ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xigris 20 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 20 mg Drotrecogin alfa (aktiviert).

Nach Auflösung mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke enthält jeder Milliliter (ml) 2 mg Drotrecogin alfa (aktiviert).

Drotrecogin alfa (aktiviert) ist eine rekombinante Form des endogenen aktivierten Protein C und wird gentechnisch aus einer etablierten humanen Zelllinie hergestellt.

Sonstiger Bestandteil: Jede Durchstechflasche enthält ca. 68 mg Natrium.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Xigris wird als lyophilisiertes weißes bis cremefarbenes Pulver geliefert.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xigris ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis mit multiplem Organversagen zusätzlich zur Standardtherapie. Die Anwendung von Xigris sollte vor allem in Situationen in Betracht gezogen werden, in denen die Therapie innerhalb von 24 Stunden nach dem ersten Organversagen begonnen werden kann (für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Xigris darf nur von Ärzten und in medizinischen Einrichtungen eingesetzt werden, die in der Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis erfahren sind.

Die Behandlung sollte innerhalb von 48 Stunden, vorzugsweise innerhalb von 24 Stunden, nach dem Beginn der ersten dokumentierten sepsisbedingten Organdysfunktion beginnen (siehe Abschnitt 5.1).

Die empfohlene Dosis von Xigris beträgt 24 µg/kg/Stunde (basierend auf dem gegenwärtigen Körpergewicht) als kontinuierliche intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 96 Stunden. Es wird empfohlen, Xigris mittels einer Infusionspumpe zu verabreichen, um die Infusionsrate genau zu kontrollieren. Wird die Infusion unterbrochen, sollte Xigris erneut mit einer Infusionsrate von 24 µg/kg/Stunde verabreicht und so lange fortgesetzt werden, bis die empfohlene Gesamtdauer der Infusion von 96 Stunden erreicht ist. Eine Dosiserhöhung oder eine Bolusgabe von Xigris sind nicht notwendig, um die Unterbrechung der Infusion auszugleichen.

Dosisanpassungen bei Erwachsenen mit schwerer Sepsis hinsichtlich Alter, Geschlecht, Leberfunktion (bestimmt anhand von Transaminasenwerten), Nierenfunktion, Adipositas oder gleichzeitiger Heparin-Prophylaxe sind nicht notwendig. Bei Patienten mit schwerer Sepsis und vorbestehender terminaler Niereninsuffizienz und chronischer Lebererkrankung wurde die Pharmakokinetik von Drotrecogin alfa (aktiviert) nicht untersucht.

Kinder: Die Daten einer Placebo-kontrollierten klinischen Studie ergaben keine Wirksamkeit von Xigris bei pädiatrischen Patienten und zeigten eine höhere Inzidenz von ZNS-Blutungen in der Xigris- gegenüber der Placebogruppe. Diese Studie wurde vorzeitig gestoppt, nachdem 477 Patienten im Alter von 0 bis 17 Jahren in der Studie behandelt worden waren. Die Anwendung von Xigris ist bei Kindern unter 18 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 5.1).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der sonstigen Bestandteile oder bovines Thrombin (herstellungsbedingte Verunreinigung).

Drotrecogin alfa (aktiviert) ist bei Kindern unter 18 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.1).

Da Drotrecogin alfa (aktiviert) das Blutungsrisiko erhöhen kann, ist Xigris kontraindiziert bei:

- Aktiver innerer Blutung
- Patienten mit intrakranieller pathologischer Veränderung, Neoplasma oder Hinweis auf eine zerebrale Herniation
- Gleichzeitiger Heparintherapie ≥ 15 I.E./kg/Stunde
- Bekannter Blutungsneigung mit Ausnahme einer durch Sepsis bedingten akuten Gerinnungsstörung
- Schwerer chronischer Lebererkrankung
- Thrombozytenzahl unter 30.000 Zellen $\times 10^6$ /l, selbst wenn die Thrombozytenzahl durch Transfusionen angehoben wurde
- Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko (zum Beispiel in folgenden klinischen Situationen):
 - a) Jede größere Operation in Vollnarkose oder Spinalanästhesie innerhalb von 12 Stunden unmittelbar vor Beginn der Arzneimittelanwendung, in der postoperativen Phase bei Anzeichen einer aktiven Blutung oder wenn eine Operation während der Arzneimittelanwendung geplant oder vorhersehbar ist.
 - b) Schweres Schädelhirntrauma mit Hospitalisierung, neurochirurgische Operation (kranial oder spinal), schwere Gehirnverletzung, intrakranielle arteriovenöse Missbildung oder zerebrales Aneurysma in der Anamnese; hämorrhagischer Schlaganfall innerhalb der letzten 3 Monate; Epiduralkatheter oder Notwendigkeit eines Epiduralkatheters während der Behandlungsdauer.
 - c) Angeborene Blutungsneigung.
 - d) Gastrointestinale Blutung innerhalb der letzten 6 Wochen mit medizinischer Intervention, sofern keine definitive chirurgische Versorgung erfolgt ist.
 - e) Trauma mit erhöhtem Blutungsrisiko.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die in der Zulassungsstudie gezeigte Wirksamkeit wurde durch keine weitere Studie bestätigt.

Patienten mit nur einem Organversagen, die innerhalb der letzten 30 Tage operiert wurden.

Xigris ist nicht zur Behandlung von Patienten mit nur einem Organversagen zugelassen und darf nicht in dieser speziellen Patientengruppe eingesetzt werden, vor allem nicht nach einer kürzlich erfolgten Operation (innerhalb der letzten 30 Tage). In den beiden randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien PROWESS und ADDRESS (siehe Abschnitt 5.1) war für diese spezielle Subgruppe von Patienten mit einem Organversagen und einer kürzlich erfolgten Operation (n=98 in PROWESS und n=636 in ADDRESS) die 28-Tage-Mortalität sowie die Mortalität im Krankenhaus der mit Drotrecogin alfa (aktiviert) behandelten Patienten höher im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten.

Blutung

Drotrecogin alfa (aktiviert) erhöht das Blutungsrisiko. Die Risiken einer Xigris-Gabe sollten in folgenden Situationen gegen den erwarteten Nutzen abgewogen werden:

- Innerhalb der letzten 3 Tage durchgeführte thrombolytische Therapie
- Gabe von oralen Antikoagulanzen innerhalb der letzten 7 Tage
- Gabe von Acetylsalicylsäure oder anderen Thrombozytenaggregationshemmern innerhalb der letzten 7 Tage
- Ischämischer Schlaganfall innerhalb der letzten 3 Monate
- Jede andere Störung, bei der es nach dem Urteil des behandelnden Arztes zu einer relevanten Blutung kommen kann.

Xigris soll 2 Stunden vor dem Beginn von Maßnahmen, die mit einem Blutungsrisiko einhergehen, abgesetzt werden. Die Infusion von Xigris kann 12 Stunden nach größeren invasiven Eingriffen oder Operationen fortgesetzt werden, sofern eine adäquate Hämostase erzielt ist. Schwerwiegende Blutungsereignisse unter der Behandlung mit Xigris waren häufiger bei Patienten mit vorangegangener Operation (innerhalb von 30 Tagen) als bei Patienten ohne Operation (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Nutzen-Risiko-Abwägung sollte das individuelle Blutungsrisiko berücksichtigt werden. Die Applikation von Xigris kann direkt nach unkomplizierten kleineren Eingriffen fortgesetzt werden, wenn eine adäquate Hämostase erzielt ist.

Während der Xigris-Infusion sollten routinemäßig Gerinnungsparameter überprüft werden (z.B. die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Prothrombinzeit („Quick-Wert“ in %, INR) und Thrombozytenzahl). Lassen aufeinander folgende Gerinnungsanalysen eine unkontrollierte oder zunehmende Gerinnungsstörung erkennen, die signifikant das Blutungsrisiko erhöht, muss der Nutzen einer Fortsetzung der Infusion gegen das potentielle Blutungsrisiko bei diesem Patienten abgewogen werden.

Laboruntersuchungen

Drotrecogin alfa (aktiviert) hat einen geringen Einfluss auf die Prothrombinzeit. Eine aPTT-Verlängerung bei Patienten mit schwerer Sepsis unter Xigris-Behandlung, kann durch eine Gerinnungsstörung, die pharmakodynamische Wirkung von Drotrecogin alfa (aktiviert) und/oder die Wirkung der Begleitmedikation hervorgerufen werden. Die pharmakodynamische Wirkung von Drotrecogin alfa (aktiviert) auf die aPTT-Messung wird sowohl von Reagenzien und Geräten beeinflusst, die bei der Durchführung der Messung verwendet werden, als auch von der Zeitdauer zwischen Probeentnahme und Durchführung der Messung: Das in der Blut- oder Plasmaprobe eines mit Xigris behandelten Patienten enthaltene Drotrecogin alfa (aktiviert) wird durch in der Probe ebenfalls enthaltene endogene Plasmaprotease-Inhibitoren allmählich neutralisiert. Somit ist zwei Stunden nach Blutentnahme eine Aktivität von Drotrecogin alfa (aktiviert) praktisch nicht mehr messbar. Aufgrund der Variabilität dieser biologischen und analytischen Faktoren sollte die aPTT nicht verwendet werden, um die pharmakodynamische Wirkung von Drotrecogin alfa (aktiviert) zu beurteilen. Entsprechend ist etwa zwei Stunden nach Beendigung der Infusion praktisch keine messbare Aktivität von Drotrecogin alfa (aktiviert) im Blutkreislauf des Patienten mehr nachweisbar; nach diesem Zeitpunkt entnommene Blutproben zur aPTT Bestimmung sind daher nicht mehr von Drotrecogin alfa (aktiviert) beeinflusst. Bei der Interpretation von seriellen Bestimmungen der Prothrombinzeit und/oder der aPTT müssen diese Einflussfaktoren mit berücksichtigt werden.

Da Drotrecogin alfa (aktiviert) die aPTT Messung beeinflussen kann, können einstufige Gerinnungstests, die auf der aPTT basieren (wie Faktor VIII-, IX- und XI-Assays), durch Drotrecogin alfa (aktiviert) in Plasmaproben gestört werden. Einstufige Assays, die auf der Prothrombinzeit basieren (wie Faktor II-, V-, VII- und X-Assays), werden nicht durch Drotrecogin alfa (aktiviert) aus Plasmaproben beeinflusst.

Falls wiederholte Gerinnungsanalysen (einschl. Thrombozytenzahl) eine schwere oder fortschreitende Koagulopathie anzeigen, muss das Risiko der Fortsetzung der Infusion gegen den zu erwartenden Nutzen abgewogen werden.

Immunogenität

In klinischen Studien an erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis war die Häufigkeit des Auftretens von anti-humanem aktivierten Protein C IgA/IgG/IgM Antikörpern oder neutralisierenden Antikörpern gering und war bei den mit Drotrecogin alfa (aktiviert) und Placebo behandelten Patienten gleich. Bei Patienten, die Antikörper bildeten, wurden unerwünschte Nebenwirkungen bei den mit Drotrecogin alfa (aktiviert) behandelten Patienten nicht häufiger berichtet als bei den Patienten, die Placebo erhielten. Es gibt keinen Hinweis, dass die nachgewiesenen Antikörper eine spezifische Immunreaktion auf die Drotrecogin alfa (aktiviert) Therapie darstellt.

Es gab keine klinischen Studien, die bei schwerer Sepsis speziell die wiederholte Verabreichung von Drotrecogin alfa (aktiviert) untersuchen. Allerdings gibt es eine kleine Anzahl von Patienten in kontrollierten klinischen Studien zur schweren Sepsis, die zu einem früheren Zeitpunkt bereits mit Drotrecogin alfa (aktiviert) behandelt worden waren. Es wurden keine Überempfindlichkeitsreaktionen bei diesen Patienten berichtet. Verfügbare Proben wurden nachträglich untersucht und waren alle negativ in Bezug auf anti-humanes aktiviertes Protein C Antikörper. Die Bildung von Antikörpern gegen aktiviertes Protein C wurde bei gesunden Probanden auch bei wiederholter Verabreichung nicht beobachtet.

Die Möglichkeit allergischer Reaktionen gegen Bestandteile des Arzneimittels kann allerdings bei entsprechend prädisponierten Patienten nicht völlig ausgeschlossen werden. Sollten allergische oder anaphylaktische Reaktionen auftreten, muss die Behandlung sofort abgebrochen und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden. Wenn Xigris wiederholt an Patienten verabreicht wird, sollte dies mit Vorsicht geschehen.

Dieses Arzneimittel enthält je Durchstechflasche ca. 68 mg Natrium. Dies sollte bei Patienten, die eine natriumkontrollierte Diät durchführen, berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Xigris sollte nur unter besonderer Vorsicht gleichzeitig mit anderen gerinnungsaktiven Arzneimitteln verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Dazu gehören Protein C, Thrombolytika (z. B. Streptokinase, tPA, rPA und Urokinase), orale Antikoagulanzen (z. B. Warfarin), Hirudin, Antithrombin, Acetylsalicylsäure und andere Thrombozytenaggregationshemmer, z. B. nichtsteroidale Antiphlogistika, Ticlopidin und Clopidogrel, Glycoprotein IIb/IIIa Antagonisten (z. B. Abciximab, Eptifibatid, Tirofiban) und Prostacycline wie z. B. Iloprost.

Gleichzeitige Behandlung mit niedrig dosiertem Heparin zur Prophylaxe venös-thrombotischer Ereignisse

Niedrig dosiertes Heparin zur Prophylaxe venös-thrombotischer Ereignisse darf gleichzeitig mit Drotrecogin alfa (aktiviert) gegeben werden. Es wurde eine randomisierte Studie (XPRESS) an 1935 erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis durchgeführt. Alle Patienten erhielten Drotrecogin alfa (aktiviert). Ein Teil der Patienten wurde randomisiert gleichzeitig mit Heparin, ein anderer Teil mit Placebo behandelt. In der gesamten Population (intention-to-treat Gruppe) war die Mortalität 28,3% in der Heparin-Gruppe und 31,9% in der Placebo-Gruppe. Eine Subgruppe (n=890) bildeten Patienten mit Multiorganversagen, die innerhalb von 24 Stunden nach dem ersten Sepsis-induzierten Organversagen behandelt worden waren. In dieser Subgruppe war die Mortalität 30,3% in der Heparin-Gruppe und 26,9% in der Placebo-Gruppe. Eine andere Subgruppe (n=885) bildeten Patienten mit Heparin-Prophylaxe bei Studienbeginn. Wurde die Heparin-Behandlung durch Randomisierung in die Placebo-Gruppe beendet, stieg die Mortalität auf 35,6% an gegenüber 26,9% in der Gruppe mit fortgeführter Prophylaxe. Die Ursachen für die unterschiedlichen Analyse-Ergebnisse sind aus den Daten der Studie nicht zu klären.

Unter Heparin-Prophylaxe gab es kein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Blutungsereignisse einschließlich ZNS-Blutungen. Allerdings war das Risiko für nicht-schwerwiegende Blutungsereignisse erhöht (s. Abschnitt 4.8). Zwischen den Studienarmen gab es keinen statistischen Unterschied in der Inzidenz venösthrombotischer Ereignisse.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Tierexperimentelle Studien im Hinblick auf eine Beeinflussung von Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung wurden mit Xigris nicht durchgeführt. Daher ist das potenzielle Risiko für den Menschen nicht bekannt. Xigris sollte deshalb während der Schwangerschaft nur mit eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden.

