

## DOASENSE becoming a standard of care in Italy and Estonia

### DOASENSE is the recommended Point Of Care Test for the prescription of Andexanet alpha (ONDEXXYA) in Tuscany (Italy)

In August 2023 the highest regional health authorities in Tuscany (Italy) enacted a new procedure for the appropriate prescription of ONDEXXYA that is recommended to all professionals involved. It clearly stipulates DOASENSE and provides detailed guidance.

Document 1: The letter sent to all Emergency Departments stipulates that: “The procedure provides that, in the decision-making process for the prescription of the ONDEXXYA drug, the use of the following test is indicated: test strip for DOACs – DOASENSE Dipstick Ref 001

Further, the letter provides this recommendation: “We hereby recommend that the companies and organisations in question make available the diagnostic indicated above in all the Emergency Urgent Structures of the Region, together with the specific reader.”

Document 2: This letter was sent together with an order form that clinicians must use to prescribe ONDEXXYA. The section “DOSAGE NAO” (Dose if DOAC) lists the 2 options for testing, i.e. plasma level >30ng/mL or Urinary (POCT) positive.

Document 3 was also attached to the communication on indications for use of Andexanet Alfa. Page 8 provides an algorithm to support the prescription of the drug showing the same 2 alternatives for the testing: plasma level >30ng/mL or Urinary (POCT) positive.

While Andexanet Alpha is not yet reimbursed in Italy, its prescription is now conditional to the adherence to this protocol in Tuscany. This is an important milestone towards the adoption of DOASENSE as a standard of care to determine the presence of clinically relevant level of DOACs in order to support clinicians with additional information otherwise not available in emergency settings.

Attached are the original documents in Italian and their non-certified translations, as obtained through a smart translator.

### DOASENSE is also now imbedded in anaesthesia guidelines in Estonia

In the guidelines for "Anticoagulation drugs management in elective and emergency surgery" from the Estonian Society of Anesthesiology. (<https://anest.ee/ravijuhised/#> then click on : "Uus! Antitrombootilised ravimid plaanilises ja erakorralises kirurgias")

DOASENSE is listed on Table 10 (page 14): as a clear option to exclude the presence of Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban and Edoxaban. The original document and its non-certified translation are attached as Document 4.

Those are new examples of the momentum gained establishing DOASENSE as a standard of care.

**A.I.**

Document set from the regional health authorities in Tuscany, Italy

*ENGLISH Convenience Translation*



**TUSCANY REGION**  
**Regional Council**

**DIRECTION**

**HEALTH, WELFARE AND SOCIAL COHESION**

**PHARMACEUTICAL ASSISTANCE AND DEVICES SECTOR**

*Responsible manager:* **Claudio Marinai**  
claudio.marinai@regione.toscana.it

---

**Subject:** Interruption of availability of the medicinal specialty ONDEXXYA.

General Directorates of the  
Local Health Authorities and AOU of Tuscany  
**ESTAR General Director**  
Director of the Monasterio Foundation

and PC      Director of the Health, Welfare and Social  
Cohesion  
Directorate Dr. Federico Gelli

Head of the Hospital Care, Quality and Clinical  
Networks Sector Dr. \_\_\_\_\_  
Michela Maielli

PEC

Following the previous Circular of this Sector (AOOGRT/PD prot. n. 0250545 of 05/31/2023) with which the availability of the drug ONDEXXYA was ceased, in agreement with the OTGC an uncovered clinical need was identified adequately by the therapies proposed by Aifa with Circular 20012/2023 and already available (PCC 4 palm factors).

To guarantee the citizens of Tuscany all necessary therapies, even if these include the use of a drug, as mentioned in the aforementioned Circular, which is not currently paid for by the NHS, the undersigned Sector and the OTGC have developed the attached procedure. This procedure limits the use of the ONDEXXYA drug only to cases not covered by already available therapies.

Compliance with the indications of the attached procedure is of fundamental importance for the appropriate prescription of the ONDEXXYA drug and therefore compliance is recommended to all professionals involved.

The procedure provides that in the decision-making process for the use of the ONDEXXYA drug the use of the following test is indicated: Estar code:

50395392 Description: test strip for doacs – doasense dipstick REF 0001

We hereby recommend that the companies and organizations in question make available the diagnostic indicated above in all the Emergency Urgent Structures of the Region, together with the specific reader.

Best regards.

The OTGC Director  
Dr. Stefano Grifoni

The Responsible Manager  
Dr. Claudio Marinai



Regione Toscana

## Request for andexanet alfa (Ondexxya®)



All

## for reversal of anticoagulant therapy in case of potentially fatal or uncontrolled bleeding

The undersigned Dr. \_\_\_\_\_ telephone number \_\_\_\_\_

SOD \_\_\_\_\_ Cost Center \_\_\_\_\_

## requests the supply of the drug andexanet alfa (Ondexxya®) 200 mg

indicated for adult patients treated with apixaban or rivaroxaban, when reversal of anticoagulant therapy is required due to life-threatening or uncontrolled bleeding

for the patient (name and surname) \_\_\_\_\_ date of birth \_\_\_\_\_

| Inclusion and exclusion criteria for treatment                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                               |                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------|
| o MANIFEST ACTIVE bleeding in patient receiving therapy with APIXABAN or RIVAROXABAN<br>o NOT for pre-treatment in emergency surgery |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                               |                                   |
| Select at least one condition or                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                               |                                   |
| A ÿ Critical site bleeding (select option)                                                                                           | CEREBRAL: intraparenchymal; subdural; epidural; subarachnoid*<br>o Others affecting the CNS: intraocular; intra or extraaxial spinal<br>o HEMOPERICARDIUM with signs of cardiac tamponade<br>o AIRWAY (including posterior epistaxis), HEMOTHORAX^<br>or INTRAABDOMINAL, RETROPERITONEAL^<br>*GCS>7 and/or blood volume >60 ml<br>^only IF WITH B and/or C |                                               |                                   |
|                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                               |                                   |
| B ÿ Hemodynamic instability (select option)                                                                                          | o Systolic BP < 90 mmHg or reduction in Systolic BP values > 40 mmHg<br>o Shock index (HR/BP) > 0.9<br>o Lactates > 4 mmol/L<br>o Urine < 0.5 ml/Kg/min                                                                                                                                                                                                    |                                               |                                   |
| C ÿ Hb reduction ÿ2 g/dl or transfusion of ÿ2 units                                                                                  | If known, specify bleeding site:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                               |                                   |
|                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                               |                                   |
| DOSAGE NAO<br>(select the option and attach reference to this document)                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | o Plasma: >30 ng/ml                           |                                   |
|                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | o Urinary (POCT): POSITIVE                    |                                   |
| Doses for apixaban/rivaroxaban reversal                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                               |                                   |
| Inhibitor of FXa                                                                                                                     | Last dose                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Time since last dose before starting Ondexxya |                                   |
|                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | < 8 hours                                     | ÿ 8 hours                         |
| apixaban/<br>rivaroxaban                                                                                                             | ÿ 5 mg apixaban/10 mg rivaroxaban Low dose (5 vials)                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                               | Low dose (5 vials)                |
|                                                                                                                                      | > 5 mg apixaban/10 mg rivaroxaban High dose (9 vials)                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                               |                                   |
| Prescribed dosage                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                               |                                   |
| No. of 200 mg vials                                                                                                                  | Initial intravenous bolus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                               | IV infusion                       |
| or 5                                                                                                                                 | 400 mg at a target rate of 30 mg/min                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                               | 4 mg/min for 120 minutes (480 mg) |
| or 9                                                                                                                                 | 800 mg at a target rate of 30 mg/min                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                               | 8 mg/min for 120 minutes (960 mg) |



Regione Toscana

**Request for andexanet alfa (Ondexxya®)**

**for the reversal of anticoagulant therapy in case of  
potentially fatal or uncontrolled bleeding**



All \_\_\_\_\_

Date \_\_\_\_\_

STAMP AND SIGNATURE OF THE REQUESTING DOCTOR

## Indications for the use of Andexanet alfa

### SUMMARY

|                                            |    |
|--------------------------------------------|----|
| 1 PURPOSE.....                             | 2  |
| 2 FIELD OF APPLICATION.....                | 2  |
| 3 REFERENCES.....                          | 2  |
| 4 MECHANISM OF ACTION.....                 | 2  |
| 5 THERAPEUTIC INDICATIONS.....             | 3  |
| 6 DOSAGE and METHOD of ADMINISTRATION..... | 8  |
| 7 HANDLING INSTRUCTIONS.....               | 9  |
| 8 SIDE EFFECTS.....                        | 10 |

## 1 PURPOSE

The purpose of the following work is to outline a guide to using the drug andexanet alfa (Ondexxya®) in the Tuscany Region. Andexanet alfa (Ondexxya®), powder for solution for infusion, is a modified recombinant derivative of factor recombinant DNA technology in Chinese Hamster Ovary cells (Chinese Hamster Ovary, CHO).

## 2 FIELD OF APPLICATION

The procedure is applied within the Emergency Department to achieve an effect *reverse* in patients treated with apixaban and rivaroxaban who experience bleeding potentially fatal or critically ill (see figure 1).

## 3 REFERENCES

- *CPR*
- *AIFA determination of classification of the drug for reimbursement purposes. AIFA determination n. 20012/2023 inclusion of PROPLEX in the list of medicines payable entirely by the NHS*
- *Important information note agreed with the European regulatory authorities and the Italian Medicines Agency (AIFA)*
- *Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. Europace. 2021 Oct 9;23(10):1612-1676. 10.1093/europace/doi: euab065. Erratum in: Europace. 2021 Jun 28;: PMID: 33895845.*
- *Tomaselli G, Mahaffey K, Cuker A, et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants. J Am Coll Cardiol. 2020 Aug, 76 (5) 594–622.*
- *Rossaint et al. Critical Care (2023) 27:80. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition*
- *Cao D. et al. ESC. Reversal and removal of oral antithrombotic drugs in patients with active or perceived imminent bleeding. European Heart Journal (2023) 00, 1–15*

## 4 MECHANISM OF ACTION

Andexanet alfa is a recombinant form of the protein called human FXa, which was modified and deprived of the enzymatic activity of FXa. The active site serine has been replaced with alanine, to make the molecule incapable of cleaving and activating prothrombin, and the domain of gamma-carboxyglutamic acid (Gla) has been removed, to deprive the protein of its capacity of assembly into the prothrombinase complex, thus eliminating any effect anticoagulant.

Andexanet alfa is a reversal agent specific for FXa inhibitors. The main mechanism of action is the binding and sequestration of the FXa inhibitor. Furthermore, it was observed that andexanet

alpha binds to TFPI and inhibits it. Inhibition of TFPI activity may increase tissue factor-initiated thrombin generation, inducing a procoagulant effect.

The effects of andexanet alfa can be measured by pharmacodynamic markers, including the free fraction of available FXa inhibitor, and by restoration of thrombin generation.

Commercially available anti-FXa assays are not suitable for measuring anti-FXa activity after administration of andexanet alfa. Due to the reversible binding of andexanet alfa to the FXa inhibitor, the high sample dilution currently used in these assays results in dissociation of the inhibitor from andexanet alfa, resulting in the detection of falsely high anti-FXa activity levels and resulting in therefore a substantial underestimate of the reversal activity of andexanet alfa. In studies determining the

Prospective, randomized, placebo-controlled trials conducted in healthy subjects determined the dose and dosing regimen of andexanet alfa required to reverse anti-FXa activity and restore thrombin generation for FXa inhibitors (apixaban or rivaroxaban ) using modified assays not available on the market.

Maximum reversal of anti-FXa activity was achieved within two minutes of completion of bolus administration. Administration of andexanet alfa as a bolus followed by continuous infusion resulted in a sustained reduction in anti-FXa activity. Anti-FXa activity returned to placebo levels and above approximately two hours after the end of the bolus or infusion, depending on the dosage. When andexanet alfa was administered as a bolus followed by a continuous infusion, the maximum reduction in unbound FXa inhibitors was rapid (within two minutes of the end of the bolus), was maintained throughout the infusion, and then gradually increased with time, reaching a maximum approximately two hours after the end of the infusion. The restoration of thrombin generation after administration was dependent on the dose and dosing regimen and not related to anti-FXa activity beyond approximately four hours (see section "restoration of thrombin generation"). Plasma TFPI activity was shown to be completely inhibited from 2 minutes to 14.5 hours after bolus administration of andexanet alfa and returned to baseline within 3 days. Tissue factor (TF)-initiated thrombin generation rose immediately above baseline (before anticoagulation) and remained elevated for >20 hours, compared to placebo. The plausibility of a pro-coagulant effect of TFPI inhibition is supported by consecutive and sustained increases in D-dimers, TAT and F1+2.

Studies of andexanet alfa in the presence of direct FXa inhibitors in healthy subjects demonstrated dose-proportional pharmacokinetics in the expected therapeutic dose range for both C<sub>max</sub> and area under the curve (AUC). FXa inhibitors did not alter the pharmacokinetics of andexanet alfa at therapeutic levels.

## **5 THERAPEUTIC INDICATIONS**

For adult patients treated with a direct factor Xa (FXa) inhibitor ( apixaban or **rivaroxaban**), when reversal of anticoagulant therapy is required due to bleeding potentially fatal or uncontrolled.

**However, the non-reimbursability of the drug by the NHS and the literature data a provision at the time of drafting this protocol require its use in one extremely selected case history.**

The possibility of using andexanet alfa must be evaluated following an algorithm that provides three steps (see figure 1) in sequence:

### **1. Inclusion and exclusion criteria**

The administration of Andexanet-alfa is **ONLY** possible for patients undergoing therapy oral anticoagulant with APIXABAN or RIVAROXABAN. It is not prescribable for patients in Edoxaban therapy. Treatment of bleeding emergencies in patients on edoxaban provides, as the only therapeutic option, the administration of PCCs (concentrates of the complex prothrombin) at a dosage of 50 U/kg. Furthermore, the use of andexanet -alfa is NOT possible (e.g current lack of data in this clinical setting) for patients treated with factor inhibitors Xa who need to undergo emergency surgery.

### **2. Type of Bleeding**

Patients with obvious active bleeding and at least one of the three are considered eligible clinical conditions listed below:

A) patients with ~~bleeding in critical locations~~ CEREBRAL (intraparenchymal, subdural; epidural; subarachnoid; intraocular; spinal intra or extraaxial; HEMOPERICARDIUM with signs of cardiac tamponade; ways AIR AND HEMOTHORAX; INTRAABDOMINAL, RETROPERITONEAL.

- at the CEREBRAL level if GCS>7 and/or blood volume<60 ml

- at the AIRWAY and HEMOTORAX level: ONLY if point B or C is also present

Intraluminal gastrointestinal bleeding is NOT considered critical or at risk life, unless there are signs of haemodynamic instability.

A) Patients with **hemodynamic instability**. An increased heart rate may be the first sign of hemodynamic instability due to blood loss. Additionally, a systolic blood pressure (BP) <90 mmHg, a decrease in systolic blood pressure >40 mmHg, or changes in orthostatic blood pressure (systolic blood pressure drop ≥20 mmHg or diastolic blood pressure drop ≥10 mmHg when standing) may indicate hemodynamic instability. The shock index (HR/systolic BP) >0.9 and the pressure

arterial differential  $<40/30$  mmHg are reliable indices of the degree of hemodynamic instability and the need for blood transfusions, as well as surrogate markers for organ perfusion, such as the level of blood lactate, the ultrasound status of filling of the vena cava, the urine output  $<0.5$  ml/kg/h). When practical, continuous invasive measurement of mean arterial pressure is considered superior to peripheral measurement, and a value  $<65$  mmHg serves as a cut-off for hemodynamic instability.

B) **Overt and active bleeding with drop in hemoglobin  $\geq 2$  g/dl or administration of  $\geq 2$  units of packed red blood cells.** Bleeding events causing a drop in hemoglobin  $\geq 2$  g/dL or requiring transfusion of  $\geq 2$  units of red blood cells were associated with a significantly increased risk of mortality. Hematuria and posterior epistaxis associated with anemia requiring blood transfusion may require an initial treatment of mechanical and/or endoscopic hemostasis, if there is no hemodynamic instability.

### 3. Apixaban/Rivaroxaban dosage

As reported in the paragraph "Mechanism of action", andexanet-alfa exerts an action of antidote since it binds to Fxa to replace the circulating anticoagulant drug. Because of this, the possible absence of anticoagulant activity of the drug (defined as antiXa activity under the threshold of 30 ng/ml) does not make the action of the antidote reasonable (at least in a context of necessary selection of case studies, and in the absence of current evidence to the contrary). Therefore the verification of this activity is mandatory for the administration of the drug and in every case must accompany the prescription itself.

The reference method for determining the antiXa activity of the anticoagulant drug is represented by the plasma dosage.

However, the plasma dosage:

- Requires execution times that are often not compatible with the emergency/urgency regime
- It is not available in the laboratories of all hospital facilities
- Even when available, not all laboratories offer 24-hour testing

For this reason, it is useful to consider – in emergency/urgent contexts where a response is necessary as timely as possible – the urinary POCT dosage which offers the possibility of knowing in a few minutes: - type of DOAC taken; - a semi-quantitative response with POSITIVE value or NEGATIVE equivalent to a concentration  $\geq$  or  $< 30$  ng/ml.

The doctor treating the patient with a bleeding event during DOAC must evaluate:

- the anticoagulant drug taken with the usual prescribed dosage
- the time of the last known intake

- or the inability to obtain information on the dosage and timing of intake
- any concomitant therapies with an impact on the risk of bleeding: NSAIDs; antiaggregants; 'over-the-counter' drugs that do not require a prescription
- blood sampling for: complete blood count; renal and liver function; PT, aPTT and fibrinogen (hemorrhage profile prepared in the FA web application).

If there is any doubt about not taking it, or there are uncertainties about the type of drug taken, it is the use of DOAC plasma dosage is indicated, if this is available. Alternatively, it is possible to use point-of-care semi-quantitative measurement devices on urine. If the intake of the DOAC dates back to less than 2-4 hours, the administration of 50 g of activated charcoal orally (unless there are contraindications and if the patient is clinically stable).

In all cases where the algorithm is interrupted, the administration of PCCs is indicated (prothrombin complex concentrates) at 4 factors at a dosage of 50 U/kg.

**In fact, it should be remembered that AIFA has authorized the reimbursement by the NHS of the concentrates of the 4-factor prothrombin complex (Proplex) with the same indications as Andexanet-alfa.**

**PCC4 THEREFORE REPRESENT AN ALTERNATIVE TO ANDEXANET ALFA FOR THE FOLLOWING INDICATIONS:**

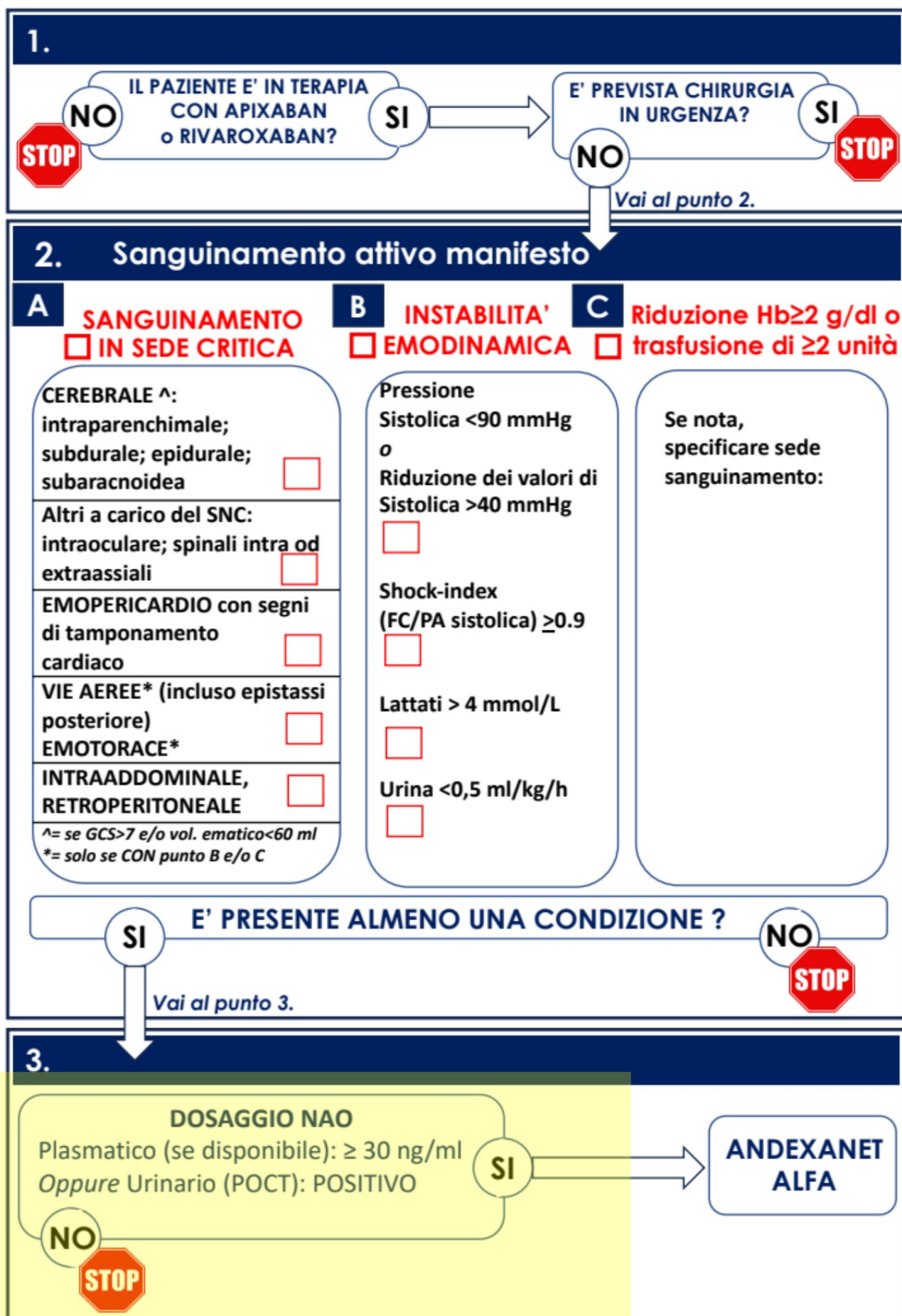
- **treatment of adult** patients treated with oral anticoagulants direct inhibitors of factor
- **surgical interventions or invasive maneuvers with a high risk of bleeding to be performed urgently, with timing not compatible with the sole suspension of the anticoagulant; life-threatening or uncontrolled bleeding.**

**USE OF ANDEXANET ALFA IN ASSOCIATION WITH OTHER SUPPORT MEASURES**

The safety of andexanet alfa has not been evaluated in patients receiving prothrombin complex concentrates, recombinant factor VIIa, or whole blood within seven days prior to the bleeding event, because they were excluded from the clinical trials. Treatment with procoagulant factors (e.g., 3- or 4-factor prothrombin complex concentrate (PCC)/activated PCC, recombinant factor VIIa, fresh frozen plasma) and whole blood should be avoided unless absolutely necessary, due to lack of data in association with these treatments.

**After each use, the Pharmacy will request the patient's documentation for the clinical evaluation of the results of the therapy.**

**FIGURE 1**



**6 DOSAGE AND METHOD OF ADMINISTRATION** Each vial

contains 200mg of andexanet alfa; after reconstitution, each mL of solution contains 10 mg of andexanet alfa.

Andexanet alfa is administered as an intravenous bolus at a target rate of approximately 30 mg/min over 15 minutes (low dose) or 30 minutes (high dose), followed by a continuous infusion of 4 mg/min (low dose) or 8 mg/min (high dose) for 120 minutes.

|                   | Initial intravenous bolus            | Continuous intravenous infusion   | Total number of vials from 200 mg necessary |
|-------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------|
| Dose low          | 400 mg at a target rate of 30 mg/min | 4 mg/min for 120 minutes (480 mg) | 5                                           |
| Dose elevation to | 800 mg at a target rate of 30 mg/min | 8 mg/min for 120 minutes (960 mg) | 9                                           |

**APIXABAN REVERSE**

The recommended dosing regimen of andexanet alfa is based on the dose of apixaban administered to the patient at the time of reversal of anticoagulant therapy and the time since the last dose of apixaban.

| Inhibitor of the FXa | Last dose        | Time since last dose before starting Ondexxya |           |
|----------------------|------------------|-----------------------------------------------|-----------|
|                      |                  | < 8 hours or unknown                          | ≥ 8 hours |
| Apixaban             | ≤ 5 mg           | Low dose                                      | Low dose  |
|                      | > 5 mg/not known | High dose                                     |           |

**RIVAROXABAN REVERSE**

The recommended dosing regimen of andexanet alfa is based on the dose of rivaroxaban administered to the patient at the time of reversal of anticoagulant therapy and the time since the last dose of rivaroxaban.

| Inhibitor of the FXa | Last dose | Time since last dose before starting Ondexxya |           |
|----------------------|-----------|-----------------------------------------------|-----------|
|                      |           | < 8 hours or unknown                          | ≥ 8 hours |

|             |                  |           |          |
|-------------|------------------|-----------|----------|
| Rivaroxaban | ≤ 10 mg          | Low dose  | Low dose |
|             | >10 mg/not known | High dose |          |

## INTERACTION WITH HEPARIN

The use of andexanet alfa before heparinization, e.g. during surgery, you must be avoided, as andexanet induces heparin refractoriness. The use of andexanet as an antidote for heparin or low molecular weight heparin has not been evaluated and is not recommended.

## 7 HANDLING INSTRUCTIONS

Each vial must be reconstituted according to the following instructions: 1.

- Remove the snap cap from each vial.
2. Clean the rubber stopper of each vial with an alcohol swab.
3. Withdraw 20 mL of water for injections using a 20 mL syringe (or more) and a 20 gauge (or larger) needle.
4. Insert the syringe needle into the center of the rubber stopper.
5. Slowly depress the plunger and inject the 20 mL of water for injections into the vial, directing the jet towards the internal wall of the vial to minimize the foam formation.
6. Gently swirl each vial until the powder is completely dissolved. NOT SHAKE the vials to avoid foaming. The dissolution time is approximately three to five minutes per vial.
7. Before administration, visually inspect the reconstituted solution, e.g. exclude the presence of corpuscular material and/or color alterations. Do not use in presence of opaque particles or color changes.
8. For effective reconstitution of the necessary dose and to minimize errors, inject 20 mL of water for injections into each vial before proceeding to the next phase.
9. If stored at room temperature, use within eight hours of reconstitution.

### Administration via timed syringe\_\_\_\_\_

1. After reconstituting all the necessary vials, withdraw the solution from each one using the large syringe (50 mL or larger) equipped with a 20 gauge (or larger) needle.
2. Prepare the bolus and infusion in separate large syringes.
3. Due to the larger volume, bolus and high-dose infusion should be divided into additional syringes (two syringes each for bolus and infusion).

4. To prevent accidental transfer of air, keep the syringe needle pointed up and do not put the syringe down between one sample and the next.
5. Before administration, connect accessories (e.g. extension tubing, in-line filter 0.2 or 0.22 micron polyethersulfone (PES) or equivalent low-bond filter protein, timed syringe).
6. Administer the reconstituted solution at the appropriate rate.
7. Dispose of all used syringes, needles and vials as well as any unused reconstituted solution.

#### Administration via intravenous bags

1. After reconstituting all necessary vials, withdraw the reconstituted solution from each using the large syringe (50 mL or more) equipped with a 20 gauge needle (or bigger).
2. Transfer the reconstituted solution from the syringe into an appropriate IV bag
3. Repeat steps 1 and 2 to transfer the entire bolus and infusion volume into bags iv in PO or PVC. 4. It is recommended to divide the bolus and infusion into two bags separated to ensure correct administration speed. You can also use a single PO or PVC IV bag for the bolus and infusion, but speed must be guaranteed correct infusion rate when switching from bolus to infusion.
4. Before administration, connect accessories (e.g. extension tubing, in-line filter 0.2 or 0.22 micron polyethersulfone (PES) or equivalent low-bond filter protein, IV pump).
5. Administer the reconstituted solution at the appropriate rate. Disposal All syringes, used needles and vials as well as unused residues of the reconstituted solution must be disposed of in accordance with local regulations in force.

Unreconstituted medicine should be stored in a refrigerator (2°C – 8°C).

Andexanet alfa does not necessarily need to be brought to room temperature before reconstitution or before administration to the patient. Adopt aseptic techniques during processing reconstitution procedure.

Chemical and physical stability of the reconstituted medicinal product has been demonstrated for 16 hours at 2°C – 8°C in the immediate packaging vial. If necessary, the reconstituted solution transferred into the IV bag can be stored for another eight hours at room temperature. From the point of view microbiological, the reconstituted product should be used immediately. If it is not used immediately, storage times during use and storage conditions before of use are the responsibility of the user.

## 8 SIDE EFFECTS

Safety was evaluated in clinical studies including 247 healthy subjects who received it administered an FXa inhibitor and 352 patients included in a phase IIIb/IV study (ANNEXA-4) suffering from major acute bleeding and being treated with an FXa inhibitor (mainly apixaban and rivaroxaban). In clinical studies with healthy subjects who were administered a FXa inhibitor and subsequently andexanet alfa, no serious adverse reactions were reported or severe.

In pivotal studies 14-503 and 14-504, treatment with andexanet alfa resulted in statistically significant increase in thrombin generation in healthy subjects subjected to anticoagulant therapy with apixaban or rivaroxaban vs. placebo. In study 14-505 (ANNEXA-4), single arm conducted on patients suffering from major acute bleeding and being treated with a FXa inhibitor (apixaban and rivaroxaban), 11% of patients treated with andexanet alfa had experienced one or more thromboembolic events. The median time to first thromboembolic event is ten day state; 38% of patients with thromboembolic events experienced the mole event first three days.

In fact, it is known that patients treated with an FXa inhibitor are affected by underlying pathologies that predispose them to thrombotic events and reversal of therapy with an FXa inhibitor exposes patients to the thrombotic risk linked to the underlying disease.

Furthermore, an independent pro-coagulant effect of andexanet alfa was demonstrated in studies, mediated by inhibition of tissue factor pathway inhibitor (TFPI), which may constitute a risk for the development of thrombosis. The duration of this effect moles haemorrhagic patients is unknown.

**B.I.**

Document set from the regional health authorities in Tuscany, Italy

*ITALIAN Originals*



**REGIONE TOSCANA**  
**Giunta Regionale**

**DIREZIONE**  
**SANITA', WELFARE E COESIONE SOCIALE**

**SETTORE ASSISTENZA FARMACEUTICA E DISPOSITIVI**

*Dirigente responsabile:* **Claudio Marinai**  
claudio.marinai@regione.toscana.it

---

**Oggetto:** Interruzione disponibilità della specialità medicinale ONDEXXYA.

Direzioni Generali  
delle Asl e AOU della Toscana  
Direttore Generale ESTAR  
Direttore della Fondazione Monasterio

e p.c. Direttore della Direzione Sanità, Welfare e  
Coesione Sociale  
Dr. Federico Gelli

Responsabile Settore [Assistenza Ospedaliera,](#)  
[Qualità e Reti Cliniche](#)  
Dr.ssa Michela Maielli  
PEC

In seguito alla precedente Circolare di questo Settore (AOOGRT/PD prot. n. 0250545 del 31/05/2023) con la quale si faceva cessare la disponibilità del farmaco ONDEXXYA, di concerto con l'OTGC è stata rilevato un bisogno clinico non coperto in modo adeguato dalle terapie proposte da Aifa con Circolare 20012/2023 e già disponibili (fattori palsmatici PCC 4).

Per garantire ai Cittadini della Toscana tutte terapie necessarie, anche se queste comprendono l'impiego di un farmaco, come ricordato nella predetta Circolare, che attualmente non a carico del SSN, il Settore scrivente, e l'OTGC hanno elaborato la procedura in allegato. Tale procedura inquadra l'impiego del farmaco ONDEXXYA alla sola casistica non coperta dalle terapie già disponibili.

Il rispetto delle indicazioni della procedura in allegato è di fondamentale importanza per la prescrizione del farmaco ONDEXXYA in appropriatezza e pertanto se ne raccomanda il rispetto a tutti i professionisti coinvolti.

Nella procedura è previsto che nel percorso decisionale per l'impiego del farmaco ONDEXXYA è indicato l'impiego del seguente test:

codice Estar: 50395392 Descrizione: striscia reattiva per doacs – dipstick doasense REF 0001

Con la presente si raccomanda alle Aziende ed Enti in indirizzo, di rendere disponibile il diagnostico sopra indicato in tutte le Strutture di Emergenza Urgenza della Regione, unitamente allo specifico lettore.

Cordiali Saluti.

Il Direttore OTGC  
Dr. Stefano Grifoni

Il Dirigente Responsabile  
Dott. Claudio Marinai

**per l'inversione della terapia anticoagulante in caso di emorragie potenzialmente fatali o incontrollate**

**All**

Il sottoscritto Dr. \_\_\_\_\_ recapito telefonico \_\_\_\_\_

SOD \_\_\_\_\_ Centro di Costo \_\_\_\_\_

**chiede la fornitura del farmaco andexanet alfa (Ondexxya®) 200 mg**

indicato per pazienti adulti trattati con apixaban o rivaroxaban, quando è richiesta l'inversione della terapia anticoagulante a causa di emorragie potenzialmente fatali o incontrollate

per il paziente (nome e cognome) \_\_\_\_\_ data di nascita \_\_\_\_\_

| Criteri di Inclusione ed esclusione al trattamento                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                |                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sanguinamento ATTIVO MANIFESTO in paziente in terapia con APIXABAN o RIVAROXABAN</li> <li>○ NON per pretrattamento in chirurgia d'urgenza</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                |                           |
| <b>Selezionare almeno una condizione</b>                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                |                           |
| <b>A</b><br><input type="checkbox"/> Sanguinamento in sede critica (selezionare l'opzione)                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ CEREBRALE: intraparenchimale; subdurale; epidurale; subaracnoidea*</li> <li>○ Altri a carico del SNC: intraoculare; spinali intra od extraassiali</li> <li>○ EMOPERICARDIO con segni di tamponamento cardiaco</li> <li>○ VIE AEREE (incluso epistassi posteriore), EMOTORACE^</li> <li>○ INTRAADDOMINALE, RETROPERITONEALE^</li> </ul> <p>*GCS&gt;7 e/o vol.ematico &gt;60 ml</p> <p>^solo SE CON B e/o C</p> |                                                                                                                |                           |
|                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PA Sistolica &lt; 90 mmHg o riduzione dei valori di PA Sistolica &gt; 40 mmHg</li> <li>○ Shock index (FC/PA) ≥ 0.9</li> <li>○ Lattati &gt; 4 mmol/L</li> <li>○ Urina &lt; 0,5 ml/Kg/min</li> </ul>                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                |                           |
| <b>C</b><br><input type="checkbox"/> Riduzione Hb≥2 g/dl o trasfusione di ≥2 unità                                                                                                            | Se nota, specificare sede sanguinamento:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                |                           |
| <b>DOSAGGIO NAO</b><br>(selezionare l'opzione ed allegare referto al presente documento)                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Plasmatico: ≥30 ng/ml</li> <li>○ Urinario (POCT): POSITIVO</li> </ul> |                           |
| Dosi per l'inversione di apixaban/rivaroxaban                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                |                           |
| Inibitore del FXa                                                                                                                                                                             | Ultima dose                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Tempo dall'ultima dose prima dell'inizio di Ondexxya                                                           |                           |
|                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | < 8 ore                                                                                                        | ≥ 8 ore                   |
| apixaban/<br>rivaroxaban                                                                                                                                                                      | ≤ 5 mg apixaban/10 mg rivaroxaban                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Dose bassa (5 flaconcini)                                                                                      | Dose bassa (5 flaconcini) |
|                                                                                                                                                                                               | > 5 mg apixaban/10 mg rivaroxaban                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Dose elevata (9 flaconcini)                                                                                    |                           |
| Posologia prescritta                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                |                           |
| N°flaconcini da 200 mg                                                                                                                                                                        | Bolo endovenoso iniziale                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Infusione EV                                                                                                   |                           |
| ○ 5                                                                                                                                                                                           | 400 mg a una velocità target di 30 mg/min                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 4 mg/min per 120 minuti (480 mg)                                                                               |                           |
| ○ 9                                                                                                                                                                                           | 800 mg a una velocità target di 30 mg/min                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 8 mg/min per 120 minuti (960 mg)                                                                               |                           |



Regione Toscana

**Richiesta di andexanet alfa (Ondexxya®)**  
**per l'inversione della terapia anticoagulante in caso di**  
**emorragie potenzialmente fatali o incontrollate**



All \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_\_

TIMBRO E FIRMA DEL MEDICO RICHIEDENTE

# **Indicazioni all'utilizzo di Andexanet alfa**

## **SOMMARIO**

|          |                                                  |           |
|----------|--------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>SCOPO.....</b>                                | <b>2</b>  |
| <b>2</b> | <b>CAMPO DI APPLICAZIONE.....</b>                | <b>2</b>  |
| <b>3</b> | <b>RIFERIMENTI.....</b>                          | <b>2</b>  |
| <b>4</b> | <b>MECCANISMO D'AZIONE.....</b>                  | <b>2</b>  |
| <b>5</b> | <b>INDICAZIONI TERAPEUTICHE.....</b>             | <b>3</b>  |
| <b>6</b> | <b>POSOLOGIA e MODO di SOMMINISTRAZIONE.....</b> | <b>8</b>  |
| <b>7</b> | <b>ISTRUZIONI PER LA MANIPOLAZIONE.....</b>      | <b>9</b>  |
| <b>8</b> | <b>EFFETTI INDESIDERATI.....</b>                 | <b>10</b> |

## 1 SCOPO

Lo scopo del seguente lavoro è delineare una guida all'utilizzo del farmaco andexanet alfa (Ondexxya®) in Regione Toscana. Andexanet alfa (Ondexxya®), polvere per soluzione per infusione, è un derivato ricombinante modificato del fattore Xa (FXa) prodotto attraverso la tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese (Chinese Hamster Ovary, CHO).

## 2 CAMPO DI APPLICAZIONE

La procedura viene applicata nell'ambito del Dipartimento di Emergenza per ottenere un effetto *reverse* nei pazienti in terapia con apixaban e rivaroxaban che presentino una emorragia potenzialmente fatale o in sede critica (vedi figura 1).

## 3 RIFERIMENTI

- RCP
- *Determina Aifa di classificazione del farmaco ai fini della rimborsabilità*
- *Determina Aifa n. 20012/2023 inserimento di PROPLEX nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN*
- *Nota informativa importante concordata con le autorità regolatorie europee e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)*
- *Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. Europace. 2021 Oct 9;23(10):1612-1676. doi: 10.1093/europace/euab065. Erratum in: Europace. 2021 Jun 28;: PMID: 33895845.*
- *Tomaselli G, Mahaffey K, Cuker A, et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants. J Am Coll Cardiol. 2020 Aug, 76 (5) 594–622.*
- *Rossaint et al. Critical Care (2023) 27:80. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition*
- *Cao D. et al. ESC. Reversal and removal of oral antithrombotic drugs in patients with active or perceived imminent bleeding. European Heart Journal (2023) 00, 1–15*

## 4 MECCANISMO D'AZIONE

Andexanet alfa è una forma ricombinante della proteina denominata FXa umana, 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 principale meccanismo d'azione è il legame ed il sequestro dell'inibitore di FXa. Inoltre, è stato osservato che andexanet

alfa si lega a TFPI e lo inibisce. L'inibizione dell'attività del TFPI può aumentare la generazione di trombina avviata dal fattore tissutale, inducendo un effetto procoagulante.

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. 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 ad 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 (vedi sezione "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 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. 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<sub>max</sub>, sia per l'area sotto la curva (AUC). Gli inibitori di FXa non hanno alterato la farmacocinetica di andexanet alfa a livelli terapeutici.

## **5 INDICAZIONI TERAPEUTICHE**

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

**Tuttavia, la non rimborsabilità del farmaco a carico del SSN ed i dati di letteratura a disposizione al momento della stesura di questo protocollo ne impongono l'utilizzo in una casistica estremamente selezionata.**

La possibilità di utilizzo di andexanet alfa deve essere valutata seguendo un algoritmo che prevede tre passaggi (vedi figura 1) in sequenza:

### **1. Criteri di inclusione ed esclusione**

La somministrazione di Andexanet-alfa è possibile **ESCLUSIVAMENTE** per i pazienti in terapia anticoagulante orale con APIXABAN o RIVAROXABAN. Non è prescrivibile per i pazienti in terapia con Edoxaban. Il trattamento delle emergenze emorragiche nei pazienti in edoxaban prevede, come unica opzione terapeutica, la somministrazione dei PCC (concentrati del complesso protrombinico) al dosaggio di 50 U/kg. Inoltre, l'uso di andexanet -alfa NON è possibile (per attuale mancanza di dati in questo setting clinico) per i pazienti in terapia con inibitori del fattore Xa che debbano essere sottoposti a chirurgia in urgenza.

### **2. Tipo di Sanguinamento**

Sono da considerare elegibili i pazienti con sanguinamento attivo manifesto ed almeno una delle tre condizioni cliniche sotto riportate:

- A) pazienti con **sanguinamenti in sede critica**: CEREBRALE (intraparenchimale, subdurale; epidurale; subaracnoidea; intraoculare; spinale intra od extraassiale; EMOPERICARDIO con segni di tamponamento cardiaco; vie AEREE ed EMOTORACE; INTRAADDOMINALE, RETROPERITONEALE.
  - a livello CEREBRALE se GCS > 7 e/o volume ematico < 60 ml
  - a livello VIE AEREE ed EMOTORACE: SOLO se presente ANCHE punto B o C

Il sanguinamento gastrointestinale intraluminale NON è considerato in sede critica o a rischio di vita, a meno che non ci siano segni di instabilità emodinamica.

- A) Pazienti con **instabilità emodinamica**. Un aumento della frequenza cardiaca può essere il primo segno di instabilità emodinamica dovuta alla perdita di sangue. Inoltre, una pressione arteriosa (PA) sistolica < 90 mmHg, una diminuzione della pressione arteriosa sistolica > 40 mmHg o variazioni della pressione ortostatica (caduta della pressione arteriosa sistolica  $\geq 20$  mmHg o caduta della pressione arteriosa diastolica  $\geq 10$  mmHg in posizione eretta) può indicare instabilità emodinamica. Lo shock index (FC/PA sistolica)  $\geq 0.9$  e la pressione

arteriosa differenziale  $<40/<30$  mmHg sono indici affidabili del grado di instabilità emodinamica e della necessità di emotrasfusioni, così come marcatori surrogati per la perfusione d'organo, quali il livello di lattato ematico, lo stato ecografico di riempimento della vena cava, la produzione di urina  $<0,5$  ml/kg/h). Quando praticabile, la misurazione invasiva continua della pressione arteriosa media è considerata superiore alla misurazione periferica e un valore  $<65$  mmHg funge da cut-off per l'instabilità emodinamica.

- B) **Sanguinamento manifesto ed attivo con calo di emoglobina  $\geq 2$  g/dl o somministrazione di  $\geq 2$  unità di globuli rossi concentrati.** Gli eventi emorragici che causano un calo dell'emoglobina  $\geq 2$  g/dL o che richiedono una trasfusione di  $\geq 2$  unità di globuli rossi sono stati associati a un rischio di mortalità significativamente aumentato. L'ematuria e l'epistassi posteriore associate ad anemia con necessità di emotrasfusione possono trovare un iniziale trattamento di emostasi meccanica e/o endoscopica, se non sussiste una instabilità emodinamica.

### 3. Dosaggio Apixaban/Rivaroxaban

Come riportato nel paragrafo “Meccanismo di azione”, andexanet-alfa esercita un'azione di antidoto poiché si lega al Fxa in sostituzione del farmaco anticoagulante circolante. Per questo, l'eventuale assenza di attività anticoagulante del farmaco (definita come attività antiXa sotto la soglia di 30 ng/ml) non rende ragionevole l'azione dell'antidoto (almeno in un contesto di necessaria selezione della casistica, ed in assenza di attuale dimostrazione contraria).

Pertanto la verifica di questa attività è obbligatoria per la somministrazione del farmaco ed in ogni caso deve accompagnare la prescrizione stessa.

La metodica di riferimento per determinare l'attività antiXa del farmaco anticoagulante è rappresentata dal dosaggio plasmatico.

Tuttavia, il dosaggio plasmatico:

- Richiede tempi di esecuzione spesso non compatibili con il regime di emergenza/urgenza
- Non è disponibile nei laboratori di tutti i presidi ospedalieri
- Anche quando disponibile, non tutti i laboratori offrono l'analisi h24

Per questo, è utile considerare – in contesti di emergenza/urgenza in cui è necessaria una risposta più tempestiva possibile – il dosaggio POCT urinario che offre la possibilità di conoscere in pochi minuti: - tipo di DOAC assunto; - una risposta semiquantitativa con valore POSITIVO o NEGATIVO equivalente ad una concentrazione  $\geq$  o  $< 30$  ng/ml.

Il medico che ha in cura il paziente con evento emorragico in corso di DOAC deve valutare:

- il farmaco anticoagulante assunto con il dosaggio abitualmente prescritto
- l'orario dell'ultima assunzione nota

- o l'impossibilità ad ottenere le informazioni sul dosaggio e la tempistica dell'assunzione
- eventuali concomitanti terapie ad impatto sul rischio di sanguinamento: FANS; antiaggreganti; farmaci 'da banco' che non richiedono prescrizione medica
- prelievo di sangue per: emocromo; funzione renale ed epatica; PT, aPTT e fibrinogeno (profilo emorragia predisposto nell'applicativo FA web).

Se esiste il dubbio di una mancata assunzione, o esistono incertezze sul tipo di farmaco assunto, è indicato il ricorso al dosaggio plasmatico del DOAC, se questo è disponibile. In alternativa, è possibile utilizzare dispositivi di misurazione semiquantitativa point-of-care su urine.

Se l'assunzione del DOAC risale a meno di 2-4 ore, si raccomanda la somministrazione di 50 gr di carbone attivato per os (a meno di controindicazioni e se il paziente è stabile clinicamente).



In tutti i casi in cui l'algoritmo si interrompe, è indicata la somministrazione dei PCC (concentrati del complesso protrombinico) a 4 fattori al dosaggio di 50 U/kg.

**Si ricorda infatti che AIFA ha autorizzato la rimborsabilità a carico del SSN dei concentrati del complesso protrombinico a 4 fattori (Proplex) con le medesime indicazioni di Andexanet-alfa.**

**I PCC4 RAPPRESENTANO PERTANTO UNA ALTERNATIVA AD ANDEXANET ALFA PER LE SEGUENTI INDICAZIONI:**

- trattamento di pazienti adulti trattati con anticoagulanti orali inibitori diretti del fattore Xa (**apixaban, edoxaban, rivaroxaban**) nei casi in cui si renda necessaria l'inattivazione rapida dell'effetto anticoagulante;
- **interventi chirurgici o manovre invasive ad alto rischio di sanguinamento da eseguire in urgenza, con tempistiche non compatibili con la sola sospensione dell'anticoagulante;**

sanguinamento potenzialmente fatale o non controllato.

**USO DI ANDEXANET ALFA IN ASSOCIAZIONE CON ALTRE MISURE DI SUPPORTO**

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.

**Dopo ogni utilizzo, la Farmacia richiederà la documentazione del paziente per la valutazione clinica degli esiti della terapia.**

**FIGURA 1**



## 6 POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Ogni flaconcino contiene 200mg di andexanet alfa; dopo ricostituzione, ogni mL di soluzione contiene 10 mg di andexanet alfa.

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.

|              | <b>Bolo endovenoso iniziale</b>           | <b>Infusione endovenosa continua</b> | <b>Numero totale di flaconcini da 200 mg necessari</b> |
|--------------|-------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 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                                                      |

### REVERSE DI APIXABAN

Il regime posologico raccomandato di andexanet alfa 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.

| <b>Inibitore del FXa</b> | <b>Ultima dose</b> | <b>Tempo dall'ultima dose prima dell'inizio di Ondexxya</b> |                |
|--------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------|----------------|
|                          |                    | <b>&lt; 8 ore o non noto</b>                                | <b>≥ 8 ore</b> |
| Apixaban                 | ≤ 5 mg             | Dose bassa                                                  | Dose bassa     |
|                          | > 5 mg/non nota    | Dose elevata                                                |                |

### REVERSE DI RIVAROXABAN

Il regime posologico raccomandato di andexanet alfa 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.

| <b>Inibitore del FXa</b> | <b>Ultima dose</b> | <b>Tempo dall'ultima dose prima dell'inizio di Ondexxya</b> |                |
|--------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------|----------------|
|                          |                    | <b>&lt; 8 ore o non noto</b>                                | <b>≥ 8 ore</b> |

|             |                 |              |            |
|-------------|-----------------|--------------|------------|
| Rivaroxaban | ≤ 10 mg         | Dose bassa   | Dose bassa |
|             | >10 mg/non nota | Dose elevata |            |

## INTERAZIONE CON EPARINA

L'uso di andexanet alfa prima dell'eparinizzazione, ad es. durante un intervento chirurgico, deve essere evitato, poiché andexanet induce refrattarietà all'eparina. L'uso di andexanet come antidoto per l'eparina o l'eparina a basso peso molecolare non è stato valutato e non è raccomandato.

## 7 ISTRUZIONI PER LA MANIPOLAZIONE

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) e un ago da 20 gauge (o più grande).
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 più grande).
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.
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 più grande).
2. Trasferire la soluzione ricostituita dalla siringa in un'apposita sacca e.v.
3. Ripetere i passaggi 1 e 2 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'infusione corretta al momento del passaggio dal bolo all'infusione.
4. 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.).
5. 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.

Il medicinale non ricostituito deve essere conservato in frigorifero (2 °C – 8 °C).

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.

La stabilità chimica e fisica del medicinale ricostituito 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.

## 8 EFFETTI INDESIDERATI

La sicurezza è stata valutata in studi clinici comprendenti 247 soggetti sani ai quali è stato somministrato un inibitore di FXa e 352 pazienti inclusi in uno studio di fase IIIb/IV (ANNEXA-4) affetti da emorragie acute maggiori e in trattamento con un inibitore di FXa (prevalentemente apixaban e rivaroxaban). Negli studi clinici con soggetti sani ai quali sono stati somministrati un inibitore di FXa e successivamente andexanet alfa, non sono state segnalate reazioni avverse gravi o severe.

Negli studi registrativi 14-503 e 14-504, il trattamento con andexanet alfa ha determinato un aumento statisticamente significativo della generazione di trombina nei soggetti sani sottoposti a terapia anticoagulante con apixaban o rivaroxaban vs. placebo. Nello studio 14-505 (ANNEXA-4), a braccio singolo condotto su pazienti affetti da emorragie acute maggiori e in trattamento con un inibitore di FXa (apixaban e rivaroxaban), l'11% dei pazienti trattati con andexanet alfa ha manifestato uno o più eventi tromboembolici. Il tempo mediano al primo evento tromboembolico è stato di dieci giorni; il 38% dei pazienti con eventi tromboembolici ha manifestato l'evento nei primi tre giorni.

È noto infatti che i pazienti in trattamento con un inibitore del FXa sono affetti da patologie di base che li predispongono agli eventi trombotici e l'inversione della terapia con un inibitore del FXa espone i pazienti al rischio trombotico legato alla patologia di base.

Inoltre, negli studi è stato dimostrato un effetto pro-coagulante indipendente di andexanet alfa, mediato dall'inibizione dell'inibitore della via del fattore tissutale (tissue factor pathway inhibitor, TFPI), che può costituire un rischio per lo sviluppo di trombosi. La durata di questo effetto nei pazienti emorragici non è nota.