

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xigris 20 mg pulver til infusionsvæske, opløsning.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 20 mg drotrecogin alfa (aktiveret).

Efter rekonstitution med 10 ml vand til injektionsvæsker indeholder hver ml 2 mg drotrecogin alfa (aktiveret).

Drotrecogin alfa (aktiveret) er en rekombinant udgave af det endogene aktiverede protein C. Det fremstilles ved hjælp af genmanipulation i en etableret human cellelinje.

Hjælpestoffer: Hvert hætteglas indeholder ca. 68 mg natrium.  
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til infusionsvæske, opløsning. Xigris leveres som et frysetørret, hvidt til offwhite pulver.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Xigris er indiceret til behandling af voksne patienter, som har svær sepsis med multiorgandysfunktion, og gives sammen med optimal standardpleje. Brugen af Xigris bør overvejes hovedsagelig i situationer, hvor behandlingen kan påbegyndes indenfor 24 timer efter organsvigt er indtrådt (for yderligere information, se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Xigris bør bruges af erfarne læger på hospitalsafsnit, der har megen erfaring i behandling af patienter med svær sepsis.

Behandling skal startes indenfor 48 timer og helst indenfor de første 24 timer efter det første sepsis-inducerede organsvigt er dokumenteret (se pkt. 5.1).

Den anbefalede dosis af Xigris er 24 µg/kg/time (baseret på aktuel kropsvægt), indgivet som en kontinuerlig intravenøs infusion over i alt 96 timer. Det anbefales, at infusionen af Xigris foretages med en infusionspumpe for en præcis styring af infusionshastigheden. Hvis infusionen afbrydes, bør Xigris, uanset årsagen til afbrydelsen, genstartes med infusionshastigheden 24 µg/kg/time og fortsættes for at fuldende den anbefalede administrationstid på 96 timer. Det er ikke nødvendigt at øge dosis eller at give bolusdoser af Xigris for at kompensere for afbrydelsen af infusionen.

Det er ikke nødvendigt at justere dosis til voksne patienter med svær sepsis på baggrund af alder, køn, leverfunktion (målt ved transaminaseniveauer), nyrefunktion, fedme eller samtidig administration af profylaktisk heparin. Drotrecogin alfa (aktiveret) er ikke blevet undersøgt farmakokinetisk hos patienter med svær sepsis og eksisterende terminal nyresygdom eller kronisk leversygdom.

**Børn:** Data fra et placebokontrolleret klinisk forsøg med patienter i alderen 0 til 17 år har ikke fastslået effekten af Xigris hos børn. Forsøget blev stoppet efter, at 477 patienter havde modtaget forsøgsbehandlingen, grundet manglende formål med at fortsætte. Forsøget viste en højere hyppighed

af blødning i centralnervesystemet hos gruppen, som modtog Xigris, sammenlignet med placebo-gruppen. Xigris er kontraindiceret til børn under 18 år (se pkt. 4.3 og 5.1).

#### 4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, et eller flere af hjælpestofferne eller bovint trombin (en sporrest fra fremstillingsprocessen).

Drotrecogin alfa (aktiveret) er kontraindiceret til børn under 18 år (se pkt. 5.1).

Da drotrecogin alfa (aktiveret) kan øge risikoen for blødning, er Xigris kontraindiceret i følgende tilfælde:

- Aktiv indre blødning
- Patienter med intrakraniell patologi; neoplasme eller tegn på cerebral brok
- Samtidig heparin behandling  $\geq 15$  Internationale Enheder/kg/time
- Kendt blødningsdiatese undtagen akut koagulopati forbundet med sepsis
- Kronisk svær leversygdom
- Trombocytal  $< 30.000 \times 10^6/l$ , selvom trombocytallet øges ved transfusioner
- Patienter med øget risiko for blødning (for eksempel):
  - a) Enhver større operation, defineret som en operation, der kræver generel eller spinal anæstesi foretaget indenfor 12 timer før infusionen, enhver postoperativ patient, som viser tegn på aktiv blødning eller enhver patient med planlagt eller forventet operation under infusionen.
  - b) Anamnese med svært hovedtraume, som har krævet hospitalsindlæggelse, intrakraniell eller intraspinal operation, hæmragisk apopleksi indenfor de seneste 3 måneder, enhver intracerebral arteriovenøs misdannelse, cerebral aneurisme eller solid svulst i centralnervesystemet eller patienter der har epiduralkateter eller som forventes at få lagt epiduralkateter under infusionen.
  - c) Anamnese med medfødt blødningsdiatese
  - d) Gastrointestinal blødning indenfor de seneste 6 uger, som har krævet medicinsk intervention, medmindre endelig operation har fundet sted
  - e) Traumatiserede patienter med øget risiko for blødning

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Intet yderligere forsøg har bekræftet resultaterne fra pivotalforsøget.

##### Patienter med enkelt organ dysfunktion og nylig operativt indgreb

Xigris er ikke godkendt til behandling af patienter med enkelt organ dysfunktion og bør ikke bruges til denne særlige undergruppe af patienter, især hvis de for nyligt har haft et operativt indgreb (indenfor 30 dage). I hver af to randomiserede, placebokontrollerede forsøg, PROWESS og ADDRESS (se pkt. 5.1), i undergruppen af patienter med enkelt organ dysfunktion og nylig operation var 28-dages dødeligheden under indlæggelse højere for patienter behandlet med drotrecogin alfa (aktiveret) sammenlignet med placebo-behandlede (n=98 i PROWESS og n=636 i ADDRESS).

##### Blødning

Drotrecogin alfa (aktiveret) øger risikoen for blødning. Under følgende forhold bør risici ved administration af Xigris afvejes mod de forventede fordele:

- Nylig (indenfor 3 dage) administration af trombolytisk behandling
- Nylig (indenfor 7 dage) administration af orale antikoagulantia
- Nylig (inden for 7 dage) administration af acetylsalicylsyre eller andre trombocytfunctions-hæmmende midler
- Nylig (inden for 3 måneder) iskæmisk apopleksi
- Enhver anden tilstand, hvor lægen mener, at en signifikant blødning er sandsynlig

Ved procedurer, som indebærer en blødningsrisiko, skal Xigris afbrydes 2 timer før procedurens start. Hvis adækvat hæmostase er opnået, kan Xigris genstartes 12 timer efter større invasive procedurer eller operationer. Hyppigheden af alvorlig blødningstilfælde med Xigris var højere hos patienter med nylig (indenfor 30 dage) operation, end hos medicinske patienter, der ikke var opereret (se pkt. 4.8). Blødningsrisikoen bør tages i betragtning, når man vurderer risk-benefit for individuelle patienter. Xigris kan genstartes umiddelbart efter procedurer, der er ukomplicerede og mindre invasive, såfremt adækvat hæmostase er opnået.

Som led i den rutinemæssige pleje under infusion af Xigris bør hæmostasen måles (fx. aktiveret partiel tromboplastintid (APTT), protrombintid (PT) og trombocytal). Hvis gentagne analyser af hæmostasen indikerer en koagulopati, som er ukontrolleret eller forværres, og som signifikant øger blødningsrisikoen, skal fordelene ved fortsat infusion afvejes mod den potentielt øgede blødningsrisiko for den pågældende patient.

#### Laboratorieanalyser

Drotrecogin alfa (aktiveret) har minimal effekt på PT. Forlængelse af APTT hos patienter med svær sepsis, som får Xigris, kan skyldes den tilgrundliggende koagulopati, de farmakodynamiske egenskaber ved drotrecogin alfa (aktiveret) og/eller samtidig indgift af andre lægemidler. Den farmakodynamiske virkning af drotrecogin alfa (aktiveret) på APTT-analysen afhænger af det reagens og udstyr, som anvendes til at udføre analysen, samt den tid, der går mellem indsamling af prøven og udførelse af analysen. Drotrecogin alfa (aktiveret), som forefindes i en blod- eller plasmaprøve udtaget fra en patient, som får lægemidlet, vil gradvist blive neutraliseret af endogene plasmaproteaseinhibitorer, som findes i prøven. 2 timer efter udtagelsen af en blodprøve er der stort set ingen målbar aktivitet af drotrecogin alfa (aktiveret) tilbage. På grund af disse biologiske og analytiske variable bør APTT ikke anvendes til at vurdere den farmakodynamiske effekt af drotrecogin alfa (aktiveret). Tilsvarende er der stort set ingen målbar aktivitet af drotrecogin alfa (aktiveret) i patientens kredsløb ca. 2 timer efter infusionens afslutning. Blodprøver, der udtages til APTT efter dette tidspunkt, påvirkes ikke længere af lægemidlet. Disse variable bør tages i betragtning ved fortolkningen af gentagne bestemmelser af PT og/eller APTT.

Idet drotrecogin alfa (aktiveret) kan påvirke APTT-analyser, kan drotrecogin alfa (aktiveret) i en plasmaprøve interferere med ettrins koagulationsanalyser baseret på APTT (såsom faktor VIII, IX, og XI analyser). Drotrecogin alfa (aktiveret) i plasmaprøver interfererer ikke med ettrins faktoranalyser baseret på PT (såsom faktor II, V, VII, og X analyser).

Hvis gentagne målinger af koagulopati (inklusive trombocytal) indikerer svær eller forværret koagulopati, skal risikoen ved fortsat infusion afvejes mod den forventede fordel.

#### Immunogenicitet

I kliniske studier for svær sepsis er frekvensen af anti-human aktiveret protein C IgA/IgG/IgM-antistoffer eller neutraliserende antistoffer lav hos voksne patienter og er ens for de testede drotrecogin alfa (aktiveret)- og placebobehandlede patienter. Hos de patienter, som udviklede antistoffer, var bivirkninger ikke hyppigere hos patienter behandlet med drotrecogin alfa (aktiveret) end hos placebobehandlede patienter. Der var ingen tegn på, at de påviste antistoffer repræsenterede et specifikt immunrespons til drotrecogin alfa (aktiveret)-behandling.

Der er ikke foretaget kliniske undersøgelser for svær sepsis, hvor gentagen administration af drotrecogin alfa (aktiveret) er specifikt undersøgt. Et lavt antal patienter i kliniske studier for svær sepsis har dog tidligere gennemgået et forløb med drotrecogin alfa (aktiveret). Der blev ikke rapporteret nogen overfølsomhedsreaktioner hos disse patienter. Tilgængelige prøver blev efterfølgende undersøgt. De var alle negative for anti-human aktiveret protein C-antistof. Der blev ikke set dannelse af anti-aktiveret protein C-antistoffer hos raske forsøgspersoner, selv efter gentagen administration.

Muligheden for allergiske reaktioner overfor indholdsstoffer i præparatet kan dog ikke udelukkes for særligt disponerede patienter. Hvis der opstår allergiske eller anafylaktiske reaktioner, bør behandlingen straks seponeres, og relevant behandling iværksættes. Der bør udvises forsigtighed ved gentagen administration af Xigris til patienter.

Dette lægemiddel indeholder ca. 68 mg natrium pr. hætteglas. Hvis patienten er på natriumfattig diæt, skal der tages hensyn til dette.

#### 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der bør udvises forsigtighed, når Xigris bruges sammen med andre lægemidler, som påvirker hæmostasen (se pkt. 4.3 og 4.4) inklusive protein C, trombolytika (f.eks. streptokinase, tPA, rPA og urokinase), orale antikoagulantia (f.eks. warfarin), hirudiner, antitrombin, acetylsalicylsyre og andre trombocyt-funktionshæmmende midler, f.eks. nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler, ticlopidin og clopidogrel, glykoprotein IIb/IIIa antagonist (såsom abciximab, eptifibatid, tirofiban) og prostacyclinanaloger såsom iloprost.

#### Samtidig administration af lavdosis heparin for profylaktisk behandling af venøs trombose (VT)

Lavdosis heparinbehandling for VT-profylakse kan gives samtidig med drotrecogin alfa (aktiveret). Et randomiseret forsøg med heparin versus placebo (XPRESS) undersøgte 1935 voksne patienter med svær sepsis, hvor alle fik drotrecogin alfa (aktiveret). I forsøget påvirkede profylaktisk heparinbehandling ikke i nævneværdig grad dødeligheden (heparin 28,3 % mod placebo 31,9 % i den samlede ITT population, og heparin 30,3 % mod placebo 26,9 % hos de patienter med multipel organdysfunktion, som havde modtaget behandling inden for 24 timer efter deres første sepsis-inducerede organdysfunktion (n=890). I undergruppen med 885 patienter, der allerede blev behandlet med profylaktisk heparin ved indtræden i forsøget, var dødeligheden 26,9 % i den gruppe, der var randomiseret til fortsat heparinbehandling. Heroverfor var dødeligheden 35,6 % i gruppen, hvis randomisering (til placebo) førte til afbrydelse af heparinbehandlingen. Grunden til denne forskel er dog ukendt og kan være relateret til andre faktorer. Yderligere var der ingen øget risiko for alvorlig blødning inklusive blødning i centralnervesystemet (CNS). Profylaktisk heparinbehandling forøgede risikoen for ikke-alvorlig blødning (se pkt. 4.8). Der var ingen statistisk forskel i hyppigheden af VT mellem forsøgsarmene.

#### 4.6 Graviditet og amning

Der er ikke udført dyreforsøg med Xigris med henblik på virkningen på graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel og postnatal udvikling. Derfor er den potentielle risiko for mennesker ukendt. Xigris bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er tvingende indiceret.

Det vides ikke, hvorvidt Xigris udskilles i modermælken, eller om der er en potentiel effekt på børn, der ammes. Derfor bør patienten ikke amme under behandling med Xigris.

#### 4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke relevant.

#### 4.8 Bivirkninger

Xigris øger risikoen for blødning.

