-fXa-activiteit werd binnen twee minuten na voltooiing van de bolustoediening bereikt. Toediening van andexanet alfa als bolus gevolgd door continue infusie resulteerde in een blijvende afname van de anti-fXa-activiteit. Afhankelijk van de dosering keerde de

anti-fXa-activiteit ongeveer twee uur na het einde van een bolus of infusie terug naar het placeboniveau en daarboven.

Toen andexanet alfa werd toegediend als een bolus, gevolgd door continue infusie, trad de maximale afname van ongebonden fXa-remmers snel op (binnen twee minuten na het einde van de bolus). Deze bleef tijdens de infusie gehandhaafd om vervolgens in de loop van de tijd geleidelijk te stijgen, waarbij ongeveer twee uur na het einde van de infusie een maximum werd bereikt.

Herstel van trombinegeneratie na toediening was dosis- en dosisschema-afhankelijk en correleerde niet met anti-fXa-activiteit na ongeveer vier uur (zie hieronder, "Herstel van trombinegeneratie").

Het is aangetoond dat de plasma TFPI-activiteit gedurende 10 tot 20 uur na toediening van andexanet alfa wordt geremd. De klinische relevantie van deze interactie betreffende de instandhouding van trombinegeneratie en de mogelijkheid van een protrombotisch effect is niet volledig opgehelderd.

Farmacokinetische (PK)/farmacodynamische (PD) modellering

De bolussterkten van andexanet alfa die nodig zijn om de gemiddelde concentraties ongebonden apixaban (400 mg bolus) en ongebonden rivaroxaban (800 mg bolus) onder de verwachte respectieve drempelwaarde zonder antistollingseffect te bereiken, waren tweemaal zo hoog voor rivaroxaban (20 mg q.d.) vergeleken met apixaban (5 mg b.i.d.) vanwege de differentiële PK-kenmerken en dosisniveaus van de respectieve fXa-remmer.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van andexanet alfa zijn in het onderstaande geëvalueerd:

1) gerandomiseerde, placebogecontroleerde, fase II dosisbereikonderzoeken met gezonde vrijwilligers aan wie fXa-remmers werden toegediend om de vereiste doses voor omkering te bepalen; 2) twee fase III-onderzoeken, de ene met apixaban en de andere met rivaroxaban, om de werkzaamheid van de doseringsschema's met een hoge en lage dosis te bevestigen; en 3) een wereldwijd, multicentrisch, prospectief gedefinieerd, open-label fase IIIb/IV-onderzoek (ANNEXA-4) bij patiënten met een acute ernstige bloedingsepisode bij wie urgente omkering van fXa-antistolling vereist is.

Omkering van antistolling bij gezonde proefpersonen van 50-75 jaar (onderzoek 14-503 en 14-504)

In een prospectief, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek kregen gezonde proefpersonen met een mediane leeftijd van 56,5 jaar die tweemaal daags 5 mg apixaban gebruikten andexanet alfa (n = 24) als een i.v. bolus van 400 mg toegediend, onmiddellijk gevolgd door een i.v. infusie van 4 mg per minuut gedurende 120 minuten (480 mg) of placebo (n = 8).

In een vergelijkbaar onderzoek met proefpersonen met een mediane leeftijd van 57 jaar die dagelijks 20 mg rivaroxaban gebruikten, werd andexanet alfa (n = 26) toegediend als een i.v. bolus van 800 mg, onmiddellijk gevolgd door een i.v. infusie van 8 mg per minuut gedurende 120 minuten (960 mg) of placebo (n = 13).

Afname van anti-fXa-activiteit

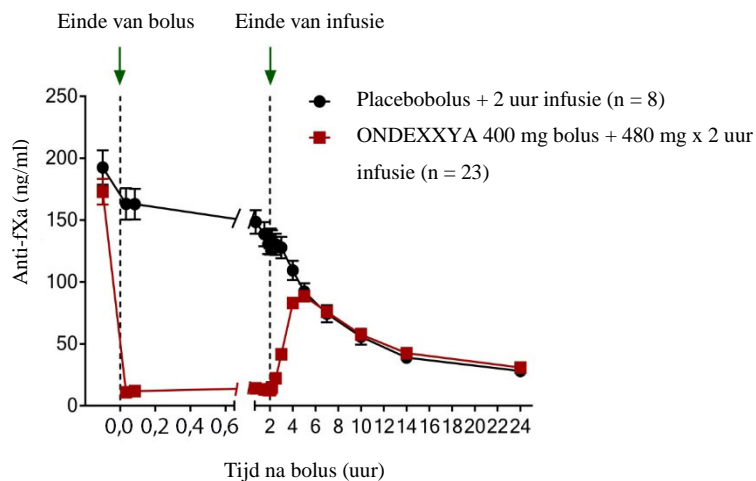
Het primaire eindpunt voor zowel onderzoek 14-503 (apixaban) als onderzoek 14-504 (rivaroxaban) was de procentuele verandering in anti-fXa-activiteit vanaf baseline tot nadir na infusie.

Onder de met apixaban behandelde proefpersonen in onderzoek 14-503 was de procentuele verandering in anti-fXa-activiteit -92,34% ($\pm 2,809\%$) voor de groep met andexanet alfa en -32,70% ($\pm 5,578\%$) voor de placebogroep ($p < 0,0001$), waarbij de laatste de intrinsieke klaring van de anticoagulans weergeeft.

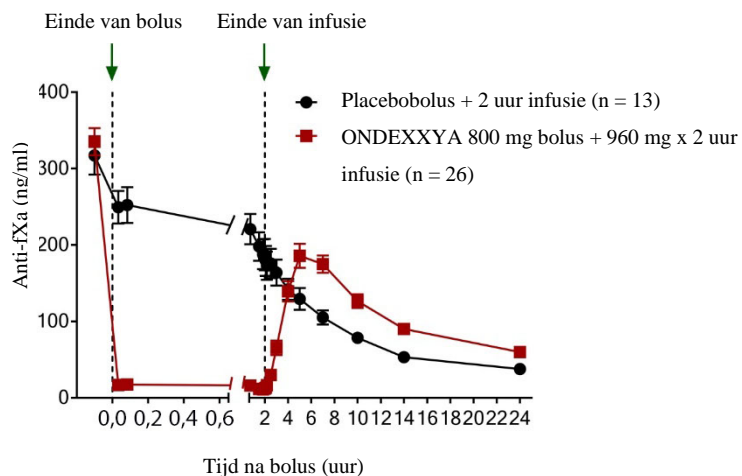
Onder de met rivaroxaban behandelde proefpersonen in onderzoek 14-504 was de procentuele verandering in anti-fXa-activiteit -96,72% ($\pm 1,838\%$) voor de groep met andexanet alfa en -44,75% ($\pm 11,749\%$) voor de placebogroep ($p < 0,0001$), waarbij de laatste de intrinsieke klaring van de anticoagulans weergeeft.

Het tijdsverloop van anti-fXa-activiteit vóór en na toediening van andexanet alfa is weergegeven in afbeelding 1. Afname van de anti-fXa-activiteit correleert met het herstel van trombinegeneratie. De anti-fXa-activiteitsdrempels voor de normalisatie van trombinegeneratie (gedefinieerd als gemiddelde ETP en standaarddeviaties) werden op basis van gepoolde gegevens uit de onderzoeken 14-503 en 14-504 geschat op 44,2 ng/ml (binnen één standaarddeviatie van normaal ETP), zoals wordt aangegeven in de afbeelding.

Afbeelding 1: Verandering in anti-fXa-activiteit (ng/ml) bij gezonde proefpersonen, ontsteld met apixaban (A) en rivaroxaban (B)



(A)



(B)

Herstel van trombinegeneratie

Zowel in onderzoek 14-503 als in onderzoek 14-504 leidde behandeling met andexanet alfa ook tot een statistisch significante toename van trombinegeneratie bij gezonde proefpersonen die ontsteld werden met apixaban of rivaroxaban, versus placebo ($p < 0,0001$). Herstel van trombinegeneratie tot binnen een normaal bereik (gedefinieerd als één standaarddeviatie ten opzichte van het niveau bij baseline) binnen twee minuten en gedurende 20 uur werd bereikt met alleen bolus en bolus plus infusie voor een lage dosis andexanet alfa bij proefpersonen die apixaban gebruikten. Bij proefpersonen die rivaroxaban gebruikten, leidde een hoge dosis andexanet alfa (bolus plus infusie) tot

een verhoogde trombinegeneratie boven twee standaarddeviaties. Er werd in deze onderzoeken geen klinische evaluatie uitgevoerd voor met apixaban behandelde proefpersonen met een hoge dosis andexanet alfa en geen evaluatie voor met rivaroxaban behandelde proefpersonen met een lage dosis andexanet alfa.

Verandering ten opzichte van baseline in de vrije fXa-remmerconcentratie bij nadir

De gemiddelde ongebonden concentraties apixaban en rivaroxaban na toediening van een bolus andexanet alfa waren respectievelijk < 3,5 ng/ml en 4 ng/ml en deze bleven gehandhaafd tijdens de hele continue infusie. Deze gehalten aan ongebonden fXa-remmers geven weinig of geen antistollingseffect.

Omkering van antistolling door fXa-remmers bij patiënten met acute ernstige bloeding

In een fase IIIb/IV multinational, prospectief, enkelarmig open-labelonderzoek werd andexanet alfa toegediend aan patiënten met acute ernstige bloedingen die fXa-remmers gebruikten. De twee primaire eindpunten waren: a) procentuele verandering in anti-fXa-activiteit vanaf de baseline tot de nadir tussen vijf minuten na het einde van de bolus tot het einde van de infusie; en b) snelheid van goede of uitstekende (in vergelijking met slechte of geen) hemostatische werkzaamheid binnen 12 uur na infusie, zoals beoordeeld door een onafhankelijke beoordelingscommissie voor het eindpunt.

In een tussentijdse analyse van het onderzoek werden 352 patiënten beoordeeld.

Ongeveer de helft van de patiënten was man en de gemiddelde leeftijd was 77,4 jaar. De meeste patiënten hadden eerder respectievelijk al apixaban (194/352; 55,1%) of rivaroxaban (128/352; 36,4%) gekregen. Over het geheel genomen, hadden de meeste patiënten ICH (230/352; 65,3%) of een gastro-intestinale (GI) bloeding (94/352; 26,7%). De resterende 28 patiënten hadden bloedingen op andere plaatsen.

Van de 352 ingeschreven patiënten waren er 167 evalueerbaar op werkzaamheid, gedefinieerd als het voldoen aan de toelatingscriteria voor bloedingen, met een anti-fXa-activiteit bij een vooraf gespecificeerde baseline van ≥ 75 ng/ml anti-fXa-activiteit en met gegevens na baseline over de anti-fXa-activiteit en hemostatische werkzaamheid. Bij de werkzaamheidspopulatie was de waargenomen mediane daling vanaf baseline tot nadir in anti-fXa-activiteit -92,0% (95%-BI: -94,1%, -88,0%) voor rivaroxaban en -93,1% (95%-BI: -94,2%, -91,6%) voor apixaban. Van de 167 patiënten die evalueerbaar waren op werkzaamheid, waren 159 patiënten evalueerbaar op hemostatische werkzaamheid, waarvan 133 patiënten (83,6%) door de beoordelingscommissie voor het eindpunt werden beoordeeld als patiënten met een uitstekende (113 patiënten) of goede (20 patiënten) hemostase. De resterende patiënten werden beoordeeld als patiënten met een niet-evalueerbare [n = 6] of onbesliste [n = 2] hemostatische werkzaamheid; als de niet-evalueerbare gevallen worden geïmputeerd als gevallen met een slechte/geen hemostatische werkzaamheid, is het percentage effectieve hemostase 133/165 (80,6%). De hemostatische werkzaamheidspercentages waren vergelijkbaar bij apixaban- en rivaroxabanpatiënten en bij GI- of ICH-patiënten. De effectieve hemostase was 80,4% bij patiënten van > 75 jaar (74/92) vergeleken met 88,1% bij patiënten van ≤ 75 jaar (59/67).

Er is geen verband vastgesteld tussen anti-fXa-activiteit en hemostatische werkzaamheid.

Sterfgevallen

In het ANNEXA-4-onderzoek kwamen van de patiënten in de veiligheidspopulatie met een follow-up van 30 dagen (N = 351) 54 patiënten (15,4%) te overlijden. De sterftecijfers over 30 dagen waren 16,2% (37/229) bij patiënten met ICH, 12,8% (12/94) met GI-bloedingen en 17,9% (5/28) met andere soorten bloedingen. De sterftecijfers over 30 dagen waren 20,1% (44/219) bij patiënten van > 75 jaar en 7,6% (10/132) bij patiënten van ≤ 75 jaar. Op basis van de regio bedroeg het sterftecijfer 22,1% (31/140) bij patiënten die in de Europese Unie waren aangeworven en 10,9% (23/211) bij patiënten die in Noord-Amerika waren aangeworven. Vergeleken met patiënten die in Noord-Amerika waren aangeworven, hadden EU-patiënten een significant hogere leeftijd (79,0 jaar vs. 76,3 jaar), vaker ICH als indexvoorval (72,9% vs. 59,0%) en meer ICH's die intraparenchymaal waren (54,9% vs. 34,4%).

De cardiovasculaire oorzaken van sterfte (n = 27) waren: hemorragische beroerte (n = 6), ischemische beroerte (n = 5), plotse hartdood (inclusief ongemerkt) (n = 5), cardiomechanisch/pompfalen (n = 4), myocardinfarct (n = 2), bloedingen anders dan hemorragische beroerte (n = 1) en andere cardiovasculaire oorzaken (n = 4). De niet-cardiovasculaire sterfgevallen (n = 27) waren: respiratoire insufficiëntie (n = 5), infectie/sepsis (n = 5), ongeval/trauma (n = 2), kanker (n = 1) en andere/niet-vasculaire oorzaken (n = 14).

Trombo-embolische voorvallen

In het ANNEXA-4-onderzoek hadden 36 (10,3%) patiënten in totaal 42 trombo-embolische voorvallen: cerebrovasculair accident (CVA) (15/42; 35,7%), diepe veneuze trombose (13/42; 33,1%), acuut myocardinfarct (8/42; 19,0%), longembolie (5/42; 11,9%) en *transient ischaemic attack* (1/42; 2,4%). De mediane tijd tot aan het voorval was negen dagen. Een totaal van 33,3% van de patiënten met trombo-embolische voorvallen (12/36) kregen de trombo-embolische voorvallen tijdens de eerste drie dagen. Van de 209 patiënten die vóór een trombotisch voorval opnieuw werden ontsteld, hadden 10 (4,8%) patiënten een trombo-embolisch voorval. Ten tijde van het voorval volgden 10/36 (27,8%) patiënten een antitrombotische therapie. Het optreden van trombo-embolische voorvallen was over het algemeen vergelijkbaar tussen patiënten van > 75 jaar (11,0%; 24/219) en patiënten van ≤ 75 jaar (9,1%; 12/132).

Er werden geen trombo-embolische voorvallen waargenomen bij 223 gezonde vrijwilligers die fXa-remmers kregen en werden behandeld met andexanet alfa. Dosisafhankelijke stijgingen van de stollingsmarkers F1 + 2, TAT en D-dimeren na toediening van andexanet alfa werden waargenomen, maar deze markers werden niet gemeten bij patiënten die deelnamen aan het ANNEXA-4-onderzoek en hun relevantie bij bloedende patiënten is niet bekend.

Immunogeniciteit

De 345 gezonde proefpersonen die met andexanet alfa werden behandeld, werden getest op antistoffen die kruisreactief waren met andexanet alfa en antistoffen tegen factor X en factor Xa. Bij ongeveer 10% (35/345) werden niet-neutraliserende antistoffen tegen andexanet alfa gedetecteerd die opraden tijdens de behandeling. Deze antistoffen hadden meestal een lage titer en er werden geen klinische gevolgen waargenomen. Er werden geen neutraliserende antistoffen of antistoffen tegen factor X of factor Xa gedetecteerd. Tot op heden is het optreden van positieve, niet-neutraliserende antistoffen tegen andexanet alfa na behandeling bij patiënten in het ANNEXA-4-onderzoek (8,5% of 20/236 patiënten) vergelijkbaar met hetgeen werd waargenomen bij gezonde proefpersonen.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met andexanet alfa in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling en preventie van met fXa-remmers geassocieerde bloedingen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'.

Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Fase II-onderzoeken van andexanet alfa bij aanwezigheid van directe fXa-remmers lieten dezelfde dosisproportionele farmacokinetiek zien over het beoogde therapeutische dosisbereik, geëvalueerd voor zowel C_{max} als oppervlak onder de curve (AUC) met een effectieve halfwaardetijd van ongeveer één uur. Het distributievolume bij steady-state ($V_{d_{ss}}$) en het distributievolume (V_d) bij subtherapeutische spiegels namen af met de dosis, in overeenstemming met de verzaadiging van een compartiment met hoge affiniteit, wat waarschijnlijk de binding weerspiegelt met aan endotheelcellen gebonden TFPI, het enige endogene molecuul waarvan bekend is dat het bindt aan andexanet alfa.

FXa-remmers hadden bij therapeutische spiegels geen invloed op de farmacokinetiek van andexanet alfa.

Alle PK-onderzoeken werden uitgevoerd met werkzame stoffen van een eerdere generatie. De PK-vergelijkbaarheid met andexanet alfa bij Ondexxya (generatie 2) is nog niet aangetoond.

Distributie

De V_d voor andexanet alfa is $5,3 \pm 2,6$ l, ongeveer gelijk aan het bloedvolume.

Eliminatie

De klaring (l/uur) voor andexanet alfa is $4,4 \pm 1,2$ l/uur met een lage renale eliminatie. De eliminatiehalfwaardetijd varieert van vier tot zeven uur. Gebaseerd op wat bekend is over de dispositiekinetiek van onbewerkte fXa, wordt andexanet alfa waarschijnlijk snel in plasma afgebroken door endogene proteasen, wat overeenstemt met zijn relatief korte effectieve halfwaardetijd (één uur).

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten

In een onderzoek waarin de farmacokinetiek van andexanet alfa werd vergeleken bij oudere (65-69 jaar) en jongere (26-42 jaar) gezonde proefpersonen die apixaban hadden gekregen, was de farmacokinetiek van andexanet alfa bij de oudere proefpersonen statistisch niet anders dan bij de jongere proefpersonen.

Nierinsufficiëntie

Er zijn geen onderzoeken verricht om de farmacokinetiek van andexanet alfa te bestuderen bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Op basis van de beschikbare PK-gegevens heeft andexanet alfa weinig tot geen renale klaring en is dosisaanpassing bij patiënten met nierinsufficiëntie dus niet vereist.

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen onderzoeken verricht om de farmacokinetiek van andexanet alfa te bestuderen bij patiënten met leverinsufficiëntie. Eliminatie van eiwittherapeutica via de gal en/of feces is geen bekende route voor de eliminatie van eiwit. Daarom wordt dosisaanpassing niet nodig geacht voor patiënten met leverinsufficiëntie.

Geslacht

Op basis van farmacokinetische populatieanalyse heeft het geslacht geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van andexanet alfa.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van andexanet alfa is bij pediatrische patiënten niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde dosering met een duur van maximaal twee weken bij ratten en apen.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om het mutagene en carcinogene potentieel van andexanet alfa te evalueren. Op basis van het werkingsmechanisme en de kenmerken van eiwitten worden er geen carcinogene of genotoxische effecten verwacht.

Er zijn geen onderzoeken naar de reproductie en ontwikkeling van dieren met andexanet alfa uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tris-base
Tris-hydrochloride
L-argininehydrochloride
Sucrose
Mannitol
Polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Injectieflacon (ongeopend)

Twee jaar bewaren bij 2 °C tot 8 °C

Gereconstitueerd geneesmiddel

Chemische en fysische stabiliteit na opening zijn aangetoond gedurende 16 uur bij 2 °C tot 8 °C in de injectieflacon uit de primaire verpakking. Indien nodig kan de gereconstitueerde oplossing na overdracht in de infuuszak nog eens acht uur bij kamertemperatuur worden bewaard. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product, na reconstitutie, onmiddellijk worden gebruikt. Als het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaarperiode na opening en de condities voorafgaand aan gebruik voor de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder in een injectieflacon van 20 ml (type I-glas) met een stop (butylrubber)

Verpakkingsgrootte van vier injectieflacons

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Reconstitutie

Het volgende is nodig voordat met de reconstitutie wordt gestart:

- Berekend aantal injectieflacons (zie rubriek 4.2).
- Hetzelfde aantal spuiten met oplosmiddel van 20 ml (of meer) voorzien van een naald van 20 gauge (of meer).
- Alcoholdoekjes.
- Grote (60 ml of meer) steriele spuit. Als voor toediening een spuitdrijver wordt gebruikt, moeten meerdere spuiten worden gebruikt om het uiteindelijke volume van het gereconstitueerde product te bevatten.
- Infuuszak van PO of PVC (150 ml of meer) om het uiteindelijke volume van het gereconstitueerde product te bevatten (bij toediening met een infuuszak).

- Water voor injecties.

Andexanet alfa hoeft voorafgaand aan reconstitutie of toediening aan de patiënt niet op kamertemperatuur te worden gebracht. Tijdens de reconstitutieprocedure moeten aseptische technieken worden gebruikt.

Elke injectieflacon wordt gereconstitueerd overeenkomstig de volgende instructies:

1. Verwijder de flipdop van elke injectieflacon.
2. Veeg de rubberen stop van elke injectieflacon af met een alcoholdoekje.
3. Gebruik een spuit van 20 ml (of meer) en een naald van 20 gauge (of meer) om 20 ml water voor injecties op te zuigen.
4. Steek de naald van de spuit door het midden van de rubberen stop.
5. Duw de plunjer naar beneden om langzaam de 20 ml water voor injecties in de injectieflacon te injecteren en richt de stroom naar de binnenwand van de injectieflacon om schuimvorming te beperken.
6. Draai elke injectieflacon zachtjes rond totdat al het poeder volledig is opgelost. SCHUD de injectieflacons NIET, want dit kan leiden tot schuimvorming. De oplostijd voor elke injectieflacon is ongeveer drie tot vijf minuten.
7. De gereconstitueerde oplossing moet voorafgaand aan toediening op deeltjes en/of verkleuring worden gecontroleerd. Niet gebruiken als er troebele deeltjes of verkleuringen aanwezig zijn.
8. Voor de meest efficiënte reconstitutie van de benodigde dosis en om fouten tot een minimum te beperken, dient elke benodigde injectieflacon met 20 ml water voor injecties te worden geïnjecteerd alvorens verder te gaan met de volgende stap.
9. Gebruiken binnen acht uur na reconstitutie indien bewaard bij kamertemperatuur.

Toediening met behulp van een spuitpomp

1. Zodra alle benodigde injectieflacons zijn gereconstitueerd, zuigt u de gereconstitueerde oplossing uit elke injectieflacon op met behulp van de spuit met groot volume (60 ml of meer) voorzien van een naald van 20 gauge (of meer).
2. Bereid de bolus en infusie voor in aparte spuiten met groot volume.
3. Vanwege het extra volume moeten de bolus en infusie met hoge dosis verder worden gescheiden in extra spuiten (twee spuiten per stuk voor bolus en infusie).
4. Om het onbedoeld overbrengen van lucht te voorkomen, moet de naald van de spuit omhoog worden gehouden en mag de spuit tussen meerdere opzuigingen uit injectieflacons niet worden neergelegd.
5. Breng hulpapparatuur (zoals verlengslangen, luchtfilters, spuitdrijver) aan ter voorbereiding op de toediening.
6. Dien de gereconstitueerde oplossing met de juiste snelheid toe.
7. Voer alle gebruikte spuiten, naalden en injectieflacons af, inclusief eventuele ongebruikte restanten van de gereconstitueerde oplossing.

Toediening met behulp van een infuuszak

1. Zodra alle benodigde injectieflacons zijn gereconstitueerd, zuigt u de gereconstitueerde oplossing uit elke injectieflacon op met behulp van de spuit met groot volume (60 ml of meer) voorzien van een naald van 20 gauge (of meer).
2. Breng de gereconstitueerde oplossing van de spuit over naar een geschikte infuuszak.
3. Herhaal, indien nodig, stap 1 en 2 om het volledige volume van de bolus en de infusie naar een infuuszak over te brengen.
4. Hoewel het is toegestaan om de bolus en de infusie in één enkele infuuszak te combineren, wordt aanbevolen om de bolus en de infusie in twee afzonderlijke zakken te splitsen om de juiste toedieningssnelheid te waarborgen.
5. Breng hulpapparatuur (zoals verlengslangen, luchtfilters, infuuspomp) aan ter voorbereiding op de toediening.
6. Dien de gereconstitueerde oplossing met de juiste snelheid toe.

Verwijderen

Alle gebruikte spuiten, naalden en injectieflacons, met inbegrip van ongebruikte restanten van gereconstitueerde oplossingen, dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1345/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;

- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14, lid 7 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de correlatie van de biomarker (anti-fXa-activiteit) met hemostatische werkzaamheid verder te onderbouwen en het risico op trombose en trombo-embolische voorvallen te verduidelijken, moet de vergunninghouder de resultaten indienen van ANNEXA-4, een interventioneel niet-gerandomiseerd, multicentrisch, prospectief, open-label, enkelarmig onderzoek bij patiënten met acute ernstige bloedingen.	Indiening van de definitieve CSR vóór 30 juni 2019
Om de dosering van Ondexxya te bevestigen, moet de vergunninghouder de resultaten indienen van een vergelijkend PK-onderzoek met materiaal van generatie 1, proces 3, en van generatie 2 (onderzoek 19-514). Het onderzoek moet gebaseerd zijn op een overeengekomen protocol.	Indiening van de definitieve CSR vóór 30 september 2019
Om de correlatie van de biomarker (anti-fXa-activiteit) met hemostatische werkzaamheid te onderbouwen en het risico op trombose en trombo-embolische voorvallen te verduidelijken, moet de vergunninghouder de resultaten indienen van een mondiaal gerandomiseerd, gecontroleerd klinisch onderzoek ten behoeve van onderzoek naar het gebruik van andexanet versus de standaardbehandeling bij patiënten met intracraniale hemorragie (ICH) die apixaban, rivaroxaban of edoxaban gebruiken (onderzoek 18-513).	Indiening van de definitieve CSR vóór 30 juni 2023
Om de werkzaamheid en veiligheid verder te bevestigen, moet de vergunninghouder een bijgewerkt PK-PD-model indienen met gebruikmaking van alle eerder opgenomen gegevens (uit de onderzoeken 11-501, 12-502, 14-503, 14-504 en 14-506), alsmede nieuw opgenomen gegevens uit onderzoek 16-512 (PK-PD-onderzoek van andexanet generatie 2 versus generatie 1), onderzoek 16-508 (PK-PD-onderzoek naar andexanet bij personen met de Japanse etniciteit) en onderzoek 14-505 (ANNEXA-4).	Indiening vóór 30 september 2019

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ondexxya 200 mg poeder voor oplossing voor infusie
andexanet alfa

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 200 mg andexanet alfa.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: tris-base, tris-hydrochloride, L-argininehydrochloride, sucrose, mannitol, polysorbaat 80

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor infusie
4 x 1 injectieflacon van 200 mg

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1345/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Ondexxya 200 mg poeder voor oplossing voor infusie
andexanet alfa
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

200 mg

6. OVERIGE

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt en gebruiker

Ondexxya 200 mg poeder voor oplossing voor infusie andexanet alfa

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter want er staat belangrijke informatie in voor u. Let op: dit geneesmiddel wordt hoofdzakelijk gebruikt in noodsituaties en de arts heeft besloten dat u het nodig had.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Ondexxya en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ondexxya en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Ondexxya bevat het werkzame bestanddeelandexanet alfa. Het keert de effecten om van bepaalde antistollingsmiddelen die factor Xa-remmers worden genoemd (apixaban of rivaroxaban). Factor Xa-remmers worden gegeven om stolsels in uw bloedvaten te voorkomen. Uw arts kan besluiten u Ondexxya te geven om de effecten van het antistollingsmiddel snel om te keren in geval van een levensbedreigende of ongecontroleerde bloeding.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor hamstereiwitten.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Het omkeren van het effect van een factor Xa-remmer met Ondexxya kan het risico op bloedstolsels vergroten. Na behandeling met Ondexxya zal uw arts beslissen wanneer de antistollingstherapie wordt hervat.

Als u last heeft van bijwerkingen wanneer u Ondexxya door middel van infusie (druppelinfuus) krijgt, kan uw arts besluiten om uw behandeling te vertragen of te onderbreken. Uw arts kan u een middel tegen onder andere allergische reacties (antihistaminica) geven om u te helpen met eventuele bijwerkingen (zie rubriek 4).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Er is geen informatie over het gebruik van Ondexxya bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Ondexxya nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Dit geneesmiddel is ontworpen om uitsluitend de effecten van factor Xa-remmers om te keren. Het is onwaarschijnlijk dat Ondexxya het effect van andere geneesmiddelen zal beïnvloeden of dat andere geneesmiddelen Ondexxya zullen beïnvloeden.

Zwangerschap en borstvoeding

Neem contact op met uw arts als u zwanger bent of borstvoeding geeft, denkt dat u zwanger bent of zwanger wilt worden.

Het gebruik van Ondexxya wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap of als u zwanger kunt worden en geen voorbehoedsmiddelen gebruikt.

Geef geen borstvoeding aan uw kind terwijl u dit geneesmiddel gebruikt. Het is niet bekend of andexanet alfa in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat dit geneesmiddel uw vermogen om te rijden en machines te gebruiken zal beïnvloeden.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Dit geneesmiddel is uitsluitend bedoeld voor gebruik in ziekenhuizen.

Uw arts of verpleegkundige geeft u dit geneesmiddel door middel van een injectie of infusie in een ader.

Uw arts of verpleegkundige bepaalt welke dosis van dit geneesmiddel u nodig heeft. Dit wordt gebaseerd op het specifieke antistollingsmiddel dat u neemt en op de dosis en de tijd sinds uw laatste dosis van het antistollingsmiddel.

Nadat u Ondexxya heeft gekregen, zal uw arts beslissen wanneer de behandeling met het antistollingsmiddel kan worden hervat.

Uitgebreide instructies voor uw arts of verpleegkundige over de manier waarop Ondexxya moet worden gegeven, staan aan het einde van deze bijsluiters (zie 'Instructies voor de bereiding en hantering').

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De meest voorkomende bijwerkingen van Ondexxya in klinische onderzoeken met gezonde mensen waren infusiegerelateerde reacties met meestal lichte verschijnselen, zoals rood worden of een warm gevoel (zeer vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers). Hoofdpijn, hoesten of kortademigheid (vaak voorkomende bijwerkingen: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers) traden binnen enkele minuten tot enkele uren na de infusie op. In klinische onderzoeken met patiënten met levensbedreigende bloedingen komen koorts en beroerte voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers; transiënte ischemische aanval (TIA), hartaanval en bloedstolsels in de benen of longen komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers (soms voorkomende bijwerkingen).

Lijst van mogelijke bijwerkingen

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- rood worden of warm gevoel
- effecten op bloedstollingsmarkers: bij gezonde proefpersonen waren sommige markers (merkstoffen) die de bloedstolling beïnvloedden korte tijd verhoogd en gingen vervolgens weer terug naar normaal. Deze gezonde personen hadden geen bloedstolsels.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- netelroos
- duizeligheid
- snelle of onregelmatige hartslag
- pijn of ongemak in de buik
- droge mond
- smaakverandering
- misselijkheid (zich misselijk voelen)
- ongemak in de borstkas
- koud gevoel
- overmatig zweten
- jeuk
- rugpijn
- spierspasmen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Dit geneesmiddel wordt bewaard in het ziekenhuis en deze instructies zijn alleen bedoeld voor ziekenhuispersoneel.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de injectieflacon en op de doos na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Na reconstitutie kan Ondexxya onmiddellijk worden gebruikt.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is andexanet alfa.
- De andere stoffen in dit middel zijn tris-base, tris-hydrochloride, L-argininehydrochloride, sucrose, mannitol en polysorbaat 80.

Hoe ziet Ondexxya eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ondexxya wordt geleverd in glazen injectieflacons als een wit tot gebroken wit poeder voor oplossing voor infusie dat vóór gebruik wordt gereconstitueerd (opgelost). De gereconstitueerde oplossing is een heldere, kleurloze of enigszins gele oplossing.

Elke verpakking bevat vier injectieflacons.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in maand JJJJ.

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Andexanet alfa keert uitsluitend het antistollingseffect om van directe factor Xa-remmers (fXa-remmers) (apixaban, rivaroxaban). Omkering van de effecten van andere fXa-remmers (bijv. fondaparinux, ongefractioneerde heparine) met andexanet alfa is bij de mens niet onderzocht. Het middel zal de effecten van niet-fXa-remmers niet omkeren.

Dosering en toediening

Andexanet alfa wordt toegediend als een intraveneuze (i.v.) bolus met een streefwaarde van ongeveer 30 mg/min gedurende 15 (lage dosis) of 30 minuten (hoge dosis), onmiddellijk gevolgd door

toediening van een continue infusie van 4 mg/min (lage dosis) of 8 mg/min (hoge dosis) gedurende 120 minuten (zie tabel 1).

Tabel 1: Doseringsschema's

	Initiële intraveneuze bolus	Continue intraveneuze infusie	Totaal aantal benodigde injectieflacons van 200 mg
Lage dosis	400 mg bij een streefwaarde van 30 mg/min	4 mg/min gedurende 120 minuten (480 mg)	5
Hoge dosis	800 mg bij een streefwaarde van 30 mg/min	8 mg/min gedurende 120 minuten (960 mg)	9

De doseringsaanbevelingen zijn gedefinieerd op basis van de effecten van andexanet alfa bij gezonde vrijwilligers die een directe fXa-remmer toegediend kregen en op de mogelijkheid om de niveaus van anti-fXa-activiteit om te keren. De dosering werd bevestigd in een onderzoek bij patiënten met acute ernstige bloedingen.

Omkering van apixaban

Het aanbevolen doseringsschema van andexanet alfa is gebaseerd op de dosis apixaban die de patiënt gebruikt op het moment van omkering van de antistolling, alsmede op de tijd sinds de laatste dosis apixaban van de patiënt (zie tabel 2).

Tabel 2: Overzicht van de dosering voor omkering van apixaban

FXa-remmer	Laatste dosis fXa-remmer	Tijdstip van laatste dosis fXa-remmer vóór aanvang met andexanet alfa	
		< 8 uur of onbekend	≥ 8 uur
Apixaban	≤ 5 mg	Lage dosis	Lage dosis
	> 5 mg/ onbekend	Hoge dosis	

Omkering van rivaroxaban

Het aanbevolen doseringsschema van andexanet alfa is gebaseerd op de dosis rivaroxaban die de patiënt gebruikt op het moment van omkering van de antistolling, alsmede op de tijd sinds de laatste dosis rivaroxaban van de patiënt (zie tabel 3).

Tabel 3: Overzicht van de dosering voor omkering van rivaroxaban

FXa-remmer	Laatste dosis FXa-remmer	Tijdstip van laatste dosis FXa-remmer vóór aanvang met andexanet alfa	
		< 8 uur of onbekend	≥ 8 uur
Rivaroxaban	≤ 10 mg	Lage dosis	Lage dosis
	> 10 mg/ onbekend	Hoge dosis	

Patiënten die met FXa-remmertherapie behandeld worden, hebben onderliggende ziekte toestanden die hen predisponeren voor trombo-embolische voorvallen. Omkerende FXa-remmertherapie stelt patiënten bloot aan het trombotische risico van hun onderliggende ziekte. Om dit risico te verminderen, moet hervatting van de antistollingstherapie worden overwogen zodra dit medisch passend is.

Instructies voor de bereiding en hantering

Andexanet alfa moet worden gereconstitueerd en de oplossing van 10 mg/ml moet vervolgens, voorafgaand aan toediening door i.v. infusie, met behulp van een inlinefilter van polyethersulfon (PES) van 0,2 of 0,22 micron of een gelijkwaardig laag eiwitbindend filter, zonder verdere verdunning worden overgebracht naar een geschikte infuuszak van het materiaal polyolefine (PO) of polyvinylchloride (PVC).

Voor gereconstitueerde oplossingen is de chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik gedurende ten minste acht uur bij 25 °C aangetoond. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product, zodra het is geopend, onmiddellijk worden gebruikt. Als het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaarperiode na opening en de condities voorafgaand aan gebruik voor de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Reconstitutie

Voordat u met de reconstitutie begint, heeft u het volgende nodig:

- Berekend aantal injectieflacons zoals vermeld in tabel 1.
- Hetzelfde aantal spuitjes met oplosmiddel van 20 ml (of meer) voorzien van een naald van 20 gauge (of meer).
- Alcoholdoekjes.
- Grote (60 ml of meer) steriele spuit. Als voor de toediening een spuitdrijver wordt gebruikt, moeten meerdere spuitjes worden gebruikt om het uiteindelijke volume van het gereconstitueerde product te bevatten.
- Infuuszak van PO of PVC (150 ml of meer) om het uiteindelijke volume van het gereconstitueerde product te bevatten (bij toediening met een infuuszak).
- Water voor injectie.

Andexanet alfa hoeft voorafgaand aan reconstitutie of toediening aan de patiënt niet op kamertemperatuur te worden gebracht. Gebruik aseptische technieken tijdens de reconstitutieprocedure.

Reconstitueer elke injectieflacon overeenkomstig de volgende instructies:

1. Verwijder de flipdop van elke injectieflacon.
2. Veeg de rubberen stop van elke injectieflacon af met een alcoholdoekje.
3. Gebruik een spuit van 20 ml (of meer) en een naald van 20 gauge (of meer) om 20 ml water voor injectie op te zuigen.
4. Steek de naald van de spuit door het midden van de rubberen stop.

5. Duw de plunjer naar beneden om langzaam de 20 ml water voor injecties in de injectieflacon te injecteren en richt de stroom naar de binnenwand van de injectieflacon om schuimvorming te beperken.
6. Draai elke injectieflacon zachtjes rond totdat al het poeder volledig is opgelost. SCHUD de injectieflacons NIET, want dit kan leiden tot schuimvorming. De oplostijd voor elke injectieflacon is ongeveer drie tot vijf minuten.
7. De gereconstitueerde oplossing moet voorafgaand aan toediening op deeltjes en/of verkleuring worden gecontroleerd. Niet gebruiken als er troebele deeltjes of verkleuringen aanwezig zijn.
8. Voor de meest efficiënte reconstitutie van de benodigde dosis en om fouten tot een minimum te beperken, dient elke benodigde injectieflacon met 20 ml water voor injecties te worden geïnjecteerd alvorens verder te gaan met de volgende stap.
9. Gebruik andexanet alfa binnen acht uur na reconstitutie indien bewaard bij kamertemperatuur.

Toediening met behulp van een spuitpomp

1. Zodra alle benodigde injectieflacons zijn gereconstitueerd, zuigt u de gereconstitueerde oplossing uit elke injectieflacon op met behulp van de spuit met groot volume (60 ml of meer) voorzien van een naald van 20 gauge (of meer).
2. Bereid de bolus en infusie voor in aparte spuiten met groot volume.
3. Vanwege het extra volume moeten de bolus en infusie met hoge dosis verder worden gescheiden in extra spuiten (twee spuiten per stuk voor bolus en infusie).
4. Om het onbedoeld overbrengen van lucht te voorkomen, moet de naald van de spuit omhoog worden gehouden en mag de spuit tussen meerdere opzuigingen uit injectieflacons niet worden neergelegd.
5. Breng hulpapparatuur (zoals verlengslangen, luchtfilters, spuitdrijver) aan ter voorbereiding op de toediening.
6. Dien de gereconstitueerde oplossing met de juiste snelheid toe.
7. Voer alle gebruikte spuiten, naalden en injectieflacons af, inclusief eventuele ongebruikte restanten van de gereconstitueerde oplossing.

Toediening met behulp van een infuuszak

1. Zodra alle benodigde injectieflacons zijn gereconstitueerd, zuigt u de gereconstitueerde oplossing uit elke injectieflacon op met behulp van de spuit met groot volume (60 ml of meer) voorzien van een naald van 20 gauge (of meer).
2. Breng de gereconstitueerde oplossing van de spuit over naar een geschikte infuuszak.
3. Herhaal, indien nodig, stap 1 en 2 om het volledige volume van de bolus en de infusie naar een infuuszak over te brengen.
4. Hoewel het is toegestaan om de bolus en het infuus in één enkele infuuszak te combineren, wordt aanbevolen om de bolus en het infuus in twee afzonderlijke zakken te splitsen om de juiste toedieningssnelheid te waarborgen.
5. Breng hulpapparatuur (zoals verlengslangen, luchtfilters, infuus pomp) aan ter voorbereiding op de toediening.
6. Dien de gereconstitueerde oplossing met de juiste snelheid toe.

Verwijderen

Alle gebruikte spuiten, naalden en injectieflacons, met inbegrip van ongebruikte restanten van gereconstitueerde oplossingen, dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

BIJLAGE IV

**CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING
TOT VERLENEN VAN DE VOORWAARDELIJKE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **Voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen**

Na bestudering van de aanvraag voor de handelsvergunning is het CHMP van mening dat de baten/risicobalans gunstig is en dat een vergunning voor het voorwaardelijk in de handel brengen kan worden verleend, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.