

▼ 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.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche von Ondexxya enthält 2 mg Polysorbat 80.

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). Die Dosierung von Andexanet alfa basiert auf PK/PD-Modellierung und Simulationen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Siehe Tabelle 1

#### 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). Wenn die Höhe der letzten Dosis des Antikoagulans oder der Zeitraum

zwischen der letzten Dosis und der Blutung unbekannt sind, gibt es keine Dosierungsempfehlung. Zur Unterstützung der klinischen Entscheidung über den Beginn der Behandlung sollte der Anti-FXa-Ausgangswert gemessen werden (sofern der Wert innerhalb eines akzeptablen Zeitrahmens vorliegt).

Siehe Tabelle 2

#### 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). Wenn die Höhe der letzten Dosis des Antikoagulans oder der Zeitraum zwischen der letzten Dosis und der Blutung unbekannt sind, gibt es keine Dosierungsempfehlung. Zur Unterstützung der klinischen Entscheidung über den Beginn der Behandlung sollte der Anti-FXa-Ausgangswert gemessen werden (sofern der Wert innerhalb eines akzeptablen Zeitrahmens vorliegt).

Siehe Tabelle 3

#### 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 Zeitpunkt, ab dem mit einem normalen Grad der Antikoagulation durch eine antithrombotische Therapie gerechnet werden kann, ist noch nicht erwiesen. 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.

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   |

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   | ≥ 8 Stunden    |
| Apixaban      | ≤ 5 mg       | Niedrige Dosis  | Niedrige Dosis |
|               | > 5 mg       | Hohe Dosis  |                |

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   | ≥ 8 Stunden    |
| Rivaroxaban   | ≤ 10 mg      | Niedrige Dosis  | Niedrige Dosis |
|               | > 10 mg      | Hohe Dosis  |                |

## Art der Anwendung

### Intravenöse Anwendung

Nach Rekonstitution einer entsprechenden Anzahl Ondexxya-Durchstechflaschen, wird die rekonstituierte Lösung (10 mg/ml) ohne weitere Verdünnung bei Verwendung einer Spritzenpumpe zur Verabreichung in sterile großvolumige Spritzen oder in geeignete leere Infusionsbeutel aus Polyolefin (PO) oder Polyvinylchlorid (PVC) überführt (siehe Abschnitt 6.6). Vor Verabreichung durch i. v. Infusion sollte ein 0,2- oder 0,22 µm-In-line-Filter aus Polyethersulfon (PES) oder einem äquivalenten Material mit entsprechend geringer Proteinbindung verwendet werden.

Ondexxya wird als i. v. Bolusgabe (Kurzinfusion) über 15 Minuten (niedrige Dosis) oder 30 Minuten (hohe Dosis) 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 Hämstereproteine.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Anwendungsbeschränkungen

Die klinische Wirksamkeit basiert auf der Aufhebung der Anti-FXa-Aktivität bei gesunden Probanden und dem Erreichen einer hämostatischen Wirksamkeit bei Patienten mit Blutungen, die mit Apixaban oder Rivaroxaban behandelt wurden. Ein klinischer Nutzen im Sinne einer verringerten Morbidität oder Mortalität wurde nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1). 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 Wirkung von nicht zu den FXa-Inhibitoren gehörenden Antithrombotika nicht auf (siehe Abschnitt 5.1).

Die Überwachung der Behandlung sollte hauptsächlich auf klinischen Parametern basieren, die auf ein angemessenes Ansprechen (d. h. Erreichen einer Hämostase), mangelnde Wirksamkeit (d. h. erneute Blutung) und unerwünschte Ereignisse (d. h. thromboembolische Ereignisse) hinweisen. Die Überwachung der Behandlung von Andexanet alfa sollte nicht auf der Anti-FXa-Aktivität beruhen. Kommerzielle Anti-FXa-Aktivitätstests sind nach der Verabreichung von Andexanet alfa für die Messung der Anti-FXa-Aktivität ungeeignet, da diese Tests zu fälschlicherweise erhöhten Anti-FXa-Aktivitätsniveaus führen, wodurch eine erhebliche Unterschätzung der Aufhebungsaktivität von Andexanet alfa verursacht wird.

Die Dosierungsempfehlung basiert auf einer Datenmodellierung an gesunden Probanden. Von Patienten mit Blutungen liegen nur begrenzte Daten vor und diese konnten noch nicht erfolgreich validiert werden. Die Daten lassen auf ein höheres Thromboserisiko für Patienten schließen, welche die höhere Andexanet alfa-Dosis erhalten haben, und für Patienten, die mit Rivaroxaban behandelt wurden.

In klinischen Studien wurden Patienten mit intrakraniellen Blutungen (*intracranial haemorrhages*, ICrH) (GCS-Score > 7 und Hämatomvolumen ≤ 60 ml) eingeschlossen. Die Behandlung von Patienten mit schweren ICrH mit Andexanet alfa wurde nicht untersucht.