Det internationale fase 3, multicenter, randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede kliniske forsøg (PROWESS) omfattede 850 drotrecogin alfa (aktiveret)-behandlede og 840 placebobehandlede patienter. Procentdelen af patienter, der oplevede mindst et tilfælde af blødning i de to behandlingsarme var henholdsvis 24,9 % og 17,7 %. I begge behandlingsgrupper stod ekkymoser eller gastro-intestinale blødninger for de fleste blødningstilfælde. Forskellen i forekomsten af alvorlige tilfælde af blødning i de to behandlingsgrupper opstod primært under administration af forsøgsmedicinen.

I et internationalt, enkelt arm, open-label fase 3b klinisk forsøg (ENHANCE) modtog i alt 2378 voksne patienter med svær sepsis drotrecogin alfa (aktiveret).

Forekomsten af alvorlige blødningstilfælde i PROWESS og ENHANCE forsøgene er vist nedenfor. I disse forsøg omfattede alvorlige tilfælde af blødning enhver intrakraniell blødning, enhver livstruende eller fatal blødning, ethvert tilfælde af blødning, som nødvendiggjorde administration af  $\geq 3$  portioner pakkede røde blodlegemer daglig i 2 på hinanden følgende dage eller ethvert tilfælde af blødning, som investigator vurderede som værende alvorligt.

Et internationalt fase 3, multicenter, randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret klinisk forsøg (ADDRESS) med voksne patienter med svær sepsis og en lav dødelighedsrisiko omfattede 1317 drotrecogin alfa (aktiveret)-behandlede og 1293 placebo-behandlede patienter. Procentdelen af patienter, der oplevede mindst et tilfælde af blødning i de to behandlingsarme var henholdsvis 10,9 % og 6,4 % ( $p < 0,001$ ). Blødningstilfælde inkluderer alvorlige tilfælde af blødning forbundet med et behov for transfusion med røde blodlegemer og tilfælde af blødninger, som medførte permanent seponering af forsøgsmedicinen. In ADDRESS forsøget omfattede alvorlige tilfælde af blødning enhver fatal blødning, enhver livstruende blødning, ethvert tilfælde af blødning i centralnervesystemet eller ethvert tilfælde af blødning, som investigator vurderede som værende alvorligt.

#### Alvorlige tilfælde af blødning i infusionsperioden.

Den følgende tabel indeholder en procentvis fremstilling af de patienter i PROWESS og ENHANCE, som oplevede alvorlige tilfælde af blødning opdelt i grupper for blødningens opståen i infusionsperioden med forsøgsmedicin (defineret som under infusionen samt den efterfølgende fulde kalenderdag).

Blødningssted	Drotrecogin alfa (aktiveret) [PROWESS] N=850	Placebo [PROWESS] N=840	Drotrecogin alfa (aktiveret) [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-thoracic	4 (0,5 %)	0	11 (0,5 %)
Retroperitoneal	3 (0,4 %)	0	4 (0,2 %)
Centralnervesystem (CNS) <sup>1</sup>	2 (0,2 %)	0	15 (0,6 %)
Genitourinary	2 (0,2 %)	0	0
Hud/blødt væv	1 (0,1 %)	0	16 (0,7 %)
Nasopharyngeal	0	0	4 (0,2 %)
Led/knogler	0	0	1 (0,04 %)
Ukendt sted <sup>2</sup>	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)	6 (0,3 %)
Total	20 (2,4 %)	8 (1,0 %)	85 <sup>3</sup> (3,6 %)

<sup>1</sup> CNS blødning er defineret som enhver blødning i centralnervesystemet inklusiv de følgende typer blødninger: Petecchia, parenchyma, subaraknoidal, subdural og slagtilfælde med blødningstransformation.

<sup>2</sup> Patienter som har brug for administration af  $\geq 3$  portioner af pakkede røde blodlegemer daglig i 2 på hinanden følgende dage uden at et blødningssted er blevet identificeret.

<sup>3</sup> Seks patienter oplevede flere alvorlige tilfælde af blødning i perioden med infusion af forsøgsmedicin i ENHANCE forsøget (94 tilfælde er observeret hos 85 patienter).

Under infusionsperioden i PROWESS og ENHANCE var hyppigheden af alvorlig blødningstilfælde med Xigris numerisk højere hos patienter med nylig (indenfor 30 dage) operation, end hos patienter, der ikke var opereret (PROWESS: 3,3 % vs. 2,0 %; ENHANCE: 5,0 % vs. 3,1 % henholdsvis). Hyppigheden ved placebo i PROWESS 0,4 % vs. 1,2 % henholdsvis).

Den procentvise andel af behandlede patienter, der oplevede alvorlige blødningstilfælde, fordelt på blødningsstedet, i ADDRESS-forsøget var sammenlignelig med PROWESS-forsøget. Forekomsten af tilfælde af alvorlige blødning i løbet af infusionsperioden (defineret som forsøgsdag 0 til og med forsøgsdag 6) var henholdsvis 31 (2,4 %) og 15 (1,2 %) af de drotrecogin alfa (aktiveret)-behandlede og placebo-behandlede patienter ( $p=0,02$ ). Hyppigheden af CNS-blødninger i løbet af infusionsperioden var henholdsvis 4 (0,3 %) og 3 (0,2 %) af de drotrecogin alfa (aktiveret)-behandlede og

placebobehandlede patienter. Nylig operativt indgreb (indenfor 30 dage inden indtræden i forsøget) var forbundet med en numerisk højere risiko for alvorlig blødning i infusionsperioden hos både Xigris-behandlede og placebobehandlede patienter (for Xigris: henholdsvis 3,6 % hos patienter med nylig operativt indgreb og 1,6 % hos patienter uden nylig operativt indgreb; for placebo: henholdsvis 1,6 % og 0,9 %).

I XPRESS, et randomiseret forsøg med profylaktisk heparinbehandling versus placebo hos voksne patienter med alvorlig sepsis, blev alle behandlet med drotrecogin alfa (aktiveret). Hyppigheden af alvorlige blødninger stemte overens med den hyppighed, der var observeret i tidligere forsøg med en behandlingsperiode på 0-6 dage. Profylaktisk heparinbehandling forøgede ikke risikoen for alvorlig blødning sammenlignet med placebo (henholdsvis 2,3 % for heparinbehandling mod 2,5 % for placebo), dette inkluderer CNS-blødning (0,3 % for begge forsøgsarme). Profylaktisk heparinbehandling forøgede dog risikoen for ikke-alvorlig blødning sammenlignet med placebo (8,7 % mod 5,7 %;  $p=0,0116$ ).

#### Alvorlige tilfælde af blødning i løbet af den 28-dages forsøgsperiode.

I PROWESS forsøget opstod der alvorlige tilfælde af blødning hos henholdsvis 3,5 % og 2,0 % af de drotrecogin alfa (aktiveret)-behandlede og placebobehandlede patienter i løbet af den 28-dages forsøgsperiode. Hyppigheden af CNS-blødninger i løbet af den 28-dages forsøgsperiode var henholdsvis 0,2 % og 0,1 % af de drotrecogin alfa (aktiveret)-behandlede og placebobehandlede patienter. Risikoen for CNS-blødninger kan øges ved svær koagulopati og svær trombocytopeni (se pkt. 4.3, og 4.4).

I open-label forsøget ENHANCE var hyppigheden af alvorlige tilfælde af blødning 6,5 % i løbet af den 28-dages forsøgsperiode. Samtidig var hyppigheden af CNS-blødninger 1,5 % i løbet af den 28-dages forsøgsperiode.

I den 28-dages forsøgsperiode i det placebokontrollerede ADDRESS forsøg var hyppigheden af tilfælde af alvorlig blødning henholdsvis 51 (3,9 %) og 28 (2,2 %) af de drotrecogin alfa (aktiveret)-behandlede og placebobehandlede patienter ( $p=0,01$ ). Hyppigheden af CNS-blødninger i den 28-dages forsøgsperiode var henholdsvis 6 (0,5 %) og 5 (0,4 %) af de drotrecogin alfa (aktiveret)-behandlede og placebobehandlede patienter.

I løbet af den 28 dages forsøgsperiode (dag 0-28) i XPRESS-forsøget var hyppigheden af alvorlig blødning i overensstemmelse med, hvad der blev observeret i tidligere forsøg. Profylaktisk heparinbehandling forøgede ikke risikoen for alvorlig blødning sammenlignet med placebo (3,9 % mod 5,2 %), CNS blødning inkluderet (1,0 % mod 0,7 %).

Hændelser med en hyppighed på  $\geq 5$  % i fase 1 forsøgene omfattede hovedpine (30,9 %), ekkymose (23,0 %) og smerter (5,8 %).

## **4.9 Overdosering**

I kliniske forsøg og ved postmarketing erfaring er der rapporteret om utilsigtet overdosering. I størstedelen af tilfældene blev der ikke observeret nogen reaktioner. I de resterende tilfælde var de observerede hændelser i overensstemmelse med kendte bivirkninger for lægemidlet (se pkt. 4.8), virkninger af lægemidlet i laboratorieanalyser (se pkt. 4.4) eller konsekvenser af den tilgrundliggende sepsis.

Der er ingen kendt antidot til drotrecogin alfa (aktiveret). I tilfælde af overdosering stoppes infusionen øjeblikkeligt (se pkt. 5.2).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antitrombotiske midler, enzymer, ATC-kode: B01A D10

Dette lægemiddel er godkendt under ”særlige omstændigheder”. Det betyder, at det ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for dette lægemiddel af videnskabelige årsager. Det europæiske Lægemiddelagentur (EMA) vurderer hvert år ny information vedrørende produktet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive opdateret.

#### Virkningsmekanisme

Xigris er en rekombinant udgave af det naturlige aktiverede protein C, som findes i plasma. Det afviger kun ved unikke oligosaccharider i kulhydratdelen af molekylet. Aktiveret protein C er en afgørende koagulationsregulator. Det begrænser trombindannelsen ved at inaktivere faktor Va og VIIa, hvorved det giver negativ feedback regulering af koagulationen. Excessiv aktivering af koagulationen i det mikrocirkulatoriske karsystem spiller en væsentlig rolle i patofysiologien af svær sepsis. Derudover er aktiveret protein C en vigtig modulator i det systemiske respons på infektion og har antitrombotiske og profibrinolytiske egenskaber. Xigris har egenskaber, som ligner det endogene humane aktiverede protein C.

#### Farmakodynamiske virkninger

I placebokontrollerede kliniske forsøg hos patienter med svær sepsis bevirkede Xigris en antitrombotisk effekt ved at begrænse dannelsen af trombin og forbedre den sepsisrelaterede koagulopati, som vist ved en hurtigere forbedring af markørerne for koagulation og fibrinolyse. Xigris forårsagede et hurtigere fald i trombotiske markører, såsom D-dimer, protrombin F1.2 og trombin-antitrombin-niveauer samt en hurtigere stigning i protein C og antitrombinniveauer. Endvidere genetablerede Xigris det endogene fibrinolytiske potentiale, hvilket viste sig ved en hurtigere normalisering af plasminogenniveauet, og et hurtigere fald i plasminogenaktivator-inhibitor-I niveauerne. Derudover udviste patienter med svær sepsis, som blev behandlet med Xigris, et hurtigere fald i interleukin-6-niveauerne, en global inflammationsmarkør, svarende til en reduktion i det inflammatoriske respons.

#### Klinisk effekt

Xigris blev undersøgt i et internationalt, fase 3, multicenter, randomiseret, dobbeltblindt, placebo-kontrolleret forsøg (PROWESS), omfattende 1690 patienter med svær sepsis. Svær sepsis er defineret som sepsis forbundet med akut organ-dysfunktion. De patienter, som levede op til diagnosen svær sepsis havde a) kendt eller mistænkt infektion, b) kliniske tegn på en systemisk reaktion på infektion inklusiv feber eller hypotermi, leukopeni eller leukocytose, takykardi og takypnø og c) akut organ-dysfunktion. Organ-dysfunktion blev defineret som shock, hypotension eller behov for vasopressor-støtte på trods af adækvat væsketilskud, relativ hypoxæmi (forholdet mellem det partielle oxygentryk i arterieblodet i mm Hg og det procentvise indhold af oxygen i indåndingsluften udtrykt som decimaltal ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  forholdet)  $< 250$ ), oliguri på trods af adækvat væsketilskud, væsentligt nedsat trombocytal og/eller forhøjede mælkesyrekoncentrationer.

**Eksklusionskriterierne omfattede patienter med en høj risiko for blødning (se pkt. 4.3 og 4.4), patienter som ikke forventedes at overleve i 28 dage på grund af eksisterende, ikke-sepsis relaterede medicinske forhold, HIV-positive patienter, hvis seneste CD<sub>4</sub> tal var  $\leq 50/\text{mm}^3$ , patienter i kronisk dialyse, patienter, som havde fået foretaget knoglemarvs-, lunge-, lever-, pankreas- eller tyndtarmstransplantation, og patienter med akut klinisk pankreatitis uden kendt infektionskilde.**

I PROWESS forsøget, blev behandling iværksat indenfor 48 timer efter det første sepsis-inducerede organsvigt. Medianen af tiden fra organ-dysfunktion til behandling var 18 timer. Patienterne fik en 96 timers Xigris infusion med en konstant hastighed på 24  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{time}$  (n=850) eller placebo (n=840). Xigris blev givet sammen med optimal standardpleje. Optimal standardpleje inkluderer adækvat antibiotika, kontrol af kilden til infektionen og understøttende behandling (væske, inotrope stoffer, vasopressorer og støtte til svigtende organer efter behov).

Patienter, som blev behandlet med Xigris, oplevede en forbedret 28 dages overlevelse sammenlignet med dem, som fik placebo. Efter 28 dage var den totale dødelighed 24,7 % for gruppen, som blev behandlet med Xigris, og 30,8 % for placebogruppen (p=0,005).



En signifikant reduktion i den absolutte dødelighed blev kun set i den subgruppe af patienter, som var mest syge, dvs. APACHE II score  $\geq 25$  eller mindst 2 akutte organ dysfunktioner ved baseline. (APACHE II score anvendes til at vurdere risikoen for dødsfald baseret på en vurdering af den akutte fysiologi og den kroniske sundhedstilstand (acute physiology and chronic health evaluation)). I subgruppen af patienter med en APACHE II score  $\geq 25$  ved baseline var mortaliteten 31 % i Xigrisgruppen (128 ud af 414) og 44 % i placebogruppen (176 ud af 403). Der blev ikke observeret en reduktion i dødeligheden i den subgruppe af patienter, der var mindre syge. I subgruppen af patienter med mindst 2 akutte organ dysfunktioner ved baseline var mortaliteten 26,5 % i Xigrisgruppen (168 ud af 634) og 33,9 % i placebogruppen (216 ud af 637). Der blev ikke observeret nogen signifikant reduktion i dødeligheden hos subgruppen af patienter, der havde mindre end 2 akutte organ dysfunktioner.

Effekten af Xigris på mortaliteten var ensartet over patientsubgrupper defineret ud fra alder, køn og infektionens art.

#### PROWESS opfølgingsundersøgelse

Overlevelsesstatus er blevet vurderet i en opfølgingsundersøgelse med overlevende fra PROWESS-studiet. Overlevelsesstatus for hospitalsindlagte samt overlevelsesstatus efter 3 måneder var rapporteret for henholdsvis 98 % og 94 % af de 1690 PROWESS-patienter. For den samlede population var mortaliteten for hospitalsindlagte signifikant lavere for patienter i behandling med Xigris end for placebo (29,4 % versus 34,6 %,  $p=0,023$ ). Overlevelse efter 3 måneder var ligeledes bedre for Xigrisgruppen i forhold til placebo (Log-Rank  $p=0,048$ ). Disse data bekræftede, at fordelene ved Xigris er begrænset til de hårdest ramte sepsispatienter såsom patienter med multiorgan dysfunktion eller shock.

#### Yderligere klinisk erfaring

I et internationalt, enkelt-arm, open-label klinisk fase 3b forsøg (ENHANCE) modtog 2378 voksne patienter med svær sepsis drotrecogin alfa (aktiveret). Inklusionskriterierne var lig kriterierne i PROWESS. Patienterne fik drotrecogin alfa (aktiveret) indenfor 48 timer efter, at det første sepsis-inducerede organsvigt var indtrådt. Medianen af tiden fra organ dysfunktion til behandling var 25 timer.

I fase 3b forsøget var mortaliteten 25,3 % efter 28 dage. Mortaliteten var lavere for patienter, som blev behandlet indenfor de første 24 timer efter organsvigt, sammenlignet med dem, som blev behandlet efter de efterfølgende 24 timer, selvom der var blevet korrigeret for sværhedsgraden af sygdommen.

I et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret klinisk forsøg (ADDRESS) blev der i alt indrullet 2640 voksne patienter med svær sepsis og en lav dødelighedsrisiko (APACHE II < 25 eller kun med et sepsis-induceret organsvigt). Forsøget blev standset grundet manglende formål med at fortsætte efter en interim analyse.

Der blev ikke observeret nogen fordel af drotrecogin alfa (aktiveret) hos undergruppen på 872 patienter med en lav dødelighedsrisiko og flere organ dysfunktioner, så ADDRESS-forsøget bekræftede ikke resultaterne fra PROWESS-forsøget.

Hos undergruppen med flere organ dysfunktioner i ADDRESS-forsøget var 28-dages dødeligheden hos placebobehandlede patienter 21,9 % i lighed med den fundne værdi hos undergruppen med en enkelt organ dysfunktion i PROWESS-forsøget (21,2 %). Dette bekræfter den manglende virkning hos patienter med svær sepsis og en lav dødelighedsrisiko.

#### Børn

Xigris er kontraindiceret hos børn under 18 år (se også pkt. 4.2 og 4.3).

Data fra et placebokontrolleret klinisk forsøg har ikke fastslået virkningen af Xigris hos børn, som lider af svær sepsis, akut infektion, systemisk inflammation samt respiratorisk og kardiovaskulær organ dysfunktion. Forsøget blev stoppet grundet manglende formål med at fortsætte, efter 477 patienter (ud af 600 tiltænkte patienter) havde fået forsøgsmedicinen.

En planlagt interimanalyse (med data fra 400 patienter) viste lav sandsynlighed for påvisning af en signifikant forskel på den primære måleparameter "Sammensat tid til komplet organsvighelbredelse" ("Composite Time to Complete Organ Failure Resolution" – CTCOFR score på 9,8 mod 9,7 dage i

gennemsnit over 14 dage). Der var ingen forskel i 28-dages total mortalitet (17,1 % og 17,3 % for hhv. Xigris- og placebogrupperne). Investigatorer bedømmer, at 2 dødsfald i drotrecogin alfa (aktiveret)-gruppen og 5 dødsfald i placebogruppen skyldes blødningshændelser.

I infusionsperioden (forsøgsdag 0-6) var der en højere forekomst af blødninger i centralnervesystemet (CNS) i drotrecogin alfa (aktiveret)-gruppen i forhold til placebogruppen. Antallet af patienter, som oplevede CNS-blødninger var 5 mod 1 (2,1 % mod 0,4 %) for hele forsøgspopulationen (drotrecogin alfa (aktiveret) mod placebo). 4 ud af 5 hændelser i drotrecogin alfa (aktiveret)-gruppen opstod hos patienter  $\leq$  60 dage gamle eller en kropsvægt  $\leq$  3,5 kg.

Dødelige CNS-blødningshændelser, alvorlige blødningshændelser (i infusionsperioden og i den 28-dage lange forsøgsperiode), alvorlige utilsigtede hændelser og større amputationer var sammenlignelige i drotrecogin alfa (aktiveret)- og placebogrupperne.

Behandlingseffekten var mest tydelig på sites, som indrullerede større mængder af patienter i de placebokontrollerede forsøg.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Drotrecogin alfa (aktiveret) og endogent humant aktiveret protein C bliver inaktiveret i plasma af endogene proteasehæmmere, men mekanismen for eliminationen fra plasma er ukendt. Plasmakonzentrationer af endogent aktiveret protein C hos raske forsøgspersoner og hos patienter med svær sepsis ligger normalt under detektionsgrænsen ( $< 5$  ng/ml) og påvirker ikke signifikant de farmakokinetiske egenskaber af drotrecogin alfa (aktiveret).

Hos raske forsøgspersoner er mere end 90 % af steady state koncentrationen opnået inden for 2 timer efter påbegyndelsen af en Xigrisinfusion med konstant hastighed. Efter afslutningen af infusionen falder plasmakonzentrationen af drotrecogin alfa (aktiveret) i to faser omfattende en hurtig første fase ( $t_{1/2\alpha} = 13$  minutter) og en langsommere anden fase ( $t_{1/2\beta} = 1,6$  time). Den korte halveringstid på 13 minutter udgør ca. 80 % af arealet under plasmakonzentrationskurven og styrer den initiale hurtige stigning i plasmakonzentrationen af drotrecogin alfa (aktiveret) mod steady state. Steady state plasmakonzentrationerne af drotrecogin alfa (aktiveret) er proportionale med infusionshastigheden i intervallet  $12 \mu\text{g/kg/time}$  til  $48 \mu\text{g/kg/time}$ . Den gennemsnitlige steady state plasmakonzentration af drotrecogin alfa (aktiveret) hos raske forsøgspersoner, der får  $24 \mu\text{g/kg/time}$ , er  $72 \text{ ng/ml}$ .

Hos patienter med svær sepsis medførte infusion af drotrecogin alfa (aktiveret) fra  $12 \mu\text{g/kg/time}$  til  $30 \mu\text{g/kg/time}$  hurtigt steady state plasmakonzentrationer, som var proportionale med infusionshastighederne. I det kliniske fase 3 forsøg blev farmakokinetikken af drotrecogin alfa (aktiveret) evalueret hos 342 patienter med svær sepsis, som fik administreret  $24 \mu\text{g/kg/time}$ , kontinuerligt infunderet over 96 timer. Farmakokinetikken af drotrecogin alfa (aktiveret) var karakteriseret ved opnåelse af steady state plasmakonzentrationer inden for 2 timer efter begyndelsen af infusionen. Senere end 2 timer efter afslutningen af infusionen lå målingerne af aktiveret protein C under kvantificeringsgrænsen hos størstedelen af patienterne, hvilket tyder på en hurtig elimination af drotrecogin alfa (aktiveret) fra det systemiske kredsløb. Plasmaclearance af drotrecogin alfa (aktiveret) er ca.  $41,8 \text{ l/time}$  hos patienter med sepsis mod  $28,1 \text{ l/time}$  hos raske forsøgspersoner.

Hos patienter med svær sepsis blev plasmaclearance af drotrecogin alfa (aktiveret) signifikant nedsat ved nyresvækkelse og lever dysfunktion, men forskellen i clearance ( $< 30 \%$ ) berettiger ikke til en justering af dosis.

## 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Under forsøg med gentagen dosering var alle forandringer, som blev observeret hos aber ved doser svarende til eller let overstigende den maksimale humane eksponering, relateret til den farmakologiske effekt af Xigris og inkluderede udover den forventede forlængelse af APTT, et fald i hæmoglobin, erythrocytter og hæmatokrit, samt en stigning i retikulocytallet og PT.

Drotrecogin alfa (aktiveret) var hverken mutagent i en *in vivo* mikronukleustest med mus eller i en *in vitro* undersøgelse for kromosomafvigelser i lymfocytter fra perifert humant blod med eller uden metabolisk aktivering med rottelever.

Xigris har hverken været undersøgt i karcinogenicitets- eller reproduktionsforsøg hos dyr. Da den potentielle risiko for mennesker med hensyn til sidstnævnte er ukendt, bør Xigris ikke anvendes under graviditet, medmindre det er tvingende indiceret (se pkt. 4.6).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Saccharose  
Natriumchlorid  
Natriumcitrat  
Citronsyre  
Saltsyre  
Natriumhydroxid

### **6.2 Uforligneligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

Efter rekonstitution anbefales det at anvende opløsningen straks. Den rekonstituerede opløsning i hætteglasset kan dog holde sig i op til 3 timer ved stuetemperatur (15°C - 30°C). Efter tilberedning kan den intravenøse infusionsvæske bruges ved stuetemperatur (15°C til 30°C) i op til 14 timer.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C). Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte det mod lys.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Pulver i type I-hætteglas. Pakninger af 1 hætteglas.

### **6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

1. Brug passende aseptisk teknik under tilberedningen af Xigris til intravenøs administration.
2. Beregn dosis og det nødvendige antal Xigris hætteglas.

Hvert Xigris hætteglas indeholder 20 mg drotrecogin alfa (aktiveret).

Hætteglasset indeholder et overskud af drotrecogin alfa (aktiveret) for at sikre, at den deklarerede mængde kan trækkes ud.

3. Før administration skal 20 mg hætteglas med Xigris rekonstitueres med 10 ml sterilt vand til injektionsvæsker, hvilket resulterer i en opløsning med en koncentration på ca. 2 mg/ml drotrecogin alfa (aktiveret).

Tilsætningen af sterilt vand til injektionsvæsker til hætteglasset skal foregå langsomt, og det bør

undgås at vende hætteglasset på hovedet eller ryste det. Hvert hætteglas svinges forsigtigt, indtil pulveret er fuldstændig opløst.

4. Opløsningen af rekonstitueret Xigris skal yderligere fortyndes med steril natriumchlorid injektionsvæske 0,9 % til en endelig koncentration mellem 100 µg/ml og 200 µg/ml. Træk langsomt den ønskede mængde rekonstitueret drotrecogin alfa (aktiveret) opløsning ud af hætteglasset. Tilsæt det rekonstituerede drotrecogin alfa (aktiveret) til en forberedt infusionspose med steril natriumchlorid injektionsvæske 0,9 %. Når det rekonstituerede drotrecogin alfa (aktiveret) tilsættes infusionsposen, skal strålen rettes mod siden af infusionsposen for at minimere uro i opløsningen. Vend forsigtigt infusionsposen op og ned for at opnå en homogen opløsning. Transporter ikke infusionsposen mellem afdelinger ved hjælp af mekaniske transportsystemer.
5. Det anbefales at anvende den rekonstituerede opløsning straks. Den rekonstituerede opløsning i hætteglasset kan dog holde sig i op til 3 timer ved stuetemperatur (15 til 30°C). Efter tilberedning kan den intravenøse infusionsvæske bruges ved stuetemperatur (15 til 30°C) i op til 14 timer.
6. Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration.
7. **Det anbefales, at infusionen af Xigris foretages med en infusionspumpe for en præcis styring af infusionshastigheden.** Rekonstitueret Xigris skal fortyndes i en infusionspose indeholdende steril natriumchlorid injektionsvæske 0,9 % til en færdig koncentration på mellem 100 µg/ml og 200 µg/ml.
8. Hvis drotrecogin alfa (aktiveret) administreres ved lave flowhastigheder (mindre end ca. 5 ml/time) skal infusionssættet primes i ca. 15 minutter ved en flowhastighed på ca. 5 ml/time.
9. Xigris bør administreres igennem en infusionslange, hvori kun dette lægemiddel administreres, eller i en adgang i et centralt venekateter med flere adgange, hvor den pågældende adgang er forbeholdt dette lægemiddel. De ENESTE andre opløsninger, som må administreres gennem den samme slange, er natriumchlorid injektionsvæske 0,9 %, Ringer-laktat infusionsvæske, glukose eller glukose-/saltblandinger.
10. Undgå at udsætte opløsninger af drotrecogin alfa (aktiveret) for varme og/eller direkte sollys. Der er ikke observeret uforenelighed mellem drotrecogin alfa (aktiveret) og infusionsflasker af glas eller infusionsposer lavet af polyvinylchlorid, polyethylen, polypropylen eller polyolefin. Brugen af andre typer infusionssæt kan have en negativ effekt på mængden og styrken af det administrerede drotrecogin alfa (aktiveret).
11. Det er vigtigt at Xigris bliver indgivet med den rette hastighed, udregnet på baggrund af kropsvægt i kg, og infunderet over det rette tidsrum. Det anbefales, at infusionsposen mærkes i overensstemmelse med dette.

## 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/225/002

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. august 2002

Dato for seneste fornyelse:

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMEA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xigris 5 mg pulver til infusionsvæske, opløsning.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 5 mg drotrecogin alfa (aktiveret).

Efter rekonstitution med 2,5 ml vand til injektionsvæsker indeholder hver ml 2 mg drotrecogin alfa (aktiveret).

Drotrecogin alfa (aktiveret) er en rekombinant udgave af det endogene aktiverede protein C. Det fremstilles ved hjælp af genmanipulation i en etableret human cellelinje.

Hjælpestoffer: Hvert hætteglas indeholder ca. 17 mg natrium.  
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til infusionsvæske, opløsning. Xigris leveres som et frysetørret, hvidt til offwhite pulver.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Xigris er indiceret til behandling af voksne patienter, som har svær sepsis med multiorgandysfunktion, og gives sammen med optimal standardpleje. Brugen af Xigris bør overvejes hovedsagelig i situationer, hvor behandlingen kan påbegyndes indenfor 24 timer efter organsvigt er indtrådt (for yderligere information, se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Xigris bør bruges af erfarne læger på hospitalsafsnit, der har megen erfaring i behandling af patienter med svær sepsis.

Behandling skal startes indenfor 48 timer og helst indenfor de første 24 timer efter det første sepsis-inducerede organsvigt er dokumenteret (se pkt. 5.1).

Den anbefalede dosis af Xigris er 24 µg/kg/time (baseret på aktuel kropsvægt), indgivet som en kontinuerlig intravenøs infusion over i alt 96 timer. Det anbefales, at infusionen af Xigris foretages med en infusionspumpe for en præcis styring af infusionshastigheden. Hvis infusionen afbrydes, bør Xigris, uanset årsagen til afbrydelsen, genstartes med infusionshastigheden 24 µg/kg/time og fortsættes for at fuldende den anbefalede administrationstid på 96 timer. Det er ikke nødvendigt at øge dosis eller at give bolusdoser af Xigris for at kompensere for afbrydelsen af infusionen.

Det er ikke nødvendigt at justere dosis til voksne patienter med svær sepsis på baggrund af alder, køn, leverfunktion (målt ved transaminaseniveauer), nyrefunktion, fedme eller samtidig administration af profylaktisk heparin. Drotrecogin alfa (aktiveret) er ikke blevet undersøgt farmakokinetisk hos patienter med svær sepsis og eksisterende terminal nyresygdom eller kronisk leversygdom.

**Børn:** Data fra et placebokontrolleret klinisk forsøg med patienter i alderen 0 til 17 år har ikke fastslået effekten af Xigris hos børn. Forsøget blev stoppet efter, at 477 patienter havde modtaget forsøgsbehandlingen, grundet manglende formål med at fortsætte. Forsøget viste en højere hyppighed

af blødning i centralnervesystemet hos gruppen, som modtog Xigris, sammenlignet med placebo-gruppen. Xigris er kontraindiceret til børn under 18 år (se pkt. 4.3 og 5.1).

#### 4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, et eller flere af hjælpestofferne eller bovint trombin (en sporrest fra fremstillingsprocessen).

Drotrecogin alfa (aktiveret) er kontraindiceret til børn under 18 år (se pkt. 5.1).

Da drotrecogin alfa (aktiveret) kan øge risikoen for blødning, er Xigris kontraindiceret i følgende tilfælde:

- Aktiv indre blødning
- Patienter med intrakraniell patologi; neoplasme eller tegn på cerebral brok
- Samtidig heparin behandling  $\geq 15$  Internationale Enheder/kg/time
- Kendt blødningsdiatese undtagen akut koagulopati forbundet med sepsis
- Kronisk svær leversygdom
- Trombocytal  $< 30.000 \times 10^6/l$ , selvom trombocytallet øges ved transfusioner
- Patienter med øget risiko for blødning (for eksempel):
  - a) Enhver større operation, defineret som en operation, der kræver generel eller spinal anæstesi foretaget indenfor 12 timer før infusionen, enhver postoperativ patient, som viser tegn på aktiv blødning eller enhver patient med planlagt eller forventet operation under infusionen.
  - b) Anamnese med svært hovedtraume, som har krævet hospitalsindlæggelse, intrakraniell eller intraspinal operation, hæmragisk apopleksi indenfor de seneste 3 måneder, enhver intracerebral arteriovenøs misdannelse, cerebral aneurisme eller solid svulst i centralnervesystemet eller patienter der har epiduralkateter eller som forventes at få lagt epiduralkateter under infusionen.
  - c) Anamnese med medfødt blødningsdiatese
  - d) Gastrointestinal blødning indenfor de seneste 6 uger, som har krævet medicinsk intervention, medmindre endelig operation har fundet sted
  - e) Traumatiserede patienter med øget risiko for blødning

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Intet yderligere forsøg har bekræftet resultaterne fra pivotalforsøget.

##### Patienter med enkelt organ dysfunktion og nylig operativt indgreb

Xigris er ikke godkendt til behandling af patienter med enkelt organ dysfunktion og bør ikke bruges til denne særlige undergruppe af patienter, især hvis de for nyligt har haft et operativt indgreb (indenfor 30 dage). I hver af to randomiserede, placebokontrollerede forsøg, PROWESS og ADDRESS (se pkt. 5.1), i undergruppen af patienter med enkelt organ dysfunktion og nylig operation var 28-dages dødeligheden under indlæggelse højere for patienter behandlet med drotrecogin alfa (aktiveret) sammenlignet med placebobehandlede (n=98 i PROWESS og n=636 i ADDRESS).

##### Blødning

Drotrecogin alfa (aktiveret) øger risikoen for blødning. Under følgende forhold bør risici ved administration af Xigris afvejes mod de forventede fordele:

- Nylig (indenfor 3 dage) administration af trombolytisk behandling
- Nylig (indenfor 7 dage) administration af orale antikoagulantia
- Nylig (indenfor 7 dage) administration af acetylsalicylsyre eller andre trombocytfunctions-hæmmende midler
- Nylig (indenfor 3 måneder) iskæmisk apopleksi
- Enhver anden tilstand, hvor lægen mener, at en signifikant blødning er sandsynlig

Ved procedurer, som indebærer en blødningsrisiko, skal Xigris afbrydes 2 timer før procedurens start. Hvis adækvat hæmostase er opnået, kan Xigris genstartes 12 timer efter større invasive procedurer eller operationer. Hyppigheden af alvorlig blødningstilfælde med Xigris var højere hos patienter med nylig (indenfor 30 dage) operation, end hos medicinske patienter, der ikke var opereret (se pkt. 4.8). Blødningsrisikoen bør tages i betragtning, når man vurderer risk-benefit for individuelle patienter. Xigris kan genstartes umiddelbart efter procedurer, der er ukomplicerede og mindre invasive, såfremt adækvat hæmostase er opnået.

Som led i den rutinemæssige pleje under infusion af Xigris bør hæmostasen måles (fx. aktiveret partiel tromboplastintid (APTT), protrombintid (PT) og trombocytal). Hvis gentagne analyser af hæmostasen indikerer en koagulopati, som er ukontrolleret eller forværres, og som signifikant øger blødningsrisikoen, skal fordelene ved fortsat infusion afvejes mod den potentielt øgede blødningsrisiko for den pågældende patient.

#### Laboratorieanalyser

Drotrecogin alfa (aktiveret) har minimal effekt på PT. Forlængelse af APTT hos patienter med svær sepsis, som får Xigris, kan skyldes den tilgrundliggende koagulopati, de farmakodynamiske egenskaber ved drotrecogin alfa (aktiveret) og/eller samtidig indgift af andre lægemidler. Den farmakodynamiske virkning af drotrecogin alfa (aktiveret) på APTT-analysen afhænger af det reagens og udstyr, som anvendes til at udføre analysen, samt den tid, der går mellem indsamling af prøven og udførelse af analysen. Drotrecogin alfa (aktiveret), som forefindes i en blod- eller plasmaprøve udtaget fra en patient, som får lægemidlet, vil gradvist blive neutraliseret af endogene plasmaproteaseinhibitorer, som findes i prøven. 2 timer efter udtagelsen af en blodprøve er der stort set ingen målbar aktivitet af drotrecogin alfa (aktiveret) tilbage. På grund af disse biologiske og analytiske variable bør APTT ikke anvendes til at vurdere den farmakodynamiske effekt af drotrecogin alfa (aktiveret). Tilsvarende er der stort set ingen målbar aktivitet af drotrecogin alfa (aktiveret) i patientens kredsløb ca. 2 timer efter infusionens afslutning. Blodprøver, der udtages til APTT efter dette tidspunkt, påvirkes ikke længere af lægemidlet. Disse variable bør tages i betragtning ved fortolkningen af gentagne bestemmelser af PT og/eller APTT.

Idet drotrecogin alfa (aktiveret) kan påvirke APTT-analyser, kan drotrecogin alfa (aktiveret) i en plasmaprøve interferere med ettrins koagulationsanalyser baseret på APTT (såsom faktor VIII, IX, og XI analyser). Drotrecogin alfa (aktiveret) i plasmaprøver interfererer ikke med ettrins faktoranalyser baseret på PT (såsom faktor II, V, VII, og X analyser).

Hvis gentagne målinger af koagulopati (inklusiv trombocytal) indikerer svær eller forværret koagulopati, skal risikoen ved fortsat infusion afvejes mod den forventede fordel.

#### Immunogenicitet

I kliniske studier for svær sepsis er frekvensen af anti-human aktiveret protein C IgA/IgG/IgM antistoffer eller neutraliserende antistoffer lav hos voksne patienter og er omtrent ens for de testede drotrecogin alfa (aktiveret)- og placebobehandlede patienter. Hos de patienter, som udviklede antistoffer, var bivirkninger ikke hyppigere hos patienter behandlet med drotrecogin alfa (aktiveret) end hos placebobehandlede patienter. Der var ingen tegn på at de påviste antistoffer repræsenterede et specifikt immunrespons til drotrecogin alfa (aktiveret)-behandling.

Der er ikke blevet foretaget kliniske undersøgelser for svær sepsis, hvor gentagen administration af drotrecogin alfa (aktiveret) er specifikt undersøgt. Et lavt antal patienter i kliniske studier for svær sepsis har dog tidligere gennemgået et forløb med drotrecogin alfa (aktiveret). Der blev ikke rapporteret nogen overfølsomhedsreaktioner hos disse patienter. Tilgængelige prøver blev efterfølgende undersøgt. De var alle negative for anti-human aktiveret protein C-antistof. Der blev ikke set dannelse af anti-aktiveret protein C-antistoffer hos raske forsøgspersoner, selv efter gentagen administration.

Muligheden for allergiske reaktioner overfor indholdsstoffer i præparatet kan dog ikke udelukkes for særligt disponerede patienter. Hvis der opstår allergiske eller anafylaktiske reaktioner, bør behandlingen straks seponeres, og relevant behandling iværksættes. Der bør udvises forsigtighed ved gentagen administration af Xigris til patienter.



Dette lægemiddel indeholder ca. 17 mg natrium pr. hætteglas. Hvis patienten er på natriumfattig diæt, skal der tages hensyn til dette.

#### 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der bør udvises forsigtighed, når Xigris bruges sammen med andre lægemidler, som påvirker hæmostasen (se pkt. 4.3 og 4.4) inklusive protein C, trombolytika (f.eks. streptokinase, tPA, rPA og urokinase), orale antikoagulantia (f.eks. warfarin), hirudiner, antitrombin, acetylsalicylsyre og andre trombocyt-funktionshæmmende midler, f.eks. nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler, ticlopidin og clopidogrel, glykoprotein IIb/IIIa antagonist (såsom abciximab, eptifibatid, tirofiban) og prostacyclinanaloger såsom iloprost.

#### Samtidig administration af lavdosis heparin for profylaktisk behandling af venøs trombose (VT)

Lavdosis heparinbehandling for VT-profylakse kan gives samtidig med drotrecogin alfa (aktiveret). Et randomiseret forsøg med heparin versus placebo (XPRESS) undersøgte 1935 voksne patienter med svær sepsis, hvor alle fik drotrecogin alfa (aktiveret). I forsøget påvirkede profylaktisk heparinbehandling ikke i nævneværdig grad dødeligheden (heparin 28,3 % mod placebo 31,9 %) i den samlede ITT population, og heparin 30,3 % mod placebo 26,9 % hos de patienter med multipel organ dysfunktion, som havde modtaget behandling indenfor 24 timer efter deres første sepsis-inducerede organ dysfunktion (n=890). I undergruppen med 885 patienter, der allerede blev behandlet med profylaktisk heparin ved indtræden i forsøget, var dødeligheden 26,9 % i den gruppe, der var randomiseret til fortsat heparinbehandling. Heroverfor var dødeligheden 35,6% i gruppen, hvis randomisering (til placebo) førte til afbrydelse af heparinbehandlingen. Grunden til denne forskel er dog ukendt og kan være relateret til andre faktorer. Yderligere var der ingen øget risiko for alvorlig blødning inklusive blødning i centralnervesystemet (CNS). Profylaktisk heparinbehandling forøgede risikoen for ikke-alvorlig blødning (se pkt. 4.8). Der var ingen statistisk forskel i hyppigheden af VT mellem forsøgsarmene.

#### 4.6 Graviditet og amning

Der er ikke udført dyreforsøg med Xigris med henblik på virkningen på graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel og postnatal udvikling. Derfor er den potentielle risiko for mennesker ukendt. Xigris bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er tvingende indiceret.

Det vides ikke, hvorvidt Xigris udskilles i modermælken, eller om der er en potentiel effekt på børn, der ammes. Derfor bør patienten ikke amme under behandling med Xigris.

#### 4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke relevant.

#### 4.8 Bivirkninger

Xigris øger risikoen for blødning.

Det internationale fase 3, multicenter, randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede kliniske forsøg (PROWESS) omfattede 850 drotrecogin alfa (aktiveret)-behandlede og 840 placebobehandlede patienter. Procentdelen af patienter, der oplevede mindst et tilfælde af blødning i de to behandlingsarme var henholdsvis 24,9 % og 17,7 %. I begge behandlingsgrupper stod ekkymoser eller gastro-intestinale blødninger for de fleste blødningstilfælde. Forskellen i forekomsten af alvorlige tilfælde af blødning i de to behandlingsgrupper opstod primært under administration af forsøgsmedicinen.

I et internationalt, enkelt arm, open-label fase 3b klinisk forsøg (ENHANCE) modtog i alt 2378 voksne patienter med svær sepsis drotrecogin alfa (aktiveret).

Forekomsten af alvorlige blødningstilfælde i PROWESS og ENHANCE forsøgene er vist nedenfor. I disse forsøg omfattede alvorlige tilfælde af blødning enhver intrakraniel blødning, enhver livstruende eller fatal blødning, ethvert tilfælde af blødning, som nødvendiggjorde administration af  $\geq 3$  portioner pakkede røde blodlegemer daglig i 2 på hinanden følgende dage eller ethvert tilfælde af blødning, som investigator vurderede som værende alvorligt.

Et internationalt fase 3, multicenter, randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret klinisk forsøg (ADDRESS) med voksne patienter med svær sepsis og en lav dødelighedsrisiko omfattede 1317 drotrecogin alfa (aktiveret)-behandlede og 1293 placebo-behandlede patienter. Procentdelen af patienter, der oplevede mindst et tilfælde af blødning i de to behandlingsarme var henholdsvis 10,9 % og 6,4 % ( $p < 0,001$ ). Blødningstilfælde inkluderer alvorlige tilfælde af blødning forbundet med et behov for transfusion med røde blodlegemer og tilfælde af blødninger, som medførte permanent seponering af forsøgsmedicinen. In ADDRESS forsøget omfattede alvorlige tilfælde af blødning enhver fatal blødning, enhver livstruende blødning, ethvert tilfælde af blødning i centralnervesystemet eller ethvert tilfælde af blødning, som investigator vurderede som værende alvorligt.

#### Alvorlige tilfælde af blødning i infusionsperioden.

Den følgende tabel indeholder en procentvis fremstilling af de patienter i PROWESS og ENHANCE, som oplevede alvorlige tilfælde af blødning opdelt i grupper for blødningens opståen i infusionsperioden med forsøgsmedicin (defineret som under infusionen samt den efterfølgende fulde kalenderdag).

Blødningssted	Drotrecogin alfa (aktiveret) [PROWESS] N=850	Placebo [PROWESS] N=840	Drotrecogin alfa (aktiveret) [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-thoracic	4 (0,5 %)	0	11 (0,5 %)
Retroperitoneal	3 (0,4 %)	0	4 (0,2 %)
Centralnervesystem (CNS) <sup>1</sup>	2 (0,2 %)	0	15 (0,6 %)
Genitourinary	2 (0,2 %)	0	0
Hud/blødt væv	1 (0,1 %)	0	16 (0,7 %)
Nasopharyngeal	0	0	4 (0,2 %)
Led/knogler	0	0	1 (0,04 %)
Ukendt sted <sup>2</sup>	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)	6 (0,3 %)
Total	20 (2,4 %)	8 (1,0 %)	85 <sup>3</sup> (3,6 %)

<sup>1</sup> CNS blødning er defineret som enhver blødning i centralnervesystemet inklusiv de følgende typer blødninger: Petecchia, parenchyma, subaraknoidal, subdural og slagtilfælde med blødningstransformation.

<sup>2</sup> Patienter som har brug for administration af  $\geq 3$  portioner af pakkede røde blodlegemer om daglig i 2 på hinanden følgende dage uden at et blødningssted er blevet identificeret.

<sup>3</sup> Seks patienter oplevede flere alvorlige tilfælde af blødning i perioden med infusion af forsøgsmedicin i ENHANCE forsøget (94 tilfælde er observeret hos 85 patienter).

Under infusionsperioden i PROWESS og ENHANCE var hyppigheden af alvorlig blødningstilfælde med Xigris numerisk højere hos patienter med nylig (indenfor 30 dage) operation, end hos patienter, der ikke var opereret (PROWESS: 3,3 % vs. 2,0 %; ENHANCE: 5,0 % vs. 3,1 % henholdsvis). Hyppigheden ved placebo i PROWESS 0,4 % vs. 1,2 % henholdsvis).

Den procentvise andel af behandlede patienter, der oplevede alvorlige blødningstilfælde, fordelt på blødningsstedet, i ADDRESS-forsøget var sammenlignelig med PROWESS-forsøget. Forekomsten af tilfælde af alvorlige blødning i løbet af infusionsperioden (defineret som forsøgsdag 0 til og med forsøgsdag 6) var henholdsvis 31 (2,4 %) og 15 (1,2 %) af de drotrecogin alfa (aktiveret)-behandlede og placebo-behandlede patienter ( $p=0,02$ ). Hyppigheden af CNS-blødninger i løbet af infusionsperioden var henholdsvis 4 (0,3 %) og 3 (0,2 %) af de drotrecogin alfa (aktiveret)-behandlede og

placebobehandlede patienter. Nylig operativt indgreb (indenfor 30 dage inden indtræden i forsøget) var forbundet med en numerisk højere risiko for alvorlig blødning i infusionsperioden hos både Xigris-behandlede og placebobehandlede patienter (for Xigris: henholdsvis 3,6 % hos patienter med nylig operativt indgreb og 1,6 % hos patienter uden nylig operativt indgreb; for placebo: henholdsvis 1,6 % og 0,9 %).

I XPRESS, et randomiseret forsøg med profylaktisk heparinbehandling versus placebo hos voksne patienter med alvorlig sepsis, blev alle behandlet med drotrecogin alfa (aktiveret). Hyppigheden af alvorlige blødninger stemte overens med den hyppighed, der var observeret i tidligere forsøg med en behandlingsperiode på 0-6 dage. Profylaktisk heparinbehandling forøgede ikke risikoen for alvorlig blødning sammenlignet med placebo (henholdsvis 2,3 % for heparinbehandling mod 2,5 % for placebo), dette inkluderer CNS-blødning (0,3 % for begge forsøgsarme). Profylaktisk heparinbehandling forøgede dog risikoen for ikke-alvorlig blødning sammenlignet med placebo (8,7 % mod 5,7 %;  $p=0,0116$ ).

#### Alvorlige tilfælde af blødning i løbet af den 28-dages forsøgsperiode.

I PROWESS forsøget opstod der alvorlige tilfælde af blødning hos henholdsvis 3,5 % og 2,0 % af de drotrecogin alfa (aktiveret)-behandlede og placebobehandlede patienter i løbet af den 28-dages forsøgsperiode. Hyppigheden af CNS-blødninger i løbet af den 28-dages forsøgsperiode var henholdsvis 0,2 % og 0,1 % af de drotrecogin alfa (aktiveret)-behandlede og placebobehandlede patienter. Risikoen for CNS-blødninger kan øges ved svær koagulopati og svær trombocytopeni (se pkt. 4.3, og 4.4).

I open-label forsøget ENHANCE var hyppigheden af alvorlige tilfælde af blødning 6,5 % i løbet af den 28-dages forsøgsperiode. Samtidig var hyppigheden af CNS-blødninger 1,5 % i løbet af den 28-dages forsøgsperiode.

I den 28-dages forsøgsperiode i det placebokontrollerede ADDRESS forsøg var hyppigheden af tilfælde af alvorlig blødning henholdsvis 51 (3,9 %) og 28 (2,2 %) af de drotrecogin alfa (aktiveret)-behandlede og placebobehandlede patienter ( $p=0,01$ ). Hyppigheden af CNS-blødninger i den 28-dages forsøgsperiode var henholdsvis 6 (0,5 %) og 5 (0,4 %) af de drotrecogin alfa (aktiveret)-behandlede og placebobehandlede patienter.

I løbet af den 28 dages forsøgsperiode (dag 0-28) i XPRESS-forsøget var hyppigheden af alvorlig blødning i overensstemmelse med, hvad der blev observeret i tidligere forsøg. Profylaktisk heparinbehandling forøgede ikke risikoen for alvorlig blødning sammenlignet med placebo (3,9 % mod 5,2 %), CNS blødning inkluderet (1,0 % mod 0,7 %).

Hændelser med en hyppighed på  $\geq 5$  % i fase 1 forsøgene omfattede hovedpine (30,9 %), ekkymose (23,0 %) og smerter (5,8 %).

## **4.9 Overdosering**

I kliniske forsøg og ved postmarketing erfaring er der rapporteret om utilsigtet overdosering. I størstedelen af tilfældene blev der ikke observeret nogen reaktioner. I de resterende tilfælde var de observerede hændelser i overensstemmelse med kendte bivirkninger for lægemidlet (se pkt. 4.8), virkninger af lægemidlet i laboratorieanalyser (se pkt. 4.4) eller konsekvenser af den tilgrundliggende sepsis.

Der er ingen kendt antidot til drotrecogin alfa (aktiveret). I tilfælde af overdosering stoppes infusionen øjeblikkeligt (se pkt. 5.2).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antitrombotiske midler, enzymer, ATC-kode: B01A D10

Dette lægemiddel er godkendt under ”særlige omstændigheder”. Det betyder, at det ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for dette lægemiddel af videnskabelige årsager. Det europæiske Lægemiddelagentur (EMA) vurderer hvert år ny information vedrørende produktet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive opdateret.

#### Virkningsmekanisme

Xigris er en rekombinant udgave af det naturlige aktiverede protein C, som findes i plasma. Det afviger kun ved unikke oligosaccharider i kulhydratdelen af molekylet. Aktiveret protein C er en afgørende koagulationsregulator. Det begrænser trombindannelsen ved at inaktivere faktor Va og VIIa, hvorved det giver negativ feedback regulering af koagulationen. Excessiv aktivering af koagulationen i det mikrocirkulatoriske karsystem spiller en væsentlig rolle i patofysiologien af svær sepsis. Derudover er aktiveret protein C en vigtig modulator i det systemiske respons på infektion og har antitrombotiske og profibrinolytiske egenskaber. Xigris har egenskaber, som ligner det endogene humane aktiverede protein C.

#### Farmakodynamiske virkninger

I placebokontrollerede kliniske forsøg hos patienter med svær sepsis bevirkede Xigris en antitrombotisk effekt ved at begrænse dannelsen af trombin og forbedre den sepsisrelaterede koagulopati, som vist ved en hurtigere forbedring af markørerne for koagulation og fibrinolyse. Xigris forårsagede et hurtigere fald i trombotiske markører, såsom D-dimer, protrombin F1.2 og trombin-antitrombin-niveauer samt en hurtigere stigning i protein C og antitrombinniveauer. Endvidere genetablerede Xigris det endogene fibrinolytiske potentiale, hvilket viste sig ved en hurtigere normalisering af plasminogenniveauet, og et hurtigere fald i plasminogenaktivator-inhibitor-I niveauerne. Derudover udviste patienter med svær sepsis, som blev behandlet med Xigris, et hurtigere fald i interleukin-6-niveauerne, en global inflammationsmarkør, svarende til en reduktion i det inflammatoriske respons.

#### Klinisk effekt

Xigris blev undersøgt i et internationalt, fase 3, multicenter, randomiseret, dobbeltblindt, placebo-kontrolleret forsøg (PROWESS), omfattende 1690 patienter med svær sepsis. Svær sepsis er defineret som sepsis forbundet med akut organ-dysfunktion. De patienter, som levede op til diagnosen svær sepsis havde a) kendt eller mistænkt infektion, b) kliniske tegn på en systemisk reaktion på infektion inklusiv feber eller hypotermi, leukopeni eller leukocytose, takykardi og takypnø og c) akut organ-dysfunktion. Organ-dysfunktion blev defineret som shock, hypotension eller behov for vasopressor-støtte på trods af adækvat væsketilskud, relativ hypoxæmi (forholdet mellem det partielle oxygentryk i arterieblodet i mm Hg og det procentvise indhold af oxygen i indåndingsluften udtrykt som decimaltal ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  forholdet)  $< 250$ ), oliguri på trods af adækvat væsketilskud, væsentligt nedsat trombocytal og/eller forhøjede mælkesyrekoncentrationer.

**Eksklusionskriterierne omfattede patienter med en høj risiko for blødning (se pkt. 4.3 og 4.4), patienter som ikke forventedes at overleve i 28 dage på grund af eksisterende, ikke-sepsis relaterede medicinske forhold, HIV-positive patienter, hvis seneste CD<sub>4</sub> tal var  $\leq 50/\text{mm}^3$ , patienter i kronisk dialyse, patienter, som havde fået foretaget knoglemarvs-, lunge-, lever-, pankreas- eller tyndtarmstransplantation, og patienter med akut klinisk pankreatitis uden kendt infektionskilde.**

I PROWESS forsøget, blev behandling iværksat indenfor 48 timer efter det første sepsis-inducerede organsvigt. Medianen af tiden fra organ-dysfunktion til behandling var 18 timer. Patienterne fik en 96 timers Xigris infusion med en konstant hastighed på 24  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{time}$  (n=850) eller placebo (n=840). Xigris blev givet sammen med optimal standardpleje. Optimal standardpleje inkluderer adækvat antibiotika, kontrol af kilden til infektionen og understøttende behandling (væske, inotrope stoffer, vasopressorer og støtte til svigtende organer efter behov).

Patienter, som blev behandlet med Xigris, oplevede en forbedret 28 dages overlevelse sammenlignet med dem, som fik placebo. Efter 28 dage var den totale dødelighed 24,7 % for gruppen, som blev behandlet med Xigris, og 30,8 % for placebogruppen (p=0,005).

En signifikant reduktion i den absolutte dødelighed blev kun set i den subgruppe af patienter, som var mest syge, dvs. APACHE II score  $\geq 25$  eller mindst 2 akutte organ dysfunktioner ved baseline. (APACHE II score anvendes til at vurdere risikoen for dødsfald baseret på en vurdering af den akutte fysiologi og den kroniske sundhedstilstand (acute physiology and chronic health evaluation)). I subgruppen af patienter med en APACHE II score  $\geq 25$  ved baseline var mortaliteten 31 % i Xigrisgruppen (128 ud af 414) og 44 % i placebogrupper (176 ud af 403). Der blev ikke observeret en reduktion i dødeligheden i den subgruppe af patienter, der var mindre syge. I subgruppen af patienter med mindst 2 akutte organ dysfunktioner ved baseline var mortaliteten 26,5 % i Xigrisgruppen (168 ud af 634) og 33,9 % i placebogrupper (216 ud af 637). Der blev ikke observeret nogen signifikant reduktion i dødeligheden hos subgruppen af patienter, der havde mindre end 2 akutte organ dysfunktioner.

Effekten af Xigris på mortaliteten var ensartet over patientsubgrupper defineret ud fra alder, køn og infektionens art.

#### PROWESS opfølgingsundersøgelse

Overlevelsesstatus er blevet vurderet i en opfølgingsundersøgelse med overlevende fra PROWESS-studiet. Overlevelsesstatus for hospitalsindlagte samt overlevelsesstatus efter 3 måneder var rapporteret for henholdsvis 98 % og 94 % af de 1690 PROWESS-patienter. For den samlede population var mortaliteten for hospitalsindlagte signifikant lavere for patienter i behandling med Xigris end for placebo (29,4 % versus 34,6 %,  $p=0,023$ ). Overlevelse efter 3 måneder var ligeledes bedre for Xigrisgruppen i forhold til placebo (Log-Rank  $p=0,048$ ). Disse data bekræftede, at fordelene ved Xigris er begrænset til de hårdst ramte sepsispatienter såsom patienter med multiorgan dysfunktion eller shock.

#### Yderligere klinisk erfaring

I et internationalt, enkelt-arm, open-label klinisk fase 3b forsøg (ENHANCE) modtog 2378 voksne patienter med svær sepsis drotrecogin alfa (aktiveret). Inklusionskriterierne var lig kriterierne i PROWESS. Patienterne fik drotrecogin alfa (aktiveret) indenfor 48 timer efter, at det første sepsis-inducerede organsvigt var indtrådt. Medianen af tiden fra organ dysfunktion til behandling var 25 timer.

I fase 3b forsøget var mortaliteten 25,3 % efter 28 dage. Mortaliteten var lavere for patienter, som blev behandlet indenfor de første 24 timer efter organsvigt, sammenlignet med dem, som blev behandlet efter de efterfølgende 24 timer, selvom der var blevet korrigeret for sværhedsgraden af sygdommen.

I et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret klinisk forsøg (ADDRESS) blev der i alt indrullet 2640 voksne patienter med svær sepsis og en lav dødelighedsrisiko (APACHE II < 25 eller kun med et sepsis-induceret organsvigt). Forsøget blev standset grundet manglende formål med at fortsætte efter en interim analyse.

Der blev ikke observeret nogen fordel af drotrecogin alfa (aktiveret) hos undergruppen på 872 patienter med en lav dødelighedsrisiko og flere organ dysfunktioner, så ADDRESS-forsøget bekræftede ikke resultaterne fra PROWESS-forsøget.

Hos undergruppen med flere organ dysfunktioner i ADDRESS-forsøget var 28-dages dødeligheden hos placebobehandlede patienter 21,9 % i lighed med den fundne værdi hos undergruppen med en enkelt organ dysfunktion i PROWESS-forsøget (21,2 %). Dette bekræfter den manglende virkning hos patienter med svær sepsis og en lav dødelighedsrisiko.

#### Børn

Xigris er kontraindiceret hos børn under 18 år (se også pkt. 4.2 og 4.3).

Data fra et placebokontrolleret klinisk forsøg har ikke fastslået virkningen af Xigris hos børn, som lider af svær sepsis, akut infektion, systemisk inflammation samt respiratorisk og kardiovaskulær organ dysfunktion. Forsøget blev stoppet grundet manglende formål med at fortsætte, efter 477 patienter (ud af 600 tiltænkte patienter) havde fået forsøgsmedicinen.

En planlagt interimanalyse (med data fra 400 patienter) viste lav sandsynlighed for påvisning af en signifikant forskel på den primære måleparameter "Sammensat tid til komplet organsvighelbredelse" ("Composite Time to Complete Organ Failure Resolution" – CTCOFR score på 9,8 mod 9,7 dage i

gennemsnit over 14 dage). Der var ingen forskel i 28-dages total mortalitet (17,1 % og 17,3 % for hhv. Xigris- og placebogrupperne). Investigatorer bedømmer, at 2 dødsfald i drotrecogin alfa (aktiveret)-gruppen og 5 dødsfald i placebogruppen skyldes blødningshændelser.

I infusionsperioden (forsøgsdag 0-6) var der en højere forekomst af blødninger i centralnervesystemet (CNS) i drotrecogin alfa (aktiveret)-gruppen i forhold til placebogruppen. Antallet af patienter, som oplevede CNS-blødninger var 5 mod 1 (2,1 % mod 0,4 %) for hele forsøgspopulationen (drotrecogin alfa (aktiveret) mod placebo). 4 ud af 5 hændelser i drotrecogin alfa (aktiveret)-gruppen opstod hos patienter  $\leq$  60 dage gamle eller en kropsvægt  $\leq$  3,5 kg.

Dødelige CNS-blødningshændelser, alvorlige blødningshændelser (i infusionsperioden og i den 28-dage lange forsøgsperiode), alvorlige utilsigtede hændelser og større amputationer var sammenlignelige i drotrecogin alfa (aktiveret)- og placebogrupperne.

Behandlingseffekten var mest tydelig på sites, som inrullerede større mængder af patienter i de placebokontrollerede forsøg.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Drotrecogin alfa (aktiveret) og endogent humant aktiveret protein C bliver inaktiveret i plasma af endogene proteasehæmmere, men mekanismen for eliminationen fra plasma er ukendt. Plasmakonzentrationer af endogent aktiveret protein C hos raske forsøgspersoner og hos patienter med svær sepsis ligger normalt under detektionsgrænsen ( $< 5$  ng/ml) og påvirker ikke signifikant de farmakokinetiske egenskaber af drotrecogin alfa (aktiveret).

Hos raske forsøgspersoner er mere end 90 % af steady state koncentrationen opnået inden for 2 timer efter påbegyndelsen af en Xigrisinfusion med konstant hastighed. Efter afslutningen af infusionen falder plasmakonzentrationen af drotrecogin alfa (aktiveret) i to faser omfattende en hurtig første fase ( $t_{1/2\alpha} = 13$  minutter) og en langsommere anden fase ( $t_{1/2\beta} = 1,6$  time). Den korte halveringstid på 13 minutter udgør ca. 80 % af arealet under plasmakonzentrationskurven og styrer den initiale hurtige stigning i plasmakonzentrationen af drotrecogin alfa (aktiveret) mod steady state. Steady state plasmakonzentrationerne af drotrecogin alfa (aktiveret) er proportionale med infusionshastigheden i intervallet  $12 \mu\text{g/kg/time}$  til  $48 \mu\text{g/kg/time}$ . Den gennemsnitlige steady state plasmakonzentration af drotrecogin alfa (aktiveret) hos raske forsøgspersoner, der får  $24 \mu\text{g/kg/time}$ , er  $72$  ng/ml.

Hos patienter med svær sepsis medførte infusion af drotrecogin alfa (aktiveret) fra  $12 \mu\text{g/kg/time}$  til  $30 \mu\text{g/kg/time}$  hurtigt steady state plasmakonzentrationer, som var proportionale med infusionshastighederne. I det kliniske fase 3 forsøg blev farmakokinetikken af drotrecogin alfa (aktiveret) evalueret hos 342 patienter med svær sepsis, som fik administreret  $24 \mu\text{g/kg/time}$  kontinuerligt infunderet over 96 timer. Farmakokinetikken af drotrecogin alfa (aktiveret) var karakteriseret ved opnåelse af steady state plasmakonzentrationer inden for 2 timer efter begyndelsen af infusionen. Senere end 2 timer efter afslutningen af infusionen lå målingerne af aktiveret protein C under kvantificeringsgrænsen hos størstedelen af patienterne, hvilket tyder på en hurtig elimination af drotrecogin alfa (aktiveret) fra det systemiske kredsløb. Plasmaclearance af drotrecogin alfa (aktiveret) er ca.  $41,8$  l/time hos patienter med sepsis mod  $28,1$  l/time hos raske forsøgspersoner.

Hos patienter med svær sepsis blev plasmaclearance af drotrecogin alfa (aktiveret) signifikant nedsat ved nyresvækkelse og lever dysfunktion, men forskellen i clearance ( $< 30$  %) berettiger ikke til en justering af dosis.

## 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Under forsøg med gentagen dosering var alle forandringer, som blev observeret hos aber ved doser svarende til eller let overstigende den maksimale humane eksponering, relateret til den farmakologiske effekt af Xigris og inkluderede udover den forventede forlængelse af APTT, et fald i hæmoglobin, erythrocytter og hæmatokrit, samt en stigning i retikulocytallet og PT.

Drotrecogin alfa (aktiveret) var hverken mutagent i en *in vivo* mikronukleustest med mus eller i en *in vitro* undersøgelse for kromosomafvigelser i lymfocytter fra perifert humant blod med eller uden metabolisk aktivering med rottelever.

Xigris har hverken været undersøgt i karcinogenicitets- eller reproduktionsforsøg hos dyr. Da den potentielle risiko for mennesker med hensyn til sidstnævnte er ukendt, bør Xigris ikke anvendes under graviditet, medmindre det er tvingende indiceret (se pkt. 4.6).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Saccharose  
Natriumchlorid  
Natriumcitrat  
Citronsyre  
Saltsyre  
Natriumhydroxid.

### **6.2 Uforligneligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

Efter rekonstitution anbefales det at anvende opløsningen straks. Den rekonstituerede opløsning i hætteglasset kan dog holde sig i op til 3 timer ved stuetemperatur (15°C - 30°C). Efter tilberedning kan den intravenøse infusionsvæske bruges ved stuetemperatur (15°C til 30°C) i op til 14 timer.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C). Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte det mod lys.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Pulver i type I-hætteglas. Pakninger af 1 hætteglas.

### **6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

1. Brug passende aseptisk teknik under tilberedningen af Xigris til intravenøs administration.
2. Beregn dosis og det nødvendige antal Xigris hætteglas.

Hvert Xigris hætteglas indeholder 5 mg drotrecogin alfa (aktiveret).

Hætteglasset indeholder et overskud af drotrecogin alfa (aktiveret) for at sikre, at den deklarerede mængde kan trækkes ud.

3. Før administration skal 5 mg hætteglas med Xigris rekonstitueres med 2,5 ml sterilt vand til injektionsvæsker, hvilket resulterer i en opløsning med en koncentration på ca. 2 mg/ml drotrecogin alfa (aktiveret).

Tilsætningen af sterilt vand til injektionsvæsker til hætteglasset skal foregå langsomt, og det bør

undgå at vende hætteglasset på hovedet eller ryste det. Hvert hætteglas svinges forsigtigt, indtil pulveret er fuldstændig opløst.

4. Opløsningen af rekonstitueret Xigris skal yderligere fortyndes med steril natriumchlorid injektionsvæske 0,9 % til en endelig koncentration, mellem 100 µg/ml og 200 µg/ml. Træk langsomt den ønskede mængde rekonstitueret drotrecogin alfa (aktiveret) opløsning ud af hætteglasset. Tilsæt det rekonstituerede drotrecogin alfa (aktiveret) til en forberedt infusionspose med steril natriumchlorid injektionsvæske 0,9 %. Når det rekonstituerede drotrecogin alfa (aktiveret) tilsættes infusionsposen, skal strålen rettes mod siden af infusionsposen for at minimere uro i opløsningen. Vend forsigtigt infusionsposen op og ned for at opnå en homogen opløsning. Transporter ikke infusionsposen mellem afdelinger ved hjælp af mekaniske transportsystemer.
5. Det anbefales at anvende den rekonstituerede opløsning straks. Den rekonstituerede opløsning i hætteglasset kan dog holde sig i op til 3 timer ved stuetemperatur (15 til 30°C). Efter tilberedning kan den intravenøse infusionsvæske bruges ved stuetemperatur (15 til 30°C) i op til 14 timer.
6. Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration.
7. **Det anbefales, at infusionen af Xigris foretages med en infusionspumpe for en præcis styring af infusionshastigheden.** Rekonstitueret Xigris skal fortyndes i en infusionspose indeholdende steril natriumchlorid injektionsvæske 0,9 % til en færdig koncentration på mellem 100 µg/ml og 200 µg/ml.
8. Hvis drotrecogin alfa (aktiveret) administreres ved lave flowhastigheder (mindre end ca. 5 ml/time) skal infusionssættet primes i ca. 15 minutter ved en flowhastighed på ca. 5 ml/time.
9. Xigris bør administreres igennem en infusionslange, hvori kun dette lægemiddel administreres, eller i en adgang i et centralt venekateter med flere adgange, hvor den pågældende adgang er forbeholdt dette lægemiddel. De ENESTE andre opløsninger, som må administreres gennem den samme slange, er natriumchlorid injektionsvæske 0,9 %, Ringer-laktat infusionsvæske, glukose eller glukose-/saltblandinger.
10. Undgå at udsætte opløsninger af drotrecogin alfa (aktiveret) for varme og/eller direkte sollys. Der er ikke observeret uforenelighed mellem drotrecogin alfa (aktiveret) og infusionsflasker af glas eller infusionsposer lavet af polyvinylchlorid, polyethylen, polypropylen eller polyolefin. Brugen af andre typer infusionssæt kan have en negativ effekt på mængden og styrken af det administrerede drotrecogin alfa (aktiveret).
11. Det er vigtigt at Xigris bliver indgivet med den rette hastighed, udregnet på baggrund af kropsvægt i kg., og infunderet over det rette tidsrum. Det anbefales, at infusionsposen mærkes i overensstemmelse med dette.

## 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/02/225/001



**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. august 2002

Dato for seneste fornyelse:

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMEA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- C. SÆRLIGE FORPLIGTELSER, SOM SKAL OPFYLDES AF INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

**B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (jf. bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG VIRKNINGSFULD ANVELDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE BETINGELSER**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal oplyse Europa-Kommissionen om markedsføringsplanen for det lægemiddel, der er godkendt i henhold til denne beslutning.

*Risk managementplan*

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligter sig til at udføre forsøg og yderligere pharmacovigilanceaktiviteter. Disse er specificeret i den pharmacovigilanceplan, der er godkendt i den version af risk managementplanen (RMP), som er dateret 18. april 2006, og som findes i modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver følgende opdatering af RMP'en, som CHMP har godkendt.

I henhold til ”CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use” skal den opdaterede RMP indsendes på samme tidspunkt som den næste periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR).

Derudover skal der indsendes en opdateret RMP

- Når der fremkommer nye oplysninger, der kan have indflydelse på den gældende sikkerhedsspecifikation, pharmacovigilanceplan eller risikominimerende aktiviteter
- Inden for 60 dage efter, at en vigtig milepæl er nået (i forbindelse med pharmacovigilance eller risikominimering)
- Efter anmodning fra EMEA

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fortsætte med at indsende årlige PSUR'er.

### C. SÆRLIGE FORPLIGTELSER, SOM SKAL OPFYLDES AF INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme afslutte undersøgelser i henhold til nedennævnte oversigt. Resultaterne af undersøgelserne vil danne grundlaget for den årlige revurdering af risk/benefit-forholdet.

#### Kliniske aspekter

1. ”Som følge af usikre konklusioner af XPRESS forsøget, der undersøgte en mulig interaktion mellem Xigris og heparin, er ekstra afklaring omkring risk/benefit forholdet påkrævet. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har derfor forpligtet sig til at udføre et placebokontrolleret forsøg hos patienter (der enten modtager lav-dosis profylaktisk heparinbehandling eller ikke modtager nogen tromboseprofylakse) med svær sepsis og dokumenteret organsvigt (fx MOD eller vasopressor-afhængigt septisk chok), der behandles indenfor en nøje defineret tidshorisont, for at afklare Xigris' risk/benefit profil. ”

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**A. ETIKETTERING**

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE  
TEKST PÅ YDERKARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xigris 20 mg pulver til infusionsvæske, opløsning  
Drotrecogin alfa (aktiveret)

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder 20 mg Drotrecogin alfa (aktiveret).  
Efter rekonstitution med 10 ml vand til injektionsvæsker indeholder hver ml 2 mg drotrecogin alfa (aktiveret).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpemidler: Saccharose, natriumchlorid, natriumcitrat, citronsyre, saltsyre og natriumhydroxid.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 hætteglas, pulver til infusionsvæske, opløsning.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)**

Til intravenøs infusion efter rekonstitution og fortynding.  
Læs indlægssedlen før brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR  
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C ).  
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte det mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/02/225/002

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch {nummer}

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg



**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLAGER  
TEKST PÅ HÆTTEGLAS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVÆJ(E)**

Xigris 20 mg pulver til infusionsvæske

Til intravenøs infusion efter rekonstitution og fortynding.

**2. ANVENDELSESMÅDE**

**3. UDLØBSDATO**

Udløbsdato {MM/ÅÅÅÅ}

**4. BATCHNUMMER**

Batch {nummer}

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

20 mg

**6. ANDET**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE  
TEKST PÅ YDERKARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xigris 5 mg pulver til infusionsvæske, opløsning  
Drotrecogin alfa (aktiveret)

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder 5 mg Drotrecogin alfa (aktiveret).  
Efter rekonstitution med 2,5 ml vand til injektionsvæsker indeholder hver ml 2 mg drotrecogin alfa (aktiveret).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpemidler: Saccharose, natriumchlorid, natriumcitrat, citronsyre, saltsyre og natriumhydroxid.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 hætteglas, pulver til infusionsvæske, opløsning.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)**

Til intravenøs infusion efter rekonstitution og fortynding.  
Læs indlægssedlen før brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR  
BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C ).  
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte det mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/02/225/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch {nummer}

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLAGER  
TEKST PÅ HÆTTEGLAS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVÆJ(E)**

Xigris 5 mg pulver til infusionsvæske

Til intravenøs infusion efter rekonstitution og fortynding.

**2. ANVENDELSESMÅDE**

**3. UDLØBSDATO**

Udløbsdato {MM/ÅÅÅÅ}

**4. BATCHNUMMER**

Batch {nummer}

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

5 mg

**6. ANDET**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**B. INDLÆGSSEDDEL**

## INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

### **Xigris 20 mg pulver til infusionsvæske, opløsning** Drotrecogin alfa (aktiveret)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage medicinen. Vær venligst opmærksom på, at De ikke kan tage Xigris selv, idet både Deres sygdom og brugen af dette lægemiddel kræver konstant overvågning af en læge.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Xigris til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Xigris' virkning og hvad De skal bruge det til
2. Det skal De vide, før De får Xigris
3. Hvordan Xigris anvendes
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevares Xigris
6. Yderligere oplysninger

#### **1. XIGRIS' VIRKNING OG HVAD DE SKAL BRUGE DET TIL**

Xigris er meget lig et af de naturligt forekommende proteiner i Deres blod. Dette protein hjælper med at kontrollere blodets størkning samt betændelsestilstande. Når De har en alvorlig infektion i kroppen, kan der dannes propper i Deres blod, og disse kan standse blodforsyningen til vigtige dele af Deres krop, såsom nyrerne og lungerne. Dette medfører en sygdom, der hedder svær sepsis, og som kan gøre Dem meget syg. Nogle mennesker dør af denne sygdom. Xigris hjælper Deres krop med at komme af med blodpropperne, og det formindsker også den betændelse, som er forbundet med infektionen.

Xigris anvendes til at behandle voksne med svær sepsis.

#### **2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE FÅR XIGRIS**

##### **De bør ikke få Xigris:**

- hvis De er allergisk (overfølsom) over for drotrecogin alfa (aktiveret) eller et af de øvrige indholdsstoffer i Xigris eller bovint (udvundet fra kvæg) trombin (et protein)
- hvis De er et barn under 18 år
- hvis De har indre blødninger
- hvis De har en svulst eller forhøjet tryk i hjernen
- hvis De samtidigt får heparin ( $\geq 15$  internationale enheder/kg/time)
- hvis De har en tendens til blødning, som ikke er relateret til sepsis
- hvis De har haft længerevarende og alvorlige problemer med Deres lever
- hvis Deres blodpladetal (mængden af en bestemt type celler i Deres blod) er lavt, selvom det øges efter en transfusion
- hvis De har en høj risiko for blødninger (for eksempel hvis):
  - a) De har gennemgået en operation indenfor de sidste 12 timer før De får Xigris, De bløder fra en tidligere operation eller De måske skal opereres, mens De får Xigris
  - b) De har været indlagt med en alvorlig skade på hovedet, De er blevet opereret i hovedet eller rygsøjlen, De har haft en blødning i hjernen (slagtilfælde) indenfor de seneste tre måneder, De har abnorme blodårer i hjernen, en svulst i hovedet eller De har et epiduralkateter (en slange ind i ryggen)
  - c) De er født med tendens til blødning

- d) De har blødt fra tarmene inden for de sidste seks uger, medmindre dette er tilstrækkeligt behandlet
- e) De har været ude for en større ulykke og har en forhøjet risiko for blødning

**Xigris bør anvendes med særlig forsigtighed, hvis De har øget risiko for blødninger, for eksempel:**

- hvis De tager anden medicin, som påvirker Deres blods evne til at størkne (f.eks. medicin, der opløser blodpropper, blodfortyndende medicin eller medicin, der hæmmer blodpladernes funktion, såsom acetylsalicylsyre)
- hvis De, indenfor de seneste tre måneder, har haft et slagtilfælde, som skyldtes en blodprop
- hvis De ved, at De har problemer med blødninger

Xigris bør ikke anvendes, hvis De har en mildere form for sepsis (kun enkeltorgansvigt) og for nylig er blevet opereret.

**Brug af anden medicin**

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Der bør udvises forsigtighed, når Xigris bruges sammen med anden medicin, der påvirker blodets evne til at størkne (f.eks. medicin, der opløser blodpropper, blodfortyndende medicin eller medicin, der hæmmer blodpladernes funktion, såsom acetylsalicylsyre, nonsteroid antiinflammatorisk medicin eller clopidogrel).

**Graviditet og amning:**

Det vides ikke, om drotrecogin alfa (aktiveret) kan skade et ufødt barn, eller om det kan påvirke Deres evne til at få børn. Hvis De er gravid, vil Deres læge kun give Dem Xigris, hvis det er nødvendigt. Det vides ikke, om drotrecogin alfa (aktiveret) findes i modermælk. Derfor bør De ikke amme, når De behandles med Xigris.

**Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Xigris**

Dette produkt indeholder ca. 68 mg natrium pr. hætteglas. Hvis De er på natrium- eller saltfattig diæt, skal der tages hensyn til dette.

### 3. HVORDAN XIGRIS ANVENDES

Den anbefalede dosis af Xigris er 24 mikrogram ( $\mu\text{g}$ ) pr. kilogram (kg) kropsvægt hver time i 96 timer.

Hospitalets farmaceut, sygeplejerske eller læge opløser Xigrispulveret i vand til injektionsvæsker og dernæst i en saltvandsopløsning. Denne væske løber fra en pose gennem en slange og ind i en af Deres blodårer i en periode på 96 timer.

### 4. BIVIRKNINGER

Xigris kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Xigris øger risikoen for blødninger, hvilket kan være alvorligt eller livstruende. Alvorlig blødning under infusionsperioden forekom hos 1 % (1 ud af 100) af patienterne med svær sepsis og hos 2,4 % (ca. 1 ud af 40) af patienterne, der blev behandlet med Xigris. Hos begge grupper fandt blødningen for det meste sted i maven og tarmene. Blødning i hjernen var ikke almindeligt og forekom hos 0,2 % (1 ud af 500) af patienterne, der blev behandlet med Xigris.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

### 5. SÅDAN OPBEVARES XIGRIS

Opbevares utilgængeligt for børn.

Må ikke anvendes efter den udløbsdato, som er angivet på etiketten.

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte det mod lys.

## 6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

### Xigris indeholder:

- Aktivt stof: 20 mg drotrecogin alfa (aktiveret) i hvert hætteglas. Drotrecogin alfa (aktiveret) er en udgave af et naturligt protein i blodet, som kaldes aktiveret protein C, og det er fremstillet ved hjælp af genteknologi.
- Øvrige indholdsstoffer: saccharose, natriumchlorid, natriumcitrat, citronsyre, saltsyre og natriumhydroxid.

### Xigris' udseende og pakningsstørrelse

Xigris er et pulver, der skal opløses til en infusionsvæske. Det leveres i et hætteglas.

Et hætteglas indeholder 20 mg drotrecogin alfa (aktiveret). Efter rekonstitution med 10 ml vand til injektionsvæsker indeholder hver ml 2 mg drotrecogin alfa (aktiveret).

### Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller:

Indehaver af markedsføringstilladelsen: Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Holland

Fremstiller: Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, D-35396 Giessen, Tyskland.

Hvis De vil have yderligere oplysninger om Xigris, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant:

#### **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

#### **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



**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

**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

**Denne indlægsseddel blev senest godkendt den {MM/ÅÅÅÅ}**

Xigris er godkendt under ”særlige omstændigheder”. Det betyder, at det ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for Xigris af videnskabelige årsager. Det europæiske Lægemiddelagentur (EMA) vurderer hvert år ny information vedrørende Xigris, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive opdateret.

De kan finde yderligere information om Xigris på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

## Følgende oplysninger er kun til læger og sundhedspersonale:

### Instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering

1. Brug passende aseptisk teknik under tilberedningen af Xigris til intravenøs administration.
2. Beregn dosis og det nødvendige antal Xigris hætteglas.

Hvert Xigris hætteglas indeholder 20 mg drotrecogin alfa (aktiveret).

Hætteglasset indeholder et overskud af drotrecogin alfa (aktiveret) for at sikre, at den deklarerede mængde kan trækkes ud.

3. Før administration skal 20 mg hætteglas med Xigris rekonstitueres med 10 ml sterilt vand til injektionsvæsker, hvilket resulterer i en opløsning med en koncentration på ca. 2 mg/ml drotrecogin alfa (aktiveret).

Tilsætningen af sterilt vand til injektionsvæsker til hætteglasset skal foregå langsomt, og det bør undgås at vende hætteglasset på hovedet eller ryste det. Hvert hætteglas svinges forsigtigt, indtil pulveret er fuldstændig opløst.

4. Opløsningen af rekonstitueret Xigris skal yderligere fortyndes med steril natriumchlorid injektionsvæske 0,9 %. Træk langsomt den ønskede mængde rekonstitueret drotrecogin alfa (aktiveret) opløsning ud af hætteglasset. Tilsæt det rekonstituerede drotrecogin alfa (aktiveret) til en forberedt infusionspose med steril natriumchlorid injektionsvæske 0,9 %. Når det rekonstituerede drotrecogin alfa (aktiveret) tilsættes infusionsposen, skal strålen rettes mod siden af infusionsposen for at minimere uro i opløsningen. Vend forsigtigt infusionsposen op og ned for at opnå en homogen opløsning. Transporter ikke infusionsposen mellem afdelinger ved hjælp af mekaniske transportsystemer.
5. Det anbefales at anvende den rekonstituerede opløsning straks. Den rekonstituerede opløsning i hætteglasset kan dog holde sig i op til 3 timer ved stuetemperatur (15 til 30°C). Efter tilberedning kan den intravenøse infusionsvæske bruges ved stuetemperatur (15 til 30°C) i op til 14 timer.
6. Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration.
7. **Det anbefales, at infusionen af Xigris foretages med en infusionspumpe for en præcis styring af infusionshastigheden.** Rekonstitueret Xigris skal fortyndes i en infusionspose indeholdende steril natriumchlorid injektionsvæske 0,9 % til en færdig koncentration på mellem 100 µg/ml og 200 µg/ml.
8. Hvis drotrecogin alfa (aktiveret) administreres ved lave flowhastigheder (mindre end ca. 5 ml/time) skal infusionssættet primes i ca. 15 minutter ved en flowhastighed på ca. 5 ml/time.
9. Xigris bør administreres igennem en infusionslange, hvori kun dette lægemiddel administreres, eller i en adgang i et centralt venekateter med flere adgange, hvor den pågældende adgang er forbeholdt dette lægemiddel. De ENESTE andre opløsninger, som må administreres gennem den samme slange, er natriumchlorid injektionsvæske 0,9 %, Ringer-laktat infusionsvæske, glukose eller glukose-/saltblandinger.
10. Undgå at udsætte opløsninger af drotrecogin alfa (aktiveret) for varme og/eller direkte sollys. Der er ikke observeret uforlidelighed mellem drotrecogin alfa (aktiveret) og infusionsflasker af glas eller infusionsposer lavet af polyvinylchlorid, polyethylen, polypropylen eller polyolefin. Brugen af andre typer infusionssæt kan have en negativ effekt på mængden og styrken af det administrerede drotrecogin alfa (aktiveret).

11. Det er vigtigt at Xigris bliver indgivet med den rette hastighed, udregnet på baggrund af kropsvægt i kg., og infunderet over det rette tidsrum. Det anbefales, at infusionsposen mærkes i overensstemmelse med dette.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

## INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

### Xigris 5 mg pulver til infusionsvæske, opløsning

Drotrecogin alfa (aktiveret)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage medicinen. Vær venligst opmærksom på, at De ikke kan tage Xigris selv, idet både Deres sygdom og brugen af dette lægemiddel kræver konstant overvågning af en læge.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Xigris til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

#### Oversigt over indlægssedlen:

1. Xigris' virkning og hvad De skal bruge det til
2. Det skal De vide, før De får Xigris
3. Hvordan Xigris anvendes
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevares Xigris
6. Yderligere oplysninger

### 1. XIGRIS' VIRKNING OG HVAD DE SKAL BRUGE DET TIL

Xigris er meget lig et af de naturligt forekommende proteiner i Deres blod. Dette protein hjælper med at kontrollere blodets størkning samt betændelsestilstande. Når De har en alvorlig infektion i kroppen, kan der dannes propper i Deres blod, og disse kan standse blodforsyningen til vigtige dele af Deres krop, såsom nyrerne og lungerne. Dette medfører en sygdom, der hedder svær sepsis, og som kan gøre Dem meget syg. Nogle mennesker dør af denne sygdom. Xigris hjælper Deres krop med at komme af med blodpropperne, og det formindsker også den betændelse, som er forbundet med infektionen.

Xigris anvendes til at behandle voksne med svær sepsis.

### 2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE FÅR XIGRIS

#### De bør ikke få Xigris:

- hvis De er allergisk (overfølsom) over for drotrecogin alfa (aktiveret) eller et af de øvrige indholdsstoffer i Xigris eller bovint (udvundet fra kvæg) trombin (et protein)
- hvis De er et barn under 18 år
- hvis De har indre blødninger
- hvis De har en svulst eller forhøjet tryk i hjernen
- hvis De samtidigt får heparin ( $\geq 15$  internationale enheder/kg/time)
- hvis De har en tendens til blødning, som ikke er relateret til sepsis
- hvis De har haft længerevarende og alvorlige problemer med Deres lever
- hvis Deres blodpladetal (mængden af en bestemt type celler i Deres blod) er lavt, selvom det øges efter en transfusion
- hvis De har en høj risiko for blødninger (for eksempel hvis):
  - a) De har gennemgået en operation indenfor de sidste 12 timer før De får Xigris, De bløder fra en tidligere operation eller De måske skal opereres, mens De får Xigris
  - b) De har været indlagt med en alvorlig skade på hovedet, De er blevet opereret i hovedet eller rygsøjlen, De har haft en blødning i hjernen (slagtilfælde) indenfor de seneste tre måneder, De har abnorme blodårer i hjernen, en svulst i hovedet eller De har et epiduralkateter (en slange ind i ryggen)
  - c) De er født med tendens til blødning

- d) De har blødt fra tarmene inden for de sidste seks uger, medmindre dette er tilstrækkeligt behandlet
- e) De har været ude for en større ulykke og har en forhøjet risiko for blødning

**Xigris bør anvendes med særlig forsigtighed, hvis De har øget risiko for blødninger, for eksempel:**

- hvis De tager anden medicin, som påvirker Deres blods evne til at størkne (f.eks. medicin, der opløser blodpropper, blodfortyndende medicin eller medicin, der hæmmer blodpladernes funktion, såsom acetylsalicylsyre)
- hvis De, indenfor de seneste tre måneder, har haft et slagtilfælde, som skyldtes en blodprop
- hvis De ved, at De har problemer med blødninger

Xigris bør ikke anvendes, hvis De har en mildere form for sepsis (kun enkeltorgansvigt) og for nylig er blevet opereret.

**Brug af anden medicin**

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Der bør udvises forsigtighed, når Xigris bruges sammen med anden medicin, der påvirker blodets evne til at størkne (f.eks. medicin, der opløser blodpropper, blodfortyndende medicin eller medicin, der hæmmer blodpladernes funktion, såsom acetylsalicylsyre, nonsteroid antiinflammatorisk medicin eller clopidogrel).

**Graviditet og amning:**

Det vides ikke, om drotrecogin alfa (aktiveret) kan skade et ufødt barn, eller om det kan påvirke Deres evne til at få børn. Hvis De er gravid, vil Deres læge kun give Dem Xigris, hvis det er nødvendigt. Det vides ikke, om drotrecogin alfa (aktiveret) findes i modermælk. Derfor bør De ikke amme, når De behandles med Xigris.

**Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Xigris**

Dette produkt indeholder ca. 17 mg natrium pr. hætteglas. Hvis De er på natrium- eller saltfattig diæt, skal der tages hensyn til dette.

### 3. HVORDAN XIGRIS ANVENDES

Den anbefalede dosis af Xigris er 24 mikrogram ( $\mu\text{g}$ ) pr. kilogram (kg) kropsvægt hver time i 96 timer.

Hospitalets farmaceut, sygeplejerske eller læge opløser Xigrispulveret i vand til injektionsvæsker og dernæst i en saltvandsopløsning. Denne væske løber fra en pose gennem en slange og ind i en af Deres blodårer i en periode på 96 timer.

### 4. BIVIRKNINGER

Xigris kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Xigris øger risikoen for blødninger, hvilket kan være alvorligt eller livstruende. Alvorlig blødning under infusionsperioden forekom hos 1 % (1 ud af 100) af patienterne med svær sepsis og hos 2,4 % (ca. 1 ud af 40) af patienterne, der blev behandlet med Xigris. Hos begge grupper fandt blødningen for det meste sted i maven og tarmene. Blødning i hjernen var ikke almindeligt og forekom hos 0,2 % (1 ud af 500) af patienterne, der blev behandlet med Xigris.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

### 5. SÅDAN OPBEVARES XIGRIS

Opbevares utilgængeligt for børn.

Må ikke anvendes efter den udløbsdato, som er angivet på etiketten.

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte det mod lys.

## 6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

### Xigris indeholder:

- Aktivt stof: 5 mg drotrecogin alfa (aktiveret) i hvert hætteglas. Drotrecogin alfa (aktiveret) er en udgave af et naturligt protein i blodet, som kaldes aktiveret protein C, og det er fremstillet ved hjælp af genteknologi.
- Øvrige indholdsstoffer: saccharose, natriumchlorid, natriumcitrat, citronsyre, saltsyre og natriumhydroxid.

### Xigris' udseende og pakningsstørrelse

Xigris er et pulver, der skal opløses til en infusionsvæske. Det leveres i et hætteglas.

Et hætteglas indeholder 5 mg drotrecogin alfa (aktiveret). Efter rekonstitution med 2,5 ml vand til injektionsvæsker indeholder hver ml 2 mg drotrecogin alfa (aktiveret).

### Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller:

Indehaver af markedsføringstilladelsen: Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Holland

Fremstiller: Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, D-35396 Giessen, Tyskland.

Hvis De vil have yderligere oplysninger om Xigris, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant:

#### **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

#### **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

**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

**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

**Denne indlægsseddel blev senest godkendt den {MM/ÅÅÅÅ}**

Xigris er godkendt under ”særlige omstændigheder”. Det betyder, at det ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for Xigris af videnskabelige årsager. Det europæiske Lægemiddelagentur (EMA) vurderer hvert år ny information vedrørende Xigris, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive opdateret.

De kan finde yderligere information om Xigris på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

## Følgende oplysninger er kun til læger og sundhedspersonale:

### Instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering

1. Brug passende aseptisk teknik under tilberedningen af Xigris til intravenøs administration.
2. Beregn dosis og det nødvendige antal Xigris hætteglas.

Hvert Xigris hætteglas indeholder 5 mg drotrecogin alfa (aktiveret).

Hætteglasset indeholder et overskud af drotrecogin alfa (aktiveret) for at sikre, at den deklarerede mængde kan trækkes ud.

3. Før administration skal 5 mg hætteglas med Xigris rekonstitueres med 2,5 ml sterilt vand til injektionsvæsker, hvilket resulterer i en opløsning med en koncentration på ca. 2 mg/ml drotrecogin alfa (aktiveret).

Tilsætningen af sterilt vand til injektionsvæsker til hætteglasset skal foregå langsomt, og det bør undgås at vende hætteglasset på hovedet eller ryste det. Hvert hætteglas svinges forsigtigt, indtil pulveret er fuldstændig opløst.

4. Opløsningen af rekonstitueret Xigris skal yderligere fortyndes med steril natriumchlorid injektionsvæske 0,9 %. Træk langsomt den ønskede mængde rekonstitueret drotrecogin alfa (aktiveret) opløsning ud af hætteglasset. Tilsæt det rekonstituerede drotrecogin alfa (aktiveret) til en forberedt infusionspose med steril natriumchlorid injektionsvæske 0,9 %. Når det rekonstituerede drotrecogin alfa (aktiveret) tilsættes infusionsposen, skal strålen rettes mod siden af infusionsposen for at minimere uro i opløsningen. Vend forsigtigt infusionsposen op og ned for at opnå en homogen opløsning. Transporter ikke infusionsposen mellem afdelinger ved hjælp af mekaniske transportsystemer.
5. Det anbefales at anvende den rekonstituerede opløsning straks. Den rekonstituerede opløsning i hætteglasset kan dog holde sig i op til 3 timer ved stuetemperatur (15 til 30°C). Efter tilberedning kan den intravenøse infusionsvæske bruges ved stuetemperatur (15 til 30°C) i op til 14 timer.
6. Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration.
7. **Det anbefales, at infusionen af Xigris foretages med en infusionspumpe for en præcis styring af infusionshastigheden.** Rekonstitueret Xigris skal fortyndes i en infusionspose indeholdende steril natriumchlorid injektionsvæske 0,9 % til en færdig koncentration på mellem 100 µg/ml og 200 µg/ml.
8. Hvis drotrecogin alfa (aktiveret) administreres ved lave flowhastigheder (mindre end ca. 5 ml/time) skal infusionssettet primes i ca. 15 minutter ved en flowhastighed på ca. 5 ml/time.
9. Xigris bør administreres igennem en infusionsslange, hvori kun dette lægemiddel administreres, eller i en adgang i et centralt venekateter med flere adgange, hvor den pågældende adgang er forbeholdt dette lægemiddel. De ENESTE andre opløsninger, som må administreres gennem den samme slange, er natriumchlorid injektionsvæske 0,9 %, Ringer-laktat infusionsvæske, glukose eller glukose-/saltblandinger.
10. Undgå at udsætte opløsninger af drotrecogin alfa (aktiveret) for varme og/eller direkte sollys. Der er ikke observeret uforlidelighed mellem drotrecogin alfa (aktiveret) og infusionsflasker af glas eller infusionsposer lavet af polyvinylchlorid, polyethylen, polypropylen eller polyolefin. Brugen af andre typer infusionsset kan have en negativ effekt på mængden og styrken af det administrerede drotrecogin alfa (aktiveret).



11. Det er vigtigt at Xigris bliver indgivet med den rette hastighed, udregnet på baggrund af kropsvægt i kg., og infunderet over det rette tidsrum. Det anbefales, at infusionsposen mærkes i overensstemmelse med dette.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg