



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ  
ΓΕΝΙΚΗ Δ/ΝΣΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ &  
ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ  
Δ/ΝΣΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ & ΥΓΙΕΙΝΗΣ  
ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ  
ΤΜΗΜΑ Α΄  
Πληροφορίες: Ο. Παντελά  
Ταχ. Δ/ση: Αριστοτέλους 19  
Ταχ. Κώδικας: 10433  
Τηλέφωνο: 2132161325  
e-mail: ddy\_a@moh.gov.gr.

## ΑΝΑΡΤΗΤΕΑ ΣΤΟ ΔΙΑΔΙΚΤΥΟ

Αθήνα 12-07-2024  
Αρ. Πρωτ.: Δ1α/Γ.Π. οικ.37963

### ΠΡΟΣ:

**Όλες τις Δ.Υ.ΠΕ**

**Υπόψη Διοικητών**

(Με την παράκληση να ενημερωθούν όλα  
τα Νοσοκομεία ευθύνης σας)

## ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ

**ΘΕΜΑ:** «Προσθήκη του Ondexxγα στην Εγκύκλιο σχετικά με την προμήθεια και διακίνηση αντιδότην δηλητηριάσεων στις Μονάδες Υγείας.»

### ΣΧΕΤ:

1. Η με αρ. πρωτ. Γ1α/Γ.Π.85567/13-01-2017 εγκύκλιος της Δ/νσής μας (ΑΔΑ: ΩΖ4Λ465ΦΥΟ-3Ω2) «Επικαιροποίηση Εγκυκλίου σχετικά με την προμήθεια και διακίνηση αντιδότην δηλητηριάσεων στις Μονάδες Υγείας», όπως ισχύει.
2. Η με αρ. πρωτ. Δ1α/Γ.Π.οικ.35186 εντολή στον ΕΟΦ για έκτακτη εισαγωγή του Ondexxγα.
3. Το με αρ. πρωτ. 11171/07-06-2024 έγγραφο του Κέντρου Δηλητηριάσεων του Γενικού Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών «Π. & Α. ΚΥΡΙΑΚΟΥ».
4. Το από 14-11-2022 μήνυμα ηλεκτρονικού ταχυδρομείου της Παιδιάτρου - Διευθύντριας του Κέντρου Δηλητηριάσεων κ. Α. Καλώστου.

Σε συνέχεια των ανωτέρω σχετικών και στο πλαίσιο αντιμετώπισης κρουσμάτων υπερδοσολογίας ή δηλητηρίασης με τα αντιπηκτικά Eliquis ή Xarelto λόγω απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας, με απώτερο στόχο τη διασφάλιση της ζωής του ασθενούς, σας ενημερώνουμε ότι τροποποιείται η σχετ. (1) εγκύκλιος της Υπηρεσίας μας σε ό,τι αφορά τον κατάλογο 4 (Αντίδοτα για τις ΥΠΕ) ως εξής:

Το αντίδοτο Ondexxγα (Andexanet Alfa), το οποίο αναστρέφει τη δράση των αναστολέων του παράγοντα Χα (απιξαμπάνη-Eliquis, ριβαροξαμπάνη-Xarelto) και χορηγείται όταν απαιτείται αναστροφή της αντιπηκτικής δράσης λόγω απειλητικής για τη

ζωή αιμορραγίας, προστίθεται στον κατάλογο 4 της σχετ. (1) εγκυκλίου σε ποσότητα των πέντε (5) συσκευασιών σε ένα από τα νοσοκομεία αναφοράς σε κάθε ΥΠΕ.

Επιπλέον το Κέντρο Δηλητηριάσεων θα πρέπει να έχει πέντε (5) συσκευασίες του εν λόγω αντιδότη και να μεριμνά για την άμεση αποστολή του σε οποιοδήποτε νοσοκομείο του ζητηθεί.

Σε περιστατικά υπερδοσολογίας δηλητηρίασης με τα αντιπηκτικά σκευάσματα Eliquis ή Xarelto απαιτείται δόση του αντιδότη εξαρτώμενη από την ποσότητα και το χρόνο τελευταίας λήψης του αντιπηκτικού (βλ. Παράρτημα 1) μετά από επικοινωνία με το Κέντρο Δηλητηριάσεων.

Επισημαίνεται ότι ο Διοικητής κάθε Δ.Υ.ΠΕ. ενημερώνει το Κέντρο Δηλητηριάσεων και τη Διεύθυνση Δημόσιας Υγείας και Υγιεινής Περιβάλλοντος, σχετικά με τον ορισμό των Νοσοκομείων Αναφοράς. Σχετικά με τον καθορισμό των Νοσοκομείων αναφοράς, την προμήθεια και την τήρηση του αποθέματος του εν λόγω αντιδότη καθώς και την διάθεσή του στα νοσοκομεία ευθύνης τους, ισχύει η σχετ. 1 εγκύκλιος.

Κατά τα λοιπά ισχύουν τα αναφερόμενα στη σχετ. (1) εγκύκλιο, όπως έχει επικαιροποιηθεί.

Σε συνέχεια των ανωτέρω, παρακαλούμε όπως προβείτε σε ενέργειες στα πλαίσια των αρμοδιοτήτων σας.

Ακολουθεί Παράρτημα με οδηγίες για τη δοσολογία, τον χειρισμό, τον τρόπο χορήγησης του Ondexxa καθώς και κάθε σχετική λεπτομέρεια.

**Η ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΥΠΟΥΡΓΟΣ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΕΙΡΗΝΗ ΑΓΑΠΗΔΑΚΗ**

**ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ**

1. Γρ. Υπουργού Υγείας
2. Γρ. αναπληρώτριας Υπουργού
3. Γρ. Γεν. Γραμματέων
4. Γρ. Γενικών Δ/ντών

5. Δ/νση Οργάνωσης και Λειτουργίας Νοσηλευτικών Μονάδων και Εποπτευόμενων Φορέων
6. Δ/νση Φαρμάκου
7. Δ/νση Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας
8. Δ/νση Επιχειρησιακής Ετοιμότητας Έκτακτων Καταστάσεων Δημόσιας Υγείας
9. Δ/νση Δημόσιας Υγείας & Υγιεινής Περιβάλλοντος

**ΚΟΙΝΟΠΟΙΗΣΗ:****1. Γεν. Νοσοκομείο****ΠΑΙΔΩΝ ΑΘΗΝΩΝ****«ΠΑΝ.& ΑΓΛΑΪΑΣ ΚΥΡΙΑΚΟΥ»****ΚΕΝΤΡΟ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ**

Θηβών και Λειβαδείας

Γουδή, 115 27, Αθήνα

**2. ΕΟΦ**

Δ/ νση Παραγωγής

& Κυκλοφορίας Προϊόντων

Τμήμα Παρακολούθησης Κατανάλωσης &

Επάρκειας Προϊόντων

Μεσογείων 284

Τ.Κ. 155 62, Χολαργός

**3. Ι.Φ.Ε.Τ. Α.Ε.****Υπόψη Προέδρου**

18 χιλ. Λεωφ. Μαραθώνος,

Τ.Κ. 153 51 Παλλήνη, Αττική

**4. ΕΟΠΥΥ****Υπόψη Προέδρου**

Κηφισίας 39

Τ.Κ. 15123, Μαρούσι

**5. ΕΟΔΥ****Γρ. Προέδρου**

Αγράφων 3-5

Τ.Κ. 15123, Μαρούσι

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

**Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας.**

Το andexanet alfa δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό και δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία αιμορραγίας που σχετίζεται με οποιοδήποτε αναστολέα FXa πέραν της ριβαροξαμπάνης ή της απιξαμπάνης. Επίσης, δεν αναστρέφει τη δράση μη FXa αναστολέων.

**Δοσολογία και χορήγηση**

Το andexanet alfa χορηγείται με τη μορφή εφάπαξ (bolus) ενδοφλέβιας (IV) δόσης με στοχευόμενο ρυθμό περίπου 30 mg/min εντός 15 (χαμηλή δόση) ή 30 λεπτών (υψηλή δόση), ακολουθούμενη αμέσως από τη χορήγηση συνεχούς έγχυσης 4 mg (χαμηλή δόση) ή 8 mg (υψηλή δόση) ανά λεπτό για 120 λεπτά (βλ. πίνακα 1).

**Πίνακας 1: Δοσολογικά σχήματα**

	<b>Αρχική ενδοφλέβια δόση bolus</b>	<b>Συνεχής ενδοφλέβια έγχυση</b>	<b>Συνολικός αριθμός φιαλιδίων των 200 mg που απαιτείται</b>
Χαμηλή δόση	400 mg με στοχευόμενο ρυθμό 30 mg/min	4 mg/min για 120 λεπτά (480 mg)	5
Υψηλή δόση	800 mg με στοχευόμενο ρυθμό 30 mg/min	8 mg/min για 120 λεπτά (960 mg)	9

Οι δοσολογικές συστάσεις έχουν καθοριστεί από τις επιδράσεις του andexanet alfa σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε ένας άμεσος αναστολέας του FXa και από την ικανότητα αναστροφής των επιπέδων της αντι-FXa δραστηριότητας. Η δοσολογία χρησιμοποιήθηκε σε μια μελέτη που διενεργήθηκε σε ασθενείς με οξεία μείζονα αιμορραγία.

**Αναστροφή δράσης της απιξαμπάνης**

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του andexanet alfa βασίζεται στη δόση απιξαμπάνης που λαμβάνει ο ασθενής κατά τον χρόνο αναστροφής της αντιπηκτικής δράσης, καθώς και τον χρόνο που έχει παρέλθει από τη λήψη της τελευταίας δόσης απιξαμπάνης από τον ασθενή (βλ. πίνακα 2). Εάν η περιεκτικότητα της τελευταίας δόσης αντιπηκτικού ή το διάστημα μεταξύ της τελευταίας δόσης και του αιμορραγικού επεισοδίου δεν είναι γνωστά, δεν υπάρχει διαθέσιμη σύσταση δόσης. Η μέτρηση του επιπέδου αντι-FXa κατά την έναρξη θα πρέπει να υποστηρίζει την κλινική απόφαση για έναρξη της θεραπείας (αν το επίπεδο είναι διαθέσιμο εντός ενός αποδεκτού χρονικού διαστήματος).

**Πίνακας 2: Περίληψη δοσολογίας για την αναστροφή δράσης της απιξαμπάνης**

Αναστολέας του FXa	Τελευταία δόση του αναστολέα του FXa	Χρόνος λήψης της τελευταίας δόσης του αναστολέα του FXa πριν από την έναρξη του andexanet alfa	
		< 8 ώρες	≥ 8 ώρες
Απιξαμπάνη	≤ 5 mg	Χαμηλή δόση	Χαμηλή δόση
	> 5 mg	Υψηλή δόση	

**Αναστροφή δράσης της ριβαροξαμπάνης**

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του andexanet alfa βασίζεται στη δόση ριβαροξαμπάνης που λαμβάνει ο ασθενής κατά τον χρόνο αναστροφής της αντιπηκτικής δράσης, καθώς και τον χρόνο που έχει παρέλθει από τη λήψη της τελευταίας δόσης ριβαροξαμπάνης από τον ασθενή (βλ. πίνακα 3). Εάν η περιεκτικότητα της τελευταίας δόσης αντιπηκτικού ή το διάστημα μεταξύ της τελευταίας δόσης και του αιμορραγικού επεισοδίου δεν είναι γνωστά, δεν υπάρχει διαθέσιμη σύσταση δόσης. Η μέτρηση του επιπέδου αντι-FXa κατά την έναρξη θα πρέπει να υποστηρίζει την κλινική απόφαση για έναρξη της θεραπείας (αν το επίπεδο είναι διαθέσιμο εντός ενός αποδεκτού χρονικού διαστήματος)

**Πίνακας 3: Περίληψη δοσολογίας για την αναστροφή δράσης της ριβαροξαμπάνης**

Αναστολέας του FXa	Τελευταία δόση του αναστολέα του FXa	Χρόνος λήψης της τελευταίας δόσης του αναστολέα του FXa πριν από την έναρξη του andexanet alfa	
		< 8 ώρες	≥ 8 ώρες
Ριβαροξαμπάνη	≤ 10 mg	Χαμηλή δόση	Χαμηλή δόση
	> 10 mg	Υψηλή δόση	

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αναστολέα FXa έχουν υποκείμενες νόσους που τους προδιαθέτουν σε θρομβοεμβολικά επεισόδια. Η αναστροφή της θεραπείας με αναστολείς του FXa εκθέτει τους ασθενείς στον θρομβωτικό κίνδυνο της υποκείμενης νόσου τους. Προκειμένου να μειωθεί αυτός ο κίνδυνος, η επανέναρξη της αντιπηκτικής θεραπείας θα πρέπει να μελετάται όσο το δυνατόν συντομότερα αυτό ενδείκνυται ιατρικά.

**Οδηγίες χειρισμού**

Πρέπει να γίνεται ανασύσταση του andexanet alfa και το διάλυμα των 10 mg/ml να μεταφέρεται, έπειτα, χωρίς περαιτέρω αραιώση, σε αποστειρωμένες σύριγγες μεγάλου όγκου σε περίπτωση χρήσης αντλίας σύριγγας για τη χορήγηση ή σε κατάλληλους κενούς σάκους IV από πολυολεφίνη (PO) ή χλωριούχο πολυβινύλιο (PVC). Πριν από τη χορήγηση μέσω IV έγχυσης θα πρέπει να χρησιμοποιείται φίλτρο σε σειρά (in-line) από πολυαιθεροσουλφόνη (PES) ή αντίστοιχο φίλτρο χαμηλής δέσμησης πρωτεϊνών 0,2 ή 0,22 μικρών.

Για τα ανασυσταθέντα διαλύματα, η χημική και η φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχουν καταδειχθεί για τουλάχιστον οκτώ ώρες σε θερμοκρασία 25°C. Από μικροβιολογικής άποψης, αφού ανοιχθεί, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

### Ανασύσταση

Πριν από την έναρξη της ανασύστασης, απαιτούνται τα εξής:

- Υπολογισμένος αριθμός φιαλιδίων, όπως παρέχεται στον πίνακα 1.
- Ο ίδιος αριθμός συρίγγων διαλύτη των 20 ml (ή μεγαλύτερων), οι οποίες φέρουν βελόνα 20 gauge (ή μεγαλύτερη).
- Επιθέματα αλκοόλης.
- Μεγάλη (των 50 ml ή μεγαλύτερη) αποστειρωμένη σύριγγα. Αν η χορήγηση γίνεται με αντλία σύριγγας, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν πολλαπλές σύριγγες ώστε να περιέχουν τον τελικό όγκο του ανασυσταθέντος προϊόντος.
- Σάκοι ενδοφλέβιας έγχυσης από πολυολεφίνη (PO) ή χλωριούχο πολυβινύλιο (PVC) (των 150 ml ή μεγαλύτεροι) ώστε να περιέχουν τον τελικό όγκο του ανασυσταθέντος προϊόντος (αν η χορήγηση γίνεται με σάκους IV).
- Ύδωρ για ενέσιμα
- Φίλτρο σε σειρά (in-line) από πολυαιθεροσουλφόνη (PES) ή αντίστοιχο φίλτρο χαμηλής δέσμευσης πρωτεϊνών 0,2 ή 0,22 μικρών

Το andexanet alfa δεν χρειάζεται να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από την ανασύσταση ή τη χορήγηση στον ασθενή. Να χρησιμοποιείτε άσηπτη τεχνική κατά τη διαδικασία ανασύστασης.

Να πραγματοποιείτε ανασύσταση κάθε φιαλιδίου σύμφωνα με τις ακόλουθες οδηγίες:

1. Αφαιρέστε το αποσπώμενο καπάκι από κάθε φιαλίδιο.
2. Σκουπίστε το ελαστικό πώμα εισχώρησης κάθε φιαλιδίου με ένα επίθεμα αλκοόλης.
3. Με χρήση μιας σύριγγας των 20 ml (ή μεγαλύτερης) και μιας βελόνας 20 gauge (ή μεγαλύτερης), αναρροφήστε 20 ml ύδατος για ενέσιμα.
4. Εισαγάγετε τη βελόνα της σύριγγας μέσα από το κέντρο του ελαστικού πώματος εισχώρησης.
5. Πιέστε προς τα κάτω το έμβολο για να εγχύσετε αργά τα 20 ml ύδατος για ενέσιμα μέσα στο φιαλίδιο, κατευθύνοντας τη ροή προς το εσωτερικό τοίχωμα του φιαλιδίου προκειμένου να ελαχιστοποιήσετε τον σχηματισμό αφρού.
6. Περιδινήστε ελαφρά κάθε φιαλίδιο έως ότου διαλυθεί πλήρως όλη η κόνις. ΜΗΝ ΑΝΑΚΙΝΕΙΤΕ τα φιαλίδια, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει σχηματισμό αφρού. Ο χρόνος διάλυσης για κάθε φιαλίδιο είναι περίπου τρία έως πέντε λεπτά.
7. Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να επιθεωρείται για τυχόν ύπαρξη σωματιδιακής ύλης ή/και αποχρωματισμού πριν από τη χορήγηση. Μην το χρησιμοποιείτε αν υπάρχουν αδιαφανή σωματίδια ή αποχρωματισμός.
8. Για την αποτελεσματικότερη ανασύσταση της απαιτούμενης δόσης, και για την ελαχιστοποίηση των σφαλμάτων, εγχύστε σε κάθε απαιτούμενο φιαλίδιο 20 ml ύδατος για ενέσιμα πριν προχωρήσετε στο επόμενο βήμα.
9. Να χρησιμοποιείτε το andexanet alfa εντός οκτώ ωρών μετά την ανασύσταση

όταν αυτό φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου.

#### Χορήγηση με χρήση αντλίας σύριγγας

1. Αφού ανασυσταθούν όλα τα απαιτούμενα φιαλίδια, αναρροφήστε το ανασυσταθέν διάλυμα από κάθε φιαλίδιο, με χρήση της σύριγγας μεγάλου όγκου (των 50 ml ή μεγαλύτερης), η οποία φέρει βελόνα 20 gauge (ή μεγαλύτερη).
2. Προετοιμάστε τη δόση bolus και την έγχυση σε διαφορετικές σύριγγες μεγάλου όγκου.
3. Λόγω του επιπλέον όγκου, η δόση bolus και η έγχυση υψηλής δόσης θα πρέπει να χωρίζονται περαιτέρω σε επιπλέον σύριγγες (δύο σύριγγες, μία για τη δόση bolus και μία για την έγχυση).
4. Για να αποφευχθεί η ακούσια μεταφορά αέρα, προσέχετε ώστε να κρατάτε τη σύριγγα με τη βελόνα προς τα επάνω και να μην αφήσετε κάτω τη σύριγγα μεταξύ πολλαπλών αναρροφήσεων από τα φιαλίδια.
5. Συνδέστε τον συμπληρωματικό εξοπλισμό (δηλ. σωλήνες επέκτασης, φίλτρο σε σειρά (in-line) από πολυαιθεροσουλφόνη (PES) ή αντίστοιχο φίλτρο χαμηλής δέσμευσης πρωτεϊνών 0,2 ή 0,22 μικρών, αντλία σύριγγας) κατά την προετοιμασία για τη χορήγηση.
6. Χορηγήστε το ανασυσταθέν διάλυμα με τον κατάλληλο ρυθμό.
7. Απορρίψτε όλες τις σύριγγες, τις βελόνες και τα φιαλίδια, συμπεριλαμβανομένης τυχόν μη χρησιμοποιημένης ποσότητας ανασυσταθέντος διαλύματος.

#### Χορήγηση με χρήση σάκων ενδοφλέβιας έγχυσης

1. Αφού ανασυσταθούν όλα τα απαιτούμενα φιαλίδια, αναρροφήστε το ανασυσταθέν διάλυμα από κάθε φιαλίδιο, με χρήση της σύριγγας μεγάλου όγκου (των 50 ml ή μεγαλύτερης), η οποία φέρει βελόνα 20 gauge (ή μεγαλύτερη).
2. Μεταφέρετε το ανασυσταθέν διάλυμα από τη σύριγγα σε κατάλληλους σάκους IV.
3. Επαναλάβετε τα βήματα 1 και 2 όπως απαιτείται για να μεταφέρετε τον πλήρη όγκο της δόσης bolus και της έγχυσης σε σάκους IV από ΡΟ ή ΡVС.
4. Συνιστάται η δόση bolus και η έγχυση να χωρίζονται σε δύο σάκους για να διασφαλίζεται ο σωστός ρυθμός χορήγησης. Αν και επιτρέπεται επίσης η χρήση ενός σάκου IV από ΡΟ ή ΡVС για τη δόση bolus και την έγχυση, θα πρέπει να διασφαλίζεται ο σωστός ρυθμός έγχυσης κατά τη μετάβαση από τη δόση bolus στην έγχυση.
5. Συνδέστε τον συμπληρωματικό εξοπλισμό (δηλ. σωλήνες επέκτασης, φίλτρο σε σειρά (in-line) από πολυαιθεροσουλφόνη (PES) ή αντίστοιχο φίλτρο χαμηλής δέσμευσης πρωτεϊνών 0,2 ή 0,22 μικρών, αντλία ενδοφλέβιας χορήγησης) κατά την προετοιμασία για τη χορήγηση.
6. Χορηγήστε το ανασυσταθέν διάλυμα με τον κατάλληλο ρυθμό.

#### Απόρριψη

Όλες οι χρησιμοποιημένες σύριγγες, βελόνες και φιαλίδια, συμπεριλαμβανομένης τυχόν μη χρησιμοποιηθείσας ποσότητας του ανασυσταθέντος διαλύματος, θα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές διατάξεις.