Es ist nicht bekannt, ob Xigris in die Muttermilch übergeht oder ob eine mögliche Wirkung auf den gestillten Säugling besteht. Daher sollte eine Mutter während der Behandlung mit Xigris nicht stillen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Xigris erhöht das Blutungsrisiko.

Die internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Studie der Phase 3 (PROWESS) wurde mit 850 mit Drotrecogin alfa (aktiviert) behandelten Patienten und 840 mit Placebo behandelten Patienten durchgeführt. Dabei trat in den beiden Behandlungsgruppen bei 24,9% bzw. 17,7% mindestens ein Blutungsereignis auf. Bei den Blutungsereignissen in beiden Behandlungsgruppen handelte es sich in der Mehrzahl um Hautblutungen und Blutungen des Gastrointestinaltrakts. Der Unterschied in der Inzidenz dieser schweren Blutungsereignisse war vorwiegend während der Infusionsperiode der Studienmedikation zu beobachten.

Insgesamt 2378 erwachsene Patienten mit schwerer Sepsis erhielten in einer internationalen, einarmigen, offenen Studie der Phase 3b (ENHANCE) Drotrecogin alfa (aktiviert).

Die Inzidenz von schwerwiegenden Blutungsereignissen in den Studien PROWESS und ENHANCE ist nachfolgend wiedergegeben. In diesen Studien beinhalten schwerwiegende Blutungsereignisse jede intrakranielle Blutung, jede lebensbedrohliche oder tödliche Blutung, jede Blutung, die mit mindestens 3 Einheiten Erythrozytenkonzentrat täglich an 2 aufeinander folgenden Tagen behandelt werden musste sowie jede vom Prüfarzt als schwerwiegend beurteilte Blutung.

In einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase 3b-Studie (ADDRESS) mit erwachsene Patienten mit schwerer Sepsis und geringem Mortalitätsrisiko wurden 1317 mit Drotrecogin alfa (aktiviert) und 1293 mit Placebo behandelt. Der Prozentsatz an Patienten mit mindestens einem Blutungsereignis betrug in den Behandlungsgruppen 10,9% beziehungsweise 6,4% ($p < 0,001$).

Blutungsereignisse umfassten schwerwiegende Blutungsereignisse, Blutungsereignisse, die nach Urteil des Prüfarztes in Zusammenhang mit der Behandlung durch Studienmedikation standen, Blutungsereignisse, die zu einer Erythrozytentransfusion führten und Blutungsereignisse, die zu einem dauerhaften Absetzen der Studienmedikation führten. In der ADDRESS-Studie beinhalten schwerwiegende Blutungsereignisse jede tödliche oder lebensbedrohliche Blutung, jede ZNS-Blutung sowie jede vom Studienarzt als schwerwiegend beurteilte Blutung.

Schwerwiegende Blutungsereignisse während der Infusionsperiode

Die folgende Tabelle enthält die Prozentangaben der Patienten in den Studien PROWESS und ENHANCE mit schwerwiegenden Blutungsereignissen während der Infusionsperiode (definiert als die Dauer der Infusion zuzüglich des nächsten vollen Kalendertages im Anschluss an die Infusion), aufgelistet nach dem Blutungsort.

Blutungsort	Drotrecogin alfa (aktiviert) [PROWESS] N=850	Placebo [PROWESS] N=840	Drotrecogin alfa (aktiviert) [ENHANCE] N=2378
Gastrointestinal	5 (0,6%)	4 (0,5%)	19 (0,8%)
Intra-abdominal	2 (0,2%)	3 (0,4%)	18 (0,8%)
Intra-thorakal	4 (0,5%)	0	11 (0,5%)
Retroperitoneal	3 (0,4%)	0	4 (0,2%)
Zentrales Nervensystem (ZNS) ¹	2 (0,2%)	0	15 (0,6%)
Urogenital	2 (0,2%)	0	0
Haut/Weichteile	1 (0,1%)	0	16 (0,7%)
Nasopharyngeal	0	0	4 (0,2%)
Gelenk/Knochen	0	0	1 (0,04%)
Ort unbekannt ²	1 (0,1%)	1 (0,1%)	6 (0,3%)
Gesamt	20 (2,4%)	8 (1,0%)	85³ (3,6%)

¹ ZNS-Blutung ist definiert als jede Blutung im zentralen Nervensystem einschließlich folgender Blutungsarten: Petechial, parenchymal, subarachnoidal, subdural und Schlaganfall mit sekundärer Einblutung.

² Patienten, die eine Gabe von ≥ 3 Einheiten roter Blutkörperchen pro Tag an 2 aufeinander folgenden Tagen benötigten, ohne dass der Blutungsort bekannt war.

³ In ENHANCE traten bei sechs Patienten mehrere schwerwiegende Blutungsereignisse während der Infusionsperiode auf (94 Ereignisse wurden bei 85 Patienten beobachtet).

In PROWESS und ENHANCE war die Inzidenz von schwerwiegenden Blutungsereignissen bei Patienten unter Xigris nach einer Operation innerhalb von 30 Tagen höher (PROWESS: 3,3%, ENHANCE 5,0%) als ohne Operation (PROWESS: 2,0%, ENHANCE 3,1%). Unter Placebo-Behandlung war die Inzidenz in PROWESS 0,4% (mit Operation) versus 1,2% (ohne Operation).

In der ADDRESS-Studie war der Anteil von behandelten Patienten mit einem schwerwiegenden Blutungsereignis differenziert nach Blutungsort ähnlich wie in der PROWESS-Studie. Die Inzidenz schwerwiegender Blutungsereignisse während der Infusion (definiert als Studientag 0 bis Studientag 6) war 31 (2,4%) bei mit Drotrecogin alfa (aktiviert) behandelten Patienten beziehungsweise 15 (1,2%) bei mit Placebo behandelten Patienten ($p=0,02$). Die Inzidenz von ZNS-Blutungen während der Infusion betrug 4 (0,3%) bei mit Drotrecogin alfa (aktiviert) behandelten Patienten beziehungsweise 3 (0,2%) bei mit Placebo behandelten Patienten. Eine Operation innerhalb der letzten 30 Tage vor Studienbeginn war für beide Behandlungsgruppen mit einem numerisch höheren Risiko für schwerwiegende Blutungsereignisse verbunden (Xigris: 3,6% bei kürzlich operierten Patienten versus 1,6% bei Patienten ohne Operation; Placebo: 1,6% bei kürzlich operierten Patienten versus 0,9% bei Patienten ohne Operation).

In der XPRESS-Studie an erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis unter Drotrecogin alfa (aktiviert)-Behandlung wurde die Inzidenz von schwerwiegenden Blutungsereignissen innerhalb eines Behandlungszeitraums von 0-6 Tagen unter Heparin-Prophylaxe versus Placebo untersucht. Die Inzidenz von schwerwiegenden Blutungsereignissen war über den Behandlungszeitraum von 0-6 Tagen konsistent mit denen in vorherigen Studien. Unter Heparin-Prophylaxe gab es kein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Blutungsereignisse (2,3% versus 2,5% für Placebo) einschließlich ZNS-Blutungen (jeweils 0,3%). Allerdings war das Risiko für nicht-schwerwiegende Blutungsereignisse erhöht (8,7% [Heparin-Prophylaxe] versus 5,7% [Placebo], $p=0,0116$).

Schwerwiegende Blutungsereignisse während der 28-tägigen Studienperiode

In PROWESS betrug die Inzidenz schwerwiegender Blutungsereignisse während der 28-tägigen Studienperiode 3,5% bei mit Drotrecogin alfa (aktiviert) behandelten Patienten beziehungsweise 2,0% bei mit Placebo behandelten Patienten. Die Inzidenz zerebraler Blutungen während der 28-tägigen Studienperiode betrug 0,2% bei mit Drotrecogin alfa (aktiviert) behandelten Patienten beziehungsweise 0,1% bei mit Placebo behandelten Patienten. Das Risiko einer zerebralen Blutung kann bei schwerer Koagulopathie und schwerer Thrombozytopenie steigen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

In der offenen Studie ENHANCE betrug die Inzidenz schwerwiegender Blutungsereignisse während der 28-tägigen Studienperiode 6,5% und die Inzidenz zerebraler Blutungen während der 28-tägigen Studienperiode 1,5%.

In der Placebo-kontrollierten ADDRESS Studie betrug die Inzidenz von schwerwiegenden Blutungsereignissen während der 28-tägigen Studienperiode 51 (3,9%) bei mit Drotrecogin alfa (aktiviert) behandelten Patienten beziehungsweise 28 (2,2%) bei mit Placebo behandelten Patienten ($p=0,01$). Die Inzidenz von Blutungen im Zentralnervensystem während der 28-tägigen Studienperiode betrug 6 (0,5%) bei mit Drotrecogin alfa (aktiviert) behandelten Patienten beziehungsweise 5 (0,4%) bei mit Placebo behandelten Patienten.

In XPRESS war die Inzidenz von schwerwiegenden Blutungsereignissen über den Behandlungszeitraum von 0-28 Tagen konsistent mit denen in vorherigen Studien. Die gleichzeitige Heparin-Prophylaxe erhöhte im Vergleich zu Placebo nicht das Risiko für schwerwiegende Blutungsereignisse (3,9% gegenüber 5,2%), inkl. ZNS-Blutungen (1,0% gegenüber 0,7%).

In den klinischen Studien der Phase 1 traten folgende unerwünschte Wirkungen mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ auf: Kopfschmerzen (30,9%), Hautblutungen (23,0%) und Schmerzen (5,8%).

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien und in der Beobachtungsphase seit Markteinführung gab es Berichte über Fälle versehentlicher Überdosierung. In der Mehrzahl der Fälle wurden keine Reaktionen beobachtet. Bei den übrigen Ereignissen handelte es sich um bereits bekannte Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8), Auswirkungen des Arzneimittels auf Laborergebnisse (siehe Abschnitt 4.4), oder um Folgen der zugrunde liegenden Sepsis.

Ein Antidot für Drotrecogin alfa (aktiviert) ist nicht bekannt. Im Fall einer Überdosierung ist die Infusion sofort zu beenden (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Enzyme, ATC-Code: B01AD10.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass es aus wissenschaftlichen Gründen nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Wirkmechanismus

Xigris ist eine rekombinante Form des natürlicherweise im Plasma vorkommenden aktivierten Protein C, von dem es sich nur durch einzelne Oligosaccharide im Kohlenhydratteil des Moleküls

unterscheidet. Aktiviertes Protein C ist ein wichtiger Regulator der Blutgerinnung. Es begrenzt die Thrombinbildung durch Inaktivierung der Faktoren Va und VIIIa, was zu einer negativen Rückkopplung auf die Blutgerinnung führt. In der Pathophysiologie der schweren Sepsis spielt eine exzessive Aktivierung der Blutgerinnung in der Mikrozirkulation eine wichtige Rolle. Außerdem ist aktiviertes Protein C ein wichtiger Modulator der systemischen Infektantwort und besitzt anti-thrombotische und pro-fibrinolytische Eigenschaften. Die Eigenschaften von Xigris sind mit denen des endogenen humanen aktivierten Protein C vergleichbar.

Pharmakodynamische Eigenschaften

In Placebo-kontrollierten klinischen Untersuchungen an Patienten mit schwerer Sepsis übte Xigris eine anti-thrombotische Wirkung durch Hemmung der Thrombinbildung und Verbesserung der sepsisbedingten Gerinnungsstörung aus, was sich durch eine raschere Verbesserung von Markern der Gerinnung und Fibrinolyse zeigte. Xigris bewirkte eine raschere Abnahme der Gerinnungsmarker, wie z.B. D-Dimer-, Prothrombin F1.2- und Thrombin-Antithrombin-Spiegel sowie einen rascheren Anstieg der Protein C- und Antithrombin-Spiegel. Ebenso stellte Xigris die körpereigene Fähigkeit zur Fibrinolyse wieder her, was durch eine raschere Tendenz zur Normalisierung der Plasminogen-Spiegel und einen rascheren Abfall der Plasminogen Aktivator Inhibitor-1 Spiegel zum Ausdruck kam. Außerdem trat bei mit Xigris behandelten Patienten mit schwerer Sepsis ein rascherer Abfall der Interleukin-6-Spiegel auf, einem allgemeinen Entzündungsmarker; dies weist auf eine Verminderung der Entzündungsreaktion hin.

Klinische Wirksamkeit

Xigris wurde in einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Phase 3 Studie (PROWESS) bei 1690 Patienten mit schwerer Sepsis untersucht. Eine schwere Sepsis ist definiert als eine Sepsis mit akuter Organdysfunktion. Patienten, bei denen die Diagnose einer schweren Sepsis gestellt wurde, hatten a) eine bekannte oder vermutete Infektion, b) klinische Anzeichen einer systemischen Reaktion auf die Infektion mit Fieber oder Hypothermie, Leukopenie oder Leukozytose, Tachykardie oder Tachypnoe und c) akute Organdysfunktion. Organdysfunktion war definiert als Schock, Hypotonie oder die Notwendigkeit der Gabe von Vasopressoren trotz angemessener Volumensubstitution, eine relative Hypoxämie (Verhältnis des Sauerstoff-Partialdrucks im arteriellen Blut gemessen in mmHg zum Sauerstoffgehalt der eingeatmeten Luft, ausgedrückt als Dezimalzahl (Oxygenierungsindex nach Horowitz, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ Verhältnis) < 250), eine Oligurie trotz ausreichender Volumensubstitution, eine deutlich verminderte Thrombozytenzahl und/oder eine erhöhte Lactatkonzentration.

Die Ausschlusskriterien umfassten Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), Patienten, deren Überleben für 28 Tage aufgrund ihres nicht Sepsis-bedingten Gesundheitszustandes nicht erwartet wurde, HIV-positive Patienten mit einem kürzlich erhobenen CD_4 -Wert von $\leq 50/\text{mm}^3$, Patienten mit chronischer Dialysepflicht sowie Patienten mit Knochenmark-, Lungen-, Leber-, Pankreas- oder Dünndarmtransplantation sowie Patienten mit akuter klinischer Pankreatitis ohne nachgewiesene Infektionsquelle.

In der PROWESS Studie wurde die Behandlung innerhalb von 48 Stunden nach dem Beginn der ersten sepsisbedingten Organdysfunktion begonnen. Die mittlere Dauer der Organdysfunktion vor der Behandlung betrug 18 Stunden. Die Patienten erhielten Xigris über 96 Stunden mit einer konstanten Infusionsrate von 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Stunde}$ (n=850) oder Placebo (n=840). Xigris wurde zusätzlich zur Standardtherapie verabreicht. Die Standardtherapie umfasst angemessene Antibiotikatherapie, Herdsanierung und unterstützende Maßnahmen (je nach Bedarf Flüssigkeitsersatz, inotrope Arzneimittel, Vasopressoren sowie organunterstützende Maßnahmen).

Patienten, die mit Xigris behandelt wurden, zeigten im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten eine erhöhte 28-Tage Überlebensrate. Die Sterblichkeit lag für die mit Xigris behandelte Gruppe bei 24,7 % und für die mit Placebo behandelte Gruppe bei 30,8 % (p = 0,005).

Die signifikante absolute Reduktion der Sterblichkeit beschränkte sich auf die Subgruppe von Patienten mit höherem Schweregrad der Erkrankung, d.h. mit einem APACHE II Ausgangswert von

≥ 25 oder mindestens zwei Organdysfunktionen zu Beginn. (Der APACHE II Score dient der Beurteilung des Sterblichkeitsrisikos, basierend auf dem akuten Gesundheitszustand und dem allgemeinen Gesundheitszustand.) In der Subgruppe der Patienten mit einem APACHE II Score ≥ 25 zu Beginn betrug die Sterblichkeit in der Xigris-Gruppe 31 % (128 von 414) und 44 % in der Placebo-Gruppe (176 von 403). In der Subgruppe der Patienten mit niedrigerem Schweregrad der Erkrankung wurde keine niedrigere Sterblichkeit beobachtet. In der Subgruppe von Patienten mit initial mindestens zwei akuten Organdysfunktionen betrug die Sterblichkeit in der Xigris-Gruppe 26,5 % (168 von 634) und 33,9 % in der Placebo-Gruppe (216 von 637). In der Subgruppe der Patienten mit initial weniger als zwei Organdysfunktionen wurde keine Reduktion der Sterblichkeit beobachtet.

Die durch Xigris erzielte Reduktion der Sterblichkeit war unabhängig von Alter, Geschlecht und Infektionstyp über die Patientengruppen hinweg konsistent nachweisbar.

Folgestudie zu PROWESS

Der Überlebensstatus der Patienten der PROWESS Studie wurde in einer Folgestudie untersucht. Der Überlebensstatus im Krankenhaus und nach 3 Monaten wurde für 98% bzw. 94% der 1690 PROWESS Patienten berichtet. In der Gesamtpopulation war die Sterblichkeit im Krankenhaus bei mit Xigris behandelten Patienten signifikant niedriger als unter Placebo (29,4% gegenüber 34,6%; $p=0,023$). Auch nach 3 Monaten war die Überlebensrate in der Xigris-Gruppe besser als unter Placebo (log rank $p=0,048$). Diese Daten bestätigen, dass der Nutzen von Xigris auf Patienten mit schwerer Sepsis beschränkt ist, wie Patienten mit multiplem Organversagen oder solche mit Schock.

Weitere klinische Erfahrungen

In einer internationalen, einarmigen, offenen klinischen Studie der Phase 3b (ENHANCE) erhielten 2378 erwachsene Patienten mit schwerer Sepsis Drotrecogin alfa (aktiviert). Die Einschlusskriterien waren denen der PROWESS-Studie ähnlich. Die Patienten erhielten Drotrecogin alfa (aktiviert) innerhalb von 48 Stunden nach dem Beginn der ersten sepsisbedingten Organdysfunktion. Die mittlere Dauer der Organdysfunktion vor der Behandlung betrug 25 Stunden. Nach 28 Tagen betrug die Mortalitätsrate in der Studie der Phase 3b 25,3 %. Die Mortalitätsrate war für Patienten, die innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Organdysfunktion behandelt wurden, niedriger als bei solchen, die nach mehr als 24 Stunden behandelt wurden, selbst nach Korrektur entsprechend dem Schweregrad der Erkrankung.

In die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte ADDRESS-Studie wurden 2640 erwachsene Patienten mit schwerer Sepsis und geringem Mortalitätsrisiko (z.B. Patienten mit APACHE II < 25 oder mit nur einem sepsisinduzierten Organversagen) eingeschlossen. Die Studie wurde nach einer Interimsanalyse wegen Wirkungslosigkeit beendet.

Es konnte kein Nutzen von Drotrecogin alfa (aktiviert) in der Subgruppe von 872 Patienten mit multiplem Organversagen und geringem Sterblichkeitsrisiko gezeigt werden; die ADDRESS-Studie bestätigte somit die Wirksamkeitsergebnisse der PROWESS Studie nicht.

In der ADDRESS Subgruppe der Patienten mit multiplem Organversagen betrug die 28-Tage-Sterblichkeit in der Placebogruppe 21,9 % und dies ist damit vergleichbar mit der PROWESS Subgruppe der Patienten mit einfachem Organversagen (21,2 %); hierdurch wird die Wirkungslosigkeit bei Patienten mit schwerer Sepsis und geringem Sterblichkeitsrisiko bestätigt.

Pädiatrische Patienten

Xigris ist kontraindiziert bei Kindern unter 18 Jahren (siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.3).

Die Daten einer Placebo-kontrollierten klinischen Studie (RESOLVE) haben bei pädiatrischen Patienten mit schwerer Sepsis, akuter Infektion, systemischer Entzündung und respiratorischem und kardiovaskulärem Organversagen keine Wirksamkeit von Xigris gezeigt. Diese Studie wurde vorzeitig gestoppt, nachdem 477 von 600 geplanten Patienten Studienmedikation erhalten hatten.

Eine geplante Interimsanalyse nach Einschluss von 400 Patienten ergab eine geringe Wahrscheinlichkeit, einen signifikanten Unterschied beim primären Endpunkt "Composite Time to Complete Organ Failure Resolution" zu zeigen (CTCOFR, Zeit bis zur völligen Wiederherstellung der Organfunktionen von Herz, Lunge und Niere im Mittel 9,8 versus 9,7 Tage über eine Zeitspanne von

14 Tagen). Es gab außerdem keinen Unterschied der 28-Tages-Gesamtmortalität (17,1% in der Xigris-versus 17,3% in der Placebogruppe).

Die Prüfarzte führten 2 Todesfälle in der Xigrisgruppe und 5 Todesfälle in der Placebogruppe auf Blutungsereignisse zurück. Es gab eine höhere Rate von ZNS-Blutungen in der Drotrecogin alfa (aktiviert)-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe. Während des Infusionszeitraums (Studientage 0-6) war die Zahl der Patienten, die eine ZNS-Blutung hatten, 5 gegenüber 1 (2,1 % versus 0,4 %) in der Gesamtpopulation (Drotrecogin alfa (aktiviert) versus Placebo), wobei 4 der 5 Fälle in der Drotrecogin alfa (aktiviert)-Gruppe bei Patienten auftraten, die ≤ 60 Tage alt waren oder ein Körpergewicht $\leq 3,5$ kg hatten. Tödliche ZNS Blutungen, schwerwiegende Blutungsereignisse (sowohl während der Infusionsperiode als auch während der 28-tägigen Studiendauer), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und größere Amputationen waren in der Drotrecogin alfa (aktiviert)-Gruppe und der Placebogruppe ähnlich.

In Placebo-kontrollierten klinischen Studien war der Behandlungserfolg an den Studienzentren am deutlichsten, die eine größere Anzahl von Patienten eingeschlossen hatten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Drotrecogin alfa (aktiviert) und endogenes humanes aktiviertes Protein C werden im Plasma durch endogene Proteaseinhibitoren inaktiviert; der Mechanismus der Plasmaclearance ist jedoch unbekannt. Die Plasma-Konzentrationen von endogenem humanem aktiviertem Protein C liegen bei Probanden sowie bei Patienten mit schwerer Sepsis üblicherweise unterhalb der Bestimmungsgrenze (< 5 ng/ml) und haben keinen signifikanten Einfluss auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Drotrecogin alfa (aktiviert).

Bei gesunden Freiwilligen wird innerhalb von 2 Stunden nach Beginn einer intravenösen Xigris-Infusion mit konstanter Rate mehr als 90% des Steady-States erreicht. Nach Beendigung der Infusion ist die Abnahme der Plasmakonzentration von Drotrecogin alfa (aktiviert) zweiphasig; einer schnellen Initialphase ($t_{1/2\alpha} = 13$ min) folgt eine langsamere zweite Phase ($t_{1/2\beta} = 1,6$ Std.). Die kurze Halbwertszeit von 13 Minuten trifft für ungefähr 80% der Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve zu und bestimmt den initialen schnellen Anstieg der Plasmakonzentration von Drotrecogin alfa (aktiviert) zum Steady-State. Die Steady-State Plasmakonzentrationen von Drotrecogin alfa (aktiviert) sind über einen Bereich von $12 \mu\text{g/kg/Stunde}$ bis $48 \mu\text{g/kg/Stunde}$ proportional zur Infusionsrate. Die mittlere Steady-State Plasmakonzentration von Drotrecogin alfa (aktiviert) beträgt bei der Gabe von $24 \mu\text{g/kg/Stunde}$ an Probanden 72 ng/ml.

Bei Patienten mit schwerer Sepsis führten Infusionsraten von $12 \mu\text{g/kg/Stunde}$ bis $30 \mu\text{g/kg/Stunde}$ rasch zu Steady-State Plasmakonzentrationen, die proportional zu den Infusionsraten waren. In der Phase 3 Studie wurde die Pharmakokinetik von Drotrecogin alfa (aktiviert) bei 342 erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis bestimmt, die über 96 Stunden mit einer Infusionsrate von $24 \mu\text{g/kg/Stunde}$ behandelt wurden. Die Pharmakokinetik von Drotrecogin alfa (aktiviert) wurde durch ein Erreichen von Steady-State Plasmakonzentrationen innerhalb von 2 Stunden nach Beginn der Infusion charakterisiert. 2 Stunden nach Beendigung der Infusion lagen bei der Mehrheit der Patienten die Werte von aktiviertem Protein C unterhalb der Bestimmungsgrenze, was auf eine rasche Elimination von Drotrecogin alfa (aktiviert) aus der systemischen Zirkulation hindeutet. Die Plasmaclearance von Drotrecogin alfa (aktiviert) beträgt bei Sepsis-Patienten etwa $41,8$ l/Stunde verglichen mit $28,1$ l/Stunde bei Gesunden.

Bei Patienten mit schwerer Sepsis war durch Niereninsuffizienz und Leberdysfunktion die Plasmaclearance von Drotrecogin alfa (aktiviert) signifikant verringert, aber das Ausmaß der Clearancereduktion (< 30 %) erfordert keine Dosisanpassung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Beobachtungen bei Affen nach Gabe der maximalen oder leicht darüber liegenden menschlichen Dosis in Studien mit wiederholter Verabreichung beruhten alle auf den pharmakologischen Wirkungen von Xigris; neben der erwarteten Verlängerung der aPTT wurde ein Abfall des Hämoglobins, der Erythrozyten und des Hämatokrits sowie ein Anstieg der Retikulozyten und der Prothrombinzeit beobachtet.

Drotrecogin alfa (aktiviert) erwies sich im *in vivo* Mikronukleus-Assay in Mäusen und im *in vitro* Chromosomen-Aberrationsassay in menschlichen peripheren Blutlymphozyten mit oder ohne metabolischer Aktivierung durch Rattenleber als nicht-mutagen.

Karzinogenitätsstudien und Reproduktionsstudien an Tieren wurden mit Xigris nicht durchgeführt. Hinsichtlich Reproduktion ist das potenzielle Risiko für den Menschen nicht bekannt. Xigris soll während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn unbedingt notwendig (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose (Saccharose)
Natriumchlorid
Natriumcitrat
Citronensäure
Salzsäure und
Natriumhydroxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach dem Auflösen wird eine sofortige Anwendung empfohlen. Die zubereitete unverdünnte Lösung in den Fläschchen kann bis zu 3 Stunden bei Raumtemperatur (15°C - 30°C) aufbewahrt werden. Nach der Verdünnung kann die i.v. Infusionslösung bei Raumtemperatur (15°C - 30°C) bis zu 14 Stunden verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).. Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver in Durchstechflasche der Glasart Typ I. Packungsgröße zu 1 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

1. Verwenden Sie die erforderliche aseptische Technik bei der Zubereitung von Xigris zur intravenösen Anwendung.

2. Berechnen Sie die Dosis und die Anzahl der notwendigen Durchstechflaschen.

Jede Durchstechflasche Xigris enthält 20 mg Drotrecogin alfa (aktiviert).

Die Durchstechflasche enthält einen Überschuss an Drotrecogin alfa (aktiviert), um die Entnahme der angegebenen Menge zu erleichtern.

3. Vor der Verabreichung muss der Inhalt der 20 mg-Durchstechflaschen Xigris mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst werden, was eine Lösung mit einer Konzentration von ungefähr 2 mg/ml Drotrecogin alfa (aktiviert) ergibt.

Füllen Sie langsam Wasser für Injektionszwecke in die Durchstechflaschen und vermeiden Sie ein Umdrehen oder Schütteln der Fläschchen. Schwenken Sie die Fläschchen vorsichtig, bis das Pulver vollständig gelöst ist.

4. Das aufgelöste Xigris muss mit 0,9 %iger NaCl-Lösung weiter verdünnt werden, hierbei sollte die Endkonzentration zwischen 100 µg/ml und 200 µg/ml liegen. Entnehmen Sie langsam die benötigte Menge an Drotrecogin alfa (aktiviert) aus der Durchstechflasche. Fügen Sie das aufgelöste Drotrecogin alfa (aktiviert) dem vorbereiteten Infusionsbeutel mit steriler 0,9% NaCl-Lösung zu. Wenn Sie das Drotrecogin alfa (aktiviert) in den Infusionsbeutel füllen, richten Sie den Flüssigkeitsstrom an die Beutelwand, um die Durchwirbelung der Lösung zu minimieren. Drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig um, um eine homogene Lösung zu erreichen. Verwenden Sie zum Transport der Infusionsbeutel zwischen verschiedenen Stationen keine automatischen Auslieferungssysteme.

5. Nach dem Auflösen wird eine sofortige Anwendung empfohlen. Die zubereitete unverdünnte Lösung in dem Fläschchen kann bis zu 3 Stunden bei Raumtemperatur (15°C bis 30°C) aufbewahrt werden.
Nach der Verdünnung kann die i.v. Infusionslösung bei Raumtemperatur (15°C bis 30°C) bis zu 14 Stunden verwendet werden.

6. Parenteral zu applizierende Medikamente sollten vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbung kontrolliert werden.

7. **Es wird empfohlen, Xigris mittels einer Infusionspumpe zu verabreichen, um die Infusionsrate genau zu kontrollieren.** Die zubereitete Xigris-Lösung sollte in einem Infusionsbeutel mit steriler 0,9 % NaCl-Lösung bis zu einer Endkonzentration von 100 µg/ml bis 200 µg/ml weiter verdünnt.

8. Wenn Drotrecogin alfa (aktiviert) bei geringen Durchflussraten (weniger als ungefähr 5 ml/Stunde) verwendet wird, muss das Infusionssystem für ungefähr 15 Minuten bei einer Durchflussrate von ungefähr 5 ml/Stunde gespült werden.

9. Xigris sollte über einen eigenen intravenösen Zugang oder ein eigenes Lumen eines zentralvenösen Multilumen-Katheters verabreicht werden. Die EINZIGEN anderen Lösungen, die durch denselben Zugang gegeben werden dürfen, sind isotonische Kochsalzlösung, Ringer-Lactatlösung, Dextroselösung- und Dextrose-Kochsalzlösungen.

10. Vermeiden Sie die Einwirkung von Hitze und/oder direktem Sonnenlicht auf Lösungen von Drotrecogin alfa (aktiviert). Es sind keine Inkompatibilitäten zwischen Drotrecogin alfa

(aktiviert) und Glasinfusionsflaschen oder Infusionsbeuteln aus Polyvinylchlorid, Polyethylen, Polypropylen oder Polyolefin beobachtet worden. Der Gebrauch anderer Infusionssysteme kann einen ungünstigen Einfluss auf die Menge und Wirksamkeit von verabreichtem Drotrecogin alfa (aktiviert) haben.

11. Es muss mit Sorgfalt vorgegangen werden, um Xigris mit geeigneter Durchflussrate, berechnet nach dem Körpergewicht in kg, und korrekter Infusionsdauer zu verabreichen. Es wird empfohlen, den Infusionsbeutel entsprechend zu beschriften.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/02/225/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. August 2002

Datum der letzten Verlängerung:

10. STAND DER INFORMATION

{MM/JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xigris 5 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält: 5 mg Drotrecogin alfa (aktiviert).

Nach Auflösung mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält jeder Milliliter (ml) 2 mg Drotrecogin alfa (aktiviert):

Drotrecogin alfa (aktiviert) ist eine rekombinante Form des endogenen aktivierten Protein C und wird gentechnisch aus einer etablierten humanen Zelllinie hergestellt.

Sonstiger Bestandteil: Jede Durchstechflasche enthält ca. 17 mg Natrium.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Xigris wird als lyophilisiertes weißes bis cremefarbenes Pulver geliefert.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xigris ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis mit multiplem Organversagen zusätzlich zur Standardtherapie. Die Anwendung von Xigris sollte vor allem in Situationen in Betracht gezogen werden, in denen die Therapie innerhalb von 24 Stunden nach dem ersten Organversagen begonnen werden kann (für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Xigris darf nur von Ärzten und in medizinischen Einrichtungen eingesetzt werden, die in der Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis erfahren sind.

Die Behandlung sollte innerhalb von 48 Stunden, vorzugsweise innerhalb von 24 Stunden, nach dem Beginn der ersten dokumentierten sepsisbedingten Organdysfunktion beginnen (siehe Abschnitt 5.1).

Die empfohlene Dosis von Xigris beträgt 24 µg/kg/Stunde (basierend auf dem gegenwärtigen Körpergewicht) als kontinuierliche intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 96 Stunden. Es wird empfohlen, Xigris mittels einer Infusionspumpe zu verabreichen, um die Infusionsrate genau zu kontrollieren. Wird die Infusion unterbrochen, sollte Xigris erneut mit einer Infusionsrate von 24 µg/kg/Stunde verabreicht und so lange fortgesetzt werden, bis die empfohlene Gesamtdauer der Infusion von 96 Stunden erreicht ist. Eine Dosiserhöhung oder eine Bolusgabe von Xigris sind nicht notwendig, um die Unterbrechung der Infusion auszugleichen.

Dosisanpassungen bei Erwachsenen mit schwerer Sepsis hinsichtlich Alter, Geschlecht, Leberfunktion (bestimmt anhand von Transaminasenwerten), Nierenfunktion, Adipositas oder gleichzeitiger Heparin-Prophylaxe sind nicht notwendig. Bei Patienten mit schwerer Sepsis und vorbestehender terminaler Niereninsuffizienz und chronischer Lebererkrankung wurde die Pharmakokinetik von Drotrecogin alfa (aktiviert) nicht untersucht.

Kinder: Die Daten einer Placebo-kontrollierten klinischen Studie ergaben keine Wirksamkeit von Xigris bei pädiatrischen Patienten und zeigten eine höhere Inzidenz von ZNS-Blutungen in der Xigris- gegenüber der Placebogruppe. Diese Studie wurde vorzeitig gestoppt, nachdem 477 Patienten im Alter von 0 bis 17 Jahren in der Studie behandelt worden waren. Die Anwendung von Xigris ist bei Kindern unter 18 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 5.1).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile oder bovines Thrombin (herstellungsbedingte Verunreinigung).

Drotrecogin alfa (aktiviert) ist bei Kindern unter 18 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 5.1).

Da Drotrecogin alfa (aktiviert) das Blutungsrisiko erhöhen kann, ist Xigris kontraindiziert bei:

- Aktiver innerer Blutung
- Patienten mit intrakranieller pathologischer Veränderung, Neoplasma oder Hinweis auf eine zerebrale Herniation
- Gleichzeitiger Heparintherapie ≥ 15 I.E./kg/Stunde
- Bekannter Blutungsneigung mit Ausnahme einer durch Sepsis bedingten akuten Gerinnungsstörung
- Schwerer chronischer Lebererkrankung
- Thrombozytenzahl unter 30.000 Zellen $\times 10^6$ /l, selbst wenn die Thrombozytenzahl durch Transfusionen angehoben wurde
- Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko (zum Beispiel in folgenden klinischen Situationen):
 - a) Jede größere Operation in Vollnarkose oder Spinalanästhesie innerhalb von 12 Stunden unmittelbar vor Beginn der Arzneimittelanwendung, in der postoperativen Phase bei Anzeichen einer aktiven Blutung oder wenn eine Operation während der Arzneimittelanwendung geplant oder vorhersehbar ist.
 - b) Schweres Schädelhirntrauma mit Hospitalisierung, neurochirurgische Operation (kranial oder spinal), schwere Gehirnverletzung, intrakranielle arteriovenöse Missbildung oder zerebrales Aneurysma in der Anamnese; hämorrhagischer Schlaganfall innerhalb der letzten 3 Monate; Epiduralkatheter oder Notwendigkeit eines Epiduralkatheters während der Behandlungsdauer.
 - c) Angeborene Blutungsneigung.
 - d) Gastrointestinale Blutung innerhalb der letzten 6 Wochen mit medizinischer Intervention, sofern keine definitive chirurgische Versorgung erfolgt ist.
 - e) Trauma mit erhöhtem Blutungsrisiko.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die in der Zulassungsstudie gezeigte Wirksamkeit wurde durch keine weitere Studie bestätigt.

Patienten mit nur einem Organversagen, die innerhalb der letzten 30 Tage operiert wurden.

Xigris ist nicht zur Behandlung von Patienten mit nur einem Organversagen zugelassen und darf nicht in dieser speziellen Patientengruppe eingesetzt werden, vor allem nicht nach einer kürzlich erfolgten Operation (innerhalb der letzten 30 Tage). In den beiden randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien PROWESS und ADDRESS (siehe Abschnitt 5.1) war für diese spezielle Subgruppe von Patienten mit einem Organversagen und einer kürzlich erfolgten Operation (n=98 in PROWESS und n=636 in ADDRESS) die 28-Tage-Mortalität sowie die Mortalität im Krankenhaus der mit Drotrecogin alfa (aktiviert) behandelten Patienten höher im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten.

Blutung

Drotrecogin alfa (aktiviert) erhöht das Blutungsrisiko. Die Risiken einer Xigris-Gabe sollten in folgenden Situationen gegen den erwarteten Nutzen abgewogen werden:

- Innerhalb der letzten 3 Tage durchgeführte thrombolytische Therapie
- Gabe von oralen Antikoagulanzen innerhalb der letzten 7 Tage
- Gabe von Acetylsalicylsäure oder anderen Thrombozytenaggregationshemmern innerhalb der letzten 7 Tage
- Ischämischer Schlaganfall innerhalb der letzten 3 Monate
- Jede andere Störung, bei der es nach dem Urteil des behandelnden Arztes zu einer relevanten Blutung kommen kann.

Xigris soll 2 Stunden vor dem Beginn von Maßnahmen, die mit einem Blutungsrisiko einhergehen, abgesetzt werden. Die Infusion von Xigris kann 12 Stunden nach größeren invasiven Eingriffen oder Operationen fortgesetzt werden, sofern eine adäquate Hämostase erzielt ist. Schwerwiegende Blutungsereignisse unter der Behandlung mit Xigris waren häufiger bei Patienten mit vorangegangener Operation (innerhalb von 30 Tagen) als bei Patienten ohne Operation (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Nutzen-Risiko-Abwägung sollte das individuelle Blutungsrisiko berücksichtigt werden. Die Applikation von Xigris kann direkt nach unkomplizierten kleineren Eingriffen fortgesetzt werden, wenn eine adäquate Hämostase erzielt ist.

Während der Xigris-Infusion sollten routinemäßig Gerinnungsparameter überprüft werden (z.B. die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Prothrombinzeit („Quick-Wert“ in %, INR) und Thrombozytenzahl). Lassen aufeinander folgende Gerinnungsanalysen eine unkontrollierte oder zunehmende Gerinnungsstörung erkennen, die signifikant das Blutungsrisiko erhöht, muss der Nutzen einer Fortsetzung der Infusion gegen das potentielle Blutungsrisiko bei diesem Patienten abgewogen werden.

Laboruntersuchungen

Drotrecogin alfa (aktiviert) hat einen geringen Einfluss auf die Prothrombinzeit. Eine aPTT-Verlängerung bei Patienten mit schwerer Sepsis unter Xigris-Behandlung, kann durch eine Gerinnungsstörung, die pharmakodynamische Wirkung von Drotrecogin alfa (aktiviert) und/oder die Wirkung der Begleitmedikation hervorgerufen werden. Die pharmakodynamische Wirkung von Drotrecogin alfa (aktiviert) auf die aPTT-Messung wird sowohl von Reagenzien und Geräten beeinflusst, die bei der Durchführung der Messung verwendet werden, als auch von der Zeitdauer zwischen Probeentnahme und Durchführung der Messung: Das in der Blut- oder Plasmaprobe eines mit Xigris behandelten Patienten enthaltene Drotrecogin alfa (aktiviert) wird durch in der Probe ebenfalls enthaltene endogene Plasmaprotease-Inhibitoren allmählich neutralisiert. Somit ist zwei Stunden nach Blutentnahme eine Aktivität von Drotrecogin alfa (aktiviert) praktisch nicht mehr messbar. Aufgrund der Variabilität dieser biologischen und analytischen Faktoren sollte die aPTT nicht verwendet werden, um die pharmakodynamische Wirkung von Drotrecogin alfa (aktiviert) zu beurteilen. Entsprechend ist etwa zwei Stunden nach Beendigung der Infusion praktisch keine messbare Aktivität von Drotrecogin alfa (aktiviert) im Blutkreislauf des Patienten mehr nachweisbar; nach diesem Zeitpunkt entnommene Blutproben zur aPTT Bestimmung sind daher nicht mehr von Drotrecogin alfa (aktiviert) beeinflusst. Bei der Interpretation von seriellen Bestimmungen der Prothrombinzeit und/oder der aPTT müssen diese Einflussfaktoren mit berücksichtigt werden.

Da Drotrecogin alfa (aktiviert) die aPTT Messung beeinflussen kann, können einstufige Gerinnungstests, die auf der aPTT basieren (wie Faktor VIII-, IX- und XI-Assays), durch Drotrecogin alfa (aktiviert) in Plasmaproben gestört werden. Einstufige Assays, die auf der Prothrombinzeit basieren (wie Faktor II-, V-, VII- und X-Assays), werden nicht durch Drotrecogin alfa (aktiviert) aus Plasmaproben beeinflusst.

Falls wiederholte Gerinnungsanalysen (einschl. Thrombozytenzahl) eine schwere oder fortschreitende Koagulopathie anzeigen, muss das Risiko der Fortsetzung der Infusion gegen den zu erwartenden Nutzen abgewogen werden.

Immunogenität

In klinischen Studien an erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis war die Häufigkeit des Auftretens von anti-humanem aktivierten Protein C IgA/IgG/IgM Antikörpern oder neutralisierenden Antikörpern gering und war bei den mit Drotrecogin alfa (aktiviert) und Placebo behandelten Patienten gleich. Bei Patienten, die Antikörper bildeten, wurden unerwünschte Nebenwirkungen bei den mit Drotrecogin alfa (aktiviert) behandelten Patienten nicht häufiger berichtet als bei den Patienten, die Placebo erhielten. Es gibt keinen Hinweis, dass die nachgewiesenen Antikörper eine spezifische Immunreaktion auf die Drotrecogin alfa (aktiviert) Therapie darstellt.

Es gab keine klinischen Studien, die bei schwerer Sepsis speziell die wiederholte Verabreichung von Drotrecogin alfa (aktiviert) untersuchen. Allerdings gibt es eine kleine Anzahl von Patienten in kontrollierten klinischen Studien zur schweren Sepsis, die zu einem früheren Zeitpunkt bereits mit Drotrecogin alfa (aktiviert) behandelt worden waren. Es wurden keine Überempfindlichkeitsreaktionen bei diesen Patienten berichtet. Verfügbare Proben wurden nachträglich untersucht und waren alle negativ in Bezug auf anti-humanes aktiviertes Protein C Antikörper. Die Bildung von Antikörpern gegen aktiviertes Protein C wurde bei gesunden Probanden auch bei wiederholter Verabreichung nicht beobachtet. Die Möglichkeit allergischer Reaktionen gegen Bestandteile des Arzneimittels kann allerdings bei entsprechend prädisponierten Patienten nicht völlig ausgeschlossen werden. Sollten allergische oder anaphylaktische Reaktionen auftreten, muss die Behandlung sofort abgebrochen und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden. Wenn Xigris wiederholt an Patienten verabreicht wird, sollte dies mit Vorsicht geschehen.

Dieses Arzneimittel enthält je Durchstechflasche ca. 17 mg Natrium. Dies sollte bei Patienten, die eine natriumkontrollierte Diät durchführen, berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Xigris sollte nur unter besonderer Vorsicht gleichzeitig mit anderen gerinnungsaktiven Arzneimitteln verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Dazu gehören Protein C, Thrombolytika (z.B. Streptokinase, tPA, rPA und Urokinase), orale Antikoagulantien (z.B. Warfarin), Hirudin, Antithrombin, Acetylsalicylsäure und andere Thrombozytenaggregationshemmer, z.B. nichtsteroidale Antiphlogistika, Ticlopidin und Clopidogrel, Glycoprotein IIb/IIIa Antagonisten (z.B. Abciximab, Eptifibatid, Tirofiban) und Prostacycline wie z.B. Iloprost.

Gleichzeitige Behandlung mit niedrig dosiertem Heparin zur Prophylaxe venös-thrombotischer Ereignisse

Niedrig dosiertes Heparin zur Prophylaxe venös-thrombotischer Ereignisse darf gleichzeitig mit Drotrecogin alfa (aktiviert) gegeben werden. Es wurde eine randomisierte Studie (XPRESS) an 1935 erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis durchgeführt. Alle Patienten erhielten Drotrecogin alfa (aktiviert). Ein Teil der Patienten wurde randomisiert gleichzeitig mit Heparin, ein anderer Teil mit Placebo behandelt. In der gesamten Population (intention-to-treat Gruppe) war die Mortalität 28,3% in der Heparin-Gruppe und 31,9% in der Placebo-Gruppe. Eine Subgruppe (n=890) bildeten Patienten mit Multiorganversagen, die innerhalb von 24 Stunden nach dem ersten Sepsis-induzierten Organversagen behandelt worden waren. In dieser Subgruppe war die Mortalität 30,3% in der Heparin-Gruppe und 26,9% in der Placebo-Gruppe. Eine andere Subgruppe (n=885) bildeten Patienten mit Heparin-Prophylaxe bei Studienbeginn. Wurde die Heparin-Behandlung durch Randomisierung in die Placebo-Gruppe beendet, stieg die Mortalität auf 35,6% an gegenüber 26,9% in der Gruppe mit fortgeführter Prophylaxe. Die Ursachen für die unterschiedlichen Analyse-Ergebnisse sind aus den Daten der Studie nicht zu klären.

Unter Heparin-Prophylaxe gab es kein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Blutungsereignisse einschließlich ZNS-Blutungen. Allerdings war das Risiko für nicht-schwerwiegende Blutungsereignisse erhöht (s. Abschnitt 4.8).

Zwischen den Studienarmen gab es keinen statistischen Unterschied in der Inzidenz venösthrombotischer Ereignisse.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Tierexperimentelle Studien im Hinblick auf eine Beeinflussung von Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung wurden mit Xigris nicht durchgeführt. Daher ist das potenzielle Risiko für den Menschen nicht bekannt. Xigris sollte deshalb während der Schwangerschaft nur mit eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden.

Es ist nicht bekannt, ob Xigris in die Muttermilch übergeht oder ob eine mögliche Wirkung auf den gestillten Säugling besteht. Daher sollte eine Mutter während der Behandlung mit Xigris nicht stillen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Xigris erhöht das Blutungsrisiko.

Die internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Studie der Phase 3 (PROWESS) wurde mit 850 mit Drotrecogin alfa (aktiviert) behandelten Patienten und 840 mit Placebo behandelten Patienten durchgeführt. Dabei trat in den beiden Behandlungsgruppen bei 24,9% bzw. 17,7% mindestens ein Blutungsereignis auf. Bei den Blutungsereignissen in beiden Behandlungsgruppen handelte es sich in der Mehrzahl um Hautblutungen und Blutungen des Gastrointestinaltrakts. Der Unterschied in der Inzidenz dieser schweren Blutungsereignisse war vorwiegend während der Infusionsperiode der Studienmedikation zu beobachten.

Insgesamt 2378 erwachsene Patienten mit schwerer Sepsis erhielten in einer internationalen, einarmigen, offenen Studie der Phase 3b (ENHANCE) Drotrecogin alfa (aktiviert).

Die Inzidenz von schwerwiegenden Blutungsereignissen in den Studien PROWESS und ENHANCE ist nachfolgend wiedergegeben. In diesen Studien beinhalten schwerwiegende Blutungsereignisse jede intrakranielle Blutung, jede lebensbedrohliche oder tödliche Blutung, jede Blutung, die mit mindestens 3 Einheiten Erythrozytenkonzentrat täglich an 2 aufeinander folgenden Tagen behandelt werden musste sowie jede vom Prüfarzt als schwerwiegend beurteilte Blutung.

In einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase 3b-Studie (ADDRESS) mit erwachsene Patienten mit schwerer Sepsis und geringem Mortalitätsrisiko wurden 1317 mit Drotrecogin alfa (aktiviert) und 1293 mit Placebo behandelt. Der Prozentsatz an Patienten mit mindestens einem Blutungsereignis betrug in den Behandlungsgruppen 10,9% beziehungsweise 6,4% ($p < 0,001$).

Blutungsereignisse umfassten schwerwiegende Blutungsereignisse, Blutungsereignisse, die nach Urteil des Prüfarztes in Zusammenhang mit der Behandlung durch Studienmedikation standen, Blutungsereignisse, die zu einer Erythrozytentransfusion führten und Blutungsereignisse, die zu einem dauerhaften Absetzen der Studienmedikation führten. In der ADDRESS-Studie beinhalteten schwerwiegende Blutungsereignisse jede tödliche oder lebensbedrohliche Blutung, jede ZNS-Blutung sowie jede vom Studienarzt als schwerwiegend beurteilte Blutung.

Schwerwiegende Blutungsereignisse während der Infusionsperiode

Die folgende Tabelle enthält die Prozentangaben der Patienten in den Studien PROWESS und ENHANCE mit schwerwiegenden Blutungsereignissen während der Infusionsperiode (definiert als

die Dauer der Infusion zuzüglich des nächsten vollen Kalendertages im Anschluss an die Infusion), aufgelistet nach dem Blutungsort.

Blutungsort	Drotrecogin alfa (aktiviert) [PROWESS] N=850	Placebo [PROWESS] N=840	Drotrecogin alfa (aktiviert) [ENHANCE] N=2378
Gastrointestinal	5 (0,6%)	4 (0,5%)	19 (0,8%)
Intra-abdominal	2 (0,2%)	3 (0,4%)	18 (0,8%)
Intra-thorakal	4 (0,5%)	0	11 (0,5%)
Retroperitoneal	3 (0,4%)	0	4 (0,2%)
Zentrales Nervensystem (ZNS)	2 (0,2%)	0	15 (0,6%)
Urogenital	2 (0,2%)	0	0
Haut/Weichteile	1 (0,1%)	0	16 (0,7%)
Nasopharyngeal	0	0	4 (0,2%)
Gelenk/Knochen	0	0	1 (0,04%)
Ort unbekannt ¹	1 (0,1%)	1 (0,1%)	6 (0,3%)
Gesamt	20 (2,4%)	8 (1,0%)	85² (3,6%)

¹ ZNS-Blutung ist definiert als jede Blutung im zentralen Nervensystem einschließlich folgender Blutungsarten: Petechial, parenchymal, subarachnoidal, subdural und Schlaganfall mit sekundärer Einblutung.

² Patienten, die eine Gabe von ≥ 3 Einheiten roter Blutkörperchen pro Tag an 2 aufeinander folgenden Tagen benötigten, ohne dass der Blutungsort bekannt war.

³ In ENHANCE traten bei sechs Patienten mehrere schwerwiegende Blutungsereignisse während der Infusionsperiode auf (94 Ereignisse wurden bei 85 Patienten beobachtet).

In PROWESS und ENHANCE war die Inzidenz von schwerwiegenden Blutungsereignissen bei Patienten unter Xigris nach einer Operation innerhalb von 30 Tagen höher (PROWESS: 3,3%, ENHANCE 5,0%) als ohne Operation (PROWESS: 2,0%, ENHANCE 3,1%). Unter Placebo-Behandlung war die Inzidenz in PROWESS 0,4% (mit Operation) versus 1,2% (ohne Operation).

In der ADDRESS-Studie war der Anteil von behandelten Patienten mit einem schwerwiegenden Blutungsereignis differenziert nach Blutungsort ähnlich wie in der PROWESS-Studie. Die Inzidenz schwerwiegender Blutungsereignisse während der Infusion (definiert als Studientag 0 bis Studientag 6) war 31 (2,4%) bei mit Drotrecogin alfa (aktiviert) behandelten Patienten beziehungsweise 15 (1,2%) bei mit Placebo behandelten Patienten ($p=0,02$). Die Inzidenz von ZNS-Blutungen während der Infusion betrug 4 (0,3%) bei mit Drotrecogin alfa (aktiviert) behandelten Patienten beziehungsweise 3 (0,2%) bei mit Placebo behandelten Patienten. Eine Operation innerhalb der letzten 30 Tage vor Studienbeginn war für beide Behandlungsgruppen mit einem numerisch höheren Risiko für schwerwiegende Blutungsereignisse verbunden (Xigris: 3,6% bei kürzlich operierten Patienten versus 1,6% bei Patienten ohne Operation; Placebo: 1,6% bei kürzlich operierten Patienten versus 0,9% bei Patienten ohne Operation).

In der XPRESS-Studie an erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis unter Drotrecogin alfa (aktiviert)-Behandlung wurde die Inzidenz von schwerwiegenden Blutungsereignissen innerhalb eines Behandlungszeitraums von 0-6 Tagen unter Heparin-Prophylaxe versus Placebo untersucht. Die Inzidenz von schwerwiegenden Blutungsereignissen war über den Behandlungszeitraum von 0-6 Tagen konsistent mit denen in vorherigen Studien. Unter Heparin-Prophylaxe gab es kein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Blutungsereignisse (2,3% versus 2,5% für Placebo) einschließlich ZNS-Blutungen (jeweils 0,3%). Allerdings war das Risiko für nicht-schwerwiegende Blutungsereignisse erhöht (8,7% [Heparin-Prophylaxe] versus 5,7% [Placebo], $p=0,0116$).

Schwerwiegende Blutungsereignisse während der 28-tägigen Studienperiode

In PROWESS betrug die Inzidenz schwerwiegender Blutungsereignisse während der 28-tägigen Studienperiode 3,5% bei mit Drotrecogin alfa (aktiviert) behandelten Patienten beziehungsweise 2,0% bei mit Placebo behandelten Patienten. Die Inzidenz zerebraler Blutungen während der 28-tägigen

Studienperiode betrug 0,2% bei mit Drotrecogin alfa (aktiviert) behandelten Patienten beziehungsweise 0,1% bei mit Placebo behandelten Patienten. Das Risiko einer zerebralen Blutung kann bei schwerer Koagulopathie und schwerer Thrombozytopenie steigen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

In der offenen Studie ENHANCE betrug die Inzidenz schwerwiegender Blutungsereignisse während der 28-tägigen Studienperiode 6,5% und die Inzidenz zerebraler Blutungen während der 28-tägigen Studienperiode 1,5%.

In der Placebo-kontrollierten ADDRESS Studie betrug die Inzidenz von schwerwiegenden Blutungsereignissen während der 28-tägigen Studienperiode 51 (3,9%) bei mit Drotrecogin alfa (aktiviert) behandelten Patienten beziehungsweise 28 (2,2%) bei mit Placebo behandelten Patienten ($p=0,01$). Die Inzidenz von Blutungen im Zentralnervensystem während der 28-tägigen Studienperiode betrug 6 (0,5%) bei mit Drotrecogin alfa (aktiviert) behandelten Patienten beziehungsweise 5 (0,4%) bei mit Placebo behandelten Patienten.

In XPRESS war die Inzidenz von schwerwiegenden Blutungsereignissen über den Behandlungszeitraum von 0-28 Tagen konsistent mit denen in vorherigen Studien. Die gleichzeitige Heparin-Prophylaxe erhöhte im Vergleich zu Placebo nicht das Risiko für schwerwiegende Blutungsereignisse (3,9% gegenüber 5,2%), inkl. ZNS-Blutungen (1,0% gegenüber 0,7%).

In den klinischen Studien der Phase 1 traten folgende unerwünschte Wirkungen mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ auf: Kopfschmerzen (30,9%), Hautblutungen (23,0%) und Schmerzen (5,8%).

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien und in der Beobachtungsphase seit Markteinführung gab es Berichte über Fälle versehentlicher Überdosierung. In der Mehrzahl der Fälle wurden keine Reaktionen beobachtet. Bei den übrigen Ereignissen handelte es sich um bereits bekannte Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8), Auswirkungen des Arzneimittels auf Laboregebnisse (siehe Abschnitt 4.4), oder um Folgen der zugrunde liegenden Sepsis.

Ein Antidot für Drotrecogin alfa (aktiviert) ist nicht bekannt. Im Fall einer Überdosierung ist die Infusion sofort zu beenden (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Enzyme, ATC-Code: B01AD10.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass es aus wissenschaftlichen Gründen nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Wirkmechanismus

Xigris ist eine rekombinante Form des natürlicherweise im Plasma vorkommenden aktivierten Protein C, von dem es sich nur durch einzelne Oligosaccharide im Kohlenhydratteil des Moleküls unterscheidet. Aktiviertes Protein C ist ein wichtiger Regulator der Blutgerinnung. Es begrenzt die Thrombinbildung durch Inaktivierung der Faktoren Va und VIIIa, was zu einer negativen Rückkopplung auf die Blutgerinnung führt. In der Pathophysiologie der schweren Sepsis spielt eine exzessive Aktivierung der Blutgerinnung in der Mikrozirkulation eine wichtige Rolle. Außerdem ist

aktiviertes Protein C ein wichtiger Modulator der systemischen Infektantwort und besitzt anti-thrombotische und pro-fibrinolytische Eigenschaften. Die Eigenschaften von Xigris sind mit denen des endogenen humanen aktivierten Protein C vergleichbar.

Pharmakodynamische Eigenschaften

In Placebo-kontrollierten klinischen Untersuchungen an Patienten mit schwerer Sepsis übte Xigris eine anti-thrombotische Wirkung durch Hemmung der Thrombinbildung und Verbesserung der sepsisbedingten Gerinnungsstörung aus, was sich durch eine raschere Verbesserung von Markern der Gerinnung und Fibrinolyse zeigte. Xigris bewirkte eine raschere Abnahme der Gerinnungsmarker, wie z.B. D-Dimer-, Prothrombin F1.2- und Thrombin-Antithrombin-Spiegel sowie einen rascheren Anstieg der Protein C- und Antithrombin-Spiegel. Ebenso stellte Xigris die körpereigene Fähigkeit zur Fibrinolyse wieder her, was durch eine raschere Tendenz zur Normalisierung der Plasminogen-Spiegel und einen rascheren Abfall der Plasminogen Aktivator Inhibitor-1 Spiegel zum Ausdruck kam. Außerdem trat bei mit Xigris behandelten Patienten mit schwerer Sepsis ein rascherer Abfall der Interleukin-6-Spiegel auf, einem allgemeinen Entzündungsmarker; dies weist auf eine Verminderung der Entzündungsreaktion hin.

Klinische Wirksamkeit

Xigris wurde in einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Phase 3 Studie (PROWESS) bei 1690 Patienten mit schwerer Sepsis untersucht. Eine schwere Sepsis ist definiert als eine Sepsis mit akuter Organdysfunktion. Patienten, bei denen die Diagnose einer schweren Sepsis gestellt wurde, hatten a) eine bekannte oder vermutete Infektion, b) klinische Anzeichen einer systemischen Reaktion auf die Infektion mit Fieber oder Hypothermie, Leukopenie oder Leukozytose, Tachykardie oder Tachypnoe und c) akute Organdysfunktion. Organdysfunktion war definiert als Schock, Hypotonie oder die Notwendigkeit der Gabe von Vasopressoren trotz angemessener Volumensubstitution, eine relative Hypoxämie (Verhältnis des Sauerstoff-Partialdrucks im arteriellen Blut gemessen in mmHg zum Sauerstoffgehalt der eingeatmeten Luft, ausgedrückt als Dezimalzahl (Oxygenierungsindex nach Horowitz, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ Verhältnis) < 250), eine Oligurie trotz ausreichender Volumensubstitution, eine deutlich verminderte Thrombozytenzahl und/oder eine erhöhte Lactatkonzentration.

Die Ausschlusskriterien umfassten Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4), Patienten, deren Überleben für 28 Tage aufgrund ihres nicht Sepsis-bedingten Gesundheitszustandes nicht erwartet wurde, HIV-positive Patienten mit einem kürzlich erhobenen CD₄-Wert von $\leq 50/\text{mm}^3$, Patienten mit chronischer Dialysepflicht sowie Patienten mit Knochenmark-, Lungen-, Leber-, Pankreas- oder Dünndarmtransplantation sowie Patienten mit akuter klinischer Pankreatitis ohne nachgewiesene Infektionsquelle.

In der PROWESS Studie wurde die Behandlung innerhalb von 48 Stunden nach dem Beginn der ersten sepsisbedingten Organdysfunktion begonnen. Die mittlere Dauer der Organdysfunktion vor der Behandlung betrug 18 Stunden. Die Patienten erhielten Xigris über 96 Stunden mit einer konstanten Infusionsrate von 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Stunde}$ (n=850) oder Placebo (n=840). Xigris wurde zusätzlich zur Standardtherapie verabreicht. Die Standardtherapie umfasst angemessene Antibiotikatherapie, Herdsanierung und unterstützende Maßnahmen (je nach Bedarf Flüssigkeitsersatz, inotrope Arzneimittel, Vasopressoren sowie organunterstützende Maßnahmen).

Patienten, die mit Xigris behandelt wurden, zeigten im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten eine erhöhte 28-Tage Überlebensrate. Die Sterblichkeit lag für die mit Xigris behandelte Gruppe bei 24,7 % und für die mit Placebo behandelte Gruppe bei 30,8 % (p = 0,005).

Die signifikante absolute Reduktion der Sterblichkeit beschränkte sich auf die Subgruppe von Patienten mit höherem Schweregrad der Erkrankung, d.h. mit einem APACHE II Ausgangswert von ≥ 25 oder mindestens zwei Organdysfunktionen zu Beginn. (Der APACHE II Score dient der Beurteilung des Sterblichkeitsrisikos, basierend auf dem akuten Gesundheitszustand und dem allgemeinen Gesundheitszustand.) In der Subgruppe der Patienten mit einem APACHE II Score ≥ 25 zu Beginn betrug die Sterblichkeit in der Xigris-Gruppe 31 % (128 von 414) und 44 % in der Placebo-

Gruppe (176 von 403). In der Subgruppe der Patienten mit niedrigerem Schweregrad der Erkrankung wurde keine niedrigere Sterblichkeit beobachtet. In der Subgruppe von Patienten mit initial mindestens zwei akuten Organdysfunktionen betrug die Sterblichkeit in der Xigris-Gruppe 26,5 % (168 von 634) und 33,9 % in der Placebo-Gruppe (216 von 637). In der Subgruppe der Patienten mit initial weniger als zwei Organdysfunktionen wurde keine Reduktion der Sterblichkeit beobachtet.

Die durch Xigris erzielte Reduktion der Sterblichkeit war unabhängig von Alter, Geschlecht und Infektionstyp über die Patientengruppen hinweg konsistent nachweisbar.

Folgestudie zu PROWESS

Der Überlebensstatus der Patienten der PROWESS Studie wurde in einer Folgestudie untersucht. Der Überlebensstatus im Krankenhaus und nach 3 Monaten wurde für 98% bzw. 94% der 1690 PROWESS Patienten berichtet. In der Gesamtpopulation war die Sterblichkeit im Krankenhaus bei mit Xigris behandelten Patienten signifikant niedriger als unter Placebo (29,4% gegenüber 34,6%; $p=0,023$). Auch nach 3 Monaten war die Überlebensrate in der Xigris-Gruppe besser als unter Placebo (log rank $p=0,048$). Diese Daten bestätigen, dass der Nutzen von Xigris auf Patienten mit schwerer Sepsis beschränkt ist, wie Patienten mit multiplem Organversagen oder solche mit Schock.

Weitere klinische Erfahrungen

In einer internationalen, einarmigen, offenen klinischen Studie der Phase 3b (ENHANCE) erhielten 2378 erwachsene Patienten mit schwerer Sepsis Drotrecogin alfa (aktiviert). Die Einschlusskriterien waren denen der PROWESS-Studie ähnlich. Die Patienten erhielten Drotrecogin alfa (aktiviert) innerhalb von 48 Stunden nach dem Beginn der ersten sepsisbedingten Organdysfunktion. Die mittlere Dauer der Organdysfunktion vor der Behandlung betrug 25 Stunden. Nach 28 Tagen betrug die Mortalitätsrate in der Studie der Phase 3b 25,3 %. Die Mortalitätsrate war für Patienten, die innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Organdysfunktion behandelt wurden, niedriger als bei solchen, die nach mehr als 24 Stunden behandelt wurden, selbst nach Korrektur entsprechend dem Schweregrad der Erkrankung.

In die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte ADDRESS-Studie wurden 2640 erwachsene Patienten mit schwerer Sepsis und geringem Mortalitätsrisiko (z. B. Patienten mit APACHE II < 25 oder mit nur einem sepsisinduzierten Organversagen) eingeschlossen. Die Studie wurde nach einer Interimsanalyse wegen Wirkungslosigkeit beendet.

Es konnte kein Nutzen von Drotrecogin alfa (aktiviert) in der Subgruppe von 872 Patienten mit multiplem Organversagen und geringem Sterblichkeitsrisiko gezeigt werden; die ADDRESS-Studie bestätigte somit die Wirksamkeitsergebnisse der PROWESS Studie nicht. In der ADDRESS Subgruppe der Patienten mit multiplem Organversagen betrug die 28-Tage-Sterblichkeit in der Placebogruppe 21,9 % und ist damit vergleichbar mit der PROWESS Subgruppe der Patienten mit einfachem Organversagen (21,2 %); hierdurch wird die Wirkungslosigkeit bei Patienten mit schwerer Sepsis und geringem Sterblichkeitsrisiko bestätigt.

Pädiatrische Patienten

Xigris ist kontraindiziert bei Kindern unter 18 Jahren (siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.3).

Die Daten einer Placebo-kontrollierten klinischen Studie (RESOLVE) haben bei pädiatrischen Patienten mit schwerer Sepsis, akuter Infektion, systemischer Entzündung und respiratorischem und kardiovaskulärem Organversagen keine Wirksamkeit von Xigris gezeigt. Diese Studie wurde vorzeitig gestoppt, nachdem 477 von 600 geplanten Patienten Studienmedikation erhalten hatten.

Eine geplante Interimsanalyse nach Einschluss von 400 Patienten ergab eine geringe Wahrscheinlichkeit, einen signifikanten Unterschied beim primären Endpunkt "Composite Time to Complete Organ Failure Resolution" zu zeigen (CTCOFR, Zeit bis zur völligen Wiederherstellung der Organfunktionen von Herz, Lunge und Niere im Mittel 9,8 versus 9,7 Tage über eine Zeitspanne von 14 Tagen). Es gab außerdem keinen Unterschied der 28-Tages-Gesamtmortalität (17,1% in der Xigris-versus 17,3% in der Placebogruppe).

Die Prüfarzte führten 2 Todesfälle in der Xigrisgruppe und 5 Todesfälle in der Placebogruppe auf Blutungsereignisse zurück. Es gab eine höhere Rate von ZNS-Blutungen in der Drotrecogin alfa (aktiviert)-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe. Während des Infusionszeitraums (Studientage 0-

6) war die Zahl der Patienten, die eine ZNS-Blutung hatten, 5 gegenüber 1 (2,1 % versus 0,4 %) in der Gesamtpopulation (Drotrecogin alfa (aktiviert) versus Placebo), wobei 4 der 5 Fälle in der Drotrecogin alfa (aktiviert)-Gruppe bei Patienten auftraten, die ≤ 60 Tage alt waren oder ein Körpergewicht $\leq 3,5$ kg hatten. Tödliche ZNS Blutungen, schwerwiegende Blutungsereignisse (sowohl während der Infusionsperiode als auch während der 28-tägigen Studiendauer), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und größere Amputationen waren in der Drotrecogin alfa (aktiviert)-Gruppe und der Placebogruppe ähnlich.

In Placebo-kontrollierten klinischen Studien war der Behandlungserfolg an den Studienzentren am deutlichsten, die eine größere Anzahl von Patienten eingeschlossen hatten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Drotrecogin alfa (aktiviert) und endogenes humanes aktiviertes Protein C werden im Plasma durch endogene Proteaseinhibitoren inaktiviert; der Mechanismus der Plasmaclearance ist jedoch unbekannt. Die Plasma-Konzentrationen von endogenem humanem aktiviertem Protein C liegen bei Probanden sowie bei Patienten mit schwerer Sepsis üblicherweise unterhalb der Bestimmungsgrenze (< 5 ng/ml) und haben keinen signifikanten Einfluss auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Drotrecogin alfa (aktiviert).

Bei gesunden Freiwilligen wird innerhalb von 2 Stunden nach Beginn einer intravenösen Xigris-Infusion mit konstanter Rate mehr als 90% des Steady-States erreicht. Nach Beendigung der Infusion ist die Abnahme der Plasmakonzentration von Drotrecogin alfa (aktiviert) zweiphasig; einer schnellen Initialphase ($t_{1/2\alpha} = 13$ min) folgt eine langsamere zweite Phase ($t_{1/2\beta} = 1,6$ Std.). Die kurze Halbwertszeit von 13 Minuten trifft für ungefähr 80% der Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve zu und bestimmt den initialen schnellen Anstieg der Plasmakonzentration von Drotrecogin alfa (aktiviert) zum Steady-State. Die Steady-State Plasmakonzentrationen von Drotrecogin alfa (aktiviert) sind über einen Bereich von $12 \mu\text{g/kg/Stunde}$ bis $48 \mu\text{g/kg/Stunde}$ proportional zur Infusionsrate. Die mittlere Steady-State Plasmakonzentration von Drotrecogin alfa (aktiviert) beträgt bei der Gabe von $24 \mu\text{g/kg/Stunde}$ an Probanden 72 ng/ml.

Bei Patienten mit schwerer Sepsis führten Infusionsraten von $12 \mu\text{g/kg/Stunde}$ bis $30 \mu\text{g/kg/Stunde}$ rasch zu Steady-State Plasmakonzentrationen, die proportional zu den Infusionsraten waren. In der Phase 3 Studie wurde die Pharmakokinetik von Drotrecogin alfa (aktiviert) bei 342 erwachsenen Patienten mit schwerer Sepsis bestimmt, die über 96 Stunden mit einer Infusionsrate von $24 \mu\text{g/kg/Stunde}$ behandelt wurden. Die Pharmakokinetik von Drotrecogin alfa (aktiviert) wurde durch ein Erreichen von Steady-State Plasmakonzentrationen innerhalb von 2 Stunden nach Beginn der Infusion charakterisiert. 2 Stunden nach Beendigung der Infusion lagen bei der Mehrheit der Patienten die Werte von aktiviertem Protein C unterhalb der Bestimmungsgrenze, was auf eine rasche Elimination von Drotrecogin alfa (aktiviert) aus der systemischen Zirkulation hindeutet. Die Plasmaclearance von Drotrecogin alfa (aktiviert) beträgt bei Sepsis-Patienten etwa $41,8$ l/Stunde verglichen mit $28,1$ l/Stunde bei Gesunden.

Bei Patienten mit schwerer Sepsis war durch Niereninsuffizienz und Leberdysfunktion die Plasmaclearance von Drotrecogin alfa (aktiviert) signifikant verringert, aber das Ausmaß der Clearancereduktion (< 30 %) erfordert keine Dosisanpassung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Beobachtungen bei Affen nach Gabe der maximalen oder leicht darüber liegenden menschlichen Dosis in Studien mit wiederholter Verabreichung beruhten alle auf den pharmakologischen Wirkungen von Xigris; neben der erwarteten Verlängerung der aPTT wurde ein Abfall des Hämoglobins, der Erythrozyten und des Hämatokrits sowie ein Anstieg der Retikulozyten und der Prothrombinzeit beobachtet.

Drotrecogin alfa (aktiviert) erwies sich im *in vivo* Mikronukleus-Assay in Mäusen und im *in vitro* Chromosomen-Aberrationsassay in menschlichen peripheren Blutlymphozyten mit oder ohne metabolischer Aktivierung durch Rattenleber als nicht-mutagen.

Karzinogenitätsstudien und Reproduktionsstudien an Tieren wurden mit Xigris nicht durchgeführt. Hinsichtlich Reproduktion ist das potenzielle Risiko für den Menschen nicht bekannt. Xigris soll während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn unbedingt notwendig (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose (Saccharose)
Natriumchlorid
Natriumcitrat
Citronensäure
Salzsäure und
Natriumhydroxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach dem Auflösen wird eine sofortige Anwendung empfohlen. Die zubereitete unverdünnte Lösung in den Fläschchen kann bis zu 3 Stunden bei Raumtemperatur (15°C - 30°C) aufbewahrt werden. Nach der Verdünnung kann die i.v. Infusionslösung bei Raumtemperatur (15°C - 30°C) bis zu 14 Stunden verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver in Durchstechflasche der Glasart Typ I. Packungsgröße zu 1 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

1. Verwenden Sie die erforderliche aseptische Technik bei der Zubereitung von Xigris zur intravenösen Anwendung.
2. Berechnen Sie die Dosis und die Anzahl der notwendigen Durchstechflaschen.

Jede Durchstechflasche Xigris enthält 5 mg Drotrecogin alfa (aktiviert).

Die Durchstechflasche enthält einen Überschuss an Drotrecogin alfa (aktiviert), um die Entnahme der angegebenen Menge zu erleichtern.

3. Vor der Verabreichung muss der Inhalt der 5 mg-Durchstechflaschen Xigris mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst werden, was eine Lösung mit einer Konzentration von ungefähr 2 mg/ml Drotrecogin alfa (aktiviert) ergibt.

Füllen Sie langsam Wasser für Injektionszwecke in die Durchstechflaschen und vermeiden Sie ein Umdrehen oder Schütteln der Fläschchen. Schwenken Sie die Fläschchen vorsichtig, bis das Pulver vollständig gelöst ist.

4. Das aufgelöste Xigris muss mit 0,9%iger NaCl-Lösung weiter verdünnt werden, hierbei sollte die Endkonzentration zwischen 100 µg/ml und 200 µg/ml liegen. Entnehmen Sie langsam die benötigte Menge an Drotrecogin alfa (aktiviert) aus der Durchstechflasche. Fügen Sie das aufgelöste Drotrecogin alfa (aktiviert) dem vorbereiteten Infusionsbeutel mit steriler 0,9% NaCl-Lösung zu. Wenn Sie das Drotrecogin alfa (aktiviert) in den Infusionsbeutel füllen, richten Sie den Flüssigkeitsstrom an die Beutelwand, um die Durchwirbelung der Lösung zu minimieren. Drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig um, um eine homogene Lösung zu erreichen. Verwenden Sie zum Transport der Infusionsbeutel zwischen verschiedenen Stationen keine automatischen Auslieferungssysteme.
5. Nach dem Auflösen wird eine sofortige Anwendung empfohlen. Die zubereitete unverdünnte Lösung in dem Fläschchen kann bis zu 3 Stunden bei Raumtemperatur (15°C bis 30°C) aufbewahrt werden.
Nach der Verdünnung kann die i.v. Infusionslösung bei Raumtemperatur (15°C bis 30°C) bis zu 14 Stunden verwendet werden.
6. Parenteral zu applizierende Medikamente sollten vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbung kontrolliert werden.
7. **Es wird empfohlen, Xigris mittels einer Infusionspumpe zu verabreichen, um die Infusionsrate genau zu kontrollieren.** Die zubereitete Xigris-Lösung sollte in einem Infusionsbeutel mit steriler 0,9 % NaCl-Lösung bis zu einer Endkonzentration von 100 µg/ml bis 200 µg/ml weiter verdünnt.
8. Wenn Drotrecogin alfa (aktiviert) bei geringen Durchflussraten (weniger als ungefähr 5 ml/Stunde) verwendet wird, muss das Infusionssystem für ungefähr 15 Minuten bei einer Durchflussrate von ungefähr 5 ml/Stunde gespült werden.
9. Xigris sollte über einen eigenen intravenösen Zugang oder ein eigenes Lumen eines zentralvenösen Multilumen-Katheters verabreicht werden. Die EINZIGEN anderen Lösungen, die durch denselben Zugang gegeben werden dürfen, sind isotonische Kochsalzlösung, Ringer-Lactatlösung, Dextroselösung- und Dextrose-Kochsalzlösungen.
10. Vermeiden Sie die Einwirkung von Hitze und/oder direktem Sonnenlicht auf Lösungen von Drotrecogin alfa (aktiviert). Es sind keine Inkompatibilitäten zwischen Drotrecogin alfa (aktiviert) und Glasinfusionsflaschen oder Infusionsbeuteln aus Polyvinylchlorid, Polyethylen, Polypropylen oder Polyolefin beobachtet worden. Der Gebrauch anderer Infusionssysteme kann einen ungünstigen Einfluss auf die Menge und Wirksamkeit von verabreichtem Drotrecogin alfa (aktiviert) haben.
11. Es muss mit Sorgfalt vorgegangen werden, um Xigris mit geeigneter Durchflussrate, berechnet nach dem Körpergewicht in kg, und korrekter Infusionsdauer zu verabreichen. Es wird empfohlen, den Infusionsbeutel entsprechend zu beschriften.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/02/225/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. August 2002

Datum der letzten Verlängerung:

10. STAND DER INFORMATION

{MM/JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. **HERSTELLER DES WIRKSTOFFS
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR
DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. **BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**
- C. **SPEZIFISCHE AUFLAGEN, DIE VOM INHABER DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN ZU
ERFÜLLEN SIND**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Lonza Biologicals Inc.
101 International Drive
Portsmouth
New Hampshire
03801-2815 USA

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG
Teichweg 3
D-35396 Giessen
Deutschland

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Der Inhaber dieser Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die Europäische Kommission über die Pläne für das Inverkehrbringen des im Rahmen dieser Entscheidung genehmigten Arzneimittels informieren.

Risk Management Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich die Studien und die zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten laut Pharmakovigilanz Plan, wie vereinbart in der Version vom 18. April 2006 des Risk Management Plan (RMP), vorgelegt in Module 1.8.2. der Genehmigung für das Inverkehrbringen und allen folgenden Aktualisierungen des RMP, die vom CHMP beschlossen wurden, durchzuführen.

Laut 'CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use' muss ein aktualisierter RMP zeitgleich mit dem nächsten 'Periodic Safety Update Report' (PSUR) eingereicht werden.

Zusätzlich muss ein aktualisierter RMP eingereicht werden

- Wenn neue Informationen vorliegen, die einen Einfluss auf die derzeitigen Sicherheits-Spezifikationen, den Pharmakovigilanz Plan oder die Risikominimierungsaktivitäten haben könnten

- Innerhalb von 60 Tagen nach Erreichen eines wichtigen (Pharmakovigilanz oder Risikominimierungs) Meilensteins
- Auf Anfrage durch die EMA

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird weiterhin jährlich PSURs einreichen.

C. SPEZIFISCHE AUFLAGEN, DIE VOM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN ZU ERFÜLLEN SIND

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat innerhalb der vorgegebenen Zeit das folgende Studienprogramm abzuschließen, dessen Ergebnisse die Grundlage für den jährlichen Bewertungsbericht zum Nutzen-Risiko-Verhältnis bilden.

Klinische Aspekte

1. "Im Zusammenhang mit den unklaren Analyse-Ergebnissen der XPRESS-Studie, die potentielle Wechselwirkungen zwischen Xigris und Heparin untersuchte, besteht zusätzlicher Klärungsbedarf bezüglich des Nutzen-Risiko-Profiles von Xigris. Deshalb hat sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen dazu verpflichtet, eine Placebo-Kontrollierte Studie an Patienten mit oder ohne Heparin-Prophylaxe bei schwerer Sepsis mit Organversagen (z. B. Multiorganversagen oder Vasopressor-abhängigem septischem Schock) bei Behandlung innerhalb eines streng definierten Zeit-Fensters durchzuführen, um das Nutzen-Risiko-Profil von Xigris zu bestätigen."

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xigris 20 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Drotrecogin alfa (aktiviert)

2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche enthält 20 mg Drotrecogin alfa (aktiviert).
Nach Auflösung mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke enthält jeder Milliliter (ml) 2 mg Drotrecogin alfa (aktiviert).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Sucrose (Saccharose), Natriumchlorid, Natriumcitrat, Citronensäure, Salzsäure und Natriumhydroxid.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Nach Auflösung und Verdünnung zur intravenösen Infusion.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. GEGEBENENFALLS WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: {MM/JJJJ}

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/02/225/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Xigris 20 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Nach Auflösung und Verdünnung zur intravenösen Infusion.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis: {MM/JJJJ}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

20 mg

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xigris 5 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Drotrecogin alfa (aktiviert)

2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche enthält 5 mg Drotrecogin alfa (aktiviert).
Nach Auflösung mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält jeder Milliliter (ml) 2 mg
Drotrecogin alfa (aktiviert).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Sucrose (Saccharose), Natriumchlorid, Natriumcitrat, Citronensäure, Salzsäure
und Natriumhydroxid.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Nach Auflösung und Verdünnung zur intravenösen Infusion.
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND
NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: {MM/JJJJ}

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C – 8°C). Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht
zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/02/225/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Xigris 5 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Nach Auflösung und Verdünnung zur intravenösen Infusion.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis: {MM/JJJJ}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5 mg

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Xigris 20 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung Drotrecogin alfa (aktiviert)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch. Denken Sie daran, dass Sie Xigris nicht selbst anwenden können; zum einen wegen Ihrer Erkrankung, zum anderen, weil die Gabe dieses Arzneimittels stete medizinische Betreuung erfordert.

- Heben Sie diese Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Xigris und wofür wird es angewendet?
2. Was ist vor der Anwendung von Xigris zu beachten?
3. Wie ist Xigris anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xigris aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST XIGRIS UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Xigris ist einem Protein, das natürlicherweise in Ihrem Blut vorkommt, sehr ähnlich. Dieses Protein hilft, Blutgerinnung und Entzündungen zu kontrollieren. Wenn Sie unter einer schweren Infektion leiden, können sich in Ihrem Blut Gerinnsel bilden. Diese können die Blutzufuhr zu wichtigen Teilen Ihres Körpers blockieren, wie z.B. den Nieren oder den Lungen. Dadurch wird eine sehr schwere Krankheit hervorgerufen, die als „schwere Sepsis“ bezeichnet wird und an der einige Patienten sterben. Xigris hilft Ihrem Körper, diese Blutgerinnsel zu beseitigen, und vermindert die durch die Infektion hervorgerufene Entzündung.

Xigris wird zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer Sepsis eingesetzt.

2. WAS IST VOR DER ANWENDUNG VON XIGRIS ZU BEACHTEN?

Xigris darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Drotrecogin alfa (aktiviert) oder einen der sonstigen Bestandteile von Xigris oder bovines Thrombin (Eiweiß vom Rind) sind
- wenn Sie unter 18 Jahre alt sind
- wenn Sie innere Blutungen haben
- wenn Sie unter einem Hirntumor oder erhöhtem Hirndruck leiden
- wenn Sie gleichzeitig Heparin erhalten (≥ 15 Internationale Einheiten/kg/Stunde)
- wenn Sie eine erhöhte Blutungsneigung haben, die nicht durch die Sepsis bedingt ist
- wenn Sie seit längerem eine schwere Leberfunktionsstörung haben
- wenn Ihre Blutplättchenzahl (ein Zelltyp Ihres Blutes) niedrig ist, selbst wenn sie durch Transfusionen angehoben wurde
- wenn Sie ein erhöhtes Blutungsrisiko haben (zum Beispiel):

- a) Sie wurden innerhalb der letzten zwölf Stunden vor Anwendung von Xigris operiert oder Sie haben eine Blutung von einer vorhergehenden Operation oder Sie werden operiert, während Sie Xigris erhalten,
- b) Sie hatten innerhalb der letzten drei Monate einen Krankenhausaufenthalt wegen einer schweren Kopfverletzung, oder wurden während dieser Zeit am Gehirn oder Rückenmark operiert oder hatten in diesem Zeitraum eine Hirnblutung (hämorrhagischen Schlaganfall) oder Sie haben abnormale Blutgefäße in Ihrem Gehirn oder eine Geschwulst; bei Ihnen ist ein Epiduralkatheter gelegt (ein Zugang zum Rückenmarkskanal),
- c) Sie haben eine angeborene Blutungsneigung
- d) Sie hatten innerhalb der letzten sechs Wochen eine Magen-Darm-Blutung, es sei denn, diese wurde angemessen behandelt,
- e) Sie hatten einen schweren Unfall und haben daher ein größeres Blutungsrisiko.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Xigris ist erforderlich, wenn Sie durch Blutungen gefährdet sind, zum Beispiel:

- wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, welche die Blutgerinnung beeinflussen (zum Beispiel Arzneimittel, die Blutgerinnsel auflösen, die das Blut verdünnen oder die verhindern, dass die Blutplättchen verklumpen, wie Aspirin),
- wenn Sie in den letzten 3 Monaten einen Schlaganfall erlitten haben, der durch ein Blutgerinnsel ausgelöst wurde,
- wenn bei Ihnen Probleme der Blutgerinnung bekannt sind.

Xigris darf nicht angewendet werden, wenn Sie nur eine leichte Form der „schweren Sepsis“ haben (nur ein Organversagen) und Sie erst kürzlich operiert worden sind.

Bei Anwendung von Xigris mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Xigris sollte mit Vorsicht angewendet werden, wenn es gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln, die die Gerinnung Ihres Blutes beeinflussen, eingesetzt wird (zum Beispiel Arzneimittel, die Blutgerinnsel auflösen, die das Blut verdünnen oder die verhindern, dass die Blutplättchen verklumpen, wie Aspirin, nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel oder Clopidogrel).

Schwangerschaft und Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Drotrecogin alfa (aktiviert) eine Schädigung bei einem ungeborenen Kind verursacht oder Ihre Fähigkeit, Kinder zu bekommen, beeinträchtigt. Wenn Sie schwanger sein sollten, wird Ihnen Ihr Arzt Xigris nur verabreichen, wenn es notwendig ist.

Es ist nicht bekannt, ob Drotrecogin alfa (aktiviert) in die Muttermilch übertritt. Deswegen sollten Sie nicht stillen, solange Sie mit Xigris behandelt werden.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Xigris

Dieses Arzneimittel enthält je Durchstechflasche ca. 68 mg Natrium. Dies sollte bei Patienten, die eine natriumkontrollierte Diät durchführen, berücksichtigt werden.

3. WIE IST XIGRIS ANZUWENDEN?

Die empfohlene Dosierung von Xigris beträgt 24 Mikrogramm (μg) pro Kilogramm (kg) Körpergewicht stündlich über insgesamt 96 Stunden.

Ein Krankenhausapotheker, eine Krankenschwester oder der Arzt muss Xigris Pulver in Wasser für Injektionszwecke auflösen und mit Natriumchlorid-Lösung verdünnen. Diese Flüssigkeit wird dann

über einen Zeitraum von 96 Stunden aus einem Infusionsbeutel über einen Schlauch in eine Ihrer Venen geleitet.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Xigris Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Xigris kann das Risiko von Blutungen erhöhen, welche schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein können. Schwerwiegende Blutungen traten während der Infusionsperiode bei 1% (1 Patient von 100) der Patienten mit schwerer Sepsis und bei 2,4% (etwa 1 Patient von 40) bei Patienten, die Xigris erhielten auf. Dabei traten in beiden Gruppen die meisten Blutungen im Magen und Darm auf. Gehirnblutungen traten bei 0,2% (1 Patient von 500) der Patienten auf, die mit Xigris behandelt wurden.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST XIGRIS AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Das Arzneimittel darf nach dem auf der Packung angegebenen Verfalldatum nicht mehr angewendet werden.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Xigris enthält

- Der Wirkstoff ist 20 mg Drotrecogin alfa (aktiviert) je Durchstechflasche. Drotrecogin alfa (aktiviert) ist eine Form eines natürlicherweise im Blut vorkommenden Proteins mit dem Namen aktiviertes Protein C; es wird mit Hilfe von rekombinanter Technologie hergestellt.
- Die sonstigen Bestandteile sind Sucrose (Saccharose), Natriumchlorid, Natriumcitrat, Citronensäure, Salzsäure und Natriumhydroxid.

Wie Xigris aussieht und Inhalt der Packung

Xigris ist ein Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche.

Eine Durchstechflasche enthält 20 mg Drotrecogin alfa (aktiviert). Nach Auflösung mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke enthält jeder Milliliter (ml) 2 mg Drotrecogin alfa (aktiviert).

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer: Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Niederlande

Hersteller: Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, D-35396 Gießen, Deutschland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: + 45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: + 3726441100

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: + 34- 91 749 76 98

France

Lilly France SAS
Tél: + 33-(0) 1 55 49 34 34

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Eli Lilly Danmark A/S, Útibú á Íslandi
Sími: + 354 520 34 00

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: + 357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: + 371 7364000

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. + 370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0) 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Tel: + 386
(0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315999

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im { MM/JJJJ }

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass es aus wissenschaftlichen Gründen nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Webseite der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Hinweise für die Handhabung

1. Verwenden Sie die erforderliche aseptische Technik bei der Zubereitung von Xigris zur intravenösen Anwendung.
2. Berechnen Sie die Dosis und die Anzahl der notwendigen Durchstechflaschen.

Jede Durchstechflasche Xigris enthält 20 mg Drotrecogin alfa (aktiviert).

Die Durchstechflasche enthält einen Überschuss an Drotrecogin alfa (aktiviert), um die Entnahme der angegebenen Menge zu erleichtern.

3. Vor der Verabreichung muss der Inhalt der 20 mg-Durchstechflaschen Xigris mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst werden, was eine Lösung mit einer Konzentration von ungefähr 2 mg/ml Drotrecogin alfa (aktiviert) ergibt.

Füllen Sie langsam Wasser für Injektionszwecke in die Durchstechflaschen und vermeiden Sie ein Umdrehen oder Schütteln der Fläschchen. Schwenken Sie die Fläschchen vorsichtig, bis das Pulver vollständig gelöst ist.

4. Das aufgelöste Xigris muss mit 0,9%iger NaCl-Lösung weiter verdünnt werden. Entnehmen Sie langsam die benötigte Menge an aufgelöstem Drotrecogin alfa (aktiviert) aus der Durchstechflasche. Fügen Sie das aufgelöste Drotrecogin alfa (aktiviert) dem vorbereiteten Infusionsbeutel mit steriler 0,9% NaCl-Lösung zu. Wenn Sie das aufgelöste Drotrecogin alfa (aktiviert) in den Infusionsbeutel füllen, richten Sie den Flüssigkeitsstrom an die Beutelwand, um die Durchwirbelung der Lösung zu minimieren. Drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig um, um eine homogene Lösung zu erreichen. Verwenden Sie zum Transport der Infusionsbeutel zwischen verschiedenen Stationen keine automatischen Auslieferungssysteme.
5. Nach dem Auflösen wird eine sofortige Anwendung empfohlen. Die zubereitete unverdünnte Lösung in den Fläschchen kann bis zu 3 Stunden bei Raumtemperatur (15°C bis 30°C) aufbewahrt werden. Nach der Verdünnung kann die i.v. Infusionslösung bei Raumtemperatur (15°C bis 30°C) bis zu 14 Stunden verwendet werden.

6. Parenteral zu applizierende Medikamente sollten vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbung kontrolliert werden.

7. **Es wird empfohlen, Xigris mittels einer Infusionspumpe zu verabreichen, um die Infusionsrate genau zu kontrollieren.** Die zubereitete Xigris-Lösung sollte in einem Infusionsbeutel mit steriler 0,9 % NaCl-Lösung bis zu einer Endkonzentration von 100 µg/ml bis 200 µg/ml weiter verdünnt werden.

8. Wenn Drotrecogin alfa (aktiviert) bei geringen Durchflussraten (weniger als ungefähr 5 ml/Stunde) verwendet wird, muss das Infusionssystem für ungefähr 15 Minuten bei einer Durchflussrate von ungefähr 5 ml/Stunde gespült werden.

9. Xigris sollte über einen eigenen intravenösen Zugang oder ein eigenes Lumen eines zentralvenösen Multilumen-Katheters verabreicht werden. Die EINZIGEN anderen Lösungen, die durch denselben Zugang gegeben werden dürfen, sind isotonische Kochsalzlösung, Ringer-Lactatlösung, Dextroselösung- und Dextrose-Kochsalzlösungen.

10. Vermeiden Sie die Einwirkung von Hitze und/oder direktem Sonnenlicht auf Lösungen von Drotrecogin alfa (aktiviert). Es sind keine Inkompatibilitäten zwischen Drotrecogin alfa (aktiviert) und Glasinfusionsflaschen oder Infusionsbeuteln aus Polyvinylchlorid, Polyäthylen, Polypropylen oder Polyolefin beobachtet worden. Der Gebrauch anderer Infusionssysteme kann einen ungünstigen Einfluss auf die Menge und Wirksamkeit von verabreichtem Drotrecogin alfa (aktiviert) haben.
11. Es muss mit Sorgfalt vorgegangen werden, um Xigris mit geeigneter Durchflussrate, berechnet nach dem Körpergewicht in kg, und korrekter Infusionsdauer zu verabreichen. Es wird empfohlen, den Infusionsbeutel entsprechend zu beschriften.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Xigris 5 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung Drotrecogin alfa (aktiviert)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch. Denken Sie daran, dass Sie Xigris nicht selbst anwenden können; zum einen wegen Ihrer Erkrankung, zum anderen, weil die Gabe dieses Arzneimittels stete medizinische Betreuung erfordert.

- Heben Sie diese Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Xigris und wofür wird es angewendet?
2. Was ist vor der Anwendung von Xigris zu beachten?
3. Wie ist Xigris anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Xigris aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST XIGRIS UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Xigris ist einem Protein, das natürlicherweise in Ihrem Blut vorkommt, sehr ähnlich. Dieses Protein hilft, Blutgerinnung und Entzündungen zu kontrollieren. Wenn Sie unter einer schweren Infektion leiden, können sich in Ihrem Blut Gerinnsel bilden. Diese können die Blutzufuhr zu wichtigen Teilen Ihres Körpers blockieren, wie z.B. den Nieren oder den Lungen. Dadurch wird eine sehr schwere Krankheit hervorgerufen, die als „schwere Sepsis“ bezeichnet wird und an der einige Patienten sterben. Xigris hilft Ihrem Körper, diese Blutgerinnsel zu beseitigen, und vermindert die durch die Infektion hervorgerufene Entzündung.

Xigris wird zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer Sepsis eingesetzt.

2. WAS IST VOR DER ANWENDUNG VON XIGRIS ZU BEACHTEN?

Xigris darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Drotrecogin alfa (aktiviert) oder einen der sonstigen Bestandteile von Xigris oder bovines Thrombin (Eiweiß vom Rind) sind
- wenn Sie unter 18 Jahre alt sind
- wenn Sie innere Blutungen haben
- wenn Sie unter einem Hirntumor oder erhöhtem Hirndruck leiden
- wenn Sie gleichzeitig Heparin erhalten (≥ 15 Internationale Einheiten/kg/Stunde)
- wenn Sie eine erhöhte Blutungsneigung haben, die nicht durch die Sepsis bedingt ist
- wenn Sie seit längerem eine schwere Leberfunktionsstörung haben
- wenn Ihre Blutplättchenzahl (ein Zelltyp Ihres Blutes) niedrig ist, selbst wenn sie durch Transfusionen angehoben wurde
- wenn Sie ein erhöhtes Blutungsrisiko haben (zum Beispiel):

- a) Sie wurden innerhalb der letzten zwölf Stunden vor Anwendung von Xigris operiert oder Sie haben eine Blutung von einer vorhergehenden Operation oder Sie werden operiert, während Sie Xigris erhalten,
- b) Sie hatten innerhalb der letzten drei Monate einen Krankenhausaufenthalt wegen einer schweren Kopfverletzung, oder wurden während dieser Zeit am Gehirn oder Rückenmark operiert oder hatten in diesem Zeitraum eine Hirnblutung (hämorrhagischen Schlaganfall) oder Sie haben abnormale Blutgefäße in Ihrem Gehirn oder eine Geschwulst; bei Ihnen ist ein Epiduralkatheter gelegt (ein Zugang zum Rückenmarkskanal),
- c) Sie haben eine angeborene Blutungsneigung
- d) Sie hatten innerhalb der letzten sechs Wochen eine Magen-Darm-Blutung, es sei denn, diese wurde angemessen behandelt,
- e) Sie hatten einen schweren Unfall und haben daher ein größeres Blutungsrisiko.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Xigris ist erforderlich, wenn Sie durch Blutungen gefährdet sind, zum Beispiel:

- wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, welche die Blutgerinnung beeinflussen (zum Beispiel Arzneimittel, die Blutgerinnsel auflösen, die das Blut verdünnen oder die verhindern, dass die Blutplättchen verklumpen, wie Aspirin),
- wenn Sie in den letzten 3 Monaten einen Schlaganfall erlitten haben, der durch ein Blutgerinnsel ausgelöst wurde,
- wenn bei Ihnen Probleme der Blutgerinnung bekannt sind.

Xigris darf nicht angewendet werden, wenn Sie nur eine leichte Form der „schweren Sepsis“ haben (nur ein Organversagen) und Sie erst kürzlich operiert worden sind.

Bei Anwendung von Xigris mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Xigris sollte mit Vorsicht angewendet werden, wenn es gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln, die die Gerinnung Ihres Blutes beeinflussen, eingesetzt wird (zum Beispiel Arzneimittel, die Blutgerinnsel auflösen, die das Blut verdünnen oder die verhindern, dass die Blutplättchen verklumpen, wie Aspirin, nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel oder Clopidogrel).

Schwangerschaft und Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Drotrecogin alfa (aktiviert) eine Schädigung bei einem ungeborenen Kind verursacht oder Ihre Fähigkeit, Kinder zu bekommen, beeinträchtigt. Wenn Sie schwanger sein sollten, wird Ihnen Ihr Arzt Xigris nur verabreichen, wenn es notwendig ist.

Es ist nicht bekannt, ob Drotrecogin alfa (aktiviert) in die Muttermilch übertritt. Deswegen sollten Sie nicht stillen, solange Sie mit Xigris behandelt werden.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Xigris

Dieses Arzneimittel enthält je Durchstechflasche ca. 17 mg Natrium. Dies sollte bei Patienten, die eine natriumkontrollierte Diät durchführen, berücksichtigt werden.

3. WIE IST XIGRIS ANZUWENDEN?

Die empfohlene Dosierung von Xigris beträgt 24 Mikrogramm (μg) pro Kilogramm (kg) Körpergewicht stündlich über insgesamt 96 Stunden.

Ein Krankenhausapotheker, eine Krankenschwester oder der Arzt muss Xigris Pulver in Wasser für Injektionszwecke auflösen und mit Natriumchlorid-Lösung verdünnen. Diese Flüssigkeit wird dann

über einen Zeitraum von 96 Stunden aus einem Infusionsbeutel über einen Schlauch in eine Ihrer Venen geleitet.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Xigris Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Xigris kann das Risiko von Blutungen erhöhen, welche schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein können. Schwerwiegende Blutungen traten während der Infusionsperiode bei 1% (1 Patient von 100) der Patienten mit schwerer Sepsis und bei 2,4% (etwa 1 Patient von 40) bei Patienten, die Xigris erhielten auf. Dabei traten in beiden Gruppen die meisten Blutungen im Magen und Darm auf. Gehirnblutungen traten bei 0,2% (1 Patient von 500) der Patienten auf, die mit Xigris behandelt wurden.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST XIGRIS AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Das Arzneimittel darf nach dem auf der Packung angegebenen Verfalldatum nicht mehr angewendet werden.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Xigris enthält

- Der Wirkstoff ist 5 mg Drotrecogin alfa (aktiviert) je Durchstechflasche. Drotrecogin alfa (aktiviert) ist eine Form eines natürlicherweise im Blut vorkommenden Proteins mit dem Namen aktiviertes Protein C; es wird mit Hilfe von rekombinanter Technologie hergestellt.
- Die sonstigen Bestandteile sind Sucrose (Saccharose), Natriumchlorid, Natriumcitrat, Citronensäure, Salzsäure und Natriumhydroxid.

Wie Xigris aussieht und Inhalt der Packung

Xigris ist ein Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche.

Eine Durchstechflasche enthält 5 mg Drotrecogin alfa (aktiviert). Nach Auflösung mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält jeder Milliliter (ml) 2 mg Drotrecogin alfa (aktiviert).

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer: Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Niederlande

Hersteller: Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, D-35396 Gießen, Deutschland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: + 45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: + 3726441100

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 629 4600

España

Lilly S.A.
Tel: +34- 91 749 76 98

France

Lilly France SAS
Tél: + 33-(0) 1 55 49 34 34

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Eli Lilly Danmark A/S, Útibú á Íslandi
Sími: + 354 520 34 00

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: + 357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: + 371 7364000

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. + 370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0) 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o. Tel: + 386
(0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315999

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im { MM/JJJJ }

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass es aus wissenschaftlichen Gründen nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Webseite der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Hinweise für die Handhabung

1. Verwenden Sie die erforderliche aseptische Technik bei der Zubereitung von Xigris zur intravenösen Anwendung.

2. Berechnen Sie die Dosis und die Anzahl der notwendigen Durchstechflaschen.

Jede Durchstechflasche Xigris enthält 5 mg Drotrecogin alfa (aktiviert).

Die Durchstechflasche enthält einen Überschuss an Drotrecogin alfa (aktiviert), um die Entnahme der angegebenen Menge zu erleichtern.

3. Vor der Verabreichung muss der Inhalt der 5 mg-Durchstechflaschen Xigris mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst werden, was eine Lösung mit einer Konzentration von ungefähr 2 mg/ml Drotrecogin alfa (aktiviert) ergibt.

Füllen Sie langsam Wasser für Injektionszwecke in die Durchstechflaschen und vermeiden Sie ein Umdrehen oder Schütteln der Fläschchen. Schwenken Sie die Fläschchen vorsichtig, bis das Pulver vollständig gelöst ist.

4. Das aufgelöste Xigris muss mit 0,9%iger NaCl-Lösung weiter verdünnt werden. Entnehmen Sie langsam die benötigte Menge an aufgelöstem Drotrecogin alfa (aktiviert) aus der Durchstechflasche. Fügen Sie das aufgelöste Drotrecogin alfa (aktiviert) dem vorbereiteten Infusionsbeutel mit steriler 0,9% NaCl-Lösung zu. Wenn Sie das aufgelöste Drotrecogin alfa (aktiviert) in den Infusionsbeutel füllen, richten Sie den Flüssigkeitsstrom an die Beutelwand, um die Durchwirbelung der Lösung zu minimieren. Drehen Sie den Infusionsbeutel vorsichtig um, um eine homogene Lösung zu erreichen. Verwenden Sie zum Transport der Infusionsbeutel zwischen verschiedenen Stationen keine automatischen Auslieferungssysteme.

5. Nach dem Auflösen wird eine sofortige Anwendung empfohlen. Die zubereitete unverdünnte Lösung in den Fläschchen kann bis zu 3 Stunden bei Raumtemperatur (15°C bis 30°C) aufbewahrt werden.
Nach der Verdünnung kann die i.v. Infusionslösung bei Raumtemperatur (15°C bis 30°C) bis zu 14 Stunden verwendet werden.

6. Parenteral zu applizierende Medikamente sollten vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbung kontrolliert werden.

7. **Es wird empfohlen, Xigris mittels einer Infusionspumpe zu verabreichen, um die Infusionsrate genau zu kontrollieren.** Die zubereitete Xigris-Lösung sollte in einem Infusionsbeutel mit steriler 0,9 % NaCl-Lösung bis zu einer Endkonzentration von 100 µg/ml bis 200 µg/ml weiter verdünnt werden.

8. Wenn Drotrecogin alfa (aktiviert) bei geringen Durchflussraten (weniger als ungefähr 5 ml/Stunde) verwendet wird, muss das Infusionssystem für ungefähr 15 Minuten bei einer Durchflussrate von ungefähr 5 ml/Stunde gespült werden.

9. Xigris sollte über einen eigenen intravenösen Zugang oder ein eigenes Lumen eines zentralvenösen Multilumen-Katheters verabreicht werden. Die EINZIGEN anderen Lösungen,

die durch denselben Zugang gegeben werden dürfen, sind isotonische Kochsalzlösung, Ringer-Lactatlösung, Dextroselösung- und Dextrose-Kochsalzlösungen.

10. Vermeiden Sie die Einwirkung von Hitze und/oder direktem Sonnenlicht auf Lösungen von Drotrecogin alfa (aktiviert). Es sind keine Inkompatibilitäten zwischen Drotrecogin alfa (aktiviert) und Glasinfusionsflaschen oder Infusionsbeuteln aus Polyvinylchlorid, Polyäthylen, Polypropylen oder Polyolefin beobachtet worden. Der Gebrauch anderer Infusionssysteme kann einen ungünstigen Einfluss auf die Menge und Wirksamkeit von verabreichtem Drotrecogin alfa (aktiviert) haben.
11. Es muss mit Sorgfalt vorgegangen werden, um Xigris mit geeigneter Durchflussrate, berechnet nach dem Körpergewicht in kg, und korrekter Infusionsdauer zu verabreichen. Es wird empfohlen, den Infusionsbeutel entsprechend zu beschriften.

Arzneimittel nicht länger zugelassen