#### Thrombotische Ereignisse

Nach der Behandlung mit Andexanet alfa wurden schwerwiegende arterielle und venöse thromboembolische Ereignisse berichtet, einschließlich häufiger Berichte über frühe Manifestationen (innerhalb von 72 Stunden) nach Aufhebung der Antikoagulation. Bei Patienten mit Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte besteht möglicherweise ein höheres Risiko für thrombotische Ereignisse (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 wurde eine davon unabhängige, durch Hemmung des *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) vermittelte, prokoagulatorische Wirkung von Andexanet alfa nachgewiesen, die ein zusätzliches Risiko für das Auftreten einer Thrombose darstellen kann. 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 (siehe Abschnitt 4.2).

Während bei gesunden Probanden nach Andexanet alfa-Gabe keine thrombotischen Ereignisse berichtet wurden, wurden dosisabhängige Anstiege der Koagulationsmarker Prothrombinfragmente F1+2, TAT und D-Dimer sowie dosisabhängige Abnahmen des TFPI beobachtet. Bei den in den Studien 14-505 und 18-513 eingeschlossenen Patienten wurden diese Marker nicht gemessen, es wurden aber thromboembolische Ereignisse beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Eine Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Thrombose wird daher dringend empfohlen und sollte früh nach der Behandlung begonnen werden.

#### 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.

#### Wechselwirkung mit Heparin

Die Anwendung von Andexanet alfa vor der Heparinisierung, z. B. während Operationen oder Eingriffen, sollte vermieden werden, da bei Gabe von Andexanet alfa ein Ansprechen auf Heparin ausbleibt. Die Anwendung von Andexanet alfa als Antidot für Heparin oder niedermolekulares Heparin wurde nicht untersucht und wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### 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.

#### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 2 mg Polysorbat 80 in jeder Durchstechflasche. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

In-vitro-Daten lassen auf eine Wechselwirkung von Andexanet alfa mit dem Heparin-Antithrombin III (ATIII)-Komplex und eine Neutralisierung der gerinnungshemmenden Wirkung von Heparin schließen. Bei der nicht zugelassenen Anwendung (*Off-Label-Use*) von Andexanet alfa vor oder während einer Operation oder bei Eingriffen, die eine Heparinisierung erfordern, wurde über das Ausbleiben eines Ansprechens auf Heparin berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Andexanet alfa als Antidot für Heparin oder niedermolekulares Heparin wurde nicht untersucht und wird nicht empfohlen.

#### 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 am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei gesunden Probanden waren leichte oder mittelschwere infusionsbedingte Reaktionen 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 klinischen Studien mit Patienten, bei denen es unter der Behandlung mit einem FXa-Inhibitor (Apixaban und Rivaroxaban) zu akuten schweren Blutungen kam, waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen Fieber (8,8 %), ischämischer Schlaganfall (6,7 %) und Myokardinfarkt (4,6 %).

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 4 enthält die Auflistung der Nebenwirkungen aus klinischen Studien bei Patienten mit Blutungen, die mit Andexanet alfa behandelt wurden. 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).

Siehe Tabelle 4

**Tabelle 4: Auflistung der Nebenwirkungen aus klinischen Studien bei Patienten mit Blutungen**

| Systemorganklasse   | Häufig<br>$\geq 1/100$ , $< 1/10$      | Gelegentlich<br>$\geq 1/1\,000$ , $< 1/100$ |
|---|--|---|
| <i>Erkrankungen des Nervensystems</i>                                     | Ischämischer Schlaganfall <sup>b</sup> | Transitorische ischämische Attacke          |
| <i>Herzerkrankungen</i>   | Myokardinfarkt <sup>c</sup>            | Herzstillstand                              |
| <i>Gefäßerkrankungen</i>  | Tiefe Venenthrombose                   | Arterielle Embolie <sup>d</sup>             |
| <i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>         | Lungenembolie                          |   |
| <i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>       | Fieber                                 |   |
| <i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i> |  | Infusionsbedingte Reaktion <sup>a</sup>     |

<sup>a</sup> Die gemeldeten Anzeichen/Symptome (Rigor, Schüttelfrost, Bluthochdruck, Sauerstoffsättigung, Agitiertheit und Verwirrtheit) waren vorübergehend und leicht bis mittelschwer ausgeprägt.

<sup>b</sup> Ischämischer Schlaganfall umfasst z. B. die bevorzugten Begriffe: Apoplektischer Insult, Schlaganfall im Kleinhirn und Hirninfarkt.

<sup>c</sup> Myokardinfarkt umfasst z. B. den bevorzugten Begriff: Akuter Myokardinfarkt.

<sup>d</sup> Arterielle Embolie umfasst z. B. die bevorzugten Begriffe: Verschluss der Arteria iliaca, Niereninfarkt und Embolie der Femoralarterie.

##### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### Thrombotische Ereignisse

In klinischen Studien wurden arterielle und venöse thrombotische Ereignisse, darunter ischämischer Schlaganfall, Myokardinfarkt, Lungenembolie, tiefe Venenthrombose, systemische arterielle Embolie und transitorische ischämische Attacke, beobachtet, wobei häufig über eine frühe Manifestation (innerhalb von 72 Stunden) nach der Behandlung mit Andexanet alfa berichtet wurde (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die Aufhebung der FXa-Inhibitor-Therapie exponiert die Patienten gegenüber dem Thromboserisiko ihrer Grunderkrankung. Darüber hinaus können die Anti-FXa-unabhängigen gerinnungsfördernden Effekte von Andexanet alfa möglicherweise ein zusätzliches Risiko für die Entwicklung einer Thrombose nach der Behandlung darstellen.

