▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ondexxya 200 mg polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 200 mg di andexanet alfa*.

Dopo ricostituzione, ogni mL di soluzione contiene 10 mg di andexanet alfa.

*Andexanet alfa è prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese (*Chinese Hamster Ovary*, CHO).

Eccipiente con effetti noti
Ogni flaconcino di Ondexxya contiene 2 mg di polisorbato 80.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione

Polvere liofilizzata di colore da bianco a biancastro

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Per pazienti adulti trattati con un inibitore diretto del fattore Xa (FXa) (apixaban o rivaroxaban), quando è richiesta l'inversione della terapia anticoagulante a causa di emorragie potenzialmente fatali o incontrollate.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso esclusivamente ospedaliero.

Posologia
Andexanet alfa viene somministrato sotto forma di bolo endovenoso a una velocità target di circa 30 mg/min in 15 minuti (dose bassa) o 30 minuti (dose elevata), seguito da un'infusione continua di 4 mg/min (dose bassa) o 8 mg/min (dose elevata) per 120 minuti (vedere Tabella 1). La posologia di andexanet alfa si basa su modelli di farmacocinetica/farmacodinamica ed esercizi di simulazione (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Tabella 1: Regimi posologici

	Bolo endovenoso iniziale	**Infusione endovenosa continua**	**Numero totale di flaconcini da 200 mg necessari**
Dose bassa	400 mg a una velocità target di 30 mg/min	4 mg/min per 120 minuti (480 mg)	5
Dose elevata	800 mg a una velocità target di 30 mg/min	8 mg/min per 120 minuti (960 mg)	9

Inversione di apixaban

Il regime posologico raccomandato di Ondexxya si basa sulla dose di apixaban somministrata al paziente al momento dell'inversione della terapia anticoagulante e sul tempo trascorso dall'ultima dose di apixaban (vedere Tabella 2). Se il dosaggio dell'ultima somministrazione di anticoagulante o l'intervallo tra l'ultima dose e l'episodio emorragico non sono noti, non è disponibile alcuna raccomandazione sulla dose. La decisione clinica di iniziare il trattamento deve essere sostenuta dalla misurazione del livello di anti-FXa al basale (se tale livello è disponibile entro un tempo accettabile).

Tabella 2: Riassunto delle dosi per l'inversione di apixaban

Inibitore del FXa	**Ultima dose**	**Tempo dall'ultima dose prima dell'inizio di Ondexxya**	
		< 8 ore	**≥ 8 ore**
Apixaban	≤ 5 mg	Dose bassa	Dose bassa
	> 5 mg	Dose elevata	

Inversione di rivaroxaban

Il regime posologico raccomandato di Ondexxya si basa sulla dose di rivaroxaban somministrata al paziente al momento dell'inversione della terapia anticoagulante e sul tempo trascorso dall'ultima dose di rivaroxaban (vedere Tabella 3). Se il dosaggio dell'ultima somministrazione di anticoagulante o l'intervallo tra l'ultima dose e l'episodio emorragico non sono noti, non è disponibile alcuna raccomandazione sulla dose. La decisione clinica di iniziare il trattamento deve essere sostenuta dalla misurazione del livello di anti-FXa al basale (se tale livello è disponibile entro un tempo accettabile).

Tabella 3: Riassunto delle dosi per l'inversione di rivaroxaban

Inibitore del FXa	**Ultima dose**	**Tempo dall'ultima dose prima dell'inizio di Ondexxya**	
		< 8 ore	**≥ 8 ore**
Rivaroxaban	≤ 10 mg	Dose bassa	Dose bassa
	> 10 mg	Dose elevata	

Ripresa della terapia antitrombotica

Dopo la somministrazione di Ondexxya e l'arresto di un'emorragia maggiore, va riconsiderata la ripresa della terapia anticoagulante per prevenire eventi trombotici dovuti alla patologia di base del paziente.

La terapia antitrombotica può essere ripresa non appena clinicamente indicato dopo il trattamento se il paziente è clinicamente stabile e se è stata raggiunta un'emostasi adeguata. Non è ancora stato stabilito

il momento in cui ci si può aspettare il ritorno a un normale grado di anticoagulazione dopo una terapia antitrombotica. Il medico deve valutare i benefici della terapia anticoagulante rispetto ai rischi di una nuova emorragia (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni particolari
Pazienti anziani (età pari o superiore a 65 anni): Nei pazienti anziani non è necessario alcun adattamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale: Gli effetti della compromissione renale sui livelli di esposizione ad andexanet alfa non sono stati valutati. In base ai dati disponibili sulla clearance, non si raccomanda alcun adattamento della dose.

Compromissione epatica: In base ai dati disponibili sulla clearance di andexanet alfa, non si raccomanda alcun adattamento della dose. La sicurezza e l'efficacia non sono state studiate in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica: La sicurezza e l'efficacia di Ondexxya nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso
Ricostituire un numero idoneo di flaconcini di Ondexxya e quindi trasferire la soluzione ricostituita (10 mg/mL) senza ulteriore diluizione in siringhe sterili di grande capacità se per la somministrazione si utilizza una siringa temporizzata o in idonee sacche per uso endovenoso vuote in poliolefina (PO) o polivinil cloruro (PVC) (vedere paragrafo 6.6). Prima della somministrazione mediante infusione e.v., utilizzare un filtro in linea in polietersulfone (PES) da 0,2 o 0,22 micron o un filtro equivalente a basso legame proteico.

Ondexxya viene somministrato sotto forma di bolo e.v. a una velocità target di circa 30 mg/min in 15 minuti (dose bassa) o 30 minuti (dose elevata), seguito da un'infusione continua di 4 mg/min (dose bassa) o 8 mg/min (dose elevata) per 120 minuti (vedere Tabella 1).

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Allergia nota alle proteine di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Limitazioni d'uso
L'efficacia clinica si basa sull'inversione dell'attività anti-FXa in volontari sani e sul raggiungimento dell'efficacia emostatica in pazienti con emorragia ai quali è stato somministrato apixaban o rivaroxaban. Il beneficio clinico in termini di riduzione della morbilità o della mortalità non è stato dimostrato (vedere paragrafo 5.1). Andexanet alfa non è indicato per il pretrattamento in chirurgia d'urgenza. L'uso per l'inversione di edoxaban o enoxaparina non è raccomandato a causa della mancanza di dati. Andexanet alfa non inverte gli effetti degli inibitori non-FXa (vedere paragrafo 5.1).

Il monitoraggio del trattamento deve basarsi principalmente sui parametri clinici indicativi di risposta adeguata (cioè raggiungimento dell'emostasi), perdita di efficacia (cioè nuova emorragia) ed eventi avversi (cioè eventi tromboembolici). Il monitoraggio del trattamento di andexanet alfa non deve basarsi sull'attività anti-FXa. I saggi per la determinazione dell'attività anti-FXa disponibili sul

mercato non sono adatti per la misura dell'attività anti-FXa dopo la somministrazione di andexanet alfa in quanto tali saggi rilevano livelli di attività anti-FXa erroneamente elevati, determinando pertanto una sostanziale sottostima dell'attività di inversione di andexanet alfa.

Le raccomandazioni posologiche si basano su modelli di dati ottenuti in volontari sani. I dati ottenuti in pazienti con emorragia sono limitati e la validazione non è ancora avvenuta. I dati suggeriscono un aumento del rischio di trombosi nei pazienti che ricevono la dose superiore di andexanet alfa, e nei pazienti trattati con rivaroxaban.

Negli studi clinici, sono stati inclusi pazienti con emorragia intracranica (*intracranial haemorrhage*, ICrH) (GCS > 7 e volume dell'ematoma ≤ 60 mL). Il trattamento di pazienti con ICrH più severa con andexanet alfa non è stato studiato.

Eventi trombotici

Dopo il trattamento con andexanet alfa sono stati segnalati eventi tromboembolici arteriosi e venosi gravi, inclusi frequenti casi di manifestazione precoce (entro 72 ore) dopo l'inversione. I pazienti con anamnesi di ictus, infarto miocardico o insufficienza cardiaca possono essere a maggior rischio di eventi trombotici (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). I pazienti in trattamento con un inibitore del FXa hanno patologie di base che li predispongono agli eventi trombotici. L'inversione della terapia con un inibitore del FXa espone i pazienti al rischio trombotico legato alla patologia di base. Inoltre, è stato dimostrato un effetto procoagulante indipendente di andexanet alfa, mediato dall'inibizione dell'inibitore della via del fattore tissutale (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI), che può costituire un ulteriore rischio per lo sviluppo di trombosi. La durata di questo effetto nei pazienti con emorragia non è nota. I parametri di laboratorio, quali l'attività anti-FXa, il potenziale trombotico endogeno (*endogeneous thrombotic potential,* ETP) o i marcatori di trombosi potrebbero non essere idonei come riferimento. Per ridurre tale rischio, la ripresa della terapia anticoagulante va presa in considerazione non appena ritenuto opportuno dal punto di vista medico dopo il completamento del trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Nei volontari sani, dopo la somministrazione di andexanet alfa, benché non siano stati segnalati eventi trombotici, sono stati osservati aumenti dose-dipendenti dei marcatori della coagulazione F1+2, TAT e D-dimero e riduzioni dose-dipendenti del TFPI. Questi marcatori non sono stati determinati nei pazienti arruolati negli studi 14-505 e 18-513, ma sono stati osservati eventi tromboembolici (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Il monitoraggio dei segni e sintomi di trombosi è quindi fortemente raccomandato e deve essere iniziato precocemente dopo il trattamento.

Uso di andexanet alfa in associazione con altre misure di supporto

Andexanet alfa può essere usato in associazione con misure di supporto emostatiche standard, che devono essere prese in considerazione se opportuno dal punto di vista medico.

La sicurezza di andexanet alfa non è stata valutata in pazienti che ricevevano concentrati di complesso protrombinico, fattore VIIa ricombinante o sangue intero nei sette giorni precedenti l'evento emorragico, perché sono stati esclusi dagli studi clinici. Il trattamento con fattori procoagulanti (ad es. complesso protrombinico concentrato (*prothrombin complex concentrate*, PCC) a 3 o 4 fattori/PCC attivato, fattore VIIa ricombinante, plasma fresco congelato) e sangue intero deve essere evitato a meno che non sia assolutamente necessario, a causa della mancanza di dati in associazione con questi trattamenti.

Interazione con eparina

L'uso di andexanet alfa prima dell'eparinizzazione, ad es. durante interventi chirurgici o procedure, deve essere evitato, poiché andexanet alfa induce refrattarietà all'eparina. L'uso di andexanet alfa come antidoto per l'eparina o l'eparina a basso peso molecolare non è stato valutato e non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni correlate all'infusione
In caso di reazioni correlate all'infusione lievi o moderate, può essere sufficiente un'attenta sorveglianza. Per i sintomi moderati può essere presa in considerazione una breve interruzione o il rallentamento dell'infusione, con ripresa dell'infusione dopo la risoluzione dei sintomi. Può essere somministrata difenidramina.

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Eccipiente con effetti noti
Questo medicinale contiene 2 mg di polisorbato 80 per ogni flaconcino. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Con andexanet alfa non sono stati effettuati studi d'interazione.

Dati *in vitro* suggeriscono un'interazione tra andexanet alfa e il complesso eparina-antitrombina III (ATIII) con neutralizzazione dell'effetto anticoagulante dell'eparina. È stato segnalato che l'uso *off-label* di andexanet alfa prima di un intervento chirurgico, durante un intervento chirurgico o durante procedure che richiedono eparinizzazione induce refrattarietà all'eparina (vedere paragrafo 4.4). L'uso di andexanet alfa come antidoto per l'eparina o l'eparina a basso peso molecolare non è stato valutato e non è raccomandato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
I dati relativi all'uso di andexanet alfa in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Andexanet alfa non è raccomandato durante la gravidanza o in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento
Non è noto se andexanet alfa sia escreto nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con andexanet alfa.

Fertilità
Non vi sono dati sugli effetti di andexanet alfa sulla fertilità umana.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Andexanet alfa non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Le reazioni avverse osservate più frequentemente in volontari sani sono state reazioni correlate all'infusione lievi o moderate, comprendenti sintomi quali vampate, sensazione di calore, tosse, disgeusia e dispnea, che si sono manifestati a distanza di pochi minuti o poche ore dall'infusione. Tra i soggetti sani studiati, le donne hanno manifestato più reazioni avverse (soprattutto reazioni correlate all'infusione) rispetto agli uomini.

Negli studi clinici che includevano pazienti con emorragie maggiori acute e in trattamento con un inibitore del FXa (apixaban o rivaroxaban), le reazioni avverse più frequentemente osservate sono state piressia (8,8%), ictus ischemico (6,7%) e infarto miocardico (4,6%).

Tabella delle reazioni avverse
Nella Tabella 4 è riportato l'elenco delle reazioni avverse osservate negli studi clinici condotti su pazienti con emorragia trattati con andexanet alfa. Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi (*system organ class*, SOC) e alla frequenza, secondo le seguenti convenzioni: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100), raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000), molto raro (< 1/10 000) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 4: Elenco delle reazioni avverse da studi clinici in pazienti con emorragia

Classificazione per sistemi e organi	**Comune da ≥ 1/100 a < 1/10**	**Non comune da ≥ 1/1 000 a < 1/100**
Patologie del sistema nervoso	Ictus ischemico[b]	Attacco ischemico transitorio
Patologie cardiache	Infarto miocardico[c]	Arresto cardiaco
Patologie vascolari	Trombosi venosa profonda	Embolia arteriosa[d]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Embolia polmonare	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura		Reazioni correlate a infusione[a]

[a] I segni/sintomi riportati (brividi febbrili, brividi, ipertensione, desaturazione di ossigeno, agitazione e confusione) sono stati transitori e di severità da lieve a moderata.

[b] Ictus ischemico comprende ad es. i termini preferiti: accidente cerebrovascolare, ictus cerebellare e infarto cerebrale.

[c] Infarto miocardico comprende ad es. il termine preferito: infarto miocardico acuto.

[d] Embolia arteriosa comprende ad es. i termini preferiti: occlusione dell'arteria iliaca, infarto renale ed embolismo dell'arteria femorale.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Eventi trombotici
Negli studi clinici sono stati osservati eventi trombotici arteriosi e venosi, tra cui ictus ischemico, infarto miocardico, embolia polmonare, trombosi venosa profonda, embolia arteriosa sistemica e attacco ischemico transitorio, con frequenti segnalazioni di manifestazioni precoci (entro 72 ore) dopo il trattamento con andexanet alfa (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

L'inversione della terapia con inibitori di FXa espone i pazienti al rischio trombotico della loro malattia di base. Inoltre, gli effetti procoagulanti anti-FXa-indipendenti di andexanet alfa possono rappresentare un ulteriore rischio di sviluppare trombosi dopo il trattamento.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non vi è alcuna esperienza clinica con il sovradosaggio di andexanet alfa. Durante gli studi clinici non sono state osservate tossicità limitanti la dose.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: tutti gli altri prodotti terapeutici, antidoti. Codice ATC: V03AB38

Meccanismo d'azione
Andexanet alfa è una forma ricombinante della proteina denominata FXa umano, che è stata modificata e privata dell'attività enzimatica del FXa. La serina del sito attivo è stata sostituita con alanina, per rendere la molecola incapace di clivare e attivare la protrombina, e il dominio dell'acido gamma-carbossiglutammico (Gla) è stato rimosso, per privare la proteina della capacità di assemblaggio nel complesso della protrombinasi, eliminando quindi qualsiasi effetto anticoagulante.

Andexanet alfa è un agente d'inversione specifico per gli inibitori di FXa. Il meccanismo d'azione comprende il legame e il sequestro dell'inibitore di FXa. Inoltre, è stato osservato che andexanet alfa si lega all'inibitore della via del fattore tissutale (TFPI) inibendolo. L'inibizione dell'attività del TFPI può aumentare la generazione di trombina avviata dal fattore tissutale, inducendo un effetto pro-coagulante.

Effetti farmacodinamici
Gli effetti di andexanet alfa possono essere misurati mediante marcatori farmacodinamici, tra cui la frazione libera di inibitore di FXa disponibile, e mediante il ripristino della generazione di trombina. Inoltre, è stato dimostrato che andexanet alfa inibisce l'attività del TFPI.

I saggi per la determinazione dell'attività anti-FXa disponibili sul mercato non sono adatti per la misura dell'attività anti-FXa dopo la somministrazione di andexanet alfa. A causa del legame reversibile di andexanet alfa all'inibitore di FXa, l'alta diluizione del campione attualmente utilizzata in questi saggi dà luogo alla dissociazione dell'inibitore da andexanet alfa, producendo la rilevazione di livelli di attività anti-FXa erroneamente elevati e determinando pertanto una sostanziale sottostima dell'attività di inversione di andexanet alfa.

In studi di determinazione della dose prospettici, randomizzati, controllati verso placebo, condotti in soggetti sani, sono stati determinati la dose e il regime posologico di andexanet alfa necessari per invertire l'attività anti-FXa e ripristinare la generazione di trombina per gli inibitori di FXa (apixaban o rivaroxaban) utilizzando saggi modificati non disponibili sul mercato.

La massima inversione dell'attività anti-FXa è stata ottenuta entro due minuti dal completamento della somministrazione in bolo. La somministrazione di andexanet alfa in bolo seguito da un'infusione continua ha portato a una riduzione prolungata dell'attività anti-FXa. L'attività anti-FXa è ritornata ai livelli placebo e oltre, due ore circa dopo il termine del bolo o dell'infusione, a seconda della posologia.

Quando andexanet alfa è stato somministrato in bolo seguito da un'infusione continua, la riduzione massima degli inibitori di FXa non legati è stata rapida (entro due minuti dal termine del bolo), si è mantenuta durante l'infusione ed è quindi gradualmente aumentata con il tempo, raggiungendo un massimo a circa due ore dal termine dell'infusione.

Il ripristino della generazione di trombina dopo la somministrazione è stato dipendente dalla dose e dal regime posologico e non correlato all'attività anti-FXa oltre le quattro ore circa (vedere in basso, "ripristino della generazione di trombina").

Si è dimostrato che l'attività del TFPI plasmatico è stata completamente inibita da 2 minuti a 14,5 ore dopo la somministrazione in bolo di andexanet alfa nei soggetti sani, ed è ritornata al valore basale entro 3 giorni. La generazione di trombina avviata dal fattore tissutale (TF) è salita immediatamente al di sopra del valore basale (prima dell'anticoagulazione) ed è rimasta elevata per > 20 ore, rispetto al

placebo. La plausibilità di un effetto pro-coagulante dell'inibizione del TFPI è supportata da aumenti consecutivi e sostenuti di D-dimeri, TAT ed F1+2.

Immunogenicità
Gli anticorpi anti-farmaco (*anti-drug antibodies*, ADA) sono stati raramente rilevati. Non è stata osservata alcuna evidenza di un impatto degli ADA su farmacocinetica, efficacia o sicurezza. Tuttavia, i dati sono ancora limitati.

Modelli e simulazione di farmacocinetica/farmacodinamica (*pharmacokinetic/pharmacodynamic*, PK/PD) di popolazione
I modelli e le simulazioni PK/PD si basano sull'interazione tra le farmacocinetiche di andexanet alfa e dell'inibitore di FXa e sulle relazioni tra biomarcatori, in questo caso attività anti-FXa, attività TFPI ed ETP. Permangono incertezze riguardo al diverso effetto dell'anticoagulante apixaban o rivaroxaban, alla durata dell'effetto di inversione dipendente dall'effetto anti-TFPI e alla necessità dell'infusione continua. La precisione delle simulazioni nei pazienti con emorragia è inferiore a quella nei volontari sani a causa dell'elevata variabilità interindividuale.

Efficacia e sicurezza clinica
L'efficacia e la sicurezza di andexanet alfa sono state valutate in questi studi: 1) studi *dose-ranging* randomizzati, controllati verso placebo, di fase II, condotti su volontari sani ai quali sono stati somministrati inibitori di FXa per stabilire le dosi necessarie per l'inversione; 2) due studi di fase III, uno con apixaban e l'altro con rivaroxaban, per confermare l'efficacia dei regimi a dosi elevate e basse; 3) uno studio globale, multicentrico, definito prospetticamente, in aperto, di fase IIIb/IV (ANNEXA-4) in pazienti con un episodio emorragico acuto maggiore che richiede un'inversione urgente della terapia anticoagulante anti-FXa; e 4) uno studio randomizzato, in aperto, di fase IV (ANNEXA-I) in pazienti che si presentano con emorragia intracranica acuta (*intracranial haemorrhage*, ICrH).

Inversione della terapia anticoagulante in soggetti sani di 50-75 anni d'età (studi 14-503 e 14-504)
In uno studio prospettico, randomizzato, controllato verso placebo, in soggetti sani di età mediana pari a 56,5 anni che ricevevano apixaban 5 mg due volte al giorno è stato somministrato andexanet alfa (n = 24) in bolo e.v. di 400 mg, seguito immediatamente da un'infusione e.v. di 4 mg al minuto per 120 minuti (480 mg) o un placebo (n = 8).

In uno studio simile, in soggetti di età mediana pari a 57 anni che ricevevano rivaroxaban 20 mg al giorno è stato somministrato andexanet alfa (n = 26) in bolo e.v. di 800 mg, seguito immediatamente da un'infusione e.v. di 8 mg al minuto per 120 minuti (960 mg) o un placebo (n = 13).

Riduzione dell'attività anti-FXa
L'endpoint primario per lo studio 14-503 (apixaban) e lo studio 14-504 (rivaroxaban) è stata la variazione percentuale di attività anti-FXa dal basale al nadir post-infusione.

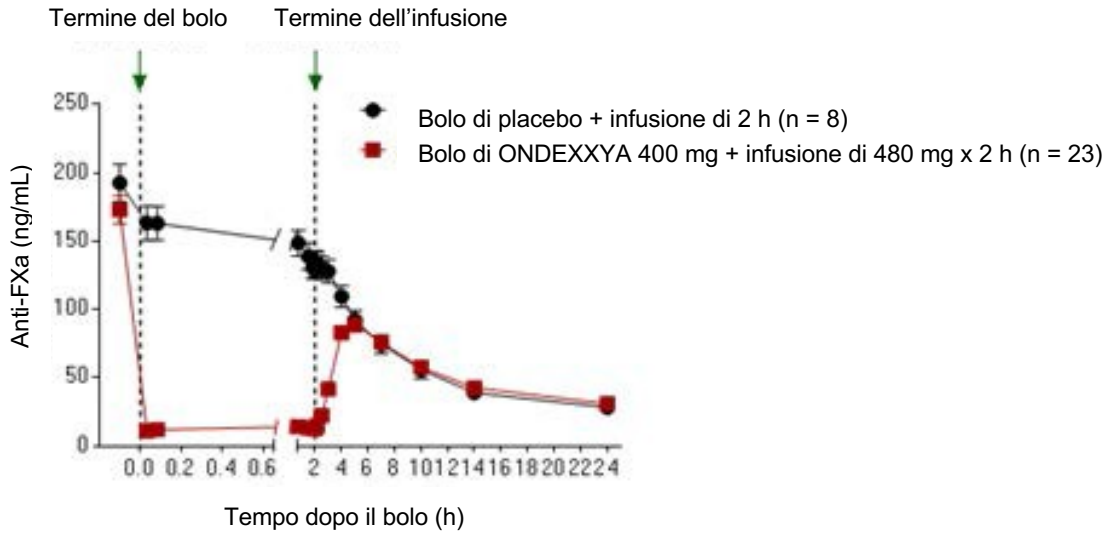
Nei soggetti trattati con apixaban nello studio 14-503, la variazione percentuale [± deviazione standard (SD)] dell'attività anti-FXa è stata di -92,34% (± 2,809%) per il gruppo andexanet alfa e di -32,70% (± 5,578%) per il gruppo placebo ($p < 0,0001$); quest'ultimo rispecchia la clearance intrinseca dell'anticoagulante.

Nei soggetti trattati con rivaroxaban nello studio 14-504, la variazione percentuale (± SD) dell'attività anti-FXa è stata di -96,72% (± 1,838%) per il gruppo andexanet alfa e di -44,75% (± 11,749%) per il gruppo placebo ($p < 0,0001$); quest'ultimo rispecchia la clearance intrinseca dell'anticoagulante.

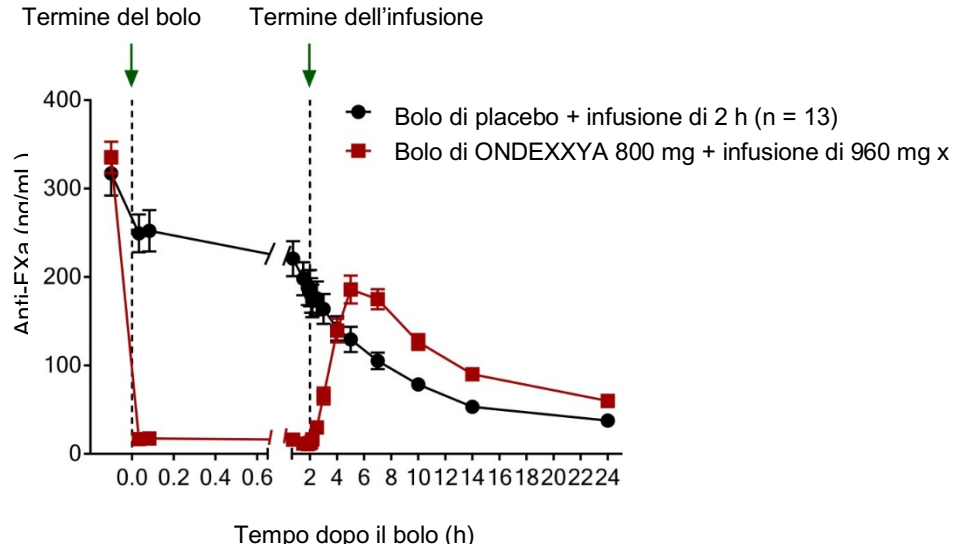
L'andamento temporale dell'attività anti-FXa prima e dopo la somministrazione di andexanet alfa è riportato nella Figura 1. La riduzione dell'attività anti-FXa è correlata al ripristino della generazione di trombina. La soglia di attività anti-FXa per la normalizzazione della generazione di trombina (definita dall'ETP media e dalle deviazioni standard) è stata stimata pari a 44,2 ng/mL (entro una deviazione standard dell'ETP normale) in base ai dati raggruppati degli studi 14-503 e 14-504.

Figura 1: Variazione dell'attività anti-FXa (ng/mL) in soggetti sani sottoposti a terapia anticoagulante con apixaban (A) e rivaroxaban (B)

(A)



(B)



Ripristino della generazione di trombina

In entrambi gli studi 14-503 e 14-504, il trattamento con andexanet alfa ha inoltre determinato un aumento statisticamente significativo della generazione di trombina nei soggetti sani sottoposti a terapia anticoagulante con apixaban o rivaroxaban vs placebo ($p < 0,0001$). Il ripristino della generazione di trombina nell'intervallo normale (definito come una deviazione standard dai livelli al basale) è stato ottenuto entro due minuti e mantenuto per 20 ore, sia con il solo bolo, sia con bolo più infusione, con andexanet alfa a basse dosi, nei soggetti che ricevevano apixaban. Nei soggetti che ricevevano rivaroxaban, andexanet alfa a dosi elevate (bolo più infusione) ha determinato un aumento della generazione di trombina superiore a due deviazioni standard. In questi studi non sono state effettuate valutazioni cliniche per i soggetti trattati con apixaban e andexanet alfa a dosi elevate, né per i soggetti trattati con rivaroxaban e andexanet alfa a basse dosi.

Variazione dal basale della concentrazione di inibitore di FXa libero al nadir
Le concentrazioni medie di apixaban e rivaroxaban non legati sono state rispettivamente < 3,5 ng/mL e 4 ng/mL dopo somministrazione in bolo di andexanet alfa e sono state mantenute durante l'infusione continua.

Inversione dell'effetto anticoagulante dell'inibitore di FXa in pazienti con emorragia acuta maggiore (studio 14-505)
Nello studio 14-505 (ANNEXA-4) di fase IIIb/IV, multinazionale, prospettico, a braccio singolo, in aperto, andexanet alfa è stato somministrato in 477 pazienti in trattamento con inibitori di FXa, 419 dei quali trattati con apixaban e rivaroxaban, con emorragia acuta maggiore. I due endpoint co-primari erano: a) la variazione percentuale di attività anti-FXa dal basale al nadir, da cinque minuti dopo il termine del bolo fino al termine dell'infusione, e; b) la percentuale di efficacia emostatica buona o eccellente (in confronto a scarsa o assente) entro 12 ore dall'infusione, stabilita da un comitato indipendente per la valutazione degli endpoint.

Circa la metà dei pazienti era di sesso maschile e l'età media era di 77,9 anni. La maggior parte dei pazienti aveva precedentemente ricevuto apixaban (245/477; 51,4%), o rivaroxaban (174/477; 36,5%), o edoxaban (36/477; 7,5%) o enoxaparina (22/477; 4,6%) e ha manifestato un'emorragia intracranica (*intracranial haemorrhage,* ICrH) (329/477; 69%) o un'emorragia gastrointestinale (GI) (109/477; 22,9%). 381/477 pazienti (79,9%) hanno ricevuto il regime posologico a dosi basse di andexanet alfa, mentre 96/477 pazienti (20,1%) hanno ricevuto il regime posologico a dosi alte, in accordo al paragrafo 4.2.

Variazione di anti-FXa dal basale al nadir
Dei 477 pazienti arruolati, 347 (73%) sono stati valutabili per l'efficacia poiché erano stati trattati con andexanet alfa per un'emorragia maggiore confermata e avevano un'attività anti-FXa al basale superiore a 75 ng/mL. In questi pazienti l'attività anti-FXa mediana al basale era di 147 ng/mL per i pazienti che assumevano apixaban e 214 ng/mL per i pazienti che assumevano rivaroxaban. Per quanto concerne l'attività anti-FXa, la riduzione mediana (IC 95%) dal basale al nadir per apixaban è stata di -93,3% (-94,2%; -92,5%) e per rivaroxaban è stata di -94,1% (-95,1%; -93,0%).

Efficacia emostatica
L'efficacia emostatica è stata valutata buona o eccellente nel 79% dei 169 pazienti che assumevano apixaban e nell'80% dei 127 pazienti che assumevano rivaroxaban.

L'analisi dello studio 14-505 ha dimostrato che la variazione nell'attività anti-FXa (surrogato) non è stata predittiva per il raggiungimento dell'efficacia emostatica.

Effetto anti-TFPI
È stato documentato un effetto anti-TFPI procoagulante immediato e prolungato (per circa 3 giorni dopo l'infusione) in pazienti con emorragia maggiore, in linea con i rispettivi risultati derivati da studi condotti in volontari sani (14-503, 14-504, 16-508, 19-514).

Decessi
Nella popolazione valutabile ai fini della sicurezza (n = 419) sono deceduti 75 pazienti (18%). La mortalità è stata del 19,0% (55/289) nei pazienti con ICrH, del 14,7% (14/95) nei pazienti con emorragia GI e del 17,1% (6/35) nei pazienti con emorragia di altro tipo. Le cause di morte cardiovascolare (n = 36) comprendevano: ictus emorragico (n = 6), ictus ischemico (n = 10), morte cardiaca improvvisa (anche inosservata) (n = 6), insufficienza cardiomeccanica/di pompa (n = 4), infarto miocardico (n = 2), emorragia diversa dall'ictus emorragico (n = 2) e altre cause cardiovascolari (n = 6). Le cause di morte non cardiovascolare (n = 39) comprendevano: infezione/sepsi (n = 11), insufficienza respiratoria (n = 6), infortunio/trauma (n = 2), cancro (n = 2) e altre cause/cause non vascolari (n = 18). Il tempo medio al decesso è stato di 15 giorni dopo il trattamento. Tutti i decessi si sono verificati entro il Giorno 44.

Eventi tromboembolici

Nello studio 14-505, 45/419 pazienti (11%) hanno manifestato uno o più dei seguenti eventi tromboembolici: accidente cerebrovascolare (*cerebrovascular accident*, CVA) (19/45; 42%), trombosi venosa profonda (11/45; 24%), infarto miocardico (*myocardial infarction,* MI) inclusi infarto miocardico acuto e ischemia miocardica (9/45; 20%), embolia polmonare (*pulmonary embolism,* PE) (5/45; 11%) e attacco ischemico transitorio (*transient ischaemic attack,* TIA) (1/45; 2%). Il tempo mediano al primo evento tromboembolico è stato di 10 giorni. In totale, il 38% dei pazienti con eventi tromboembolici (17/45) ha manifestato l'evento tromboembolico nei primi tre giorni. Dei 419 soggetti che hanno ricevuto andexanet alfa, 266 hanno ricevuto almeno una dose di anticoagulante nei 30 giorni successivi al trattamento, come misura profilattica in base al giudizio clinico.

Efficacia emostatica e inversione dell'attività FXa nei pazienti con ICrH (studio 18-513)
Lo studio 18-513 (ANNEXA-I) è stato uno studio di Fase IV, randomizzato, in aperto, con valutazione in cieco degli endpoint primari di efficacia e sicurezza, progettato per determinare l'efficacia e la sicurezza di andexanet alfa rispetto alle cure abituali in pazienti con emorragia intracranica acuta (ICrH) con un volume dell'ematoma compreso tra ≥ 0,5 e ≤ 60 mL, entro 6 ore dall'esordio dei sintomi alla scansione basale e entro 15 ore dall'assunzione di un inibitore orale del FXa.

L'endpoint primario era valutare l'effetto di andexanet alfa rispetto alle cure abituali sul tasso di emostasi efficace, che è stata valutata a 12 ore dalla randomizzazione e definita come un composito di: aumento ≤ 35% del volume dell'ematoma rispetto al basale E una variazione inferiore a 7 punti rispetto al punteggio NIHSS basale E nessuna somministrazione di terapie di salvataggio tra 3 e 12 ore dopo la randomizzazione. L'endpoint secondario era la variazione percentuale dal basale al nadir dell'attività anti-FXa entro le prime 2 ore dopo la randomizzazione.

Nello studio ANNEXA-I, i pazienti eleggibili sono stati randomizzati 1:1 a ricevere andexanet alfa o cure abituali. In totale, sono stati arruolati 530 pazienti, di cui 320 (60,4%) avevano ricevuto apixaban e 154 (29,1%) rivaroxaban. Questi hanno costituito la popolazione estesa utilizzata per le analisi di sicurezza e sensibilità. L'efficacia è stata valutata in un'analisi ad interim che includeva 452 pazienti (popolazione primaria per l'efficacia), di cui 275 (60,8%) avevano ricevuto apixaban e 129 (28,5%) rivaroxaban. Nella popolazione estesa, l'età mediana era 80 anni, il 52,3% erano maschi e il 93,3% dei pazienti erano di etnia bianca. L'indicazione più comune per l'uso di inibitori FXa era la fibrillazione atriale (84,0%).

Complessivamente, il 76,8% e il 21,2% dei pazienti nel gruppo andexanet alfa hanno ricevuto il regime a basso e alto dosaggio rispettivamente. Nel gruppo di cure abituali, l'87,6% dei pazienti è stato trattato con PCC, il 10,3% non ha ricevuto alcun trattamento emostatico (l'uso di piastrine o globuli rossi concentrati era consentito) e lo 0,9% è stato trattato con altra terapia.

La localizzazione emorragica più comune è stata l'emorragia intracerebrale (91,7%), la maggior parte delle emorragie era spontanea (86,9%) e il volume mediano (IQR) dell'ematoma al basale era di 9,9 (3,6; 24,5) mL. Il tempo mediano dall'insorgenza dei sintomi al trattamento è stato di 4,1 ore.

Efficacia emostatica
Nella popolazione primaria per l'efficacia, andexanet alfa si è dimostrato statisticamente superiore alle cure abituali nel raggiungere l'emostasi efficace dopo 12 ore in pazienti con ICrH acuta in terapia con un inibitore orale diretto del FXa (67,0% rispetto a 53,1%, differenza 13,4% [IC 95% 4,6%; 22,2%], p=0,0032).

Variazione dell'attività anti-FXa dal basale al nadir
Nella popolazione primaria per l'efficacia, andexanet alfa si è dimostrato statisticamente superiore alle cure abituali nel ridurre l'attività anti-FXa dal basale al nadir entro le prime 2 ore dopo la randomizzazione in pazienti con ICrH acuta in terapia con un inibitore orale diretto del FXa (riduzione mediana −94,4% rispetto a −27,5%, p < 0,0001). Il valore mediano al nadir durante il trattamento dell'attività anti-FXa era di 5,1 ng/mL nel gruppo andexanet alfa e 80,9 ng/mL nel gruppo cure abituali. La riduzione mediana (IC 95%) dal basale al nadir dell'attività anti-FXa è stata di −94,1% (−95,1%; −93,3%) rispetto a −20,8% (−28,4%; −13,9%) nei pazienti che avevano assunto apixaban e

−96,4% (−97,3%; −94,9%) rispetto a −46,8% (−60,6%; −35,5%) per rivaroxaban, rispettivamente nei gruppi andexanet alfa e cure abituali.

Eventi trombotici
Nello studio ANNEXA-I, sono stati segnalati eventi trombotici accertati fino a 30 giorni dopo la randomizzazione in 26 pazienti (10,9%) nel gruppo andexanet alfa e in 13 pazienti (5,6%) nel gruppo cure abituali.

In considerazione della storia patologica di base, i pazienti nel gruppo andexanet alfa con anamnesi di ictus o infarto miocardico, o con storia di insufficienza cardiaca, hanno presentato un tasso numericamente più elevato di eventi trombotici rispetto ai pazienti senza questa anamnesi patologica di base. Tra i 73 pazienti con anamnesi di ictus o infarto miocardico, 10 pazienti (13,7%) hanno sviluppato un evento trombotico, rispetto a 16 su 166 pazienti (9,6%) senza tale anamnesi. Nei 40 pazienti con storia di insufficienza cardiaca, 8 pazienti (20,0%) hanno avuto un evento trombotico rispetto a 18 su 199 pazienti (9,0%) senza tale anamnesi (vedere paragrafo 4.4). Tali aumenti numerici non sono stati osservati nei corrispondenti sottogruppi nel gruppo cure abituali.

Nel gruppo andexanet alfa e cure abituali, rispettivamente, i pazienti hanno registrato uno o più dei seguenti eventi trombotici accertati: ictus ischemico (6,7% vs 1,3%), infarto miocardico (4,6% vs 1,3%), embolia polmonare (0,4% vs 2,6%), embolia arteriosa sistemica (1,3% vs 0,4%) e trombosi venosa profonda (0,4% vs 0,9%). Il tempo mediano all'evento trombotico è stato di 3 e 14 giorni nei gruppi andexanet alfa e cure abituali, rispettivamente. Nel gruppo andexanet alfa, 14 pazienti hanno avuto un evento trombotico nei primi 3 giorni, rispetto a 1 paziente nel gruppo cure abituali. Tutti gli eventi trombotici verificatisi entro i primi 5 giorni dal trattamento erano di natura arteriosa. Nessuno dei pazienti coinvolti aveva ricevuto alcuna dose di anticoagulante prima dell'evento trombotico. Eventi trombotici accertati che hanno portato al decesso si sono verificati in 6 pazienti (2,5%) nel gruppo andexanet alfa e in 2 pazienti (0,9%) nel gruppo cure abituali.

Complessivamente, 182 pazienti (76,2%) nel gruppo andexanet alfa e 168 pazienti (72,4%) nel gruppo cure abituali sono stati riavviati a una terapia anticoagulante entro i 30 giorni dalla randomizzazione, sulla base del giudizio clinico.

Mortalità
In totale, 67 pazienti (28,0%) nel gruppo andexanet alfa e 61 pazienti (26,3%) nel gruppo cure abituali sono deceduti prima del Giorno 30 dalla randomizzazione. Complessivamente, 54 pazienti (22,6%) nel gruppo andexanet alfa e 51 pazienti (22,0%) nel gruppo cure abituali sono deceduti in ospedale. I decessi correlati a sanguinamento entro 72 ore dopo la randomizzazione si sono verificati in 12 pazienti (5,0%) nel gruppo andexanet alfa e in 16 pazienti (6,9%) nel gruppo cure abituali.

Esiti funzionali
La variazione rispetto al basale del punteggio NIHSS fino a 72 ore dopo la randomizzazione è stata numericamente migliore nel gruppo andexanet alfa rispetto al gruppo cure abituali, con una differenza di -1,2, IC al 95% (-2,3%; -0,2%) per la media su 72 ore. Gli effetti sul deterioramento neurologico (aumento del punteggio NIHSS ≥ 4 o diminuzione del punteggio GCS ≥ 2 a 24 ore dopo la randomizzazione), sul punteggio mRS e GCS sono stati simili tra i due gruppi di trattamento. L'odd ratio per l'indipendenza funzionale (mRS 0-3) a 30 giorni confrontando andexanet alfa con le cure abituali è stato 1,23, IC al 95% (0,78; 1,92), con una differenza nel punteggio GCS di 0,1, IC al 95% (−0,4; 0,6) per la media su 72 ore.

<u>Marcatori di laboratorio protrombotici</u>
Dopo la somministrazione di andexanet alfa, sono stati osservati aumenti dose-dipendenti dei marcatori della coagulazione F1+2, TAT e D-dimeri in 223 volontari sani che hanno ricevuto inibitori di FXa e sono stati trattati con andexanet alfa; nessun evento tromboembolico si è verificato in questi volontari sani. F1+2, TAT e D-dimeri non sono stati misurati nei pazienti arruolati negli studi 14-505 e 18-513; la loro rilevanza nei pazienti con emorragia non è nota.

Popolazione pediatrica
L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con andexanet alfa in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento e la prevenzione delle emorragie associate agli inibitori di FXa (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Procedura subordinata a condizioni
Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gli studi su andexanet alfa in presenza di inibitori diretti di FXa in soggetti sani hanno dimostrato una farmacocinetica proporzionale alla dose nell'intervallo previsto di dosi terapeutiche sia per C_{max}, sia per l'area sotto la curva (AUC). La farmacocinetica di andexanet alfa non è stata studiata in pazienti con emorragia per motivi di fattibilità.

Tabella 5: Parametri farmacocinetici per andexanet alfa in bolo ai dosaggi di 400 e 800 mg

Parametro farmacocinetico	Bolo da 400 mg	Bolo da 800 mg
$AUC_{0-\infty}$ (h*µg/mL)	61,3 [43,8; 94,9]	127 [57,5; 209]
C_{max} (µg/mL)	61,0 [40,3; 98,5]	118 [50,2; 191]
Clearance (L/h)	6,52 [4,21; 9,13]	6,29 [3,83; 13,9]
$T_{1/2}$ (h)	3,78 [2,59; 6,39]	4,24 [2,47; 6,52]
V_{ss} (L)	9,47 [6,08; 15,3]	8,94 [5,36; 23,1]

Fonte: Studio 19-514
I dati presentati costituiscono la media geometrica [min, max].

Farmacocinetica in popolazioni particolari

Popolazione anziana
In uno studio nel quale la farmacocinetica di andexanet alfa è stata confrontata in soggetti sani anziani (65-69 anni) e più giovani (26-42 anni) che avevano ricevuto apixaban, la farmacocinetica di andexanet alfa nei soggetti anziani non è risultata statisticamente differente da quella dei soggetti più giovani.

Compromissione renale
Non sono stati condotti studi per esaminare la farmacocinetica di andexanet alfa in pazienti con compromissione renale. In base ai dati farmacocinetici disponibili, la clearance renale di andexanet alfa è bassa o assente e quindi non dovrebbero essere necessari adattamenti della dose nei pazienti con compromissione renale.

Compromissione epatica
Non sono stati condotti studi per esaminare la farmacocinetica di andexanet alfa in pazienti con compromissione epatica. L'eliminazione biliare e/o fecale dei farmaci a base di proteine non è una via di eliminazione nota delle proteine. Pertanto, non si ritiene necessario alcun adattamento posologico nei pazienti con compromissione epatica.

Sesso
In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, il sesso non ha alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di andexanet alfa.

Popolazione pediatrica
La farmacocinetica di andexanet alfa non è stata studiata in pazienti pediatrici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica e tossicità a dosi ripetute fino a due settimane nel ratto e nella scimmia.

Non sono stati condotti studi per valutare il potenziale mutageno e cancerogeno di andexanet alfa. Sulla base del suo meccanismo d'azione e delle caratteristiche delle proteine, non si prevedono effetti cancerogeni o genotossici.

Con andexanet alfa non sono stati condotti studi sulla riproduzione e lo sviluppo negli animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Tris base
Tris cloridrato
L-arginina cloridrato
Saccarosio
Mannitolo
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino (non aperto)
5 anni se conservato a 2 °C – 8 °C.

Medicinale ricostituito
La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 16 ore a 2 °C – 8 °C nel flaconcino del confezionamento primario. Se necessario, la soluzione ricostituita trasferita nella sacca e.v. può essere conservata per altre otto ore a temperatura ambiente. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto ricostituito deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso ricadono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).
Non congelare.
Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere in un flaconcino da 20 mL (vetro tipo I) con tappo (gomma butilica).
Confezione da quattro o cinque flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ricostituzione
Prima di iniziare la ricostituzione, procurarsi quanto segue:
- Il numero calcolato di flaconcini (vedere paragrafo 4.2).
- Lo stesso numero di siringhe per solvente da 20 mL (o più grandi), dotate di un ago da 20 gauge (o di diametro inferiore, ad es. 21 gauge).
- Tamponi imbevuti di alcool.
- Siringa sterile grande (50 mL o più). In caso di somministrazione con una siringa temporizzata, vanno usate più siringhe per contenere il volume finale del prodotto ricostituito.
- Sacche per uso endovenoso in poliolefina (PO) o polivinil cloruro (PVC) (da 150 mL o più) per contenere il volume finale del prodotto ricostituito (in caso di somministrazione con sacca e.v.).
- Acqua per preparazioni iniettabili.
- Filtro in linea in polietersulfone (PES) da 0,2 o 0,22 micron o un filtro equivalente a basso legame proteico.

Andexanet alfa non deve necessariamente essere portato a temperatura ambiente prima della ricostituzione o prima della somministrazione al paziente. Adottare tecniche di asepsi durante la procedura di ricostituzione.

Ogni flaconcino va ricostituito secondo le seguenti istruzioni:
1. Rimuovere il cappuccio a scatto da ogni flaconcino.
2. Pulire il tappo in gomma di ogni flaconcino con un tampone imbevuto di alcool.
3. Prelevare 20 mL di acqua per preparazioni iniettabili utilizzando una siringa da 20 mL (o più grande) e un ago da 20 gauge (o di diametro inferiore, ad es. 21 gauge).
4. Introdurre l'ago della siringa al centro del tappo di gomma.
5. Premere lentamente lo stantuffo e iniettare i 20 mL di acqua per preparazioni iniettabili nel flaconcino, dirigendo il getto verso la parete interna del flaconcino per ridurre al minimo la formazione di schiuma.
6. Roteare delicatamente ogni flaconcino fino alla completa dissoluzione della polvere. NON AGITARE i flaconcini per evitare la formazione di schiuma. Il tempo di dissoluzione è di circa tre-cinque minuti per flaconcino.
7. Prima della somministrazione, controllare visivamente la soluzione ricostituita, per escludere la presenza di materiale corpuscolato e/o alterazioni di colore. Non usare in presenza di particelle opache o alterazioni del colore.
8. Per una ricostituzione efficace della dose necessaria e per ridurre al minimo gli errori, iniettare 20 mL di acqua per preparazioni iniettabili in ogni flaconcino prima di procedere alla fase successiva.
9. Se conservato a temperatura ambiente, usare entro otto ore dalla ricostituzione.

Somministrazione mediante siringa temporizzata
1. Dopo aver ricostituito tutti i flaconcini necessari, prelevare la soluzione da ognuno di essi utilizzando la siringa grande (50 mL o più) dotata di un ago da 20 gauge (o di diametro inferiore, ad es. 21 gauge).
2. Preparare il bolo e l'infusione in siringhe grandi separate.
3. A causa del maggiore volume, il bolo e l'infusione a dosi elevate devono essere suddivisi in ulteriori siringhe (due siringhe ciascuna per il bolo e l'infusione).
4. Per prevenire il trasferimento accidentale di aria, tenere l'ago della siringa rivolto verso l'alto e non deporre la siringa tra un prelievo e il successivo dai flaconcini.
5. Prima della somministrazione, collegare gli accessori (ad es. tubi di estensione, filtro in linea in polietersulfone (PES) da 0,2 o 0,22 micron o un filtro equivalente a basso legame proteico, siringa temporizzata).
6. Somministrare la soluzione ricostituita alla velocità adeguata.

7. Smaltire tutte le siringhe, gli aghi e i flaconcini usati nonché i residui inutilizzati della soluzione ricostituita.

Somministrazione mediante sacche endovenose
1. Dopo aver ricostituito tutti i flaconcini necessari, prelevare la soluzione ricostituita da ognuno di essi utilizzando la siringa grande (50 mL o più) dotata di un ago da 20 gauge (o di diametro inferiore, ad es. 21 gauge).
2. Trasferire la soluzione ricostituita dalla siringa in un'apposita sacca e.v.
3. Ripetere i passaggi 1 e 2 secondo necessità per trasferire l'intero volume del bolo e dell'infusione in sacche e.v. in PO o PVC.
4. Si raccomanda di suddividere il bolo e l'infusione in due sacche separate per garantire una corretta velocità di somministrazione. È anche possibile utilizzare un'unica sacca e.v. in PO o PVC per il bolo e l'infusione, ma occorre garantire la velocità d'infusone corretta al momento del passaggio dal bolo all'infusione.
5. Prima della somministrazione, collegare gli accessori (ad es. tubi di estensione, filtro in linea in polietersulfone (PES) da 0,2 o 0,22 micron o un filtro equivalente a basso legame proteico, pompa e.v.).
6. Somministrare la soluzione ricostituita alla velocità adeguata.

Smaltimento
Tutte le siringhe, gli aghi e i flaconcini usati nonché i residui inutilizzati della soluzione ricostituita devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 aprile 2019
Data del rinnovo più recente: 04 aprile 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

14 novembre 2025

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.