##### 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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel  
Paul-Ehrlich-Institut  
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59  
63225 Langen  
Tel: +49 6103 77 0  
Fax: +49 6103 77 1234  
Website: www.pei.de

#### 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  $\gamma$ -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 Wirkmechanismus beinhaltet die Bindung und Sequenzierung des FXa-Inhibitors. Zudem bindet Andexanet alfa Beobachtungen zufolge an den TFPI und hemmt dessen Aktivität. Die Hemmung der TFPI-Aktivität kann die durch den Gewebefaktor initiierte Thrombinbildung erhöhen und so eine prokoagulatorische Wirkung hervorrufen.

##### Pharmakodynamische Wirkungen

Die Wirkungen von Andexanet alfa können über pharmakodynamische Marker, darunter freie Fraktion des verfügbaren FXa-Inhibitors sowie die Wiederherstellung der Thrombinbildung gemessen werden. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Andexanet alfa die TFPI-Aktivität hemmt.

Kommerzielle Anti-FXa-Aktivitätstests sind nach der Verabreichung von Andexanet alfa für die Messung der Anti-FXa-Aktivität ungeeignet. Aufgrund der reversiblen Bindung von Andexanet alfa an den FXa-Inhibitor führt



die derzeit bei diesen Tests verwendete hohe Probenverdünnung zur Dissoziation des Inhibitors von Andexanet alfa, was fälschlicherweise erhöhte Anti-FXa-Aktivitätsniveaus zur Folge hat. Dadurch wird eine erhebliche Unterschätzung der Aufhebungsaktivität von Andexanet alfa verursacht.

In prospektiven, randomisierten, placebo-kontrollierten 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) mit modifizierten Tests bestimmt, die nicht im Handel erhältlich sind.

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 bei gesunden Probanden nach einer Bolusgabe von Andexanet alfa über 2 Minuten bis 14,5 Stunden vollständig gehemmt, kehrte jedoch innerhalb von 3 Tagen zum Ausgangswert zurück. Die Gewebefaktor (TF, *tissue factor*)-initiierte Thrombinbildung stieg sofort über den Ausgangswert (vor der Antikoagulation) hinaus an und blieb im Unterschied zu Placebo für > 20 Stunden erhöht. Die Plausibilität eines prokoagulatorischen Effekts der TFPI-Hemmung wird durch konsekutive und anhaltende Anstiege von D-Dimeren, TAT und F1+2 unterstützt.

#### **Immunogenität**

Anti-Wirkstoff-Antikörper (*anti-drug antibodies*, ADA) wurden selten nachgewiesen. Es gab keine Hinweise auf einen Einfluss von ADA auf Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit. Die Daten sind jedoch noch begrenzt.

#### **Populationspharmakokinetische/pharmakodynamische (PK/PD-)Modellierung und Simulation**

PK/PD-Modellierung und Simulationen beruhen auf dem Wechselspiel zwischen der Andexanet alfa-PK und der FXa-Inhibitor-PK sowie auf den Beziehungen zwischen Biomarkern, in diesem Fall Anti-FXa-Aktivität,

TFPI-Aktivität und ETP. Hinsichtlich des unterschiedlichen Effekts der Antikoagulation Apixaban oder Rivaroxaban, der von der Anti-TFPI-Wirkung abhängigen Dauer der Aufhebung der Antikoagulation und der Notwendigkeit einer Dauerinfusion bleiben Unsicherheiten. Die Genauigkeit von Simulationen bei Patienten mit Blutungen ist aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität geringer als die bei gesunden Probanden.

#### **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; und 4) eine randomisierte, unverblindete, Phase IV-Studie (ANNEXA-I) bei Patienten mit akuter intrakranieller Blutung (ICrH).

#### **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 [ $\pm$  Standardabweichung (SD)] 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 ( $\pm$  SD) 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. Der Schwellenwert der Anti-FXa-Aktivität für die Normalisierung der Thrombinbildung (definiert durch das mittlere endogene Thrombinpotenzial [ETP] und Standardabweichungen) wurde auf 44,2 ng/ml (innerhalb einer Standardabweichung des normalen ETP) geschätzt, basierend auf gepoolten Daten aus den Studien 14-503 und 14-504.

Siehe Abbildung 1 auf Seite 5

#### **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.

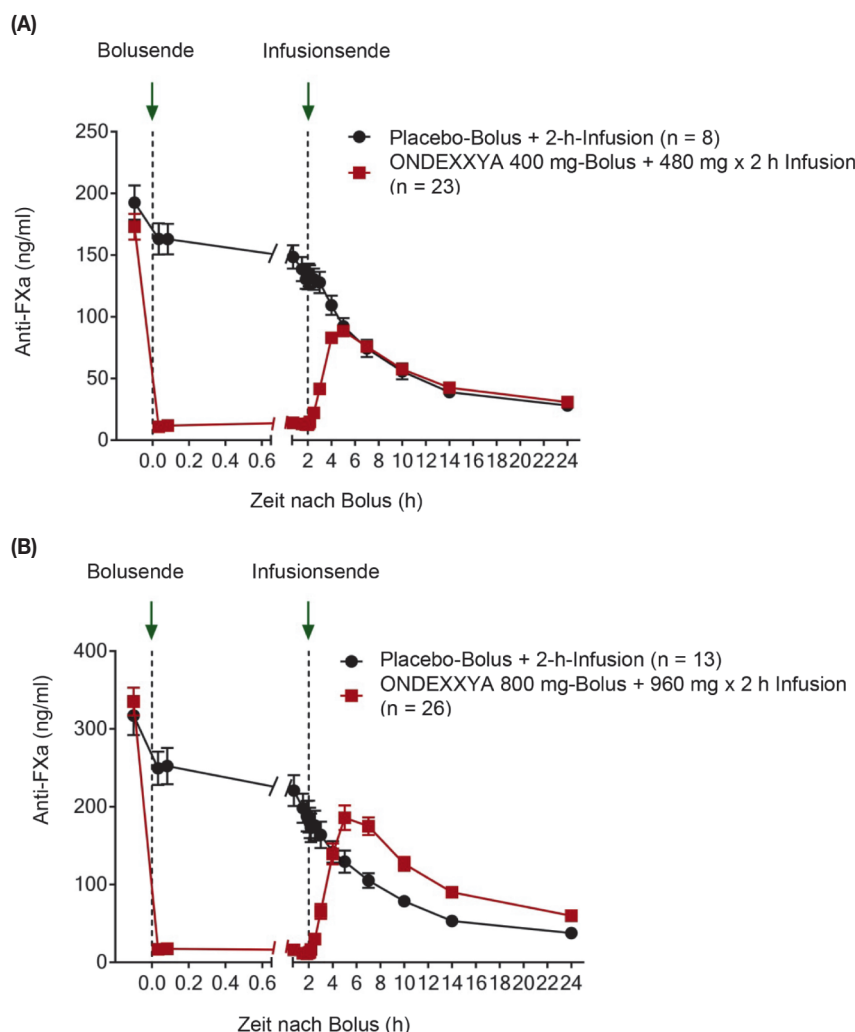
#### **Veränderung der Konzentration an freiem FXa-Inhibitor zum Zeitpunkt des Nadirs gegenüber Baseline**

Nach der Andexanet alfa-Bolusgabe betrugen 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.

#### **Aufhebung der FXa-Inhibitor-Antikoagulation bei Patienten mit akuter schwerer Blutung (Studie 14-505)**

In der Studie 14-505 (ANNEXA-4), einer multinationalen, prospektiven, einarmigen, unverblindeten Studie der Phase IIIb/IV, wurde Andexanet alfa bei 477 Patienten unter der Behandlung mit einem FXa-Inhibitor angewendet, darunter 419 unter Apixaban und Rivaroxaban, bei denen es zu einer akuten schweren Blutung kam. Die beiden co-primären Endpunkte waren: a) prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität von Baseline bis zum Nadir zwischen fünf Minuten nach dem Ende der Bolusgabe bis zum 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*).

**Abbildung 1: Veränderung der Anti-FXa-Aktivität (ng/ml) bei den mit Apixaban (A) und Rivaroxaban (B) antikoagulierten gesunden Probanden**



Etwa die Hälfte der Patienten waren Männer und das mittlere Alter betrug 77,9 Jahre. Die meisten Patienten hatten zuvor entweder Apixaban (245/477; 51,4 %) oder Rivaroxaban (174/477; 36,5 %) oder Edoxaban (36/477; 7,5 %) oder Enoxaparin (22/477; 4,6 %) erhalten und erlitten entweder eine intrakranielle Blutung (ICrH) (329/477; 69 %) oder eine gastrointestinale (GI) Blutung (109/477; 22,9 %). 381/477 (79,9 %) Patienten erhielten Andexanet alfa in der niedrigen Dosierung, während 96/477 Patienten (20,1 %) Andexanet in der hohen Dosierung erhielten; siehe Abschnitt 4.2.

#### Veränderung der Anti-FXa-Aktivität von Baseline bis zum Nadir

Von den 477 in die Studie eingeschlossenen Patienten waren 347 (73 %) im Hinblick auf die Wirksamkeit auswertbar, da sie Andexanet alfa für eine bestätigte schwere Blutung erhalten hatten und eine Baseline-Anti-FXa-Aktivität über 75 ng/ml aufwiesen. Bei diesen Patienten betrug die mediane Baseline-Anti-FXa-Aktivität 147 ng/ml bei den mit Apixaban behandelten Patienten und 214 ng/ml bei den mit Rivaroxaban behandelten Patienten. Bei der Anti-FXa-Aktivität betrug die mediane (95 %-KI) Abnahme von Baseline bis zum Nadir -93,3 % (-94,2 %, -92,5 %) für Apixaban und -94,1 % (-95,1 %, -93,0 %) für Rivaroxaban.

#### Hämostatische Wirksamkeit

Die hämostatische Wirksamkeit wurde bei 79 % der 169 Patienten unter Apixaban und bei 80 % der 127 Patienten unter Rivaroxaban mit gut oder sehr gut bewertet.

Die Analyse von Studie 14-505 ergab, dass die Veränderung der Anti-FXa-Aktivität (Surrogatparameter) für das Erreichen einer hämostatischen Wirksamkeit keinen prädiktiven Wert hat.

#### Anti-TFPI-Wirkung

Bei Patienten mit schweren Blutungen wurde eine sofortige und anhaltende (für etwa 3 Tage nach der Infusion) gerinnungsfördernde Anti-TFPI-Wirkung dokumentiert, die mit den entsprechenden Ergebnissen aus Studien an gesunden Probanden übereinstimmt (14-503, 14-504, 16-508, 19-514).

#### Todesfälle

Im Sicherheitskollektiv (n = 419) starben 75 Patienten (18 %). Die Sterberate betrug 19,0 % (55/289) bei den Patienten mit ICrH, 14,7 % (14/95) bei den Patienten mit GI-Blutungen und 17,1 % (6/35) bei den Patienten mit anderen Blutungsarten. Zu den kardiovaskulären Todesursachen (n = 36) gehörten: hämorrhagischer Schlaganfall (n = 6), ischämischer Schlaganfall (n = 10), plötzlicher Herztod (einschließlich Fälle ohne Zeugen) (n = 6), mechanisches Herzversa-

gen/Pumpversagen (n = 4), Myokardinfarkt (n = 2), andere Blutung als hämorrhagischer Schlaganfall (n = 2) sowie sonstige kardiovaskuläre Ursachen (n = 6). Zu den nicht kardiovaskulär bedingten Todesfällen (n = 39) gehörten: Infektion/Sepsis (n = 11), respiratorische Insuffizienz (n = 6), Unfall/Trauma (n = 2), Krebs (n = 2) sowie sonstige/nicht-vaskuläre Ursachen (n = 18). Die durchschnittliche Zeit bis zum Tod betrug 15 Tage nach der Behandlung. Alle Todesfälle ereigneten sich vor Tag 44.

#### Thromboembolische Ereignisse

In der Studie 14-505 kam es bei 45/419 (11 %) Patienten zu einem oder mehreren der folgenden thromboembolischen Ereignisse: apoplektischer Insult (cerebrovascular accident, CVA) (19/45; 42 %), tiefe Venenthrombose (11/45; 24 %), Myokardinfarkt (MI) einschließlich akuter Myokardinfarkt und Myokardischämie (9/45; 20 %), Lungenembolie (5/45; 11 %) und transitorische ischämische Attacke (TIA) (1/45; 2 %). Die mediane Zeitspanne bis zum ersten thromboembolischen Ereignis betrug 10 Tage. Bei insgesamt 38 % der Patienten mit thromboembolischen Ereignissen (17/45) trat das thromboembolische Ereignis in den ersten drei Tagen auf. Von den 419 Patienten, die mit Andexanet alfa behandelt wurden, erhielten 266 Patienten innerhalb von 30 Tagen nach der Behandlung mindestens eine Dosis eines Antikoagulans als prophylaktische Maßnahme, basierend auf klinischer Beurteilung.

#### Hämostatische Wirksamkeit und Aufhebung der FXa-Aktivität bei Patienten mit ICrH (Studie 18-513)

Studie 18-513 (ANNEXA-I) war eine randomisierte, unverbundene Phase IV-Studie mit verbundener Beurteilung der primären Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Andexanet alfa im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit akuter intrakranieller Blutung (ICrH) mit einem Hämatomvolumen von  $\geq 0,5$  bis  $\leq 60$  ml innerhalb von 6 Stunden nach Einsetzen der Symptome bis zum Baseline-Scan und innerhalb von 15 Stunden nach Einnahme eines oralen FXa-Inhibitors zu bestimmen.

Der primäre Endpunkt war die Bewertung der Wirkung von Andexanet alfa im Vergleich zur Standardtherapie auf die effektive Hämostaserate. Diese wurde 12 Stunden nach der Randomisierung beurteilt und definiert als Kombination aus einer Zunahme des Hämatomvolumens um  $\leq 35$  % gegenüber Baseline UND einer Veränderung des NIHSS-Baseline-Scores um weniger als 7 Punkte UND keiner Anwendung von Notfalltherapien innerhalb von 3 bis 12 Stunden nach der Randomisierung. Der sekundäre Endpunkt war die prozentuale Veränderung der Anti-FXa-Aktivität von Baseline bis zum Nadir während der ersten 2 Stunden nach der Randomisierung.

In ANNEXA-I wurden geeignete Patienten im Verhältnis 1:1 auf Andexanet alfa oder die Standardtherapie randomisiert. Insgesamt wurden 530 Patienten eingeschlossen, von denen 320 (60,4 %) Apixaban und 154 (29,1 %) Rivaroxaban erhalten hatten. Diese bildeten die erweiterte Population für

Sicherheits- und Sensitivitätsanalysen. Die Wirksamkeit wurde in einer Interimsanalyse mit 452 Patienten (primäre Wirksamkeitspopulation) untersucht, von denen 275 (60,8 %) Apixaban und 129 (28,5 %) Rivaroxaban erhalten hatten. In der erweiterten Population betrug das mediane Alter 80 Jahre, 52,3 % waren männlich und 93,3 % der Patienten waren weiß. Die häufigste Indikation für FXa-Inhibitoren war Vorhofflimmern (84,0 %).

Insgesamt erhielten 76,8 % bzw. 21,2 % der Patienten in der Andexanet alfa-Gruppe die niedrige bzw. hohe Dosis. In der Standardtherapie-Gruppe wurden 87,6 % der Patienten mit PCC behandelt, 10,3 % erhielten keine hämostatische Behandlung (Thrombozyten oder Erythrozytenkonzentrate waren erlaubt) und 0,9 % der Patienten erhielten eine andere Therapie.

Die häufigste Blutungsstelle war eine intrazerebrale Blutung (91,7 %), die meisten Blutungen traten spontan auf (86,9 %) und bei Baseline betrug das mediane Hämatomvolumen (IQR) 9,9 (3,6; 24,5) ml. Die mediane Zeit vom Einsetzen der Symptome bis zur Behandlung betrug 4,1 Stunden.

#### **Hämostatische Wirksamkeit**

In der primären Wirksamkeitspopulation war Andexanet alfa bei Patienten mit akuter ICrH, die einen direkten oralen FXa-Inhibitor erhielten, hinsichtlich des Erreichens einer effektiven Hämostase nach 12 Stunden der Standardtherapie statistisch überlegen (67,0 % vs. 53,1 %, Differenz 13,4 % [95 %-KI 4,6 %; 22,2 %],  $p = 0,0032$ ).

#### **Veränderung der Anti-FXa-Aktivität von Baseline bis zum Nadir**

In der primären Wirksamkeitspopulation war Andexanet alfa bei Patienten mit akuter ICrH, die einen direkten oralen FXa-Inhibitor erhielten, der Standardtherapie hinsichtlich der Reduktion der Anti-FXa-Aktivität von Baseline bis zum Nadir während der ersten 2 Stunden nach Randomisierung statistisch überlegen (–94,4 % versus –27,5 % mediane Reduktion,  $p < 0,0001$ ). Der mediane Nadir der Anti-FXa-Aktivität unter Behandlung betrug 5,1 ng/ml in der Andexanet alfa-Gruppe und 80,9 ng/ml in der Standardtherapie-Gruppe. Die mediane (95 %-KI) Reduktion der Anti-FXa-Aktivität von Baseline bis zum Nadir betrug bei Patienten, die zuvor Apixaban eingenommen hatten, –94,1 % (–95,1 %; –93,3 %) gegenüber –20,8 % (–28,4 %; –13,9 %) und bei Patienten, die zuvor Rivaroxaban eingenommen hatten, –96,4 % (–97,3 %; –94,9 %) gegenüber –46,8 % (–60,6 %; –35,5 %) in der Andexanet alfa-Gruppe bzw. in der Standardtherapie-Gruppe.

#### **Thrombotische Ereignisse**

In der Studie ANNEXA-I wurden bei 26 Patienten (10,9 %) in der Andexanet alfa-Gruppe und 13 Patienten (5,6 %) in der Standardtherapie-Gruppe bestätigte thrombotische Ereignisse bis zu 30 Tagen nach Randomisierung berichtet.

Bei Berücksichtigung der Vorerkrankungen wurde in der Andexanet alfa-Gruppe bei Patienten mit Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz in der Anamnese eine numerisch höhere Rate thrombotischer Er-

eignisse festgestellt als bei Patienten ohne diese Vorerkrankungen. Von den 73 Patienten mit Schlaganfall oder Myokardinfarkt in der Anamnese hatten 10 (13,7 %) ein thrombotisches Ereignis, verglichen mit 16 von 166 (9,6 %) ohne diese Vorerkrankungen. Von den 40 Patienten mit Herzinsuffizienz in der Anamnese hatten 8 (20,0 %) ein thrombotisches Ereignis, verglichen mit 18 von 199 (9,0 %) ohne diese Vorerkrankung (siehe Abschnitt 4.4). Solche numerischen Erhöhungen wurden in den entsprechenden Subgruppen der Standardtherapie-Gruppe nicht beobachtet.

Bei Patienten in der Andexanet alfa-Gruppe bzw. der Standardtherapie-Gruppe traten ein oder mehrere der folgenden bestätigten thrombotischen Ereignisse auf: ischämischer Schlaganfall (6,7 % versus 1,3 %), Myokardinfarkt (4,6 % versus 1,3 %), Lungenembolie (0,4 % versus 2,6 %), systemische arterielle Embolie (1,3 % versus 0,4 %) und tiefe Venenthrombose (0,4 % versus 0,9 %). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines thrombotischen Ereignisses betrug 3 bzw. 14 Tage in der Andexanet alfa-Gruppe und der Standardtherapie-Gruppe. In der Andexanet alfa-Gruppe hatten 14 Patienten innerhalb der ersten 3 Tage ein thrombotisches Ereignis, im Vergleich zu 1 Patienten in der Standardtherapie-Gruppe. Alle thrombotischen Ereignisse, die innerhalb der ersten 5 Tage nach der Behandlung auftraten, waren arterielle Ereignisse. Keiner der betroffenen Patienten hatte vor dem thrombotischen Ereignis eine Dosis eines Antikoagulans erhalten. Bestätigte thrombotische Ereignisse mit Todesfolge wurden bei 6 Patienten (2,5 %) in der Andexanet alfa-Gruppe und bei 2 Patienten (0,9 %) in der Standardtherapie-Gruppe berichtet.

Insgesamt wurden 182 Patienten (76,2 %) in der Andexanet alfa-Gruppe und 168 Patienten (72,4 %) in der Standardtherapie-Gruppe innerhalb von 30 Tagen nach der Randomisierung nach klinischem Ermessen erneut mit einem Antikoagulans behandelt.

#### **Mortalität**

Insgesamt verstarben 67 Patienten (28,0 %) in der Andexanet alfa-Gruppe und 61 Patienten (26,3 %) in der Standardtherapie-Gruppe vor Tag 30 nach der Randomisierung. Insgesamt verstarben 54 Patienten (22,6 %) in der Andexanet alfa-Gruppe und 51 Patienten (22,0 %) in der Standardtherapie-Gruppe im Krankenhaus. Blutungsbedingte Todesfälle innerhalb von 72 Stunden nach der Randomisierung wurden bei 12 Patienten (5,0 %) in der Andexanet alfa-Gruppe und 16 Patienten (6,9 %) in der Standardtherapie-Gruppe berichtet.

#### **Funktionelles Outcome**

Die Veränderung des NIHSS-Scores von Baseline bis 72 Stunden nach Randomisierung war in der Andexanet alfa-Gruppe im Vergleich zur Standardtherapie-Gruppe numerisch besser, mit einer durchschnittlichen Differenz von –1,2; 95 %-KI (–2,3 %; –0,2 %) über 72 Stunden. Die Auswirkungen auf die neurologische Verschlechterung (Anstieg des NIHSS-Scores  $\geq 4$  oder Abfall des GCS-Scores  $\geq 2$  über 24 Stunden nach Randomisierung), den mRS-Score und die GCS-Scores waren in beiden Gruppen ähn-

lich. Die Odds Ratio für die funktionelle Selbstständigkeit (mRS 0–3) an Tag 30 von Andexanet alfa im Vergleich zur Standardtherapie betrug 1,23; 95 %-KI (0,78; 1,92), mit einer durchschnittlichen GCS-Score-Differenz von 0,1; 95 %-KI (–0,4; 0,6) über 72 Stunden.

#### **Prothrombotische Labormarker**

Dosisabhängige Anstiege der Koagulationsmarker F1+2, TAT und D-Dimere wurden nach Andexanet alfa-Gabe bei 223 gesunden Probanden beobachtet, die FXa-Inhibitoren erhielten und mit Andexanet alfa behandelt wurden. Bei diesen gesunden Probanden traten keine thromboembolischen Ereignisse auf. F1+2, TAT und D-Dimere wurden bei den in den Studien 14-505 und 18-513 eingeschlossenen Patienten nicht gemessen; ihre Relevanz für Patienten mit Blutungen ist nicht bekannt.

#### **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 Studien an gesunden Probanden mit Andexanet alfa in Gegenwart direkter FXa-Inhibitoren wurde eine 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) erfolgte. Die Pharmakokinetik von Andexanet alfa wurde bei Patienten mit Blutungen aus Gründen der Durchführbarkeit nicht untersucht.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 7

#### **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 gering-



**Tabelle 5: Pharmakokinetische Parameter für eine Andexanet alfa Bolusinjektion von 400 mg und 800 mg**

| PK Parameter                 | 400 mg-Bolus         | 800 mg-Bolus         |
|------------------------------|----------------------|----------------------|
| AUC <sub>0-∞</sub> (h*µg/ml) | 61,3<br>[43,8; 94,9] | 127<br>[57,5; 209]   |
| C <sub>max</sub> (µg/ml)     | 61,0<br>[40,3; 98,5] | 118<br>[50,2; 191]   |
| Clearance (l/h)              | 6,52<br>[4,21; 9,13] | 6,29<br>[3,83; 13,9] |
| T <sub>1/2</sub> (h)         | 3,78<br>[2,59; 6,39] | 4,24<br>[2,47; 6,52] |
| V <sub>ss</sub> (l)          | 9,47<br>[6,08; 15,3] | 8,94<br>[5,36; 23,1] |

Quelle: Studie 19-514

Die präsentierten Daten sind geometrische Mittelwerte [Min., Max.].

fügig 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  
Saccharose  
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)

5 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 oder fünf Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**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 kleinerem Durchmesser, z. B. 21 Gauge).

- Alkoholtupfer.
- große sterile Spritze (Nenninhalt mindestens 50 ml). Wenn zur Verabreichung eine Spritzenpumpe verwendet wird, sollen zur Aufnahme des Gesamtvolumens des rekonstituierten Arzneimittels mehrere Spritzen verwendet werden.
- Infusionsbeutel aus Polyolefin (PO) oder Polyvinylchlorid (PVC) (150 ml oder größer) zur Aufnahme des Gesamtvolumens des rekonstituierten Arzneimittels (bei Verabreichung über Infusionsbeutel).
- Wasser für Injektionszwecke.
- 0,2- oder 0,22 µm-In-line-Filter aus Polyethersulfon (PES) oder einem äquivalenten Material mit entsprechend geringer Proteinbindung.

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 kleinerem Durchmesser, z. B. 21 Gauge) 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 50 ml) mit einer 20-Gauge-

- Nadel (oder einer Nadel mit kleinerem Durchmesser, z. B. 21 Gauge) aufgezo-  
gen.
- Der Bolus (für die Kurzinfusion) und die Dauerinfusion werden in getrennten gro-  
ßen Spritzen vorbereitet.
  - Wegen des zusätzlichen Volumens müs-  
sen der hochdosierte Bolus und die hoch-  
dosierte Dauerinfusion in zusätzliche  
Spritzen weiter aufgeteilt werden (jeweils  
zwei Spritzen für die Bolusgabe und die  
Dauerinfusion).
  - Zur Verhinderung, dass in die Spritze ver-  
sehtentlich Luft eingebracht wird, achten  
Sie bitte darauf, die Spritzennadel stets  
nach oben zu halten und die Spritze zwi-  
schen dem Aufziehen aus den verschie-  
denen Durchstechflaschen nicht abzule-  
gen.
  - Bringen Sie das Zubehör (d. h. Verlänge-  
rungsschlauch, 0,2- oder 0,22 µm-In-line-  
Filter aus Polyethersulfon (PES) oder  
einem äquivalenten Material mit entspre-  
chend geringer Proteinbindung, Spritzen-  
pumpe) zur Vorbereitung der Infusion an.
  - Infundieren Sie die rekonstituierte Lösung  
mit der entsprechenden Geschwindigkeit.
  - Entsorgen Sie alle gebrauchten Spritzen,  
Nadeln und Durchstechflaschen, ein-  
schließlich eventuell übrig gebliebener  
Reste der rekonstituierten Lösung.

#### Verabreichung mittels Infusionsbeutel

- Sobald alle benötigten Durchstechfla-  
schen rekonstituiert sind, ziehen Sie die  
rekonstituierte Lösung aus jeder Durch-  
stechflasche in die große Spritze (Nenn-  
inhalt mindestens 50 ml) mit einer 20-Gau-  
ge-Nadel (oder einer Nadel mit kleinerem  
Durchmesser, z. B. 21 Gauge) auf.
- Überführen Sie die rekonstituierte Lösung  
aus der Spritze in einen geeigneten Infu-  
sionsbeutel.
- Wiederholen Sie die Schritte 1 und 2 so  
oft, bis das gesamte Volumen für die  
Bolusgabe (Kurzinfusion) und die Dauer-  
infusion in PO- oder PVC-Infusionsbeutel  
überführt ist.
- Es empfiehlt sich, zur Gewährleistung der  
korrekten Infusionsgeschwindigkeit, den  
Bolus und das Volumen für die Dauerin-  
fusion in zwei getrennte Beutel zu über-  
führen. Es ist zwar grundsätzlich auch  
möglich, für den Bolus und das Volumen  
für die Dauerinfusion einen einzigen PO-  
oder PVC-Infusionsbeutel zu verwenden.  
Dann muss aber beim Wechsel vom  
Bolus zur Dauerinfusion auf die korrekte  
Infusionsgeschwindigkeit geachtet wer-  
den.
- Bringen Sie das Zubehör (d. h. Verlänge-  
rungsschlauch, 0,2- oder 0,22 µm-In-line-  
Filter aus Polyethersulfon (PES) oder  
einem äquivalenten Material mit entspre-  
chend geringer Proteinbindung, Infusions-  
pumpe) zur Vorbereitung der Infusion an.
- 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**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Schweden

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
26. April 2019  
Datum der letzten Verlängerung der Zulas-  
sung: 04. April 2025

#### **10. STAND DER INFORMATION**

November 2025

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

#### **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

#### **12. PACKUNGSGRÖSSEN**

Packungen mit 4 Durchstechflaschen  
Packungen mit 5 Durchstechflaschen

#### **13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND**

Für weitere Informationen zu diesem  
Präparat wenden Sie sich bitte an den  
örtlichen Vertreter:

AstraZeneca GmbH  
Friesenweg 26  
22763 Hamburg  
Tel.: +49 40 809034100  
Produktanfragen: 0800 22 88 660  
E-Mail: [azinfo@astrazeneca.com](mailto:azinfo@astrazeneca.com)  
[www.astrazeneca.de](http://www.astrazeneca.de)

Rote Liste Service GmbH

[www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt

