

Medicamento con autorización anulada

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xigris 20 mg polvo para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 20 mg de drotrecogina alfa (activada).

Después de la reconstitución con 10 ml de agua para preparaciones inyectables, cada ml contiene 2 mg de drotrecogina alfa (activada).

Drotrecogina alfa (activada) es una versión recombinante de la Proteína C activada endógena y se produce mediante ingeniería genética a partir de una línea celular humana establecida.

Excipiente: Cada vial contiene aproximadamente 68 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión. Xigris se suministra como un polvo liofilizado blanco o blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Xigris está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con sepsis grave con fallo multiorgánico cuando se añade a la terapia de referencia (*best standard care*). Se debe considerar el uso de Xigris principalmente en casos en que sea posible iniciar el tratamiento dentro de las 24 horas siguientes a la aparición del fallo orgánico (para más información ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Xigris deberá ser utilizado por médicos con experiencia en instituciones especializadas en el cuidado de pacientes con sepsis grave.

El tratamiento se deberá iniciar dentro de las primeras 48 horas, y preferiblemente dentro de las 24 horas tras la aparición del primer fallo orgánico documentado inducido por la sepsis (ver sección 5.1).

La dosis recomendada de Xigris es de 24 µg/kg/hora (basado en el peso corporal real), administrada en perfusión intravenosa continua durante una duración total de 96 horas. Se recomienda perfundir Xigris con una bomba de perfusión para controlar con precisión la velocidad de perfusión. Si la perfusión se interrumpiera por alguna causa, se debe reiniciar la perfusión a una velocidad de 24 µg/kg/hora, continuándola hasta completar totalmente el periodo de 96 horas recomendado para la administración de la dosis. No es necesario realizar escalado de la dosis o administrar dosis en bolo de Xigris cuando se interrumpa la perfusión.

En pacientes adultos con sepsis grave no es necesario el ajuste de la dosis, en función de la edad, el sexo, la función hepática (medida por los niveles de transaminasas) o la función renal, obesidad o co-administración de heparina profiláctica. No se ha estudiado la farmacocinética de la drotrecogina alfa

(activada) en pacientes adultos con sepsis grave y enfermedad renal en fase terminal y hepatopatía crónica pre-existentes.

Pediatría: Los datos de un ensayo clínico controlado con placebo, que fue interrumpido por futilidad después de que 477 pacientes de edades entre 0 y 17 años hubieran recibido el tratamiento del estudio, no mostraron eficacia de Xigris en pacientes pediátricos y mostraron una mayor frecuencia de hemorragias a nivel del sistema nervioso central en el grupo de Xigris frente al de placebo. Xigris está contraindicado en niños menores de 18 años. (ver secciones 4.3 y 5.1.).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes o a trombina bovina (residuo traza en el proceso de fabricación).

Drotrecogina alfa (activada) está contraindicada en niños menores de 18 años (ver sección 5.1.).

Como la drotrecogina alfa (activada) puede aumentar el riesgo de hemorragias, Xigris está contraindicado en los siguientes casos:

- Hemorragia interna activa
- Pacientes con patología intracraneal; neoplasias o evidencia de hernia cerebral
- Tratamiento concomitante con heparina ≥ 15 Unidades Internacionales/kg/hora
- Diátesis hemorrágica conocida excepto la coagulopatía aguda relacionada con la sepsis
- Enfermedad hepática crónica grave
- Recuento plaquetario $< 30.000 \times 10^6/l$, incluso si el recuento plaquetario aumenta tras transfusiones
- Pacientes con riesgo incrementado de sangrado (por ejemplo):
 - a) Sometidos a cirugía mayor, definida como intervención quirúrgica que requiera anestesia general o espinal, realizada en las 12 horas inmediatamente anteriores a la administración del medicamento, o cualquier paciente postoperatorio que muestre evidencia de hemorragia activa, o cualquier paciente que vaya a ser sometido a una cirugía planificada o anticipada durante el periodo de administración del medicamento
 - b) Historia de traumatismo craneoencefálico grave que haya requerido hospitalización, cirugía intracraneal o intramedular, o ictus hemorrágico en los 3 meses anteriores, o cualquier historial de malformación arteriovenosa intracerebral, aneurisma cerebral o hallazgo de masas a nivel de sistema nervioso central; pacientes con catéter epidural o los que se les vaya a colocar un catéter epidural durante la perfusión del medicamento
 - c) Historial de diátesis hemorrágica congénita
 - d) Hemorragia gastrointestinal en las últimas 6 semanas que haya requerido intervención médica a menos que se haya llevado a cabo una intervención quirúrgica definitiva
 - e) Pacientes con traumatismos con riesgo incrementado de hemorragia

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ningún estudio adicional ha confirmado los resultados de eficacia del único ensayo clínico pivotal.

Pacientes con un sólo fallo orgánico y cirugía reciente

Xigris no está aprobado para el tratamiento de pacientes con un sólo fallo orgánico y no debe ser utilizado en este subgrupo particular de pacientes, especialmente si han sido sometidos recientemente a cirugía (en los últimos 30 días). En cada uno de los dos ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo, PROWESS y ADDRESS (ver sección 5.1), la mortalidad a los 28 días y mortalidad hospitalaria fueron mayores en pacientes tratados con drotrecogina alfa (activada) que en aquéllos

tratados con placebo, para la subpoblación de pacientes con un sólo fallo orgánico y cirugía reciente (n=98 en PROWESS y n=636 en ADDRESS).

Hemorragias

La drotrecogina alfa (activada) aumenta el riesgo de sangrado. En las siguientes situaciones se debe valorar el riesgo de administrar Xigris frente a los posibles beneficios:

- Administración reciente (en los últimos 3 días) de tratamiento trombolítico.
- Administración reciente (en los últimos 7 días) de anticoagulantes orales.
- Administración reciente (en los últimos 7 días) de aspirina o cualquier otro inhibidor plaquetario.
- Ictus isquémico reciente (en los últimos 3 meses).
- Cualquier otra situación en la que el médico considere que es probable un sangrado significativo.

En intervenciones con riesgo inherente de hemorragia se debe suspender la administración de Xigris 2 horas antes del comienzo de la intervención. Se puede reiniciar la administración de Xigris 12 horas después de cirugía o procedimientos invasivos mayores, si se ha logrado una hemostasia adecuada. La incidencia de episodios de hemorragia grave con Xigris fue mayor en pacientes con cirugía reciente (en los 30 días previos) que en pacientes “médicos” sin cirugía (ver sección 4.8). Se debe tener en cuenta el riesgo de hemorragia cuando se evalúe el beneficio/riesgo en pacientes individuales. Se puede volver a administrar Xigris inmediatamente después de procedimientos menos invasivos y no complicados si se ha alcanzado una hemostasia adecuada.

Como parte de los cuidados habituales, durante la perfusión de Xigris se deben hacer medidas de parámetros de hemostasia (p. ej. tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), tiempo de protrombina (TP) y recuento de plaquetas). Si las pruebas secuenciales de hemostasia indican que la coagulopatía empeora o no está controlada, aumentando significativamente el riesgo de sangrado, se debe valorar el beneficio de continuar con la perfusión frente al potencial aumento del riesgo de sangrado en ese paciente.

Pruebas de laboratorio

La drotrecogina alfa (activada) tiene efectos mínimos sobre el TP. La prolongación del TTPA en pacientes con sepsis grave tratados con Xigris se puede deber a la coagulopatía subyacente, al efecto farmacodinámico de la drotrecogina alfa (activada) y/o al efecto de otros medicamentos administrados de forma concomitante. El efecto farmacodinámico de la drotrecogina alfa (activada) sobre las determinaciones del TTPA depende del reactivo e instrumento utilizado para realizar el ensayo y del tiempo transcurrido entre la toma de la muestra y la realización de la determinación. La drotrecogina alfa (activada) que está presente en una muestra de sangre o plasma extraída de un paciente que está siendo perfundido con el medicamento será neutralizada de forma gradual por inhibidores de la proteasa plasmática endógenos presentes en la muestra. A las dos horas de recoger la muestra de sangre prácticamente no hay actividad medible de drotrecogina alfa (activada). A causa de esta variabilidad biológica y analítica, no se debe utilizar el TTPA para valorar el efecto farmacodinámico de la drotrecogina alfa (activada). Además, aproximadamente dos horas después de concluir la perfusión del medicamento, prácticamente no hay actividad medible de drotrecogina alfa (activada) en el torrente circulatorio del paciente; a partir de este momento, las muestras de sangre obtenidas para la determinación del TTPA no se ven afectadas por el medicamento. Se deben tener en cuenta estas variables cuando se interpreten determinaciones secuenciales del TP y/o del TTPA.

Como la drotrecogina alfa (activada) puede afectar a las pruebas de TTPA, la drotrecogina alfa (activada) presente en las muestras de plasma puede interferir en las pruebas de coagulación de una fase basadas en el TTPA (tales como las pruebas del factor VIII, IX y XI). La drotrecogina alfa (activada) presente en las muestras de plasma no interfiere con las pruebas de factores de una fase basadas en el TP (tales como las de los factores II, V, VII y X).

Si las pruebas secuenciales de coagulopatía (incluyendo el recuento plaquetario) indican que dicha coagulopatía es grave o está empeorando, debe valorarse el riesgo de continuar la perfusión frente al beneficio esperado.

Immunogenicidad

En los ensayos clínicos en pacientes adultos con sepsis grave, la tasa de anticuerpos IgA/IgG/IgM antiProteína C Activada humana o de anticuerpos neutralizantes es baja y similar entre los pacientes tratados con drotrecogina alfa (activada) y los tratados con placebo. Las reacciones adversas no fueron más frecuentes en los pacientes que desarrollaron anticuerpos tratados con drotrecogina alfa (activada) que en los tratados con placebo. No hubo evidencia de que los anticuerpos detectados representaran una respuesta inmune específica al tratamiento con drotrecogina alfa (activada).

No se han realizado ensayos clínicos en sepsis grave que específicamente estudien la readministración de drotrecogina alfa (activada). Sin embargo, un número pequeño de pacientes de los ensayos clínicos controlados en sepsis grave, recibieron un ciclo previo de drotrecogina alfa (activada). No se notificaron reacciones de hipersensibilidad en estos pacientes. Las muestras disponibles fueron analizadas posteriormente y todas dieron negativo para anticuerpo antiProteína C Activada humana. En sujetos sanos no se ha detectado la formación de anticuerpos antiProteína C activada, incluso tras la administración repetida.

Sin embargo, no se puede descartar completamente la posibilidad de reacciones alérgicas a componentes del preparado en ciertos pacientes predispuestos. Si ocurrieran reacciones anafilácticas o alérgicas, se debe suspender el tratamiento inmediatamente e instaurar el tratamiento adecuado. No se ha readministrado Xigris a pacientes con sepsis grave. Se debe tener precaución con la readministración de Xigris a pacientes.

Este medicamento contiene aproximadamente 68 mg de sodio por vial, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se debe tener cuidado cuando se utilice Xigris con otros medicamentos que afecten a la hemostasia (ver secciones 4.3 y 4.4), incluyendo Proteína C, trombolíticos (por ejemplo estreptoquinasa, tPA, rPA y uroquinasa), anticoagulantes orales (por ejemplo warfarina), hirudinas, antitrombina, aspirina y otros agentes antiplaquetarios, por ejemplo medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, ticlopidina y clopidogrel, antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa (como abciximab, eptifibatida, tirofiban) y prostaciclina como iloprost.

Co-administración de dosis bajas de heparina para profilaxis de eventos tromboticos venosos (ETV).

La heparina a dosis bajas para profilaxis de ETV puede ser co-administrada con drotrecogina alfa activada. En un ensayo aleatorizado de heparina frente a placebo (XPRESS) en 1935 pacientes adultos con sepsis grave, todos tratados con drotrecogina alfa activada, la heparina profiláctica no afectó de forma adversa a la mortalidad (heparina 28,3 % frente placebo 31,9 % en la población global por intención de tratar (ITT), y heparina 30,3 % versus placebo 26,9 % en pacientes con disfunción orgánica múltiple tratados dentro de las 24 horas siguientes a la aparición de su primera disfunción orgánica inducida por la sepsis (n=890)). En el subgrupo de 885 pacientes que ya estaban recibiendo heparina profiláctica cuando entraron en el ensayo, la mortalidad fue de 26,9 % en el grupo aleatorizado a continuar con heparina frente al 35,6 % en el grupo cuya aleatorización (a placebo) condujo a la suspensión de la heparina. Sin embargo, las razones que justifican esta diferencia no se conocen y podrían estar relacionadas con otros factores. Adicionalmente no hubo un riesgo incrementado de hemorragia grave, incluyendo hemorragia a nivel del sistema nervioso central (SNC). La heparina profiláctica incrementó el riesgo de hemorragia no grave (ver sección 4.8). No hubo diferencia estadística en las frecuencias de ETV entre los grupos del ensayo.

4.6 Embarazo y lactancia

No se han realizado estudios en animales sobre los efectos en el embarazo, desarrollo embrio-fetal, parto y desarrollo postnatal con Xigris. Por tanto, se desconoce el riesgo potencial en humanos. Xigris no se debe administrar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

No se sabe si Xigris se excreta en la leche materna o si tiene algún efecto potencial sobre el lactante. Por lo tanto, la paciente no debe dar el pecho cuando esté en tratamiento con Xigris.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8 Reacciones adversas

Xigris aumenta el riesgo de hemorragias.

El ensayo clínico Fase 3, internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo (PROWESS) incluyó 850 pacientes tratados con drotrecogina alfa (activada) y 840 pacientes tratados con placebo. El porcentaje de pacientes que experimentaron al menos un episodio de sangrado en los dos grupos de tratamiento fue de 24,9 % para los tratados con drotrecogina alfa (activada) y de 17,7 % para los tratados con placebo. En ambos grupos de tratamiento, la mayor parte de los episodios de sangrado correspondieron a equimosis o sangrado del tracto gastrointestinal. La diferencia en la incidencia de episodios de sangrado graves entre los dos grupos de tratamiento se produjo principalmente durante la administración del medicamento en estudio.

Un total de 2378 pacientes adultos con sepsis grave recibieron drotrecogina alfa (activada) en un ensayo clínico en Fase 3b, internacional, con un único brazo y abierto (ENHANCE).

La incidencia de episodios graves de sangrado en los ensayos PROWESS y ENHANCE se incluye a continuación. En estos ensayos los episodios graves de sangrado incluyeron cualquier hemorragia intracraneal, cualquier sangrado que sea amenazante para la vida o fatal, cualquier episodio de sangrado que requiriera de la administración diaria de ≥ 3 unidades de concentrados de hematíes durante dos días consecutivos, o cualquier episodio de sangrado valorado como grave por el investigador.

Un ensayo clínico Fase 3b (ADDRESS), internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes adultos con sepsis grave con bajo riesgo de muerte, incluyó 1317 pacientes tratados con drotrecogina alfa (activada) y 1293 pacientes tratados con placebo. El porcentaje de pacientes que experimentaron al menos un episodio de sangrado en los dos grupos de tratamiento fue del 10,9 % y del 6,4 %, respectivamente ($p < 0,001$). Los episodios de sangrado incluyeron episodios de sangrado graves, episodios de sangrado interpretados por el investigador como posiblemente relacionados con la medicación objeto del estudio, episodios de sangrado asociados con la necesidad de una transfusión de hematíes, y episodios de sangrado que dieron lugar a una suspensión permanente de la medicación objeto del estudio. En el ensayo ADDRESS, los episodios graves de sangrado incluyeron cualquier hemorragia fatal, cualquier sangrado que supusiera una amenaza para la vida, cualquier hemorragia a nivel del SNC, o cualquier episodio de sangrado considerado grave por el investigador.

Episodios hemorrágicos graves durante el período de perfusión

La siguiente tabla refleja el porcentaje de pacientes en PROWESS y ENHANCE que experimentaron episodios hemorrágicos graves según la localización de la hemorragia durante el período de perfusión del medicamento en estudio (definido como la duración de la perfusión más el día completo posterior al fin de la perfusión).

Localización de la hemorragia	Drotrecogina alfa (activada) [PROWESS] N=850	Placebo [PROWESS] N=840	Drotrecogina alfa (activada) [ENHANCE] N=2378
Gastrointestinal	5 (0,6%)	4(0,5%)	19 (0,8%)
Intraabdominal	2 (0,2%)	3 (0,4%)	18 (0,8%)
Intratorácica	4 (0,5%)	0	11 (0,5%)
Retroperitoneal	3 (0,4%)	0	4 (0,2%)
Sistema nervioso central (SNC) ¹	2 (0,2%)	0	15 (0,6%)
Genitourinaria	2 (0,2%)	0	0
Piel/tejidos blandos	1 (0,1%)	0	16 (0,7%)
Nasofaringea	0	0	4 (0,2%)
Articulaciones/Huesos	0	0	1 (0,04%)
Lugar desconocido ²	1 (0,1%)	1 (0,1%)	6 (0,3%)
Total	20 (2,4%)	8 (1,0%)	85 ³ (3,6%)

¹ Se define hemorragia a nivel del SNC como cualquier hemorragia a ese nivel, incluyendo los siguientes tipos de hemorragia: petequiral, parenquimal, subaracnoidea, subdural e ictus con transformación hemorrágica.

² Pacientes que requirieron la administración de ≥ 3 unidades de concentrados de hematies durante dos días consecutivos con lugar de hemorragia sin identificar.

³ En el estudio ENHANCE seis pacientes padecieron múltiples episodios hemorrágicos graves durante el período de estudio de la perfusión del medicamento (94 episodios observados en 85 pacientes).

Durante el período de perfusión en PROWESS y ENHANCE la incidencia de episodios hemorrágicos graves con Xigris fue numéricamente más alto en pacientes con cirugía reciente (en los 30 días previos) que en pacientes sin cirugía (PROWESS: 3,3% vs. 2,0%; ENHANCE: 5,0% vs. 3,1% respectivamente. Los porcentajes de placebo en PROWESS 0,4% vs. 1,2%, respectivamente).

En ADDRESS, el porcentaje de pacientes tratados que presentaron episodios hemorrágicos graves para cada lugar de hemorragia, fue similar al observado en PROWESS. La incidencia de episodios hemorrágicos de sangrado durante la perfusión (desde el Día 0 del estudio hasta el Día 6) fue de 31 (2,4%) y de 15 (1,2%) en pacientes tratados con drotrecogina alfa (activada) y con placebo, respectivamente ($p=0,02$). La incidencia de hemorragia a nivel del SNC durante la perfusión fue de 4 (0,3%) y 3 (0,2%) para pacientes tratados con drotrecogina alfa (activada) y con placebo, respectivamente. La cirugía reciente (dentro de los 30 días previos a la incorporación en el estudio) se asoció con un riesgo de hemorragia grave numéricamente más alto durante la perfusión, tanto en los pacientes tratados con Xigris, como en los tratados con placebo (Xigris: 3,6% en pacientes con cirugía reciente, frente a 1,6% en pacientes sin cirugía reciente; placebo: 1,6% frente a 0,9%, respectivamente).

En XPRESS, un estudio aleatorizado de heparina profiláctica versus placebo en pacientes adultos con sepsis grave, todos tratados con drotrecogina alfa activada, la incidencia de hemorragias graves fue consistente con la observada en ensayos previos durante el período de tratamiento de 0-6 días, y la heparina profiláctica no aumentó el riesgo de hemorragia grave comparada con placebo (2,3% vs. 2,5%, respectivamente), incluyendo hemorragia del SNC (0,3% en ambos grupos). Sin embargo, la heparina profiláctica aumentó el riesgo de hemorragia no grave en comparación con placebo (8,7% vs. 5,7%, respectivamente; $p=0,0116$).

Episodios hemorrágicos graves durante el período de estudio de 28 días.

En el estudio PROWESS la incidencia de episodios hemorrágicos graves durante el período de estudio de 28 días fue del 3,5% para los pacientes tratados con drotrecogina alfa (activada) y del 2,0% para los pacientes tratados con placebo. La incidencia de hemorragias a nivel del SNC durante el período de estudio de 28 días fue de 0,2% y 0,1%, para los pacientes tratados con drotrecogina alfa (activada) y

los tratados con placebo, respectivamente. El riesgo de sangrados en el SNC puede aumentar si se padece coagulopatía grave y trombocitopenia grave (ver secciones 4.3 y 4.4).

En el ensayo abierto ENHANCE, la incidencia de episodios hemorrágicos graves durante el período de estudio de 28 días fue de 6,5%, y la incidencia de hemorragias a nivel del SNC durante el período de estudio de 28 días fue de 1,5%

En el ensayo ADDRESS controlado con placebo, la incidencia de episodios hemorrágicos graves durante el período de 28 días de estudio fue de 51 (3,9%) y de 28 (2,2%) para los pacientes tratados con drotrecogina alfa (activada) y los tratados con placebo, respectivamente ($p=0,01$). La incidencia de hemorragias a nivel del SNC durante el período de 28 días de estudio fue de 6 (0,5%) y de 5 (0,4%) para los pacientes tratados con drotrecogina alfa (activada) y los tratados con placebo, respectivamente.

En XPRESS, las incidencias de hemorragia grave fueron consistentes con aquellas observadas en ensayos previos durante el período de 28 días de estudio (días 0-28). La heparina profiláctica no aumentó el riesgo de hemorragia grave comparada con placebo (3,9% vs. 5,2%, respectivamente), incluyendo hemorragia del SNC (1,0% vs. 0,7%, respectivamente).

En los ensayos Fase 1, se comunicaron acontecimientos adversos con una frecuencia $\geq 5\%$ que consistieron en dolor de cabeza (30,9%), equimosis (23,0%) y dolor (5,8%).

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos y durante el periodo post-comercialización se han notificado casos de sobredosis accidental. En la mayoría de los casos no se han observado reacciones adversas. En los casos restantes, los acontecimientos observados fueron consistentes con las reacciones adversas conocidas del medicamento (ver sección 4.8), con los efectos del medicamento sobre las pruebas de laboratorio (ver sección 4.4), o consecuencia de la presencia de un cuadro de sepsis subyacente.

No se conoce antídoto para la drotrecogina alfa (activada). En caso de sobredosis se debe interrumpir inmediatamente la perfusión (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antitrombóticos, enzimas. Código ATC: B01AD10.

Este medicamento se ha autorizado en “Circunstancias excepcionales”. Esta modalidad de aprobación significa que por motivos científicos, no ha sido posible obtener una información completa de este medicamento. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

Mecanismo de acción

Xigris es una versión recombinante de la Proteína C natural activada derivada del plasma, de la que solamente difiere en oligosacáridos específicos de la porción carbohidratada de la molécula. La proteína C activada es un regulador crucial de la coagulación. Limita la formación de trombina por inactivación de los factores Va y VIIIa, y de ese modo regula la coagulación por retroalimentación negativa. La activación excesiva de la coagulación en el lecho microcirculatorio desempeña un papel importante en la fisiopatología de la sepsis grave. Además, la proteína C activada es un importante modulador de la respuesta sistémica a la infección y tiene propiedades antitrombóticas y profibrinolíticas. Xigris tiene propiedades similares a la Proteína C Activada endógena humana.

Efectos farmacodinámicos

En ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con sepsis grave, Xigris ejerció un efecto antitrombótico por limitación de la generación de trombina y mejoró la coagulopatía asociada a la sepsis, como se mostró por una mejora más rápida en los marcadores de la coagulación y la fibrinólisis. Xigris provocó un descenso más rápido de los marcadores de trombosis como el dímero-D, protrombina F1.2 y niveles de trombina-antitrombina, y un incremento más rápido de los niveles de Proteína C y antitrombina. Xigris también restableció el potencial fibrinolítico endógeno, evidenciado por una tendencia más rápida a la normalización de los niveles de plasminógeno y un descenso más rápido en los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno-1. Adicionalmente, pacientes con sepsis grave tratados con Xigris tuvieron un descenso más rápido de los niveles de interleuquina-6, un marcador global de la inflamación, consistente con la reducción de la respuesta inflamatoria.

Eficacia clínica

Xigris fue estudiado en un ensayo en Fase 3 internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (PROWESS) en 1.690 pacientes con sepsis grave. La sepsis grave se define como sepsis asociada con disfunción orgánica aguda. Los pacientes con diagnóstico clínico de sepsis grave tenían a) infección conocida o sospechada, b) evidencia clínica de respuesta sistémica a la infección incluyendo fiebre o hipotermia, leucopenia o leucocitosis, taquicardia y taquipnea, y c) disfunción orgánica aguda. La disfunción orgánica se definió como shock, hipotensión o necesidad de vasopresores a pesar de resucitación adecuada con fluidos, hipoxemia relativa (relación entre la presión parcial de oxígeno en sangre arterial en mm de Hg y el porcentaje de oxígeno en aire inspirado expresado en decimales (relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) < 250), oliguria a pesar de resucitación adecuada con fluidos, reducción marcada en recuento de plaquetas y/o elevación de las concentraciones de ácido láctico.

Los criterios de exclusión incluían a pacientes con alto riesgo de sangrado (ver secciones 4.3 y 4.4), pacientes que no se esperaba que sobrevivieran en los 28 días debido a una situación médica preexistente no relacionada con la sepsis, pacientes VIH positivos con un recuento de $\text{CD}_4 \leq 50/\text{mm}^3$, pacientes sometidos a diálisis crónica, y pacientes que hayan sido sometidos a un trasplante de médula, de pulmón, páncreas o intestino delgado y pacientes con pancreatitis clínica aguda sin foco probado de infección.

En el ensayo PROWESS, el tratamiento se inició dentro de las 48 horas del comienzo de la primera disfunción orgánica inducida por la sepsis. La duración media de la disfunción orgánica previa al tratamiento fue de 18 horas.

A los pacientes se les administró una perfusión continua de 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$ ($n=850$) de Xigris o placebo ($n=840$) durante 96 horas. Xigris se añadió a la terapia de referencia (*best standard care*). La terapia de referencia incluye antibióticos adecuados, control del foco de infección y tratamiento de soporte (fluidos, inotrópicos, vasopresores y tratamiento de apoyo de los fallos orgánicos, según se precise).

Los pacientes tratados con Xigris experimentaron una mejoría en la supervivencia a los 28 días comparado con aquéllos tratados con placebo. A los 28 días, la tasa de mortalidad global fue del 24,7% para el grupo tratado con Xigris y del 30,8% para el grupo tratado con placebo ($p=0,005$).

La reducción significativa en la tasa de mortalidad absoluta se limitó al subgrupo de pacientes con una enfermedad más grave, es decir con una puntuación APACHE II basal ≥ 25 , o al menos 2 disfunciones orgánicas agudas basales. (El sistema de puntuación APACHE II está diseñado para determinar el riesgo de mortalidad en función de la evaluación de la fisiología aguda y del estado de salud crónico). En el subgrupo de pacientes con una puntuación APACHE II basal ≥ 25 , la mortalidad fue del 31% en el grupo tratado con Xigris (128 de 414) y del 44% en el grupo tratado con placebo (176 de 403). No se observó una reducción en la mortalidad en el subgrupo de pacientes con una enfermedad menos grave. En el subgrupo de pacientes con al menos 2 disfunciones orgánicas agudas en el basal, la mortalidad fue del 26,5% en el grupo tratado con Xigris (168 de 634), y del 33,9% en el grupo tratado

con placebo (216 de 637). En el subgrupo de pacientes con menos de dos disfunciones orgánicas agudas en el basal, no se observó una reducción significativa en la mortalidad.

Se observó un efecto consistente del tratamiento sobre la mortalidad tras la administración de Xigris a través de subgrupos definidos según edad, sexo y tipo de infección.

Ensayo de seguimiento del PROWESS

Se evaluó la supervivencia en un ensayo de seguimiento llevado a cabo con los supervivientes del estudio PROWESS. De los 1690 pacientes del estudio PROWESS, se comunicó la situación de supervivencia hospitalaria para el 98% de los pacientes y la supervivencia a los 3 meses para el 94% de los pacientes. En el total de la población, la mortalidad hospitalaria fue significativamente inferior en pacientes tratados con Xigris que en los pacientes del grupo tratado con placebo (29,4% vs. 34,6%; $p=0,023$). La supervivencia a los 3 meses fue también mejor en el grupo tratado con Xigris comparado con el grupo tratado con placebo (prueba de log rank, $p=0,048$). Estos datos confirmaron que el beneficio obtenido con Xigris se limita a los pacientes con sepsis más gravemente afectados, como es el caso de pacientes con fallo multiorgánico y shock.

Experiencia clínica adicional:

En un ensayo clínico en Fase 3b, internacional, de brazo único, abierto (ENHANCE), 2378 pacientes adultos con sepsis grave fueron tratados con drotrecogina alfa (activada). Los criterios de inclusión en el ensayo fueron similares a los empleados en el estudio PROWESS. Los pacientes recibieron drotrecogina alfa (activada) dentro de las 48 horas tras la aparición de la primera disfunción orgánica inducida por la sepsis. La duración media de la disfunción orgánica anterior al tratamiento fue de 25 horas. A los 28 días, la tasa de mortalidad en el ensayo en Fase 3b fue de 25,3%. La tasa de mortalidad fue inferior en pacientes tratados dentro de las 24 horas de la disfunción orgánica, comparada con la de los pacientes tratados después de las 24 horas, incluso tras realizar ajustes por diferencias en la gravedad de la enfermedad.

Un total de 2640 pacientes adultos con sepsis grave con bajo riesgo de muerte (p. ej. pacientes con APACHE II < 25 o con un sólo fallo orgánico inducido por la sepsis) fueron registrados en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (ADDRESS). El ensayo fue interrumpido por futilidad tras un análisis intermedio..

No se observó un beneficio tras tratamiento con drotrecogina alfa (activada) en el subgrupo de 872 pacientes con bajo riesgo de muerte con disfunción orgánica múltiple, por lo que el estudio ADDRESS no confirmó los resultados de eficacia del estudio PROWESS.

En el subgrupo con disfunción orgánica múltiple del ADDRESS, la mortalidad a los 28 días de los pacientes tratados con placebo fue de 21,9 %, similar a la del subgrupo con una única disfunción orgánica del PROWESS (21,2%), lo cual confirma la falta de eficacia en pacientes con sepsis grave con bajo riesgo de muerte.

Pacientes pediátricos

Xigris está contraindicado en niños menores de 18 años (ver también las secciones 4.2 y 4.3).

Los datos de un ensayo clínico controlado con placebo (RESOLVE) no establecieron la eficacia de Xigris en pacientes pediátricos con sepsis grave, infección aguda, inflamación sistémica y disfunción orgánica cardiovascular y respiratoria. Este ensayo fue interrumpido por futilidad después de que 477 pacientes hubieran recibido la medicación en estudio (de 600 pacientes planificados).

El análisis intermedio planificado (con 400 pacientes incluidos) mostró una baja probabilidad de demostrar una diferencia significativa en la variable principal de eficacia “Tiempo Combinado hasta la Resolución del Fallo Orgánico Completa” (Puntuación TCRFOC de 9,8 frente a 9,7 días de media en un período de 14 días). Tampoco hubo diferencia en la mortalidad a los 28 días (17,1% frente a 17,3% en los grupos de Xigris y placebo, respectivamente).

Los investigadores atribuyeron a episodios hemorrágicos 2 muertes en el grupo de Xigris y 5 muertes en el grupo de placebo. Hubo una mayor frecuencia de hemorragias a nivel del sistema nervioso central (SNC) en el grupo de drotrecogina alfa (activada) frente al de placebo. Durante el período de infusión (días 0-6 del estudio), el número de pacientes que experimentaron hemorragias a nivel del

SNC fue de 5 frente a 1 (2,1% frente a 0,4%) para la población global (drotrecogina alfa (activada) frente a placebo), donde 4 de los 5 eventos en el grupo de drotrecogina alfa (activada) ocurrieron en pacientes de ≤ 60 días de edad o $\leq 3,5$ kg de peso corporal. Los episodios fatales de hemorragia a nivel del SNC, los episodios de sangrado graves (durante el período de infusión y durante el período de estudio de 28 días), los acontecimientos adversos graves y las amputaciones graves fueron similares en los grupos de drotrecogina alfa (activada) y placebo.

En ensayos clínicos controlados con placebo, el efecto del tratamiento fue más evidente en centros que reclutaban un mayor número de pacientes.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Drotrecogina alfa (activada) y la proteína C activada humana endógena son inactivadas en plasma por inhibidores endógenos de la proteasa, pero el mecanismo por el que se aclaran del plasma es desconocido. Las concentraciones plasmáticas de proteína C activada endógena en individuos sanos y pacientes con sepsis grave están normalmente por debajo de los límites de detección (< 5 ng/ml) y no influyen significativamente en las propiedades farmacocinéticas de la drotrecogina alfa (activada).

En individuos sanos, más del 90% de las condiciones del estado de equilibrio se alcanzan en las dos horas siguientes al comienzo de una perfusión intravenosa continua de Xigris. Siguiendo a la finalización de la perfusión, el descenso en plasma de las concentraciones de drotrecogina alfa (activada) es bifásico y se compone de una fase rápida inicial ($t_{1/2\alpha}=13$ minutos) y una segunda fase más lenta ($t_{1/2\beta}=1,6$ horas). La corta vida media de 13 minutos representa aproximadamente el 80% del área bajo la curva de la concentración de plasma y es responsable de la rápida acumulación inicial de las concentraciones de la drotrecogina alfa (activada) plasmáticas hacia el estado estacionario. Las concentraciones en plasma de drotrecogina alfa (activada) en el estado estacionario son proporcionales a la velocidad de perfusión dentro de unos rangos de perfusión entre $12 \mu\text{g/kg/hora}$ y $48 \mu\text{g/kg/hora}$. La concentración plasmática media de drotrecogina alfa (activada) en el estado estacionario en sujetos sanos que recibieron $24 \mu\text{g/kg/hora}$ fue de 72 ng/ml .

En pacientes con sepsis grave, la perfusión de la drotrecogina alfa (activada) entre $12 \mu\text{g/kg/hora}$ y $30 \mu\text{g/kg/hora}$ produjo rápidamente concentraciones plasmáticas en estado estacionario que eran proporcionales a la velocidad de perfusión. En el ensayo en Fase 3, la farmacocinética de la drotrecogina alfa (activada) se evaluó en 342 pacientes con sepsis grave a los que se administró una perfusión continua de $24 \mu\text{g/kg/hora}$ durante 96 horas. La farmacocinética de la drotrecogina alfa (activada) se caracterizó por alcanzar una concentración plasmática en estado estacionario en las dos horas siguientes al comienzo de la perfusión. En la mayoría de los pacientes, las determinaciones de proteína C activada estaban por debajo del límite de detección a las dos horas de haber finalizado la perfusión, sugiriendo la rápida eliminación de la drotrecogina alfa (activada) de la circulación sistémica. El aclaramiento plasmático de la drotrecogina alfa (activada) fue aproximadamente de $41,8 \text{ l/hora}$ en pacientes con sepsis, en comparación con $28,1 \text{ l/hora}$ en sujetos sanos.

En pacientes con sepsis grave, el aclaramiento plasmático de la drotrecogina alfa (activada) estaba significativamente disminuido por la alteración renal o hepática, si bien la magnitud de tales diferencias ($< 30\%$) no justifican un ajuste en la dosis.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Durante estudios a dosis repetidas, los cambios observados en monos con una exposición equivalente o que supera ligeramente la exposición máxima en humanos, estuvieron todos relacionados con el efecto farmacológico de Xigris e incluyeron la prolongación esperada del TTPA, descensos en la hemoglobina, eritrocitos y hematocrito, e incrementos en el recuento de reticulocitos y del TP.

La drotrecogina alfa (activada) no presentó mutagenicidad en un estudio *in vivo* de micronúcleos en ratones o en un estudio de aberraciones cromosómicas *in vitro* en linfocitos de sangre periférica humana con o sin activación metabólica en hígado de rata.

No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis o estudios de reproducción en animales con Xigris. Sin embargo, con respecto a esto último y dado que el riesgo potencial en humanos es desconocido, Xigris no debe ser administrado durante el embarazo a menos que sea claramente necesario (ver sección 4.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa,
Cloruro de sodio,
Citrato de sodio,
Ácido cítrico,
Ácido clorhídrico,
Hidróxido de sodio.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Una vez reconstituido se recomienda utilizar inmediatamente. Sin embargo, la solución reconstituida en el vial se puede conservar hasta 3 horas a temperatura ambiente (15°C–30°C).

Una vez preparada, la solución para perfusión intravenosa se puede utilizar a temperatura ambiente (15°C–30°C) durante un periodo de hasta 14 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Conservar el vial en el envase exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Polvo en vial de vidrio tipo I. Envase con 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

1. Utilice un método aséptico adecuado durante la preparación de Xigris para administración intravenosa.
2. Calcule la dosis y el número de viales de Xigris necesarios.

Cada vial de Xigris contiene 20 mg de drotrecogina alfa (activada).

El vial contiene un exceso de drotrecogina alfa (activada) para facilitar la obtención de la cantidad indicada en el envase.

3. Antes de la administración, los viales de 20 mg de Xigris se deben reconstituir con 10 ml de agua para preparaciones inyectables estéril ; la solución resultante tiene una concentración de aproximadamente 2 mg/ml de drotrecogina alfa (activada).

El agua para preparaciones inyectables estéril se debe añadir despacio en el vial, evitando invertir o agitar el vial. Hacer girar suavemente cada vial hasta que el polvo se disuelva por completo.

4. La solución reconstituida con Xigris se debe diluir posteriormente con inyección de suero salino estéril al 0,9% hasta una concentración final que estará entre 100 µg/ml y 200 µg/ml. Extraer lentamente del vial la cantidad apropiada de solución reconstituida de drotrecogina alfa (activada). Añadir la drotrecogina alfa (activada) reconstituida a una bolsa preparada de perfusión de suero salino estéril al 0,9%. Al añadir la drotrecogina alfa (activada) reconstituida a la bolsa de perfusión, dirigir el flujo hacia un lado de la bolsa para que la solución se agite lo menos posible. Invertir la bolsa de perfusión con cuidado para obtener una solución homogénea. No transportar la bolsa de perfusión de un lugar a otro mediante sistemas mecánicos de transporte.
5. Una vez reconstituido, se recomienda utilizar inmediatamente. Sin embargo, la solución reconstituida en el vial se puede conservar hasta 3 horas a temperatura ambiente (15 a a 30°C). Tras la preparación, la solución para perfusión intravenosa puede utilizarse a temperatura ambiente (15 a 30°C) durante un periodo de hasta 14 horas.
6. Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente antes de la administración para comprobar si existen partículas o hay decoloración.
7. **Se recomienda perfundir Xigris con una bomba de perfusión para controlar con precisión la velocidad de perfusión.** La solución de Xigris reconstituida debe diluirse en una bolsa de perfusión con suero salino estéril al 0,9% para obtener una concentración final entre 100 µg/ml y 200 µg/ml.
8. Cuando se administre la drotrecogina alfa (activada) con baja velocidad de perfusión (menos de aproximadamente 5 ml/hora), se debe purgar el equipo de perfusión durante aproximadamente 15 minutos a una velocidad de perfusión de aproximadamente 5 ml/hora.
9. Xigris se debe administrar a través de una vía intravenosa únicamente dedicada a su administración o a través un catéter venoso central de una o varias luces (multilumen). Las ÚNICAS soluciones que pueden ser administradas a través de la misma vía son: suero salino estéril al 0,9%, Ringer Lactato, suero glucosado o mezclas de suero glucosado y salino.
10. Se debe evitar la exposición de la solución de drotrecogina alfa (activada) al calor y/o a la luz solar directa. No se han observado incompatibilidades entre la drotrecogina alfa (activada) y los frascos de vidrio para perfusión o las bolsas de perfusión hechas de polivinilcloruro, polietileno, polipropileno o poliolefina. El uso de otros tipos de dispositivos de perfusión podría tener un impacto negativo sobre la cantidad y potencia de la drotrecogina alfa (activada) administrada.
11. Se debe tener cuidado y administrar Xigris a la velocidad adecuada, que se calcula en función de los kg de peso corporal y perfundiéndose durante el tiempo adecuado. Se recomienda etiquetar la bolsa teniendo esto en cuenta.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/225/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 22 Agosto 2002.

Fecha de la última revalidación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Xigris 5 mg polvo para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 5 mg de drotrecogina alfa (activada).

Después de la reconstitución con 2,5 ml de agua para preparaciones inyectables, cada ml contiene 2 mg de drotrecogina alfa (activada).

Drotrecogina alfa (activada) es una versión recombinante de la Proteína C activada endógena y se produce mediante ingeniería genética a partir de una línea celular humana establecida.

Excipiente: Cada vial contiene aproximadamente 17 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión. Xigris se suministra como un polvo liofilizado blanco o blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Xigris está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con sepsis grave con fallo multiorgánico cuando se añade a la terapia de referencia (*best standard care*). Se debe considerar el uso de Xigris principalmente en casos en que sea posible iniciar el tratamiento dentro de las 24 horas siguientes a la aparición del fallo orgánico (para más información ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Xigris deberá ser utilizado por médicos con experiencia en instituciones especializadas en el cuidado de pacientes con sepsis grave.

El tratamiento se deberá iniciar dentro de las primeras 48 horas, y preferiblemente dentro de las 24 horas tras la aparición del primer fallo orgánico documentado inducido por la sepsis (ver sección 5.1).

La dosis recomendada de Xigris es de 24 µg/kg/hora (basado en el peso corporal real), administrada en perfusión intravenosa continua durante una duración total de 96 horas. Se recomienda perfundir Xigris con una bomba de perfusión para controlar con precisión la velocidad de perfusión. Si la perfusión se interrumpiera por alguna causa, se debe reiniciar la perfusión a una velocidad de 24 µg/kg/hora, continuándola hasta completar totalmente el periodo de 96 horas recomendado para la administración de la dosis. No es necesario realizar escalado de la dosis o administrar dosis en bolo de Xigris cuando se interrumpa la perfusión.

En pacientes adultos con sepsis grave no es necesario el ajuste de la dosis, en función de la edad, el sexo, la función hepática (medida por los niveles de transaminasas) o la función renal, obesidad o co-administración de heparina profiláctica. No se ha estudiado la farmacocinética de la drotrecogina alfa

(activada) en pacientes adultos con sepsis grave y enfermedad renal en fase terminal y hepatopatía crónica pre-existentes.

Pediatría: Los datos de un ensayo clínico controlado con placebo, que fue interrumpido por futilidad después de que 477 pacientes de edades entre 0 y 17 años hubieran recibido el tratamiento del estudio, no mostraron eficacia de Xigris en pacientes pediátricos y mostraron una mayor frecuencia de hemorragias a nivel del sistema nervioso central en el grupo de Xigris frente al de placebo. Xigris está contraindicado en niños menores de 18 años. (ver secciones 4.3 y 5.1).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes o a trombina bovina (residuo traza en el proceso de fabricación).

Drotrecogina alfa (activada) está contraindicada en niños menores de 18 años (ver sección 5.1).

Como la drotrecogina alfa (activada) puede aumentar el riesgo de hemorragias, Xigris está contraindicado en los siguientes casos:

- Hemorragia interna activa
- Pacientes con patología intracraneal; neoplasias o evidencia de hernia cerebral
- Tratamiento concomitante con heparina ≥ 15 Unidades Internacionales/kg/hora
- Diátesis hemorrágica conocida excepto la coagulopatía aguda relacionada con la sepsis
- Enfermedad hepática crónica grave
- Recuento plaquetario $< 30.000 \times 10^6/l$, incluso si el recuento plaquetario aumenta tras transfusiones
- Pacientes con riesgo incrementado de sangrado (por ejemplo):
 - f) Sometidos a cirugía mayor, definida como intervención quirúrgica que requiera anestesia general o espinal, realizada en las 12 horas inmediatamente anteriores a la administración del medicamento, o cualquier paciente postoperatorio que muestre evidencia de hemorragia activa, o cualquier paciente que vaya a ser sometido a un cirugía planificada o anticipada durante el periodo de administración del medicamento
 - g) Historia de traumatismo craneoencefálico grave que haya requerido hospitalización, cirugía intracraneal o intramedular, o ictus hemorrágico en los 3 meses anteriores, o cualquier historial de malformación arteriovenosa intracerebral, aneurisma cerebral o hallazgo de masas a nivel de sistema nervioso central; pacientes con catéter epidural o los que se les vaya a colocar un catéter epidural durante la perfusión del medicamento
 - h) Historial de diátesis hemorrágica congénita
 - i) Hemorragia gastrointestinal en las últimas 6 semanas que haya requerido intervención médica a menos que se haya llevado a cabo una intervención quirúrgica definitiva
 - j) Pacientes con traumatismos con riesgo incrementado de hemorragia

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ningún estudio adicional ha confirmado los resultados de eficacia del único ensayo clínico pivotal.

Pacientes con un sólo fallo orgánico y cirugía reciente

Xigris no está aprobado para el tratamiento de pacientes con un sólo fallo orgánico y no debe ser utilizado en este subgrupo particular de pacientes, especialmente si han sido sometidos recientemente a cirugía (en los últimos 30 días). En cada uno de los dos ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo, PROWESS y ADDRESS (ver sección 5.1), la mortalidad a los 28 días y mortalidad hospitalaria fueron mayores en pacientes tratados con drotrecogina alfa (activada) que en aquéllos

tratados con placebo, para la subpoblación de pacientes con un sólo fallo orgánico y cirugía reciente (n=98 en PROWESS y n=636 en ADDRESS).

Hemorragias

La drotrecogina alfa (activada) aumenta el riesgo de sangrado. En las siguientes situaciones se debe valorar el riesgo de administrar Xigris frente a los posibles beneficios:

- Administración reciente (en los últimos 3 días) de tratamiento trombolítico.
- Administración reciente (en los últimos 7 días) de anticoagulantes orales
- Administración reciente (en los últimos 7 días) de aspirina o cualquier otro inhibidor plaquetario.
- Ictus isquémico reciente (en los últimos 3 meses).
- Cualquier otra situación en la que el médico considere que es probable un sangrado significativo.

En intervenciones con riesgo inherente de hemorragia se debe suspender la administración de Xigris 2 horas antes del comienzo de la intervención. Se puede reiniciar la administración de Xigris 12 horas después de cirugía o procedimientos invasivos mayores, si se ha logrado una hemostasia adecuada. La incidencia de episodios de hemorragia grave con Xigris fue mayor en pacientes con cirugía reciente (en los 30 días previos) que en pacientes “médicos” sin cirugía (ver sección 4.8). Se debe tener en cuenta el riesgo de hemorragia cuando se evalúe el beneficio/riesgo en pacientes individuales. Se puede volver a administrar Xigris inmediatamente después de procedimientos menos invasivos y no complicados si se ha alcanzado una hemostasia adecuada.

Como parte de los cuidados habituales, durante la perfusión de Xigris se deben hacer medidas de parámetros de hemostasia (p. ej. tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), tiempo de protrombina (TP) y recuento de plaquetas). Si las pruebas secuenciales de hemostasia indican que la coagulopatía empeora o no está controlada, aumentando significativamente el riesgo de sangrado, se debe valorar el beneficio de continuar con la perfusión frente al potencial aumento del riesgo de sangrado en ese paciente.

Pruebas de laboratorio

La drotrecogina alfa (activada) tiene efectos mínimos sobre el TP. La prolongación del TTPA en pacientes con sepsis grave tratados con Xigris se puede deber a la coagulopatía subyacente, al efecto farmacodinámico de la drotrecogina alfa (activada) y/o al efecto de otros medicamentos administrados de forma concomitante. El efecto farmacodinámico de la drotrecogina alfa (activada) sobre las determinaciones del TTPA depende del reactivo e instrumento utilizado para realizar el ensayo y del tiempo transcurrido entre la toma de la muestra y la realización de la determinación. La drotrecogina alfa (activada) que está presente en una muestra de sangre o plasma extraída de un paciente que está siendo perfundido con el medicamento será neutralizada de forma gradual por inhibidores de la proteasa plasmática endógenos presentes en la muestra. A las dos horas de recoger la muestra de sangre prácticamente no hay actividad medible de drotrecogina alfa (activada). A causa de esta variabilidad biológica y analítica, no se debe utilizar el TTPA para valorar el efecto farmacodinámico de la drotrecogina alfa (activada). Además, aproximadamente dos horas después de concluir la perfusión del medicamento, prácticamente no hay actividad medible de drotrecogina alfa (activada) en el torrente circulatorio del paciente; a partir de este momento, las muestras de sangre obtenidas para la determinación del TTPA no se ven afectadas por el medicamento. Se deben tener en cuenta estas variables cuando se interpreten determinaciones secuenciales del TP y/o del TTPA.

Como la drotrecogina alfa (activada) puede afectar a las pruebas de TTPA, la drotrecogina alfa (activada) presente en las muestras de plasma puede interferir en las pruebas de coagulación de una fase basadas en el TTPA (tales como las pruebas del factor VIII, IX y XI). La drotrecogina alfa (activada) presente en las muestras de plasma no interfiere con las pruebas de factores de una fase basadas en el TP (tales como las de los factores II, V, VII y X).

Si las pruebas secuenciales de coagulopatía (incluyendo el recuento plaquetario) indican que dicha coagulopatía es grave o está empeorando, debe valorarse el riesgo de continuar la perfusión frente al beneficio esperado.

Immunogenicidad

En los ensayos clínicos en pacientes adultos con sepsis grave, la tasa de anticuerpos IgA/IgG/IgM antiProteína C Activada humana o de anticuerpos neutralizantes es baja y similar entre los pacientes tratados con drotrecogina alfa (activada) y los tratados con placebo. Las reacciones adversas no fueron más frecuentes en los pacientes que desarrollaron anticuerpos tratados con drotrecogina alfa (activada) que en los tratados con placebo. No hubo evidencia de que los anticuerpos detectados representaran una respuesta inmune específica al tratamiento con drotrecogina alfa (activada).

No se han realizado ensayos clínicos en sepsis grave que específicamente estudien la readministración de drotrecogina alfa (activada). Sin embargo, un número pequeño de pacientes de los ensayos clínicos controlados en sepsis grave, recibieron un ciclo previo de drotrecogina alfa (activada). No se notificaron reacciones de hipersensibilidad en estos pacientes. Las muestras disponibles fueron analizadas posteriormente y todas dieron negativo para anticuerpo antiProteína C Activada humana. En sujetos sanos no se ha detectado la formación de anticuerpos antiProteína C activada, incluso tras la administración repetida.

Sin embargo, no se puede descartar completamente la posibilidad de reacciones alérgicas a componentes del preparado en ciertos pacientes predispuestos. Si ocurrieran reacciones anafilácticas o alérgicas, se debe suspender el tratamiento inmediatamente e instaurar el tratamiento adecuado. No se ha readministrado Xigris a pacientes con sepsis grave. Se debe tener precaución con la readministración de Xigris a pacientes.

Este medicamento contiene aproximadamente 68 mg de sodio por vial, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se debe tener cuidado cuando se utilice Xigris con otros medicamentos que afecten a la hemostasia (ver secciones 4.3 y 4.4), incluyendo Proteína C, trombolíticos (por ejemplo estreptoquinasa, tPA, rPA y uroquinasa), anticoagulantes orales (por ejemplo warfarina), hirudinas, antitrombina, aspirina y otros agentes antiplaquetarios, por ejemplo medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, ticlopidina y clopidogrel, antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa (como abciximab, eptifibatida, tirofiban) y prostaciclina como iloprost.

Co-administración de dosis bajas de heparina para profilaxis de eventos tromboticos venosos (ETV).

La heparina a dosis bajas para profilaxis de ETV puede ser co-administrada con drotrecogina alfa activada. En un ensayo aleatorizado de heparina frente a placebo (XPRESS) en 1935 pacientes adultos con sepsis grave, todos tratados con drotrecogina alfa activada, la heparina profiláctica no afectó de forma adversa a la mortalidad (heparina 28,3% frente placebo 31,9% en la población global por intención de tratar (ITT), y heparina 30,3% versus placebo 26,9% en pacientes con disfunción orgánica múltiple tratados dentro de las 24 horas siguientes a la aparición de su primera disfunción orgánica inducida por la sepsis (n=890)). En el subgrupo de 885 pacientes que ya estaban recibiendo heparina profiláctica cuando entraron en el ensayo, la mortalidad fue de 26,9% en el grupo aleatorizado a continuar con heparina frente al 35,6% en el grupo cuya aleatorización (a placebo) condujo a la suspensión de la heparina. Sin embargo, las razones que justifican esta diferencia no se conocen y podrían estar relacionadas con otros factores. Adicionalmente no hubo un riesgo incrementado de hemorragia grave, incluyendo hemorragia a nivel del sistema nervioso central (SNC). La heparina profiláctica incrementó el riesgo de hemorragia no grave (ver sección 4.8). No hubo diferencia estadística en las frecuencias de ETV entre los grupos del ensayo.

4.6 Embarazo y lactancia

No se han realizado estudios en animales sobre los efectos en el embarazo, desarrollo embrio-fetal, parto y desarrollo postnatal con Xigris. Por tanto, se desconoce el riesgo potencial en humanos. Xigris no se debe administrar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

No se sabe si Xigris se excreta en la leche materna o si tiene algún efecto potencial sobre el lactante. Por lo tanto, la paciente no debe dar el pecho cuando esté en tratamiento con Xigris.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8 Reacciones adversas

Xigris aumenta el riesgo de hemorragias.

El ensayo clínico Fase 3, internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo (PROWESS) incluyó 850 pacientes tratados con drotrecogina alfa (activada) y 840 pacientes tratados con placebo. El porcentaje de pacientes que experimentaron al menos un episodio de sangrado en los dos grupos de tratamiento fue de 24,9% para los tratados con drotrecogina alfa (activada) y de 17,7% para los tratados con placebo. En ambos grupos de tratamiento, la mayor parte de los episodios de sangrado correspondieron a equimosis o sangrado del tracto gastrointestinal. La diferencia en la incidencia de episodios de sangrado graves entre los dos grupos de tratamiento se produjo principalmente durante la administración del medicamento en estudio.

Un total de 2378 pacientes adultos con sepsis grave recibieron drotrecogina alfa (activada) en un ensayo clínico en Fase 3b, internacional, con un único brazo y abierto (ENHANCE).

La incidencia de episodios graves de sangrado en los ensayos PROWESS y ENHANCE se incluye a continuación. En estos ensayos los episodios graves de sangrado incluyeron cualquier hemorragia intracraneal, cualquier sangrado que sea amenazante para la vida o fatal, cualquier episodio de sangrado que requiriera de la administración diaria de ≥ 3 unidades de concentrados de hematíes durante dos días consecutivos, o cualquier episodio de sangrado valorado como grave por el investigador.

Un ensayo clínico Fase 3b (ADDRESS), internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes adultos con sepsis grave con bajo riesgo de muerte, incluyó 1317 pacientes tratados con drotrecogina alfa (activada) y 1293 pacientes tratados con placebo. El porcentaje de pacientes que experimentaron al menos un episodio de sangrado en los dos grupos de tratamiento fue del 10,9% y del 6,4%, respectivamente ($p < 0,001$). Los episodios de sangrado incluyeron episodios de sangrado graves, episodios de sangrado interpretados por el investigador como posiblemente relacionados con la medicación objeto del estudio, episodios de sangrado asociados con la necesidad de una transfusión de hematíes, y episodios de sangrado que dieron lugar a una suspensión permanente de la medicación objeto del estudio. En el ensayo ADDRESS, los episodios graves de sangrado incluyeron cualquier hemorragia fatal, cualquier sangrado que supusiera una amenaza para la vida, cualquier hemorragia a nivel del SNC, o cualquier episodio de sangrado considerado grave por el investigador.

Episodios hemorrágicos graves durante el período de perfusión

La siguiente tabla refleja el porcentaje de pacientes en PROWESS y ENHANCE que experimentaron episodios hemorrágicos graves según la localización de la hemorragia durante el período de perfusión del medicamento en estudio (definido como la duración de la perfusión más el día completo posterior al fin de la perfusión).

Localización de la hemorragia	Drotrecogina alfa (activada) [PROWESS] N=850	Placebo [PROWESS] N=840	Drotrecogina alfa (activada) [ENHANCE] N=2378
Gastrointestinal	5 (0,6%)	4(0,5%)	19 (0,8%)
Intraabdominal	2 (0,2%)	3 (0,4%)	18 (0,8%)
Intratorácica	4 (0,5%)	0	11 (0,5%)
Retroperitoneal	3 (0,4%)	0	4 (0,2%)
Sistema nervioso central (SNC) ¹	2 (0,2%)	0	15 (0,6%)
Genitourinaria	2 (0,2%)	0	0
Piel/tejidos blandos	1 (0,1%)	0	16 (0,7%)
Nasofaríngea	0	0	4 (0,2%)
Articulaciones/Huesos	0	0	1 (0,04%)
Lugar desconocido ²	1 (0,1%)	1 (0,1%)	6 (0,3%)
Total	20 (2,4%)	8 (1,0%)	85 (3,6%)

¹ Se define hemorragia a nivel del SNC como cualquier hemorragia a ese nivel, incluyendo los siguientes tipos de hemorragia: petequiral, parenquimal, subaracnoidea, subdural e ictus con transformación hemorrágica.

² Pacientes que requirieron la administración de ≥ 3 unidades de concentrados de hematies durante dos días consecutivos con lugar de hemorragia sin identificar.

³ En el estudio ENHANCE seis pacientes padecieron múltiples episodios hemorrágicos graves durante el período de estudio de la perfusión del medicamento (94 episodios observados en 85 pacientes).

Durante el período de perfusión en PROWESS y ENHANCE la incidencia de episodios hemorrágicos graves con Xigris fue numéricamente más alto en pacientes con cirugía reciente (en los 30 días previos) que en pacientes sin cirugía (PROWESS: 3,3% vs. 2,0%; ENHANCE: 5,0% vs. 3,1% respectivamente. Los porcentajes de placebo en PROWESS 0,4% vs. 1,2%, respectivamente).

En ADDRESS, el porcentaje de pacientes tratados que presentaron episodios hemorrágicos graves para cada lugar de hemorragia, fue similar al observado en PROWESS. La incidencia de episodios hemorrágicos de sangrado durante la perfusión (desde el Día 0 del estudio hasta el Día 6) fue de 31 (2,4%) y de 15 (1,2%) en pacientes tratados con drotrecogina alfa (activada) y con placebo, respectivamente ($p=0,02$). La incidencia de hemorragia a nivel del SNC durante la perfusión fue de 4 (0,3%) y 3 (0,2%) para pacientes tratados con drotrecogina alfa (activada) y con placebo, respectivamente. La cirugía reciente (dentro de los 30 días previos a la incorporación en el estudio) se asoció con un riesgo de hemorragia grave numéricamente más alto durante la perfusión, tanto en los pacientes tratados con Xigris, como en los tratados con placebo (Xigris: 3,6% en pacientes con cirugía reciente, frente a 1,6% en pacientes sin cirugía reciente; placebo: 1,6% frente a 0,9%, respectivamente).

En XPRESS, un estudio aleatorizado de heparina profiláctica versus placebo en pacientes adultos con sepsis grave, todos tratados con drotrecogina alfa activada, la incidencia de hemorragias graves fue consistente con la observada en ensayos previos durante el período de tratamiento de 0-6 días, y la heparina profiláctica no aumentó el riesgo de hemorragia grave comparada con placebo (2,3% vs. 2,5%, respectivamente), incluyendo hemorragia del SNC (0,3% en ambos grupos). Sin embargo, la heparina profiláctica aumentó el riesgo de hemorragia no grave en comparación con placebo (8,7% vs. 5,7%, respectivamente; $p=0,0116$).

Episodios hemorrágicos graves durante el período de estudio de 28 días.

En el estudio PROWESS la incidencia de episodios hemorrágicos graves durante el período de estudio de 28 días fue del 3,5% para los pacientes tratados con drotrecogina alfa (activada) y del 2,0% para los pacientes tratados con placebo. La incidencia de hemorragias a nivel del SNC durante el período de estudio de 28 días fue de 0,2% y 0,1%, para los pacientes tratados con drotrecogina alfa (activada) y

los tratados con placebo, respectivamente. El riesgo de sangrados en el SNC puede aumentar si se padece coagulopatía grave y trombocitopenia grave (ver secciones 4.3 y 4.4).

En el ensayo abierto ENHANCE, la incidencia de episodios hemorrágicos graves durante el período de estudio de 28 días fue de 6,5%, y la incidencia de hemorragias a nivel del SNC durante el período de estudio de 28 días fue de 1,5%

En el ensayo ADDRESS controlado con placebo, la incidencia de episodios hemorrágicos graves durante el período de 28 días de estudio fue de 51 (3,9%) y de 28 (2,2%) para los pacientes tratados con drotrecogina alfa (activada) y los tratados con placebo, respectivamente ($p=0,01$). La incidencia de hemorragias a nivel del SNC durante el período de 28 días de estudio fue de 6 (0,5%) y de 5 (0,4%) para los pacientes tratados con drotrecogina alfa (activada) y los tratados con placebo, respectivamente.

En XPRESS, las incidencias de hemorragia grave fueron consistentes con aquellas observadas en ensayos previos durante el período de 28 días de estudio (días 0-28). La heparina profiláctica no aumentó el riesgo de hemorragia grave comparada con placebo (3,9% vs. 5,2%, respectivamente), incluyendo hemorragia del SNC (1,0% vs. 0,7%, respectivamente).

En los ensayos Fase 1, se comunicaron acontecimientos adversos con una frecuencia $\geq 5\%$ que consistieron en dolor de cabeza (30,9%), equimosis (23,0%) y dolor (5,8%).

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos y durante el período post-comercialización se han notificado casos de sobredosis accidental. En la mayoría de los casos no se han observado reacciones adversas. En los casos restantes, los acontecimientos observados fueron consistentes con las reacciones adversas conocidas del medicamento (ver sección 4.8), con los efectos del medicamento sobre las pruebas de laboratorio (ver sección 4.4), o consecuencia de la presencia de un cuadro de sepsis subyacente.

No se conoce antídoto para la drotrecogina alfa (activada). En caso de sobredosis se debe interrumpir inmediatamente la perfusión (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antitrombóticos, enzimas. Código ATC: B01AD10.

Este medicamento se ha autorizado en “Circunstancias excepcionales”. Esta modalidad de aprobación significa que por motivos científicos, no ha sido posible obtener una información completa de este medicamento. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

Mecanismo de acción

Xigris es una versión recombinante de la Proteína C natural activada derivada del plasma, de la que solamente difiere en oligosacáridos específicos de la porción carbohidratada de la molécula. La proteína C activada es un regulador crucial de la coagulación. Limita la formación de trombina por inactivación de los factores Va y VIIIa, y de ese modo regula la coagulación por retroalimentación negativa. La activación excesiva de la coagulación en el lecho microcirculatorio desempeña un papel importante en la fisiopatología de la sepsis grave. Además, la proteína C activada es un importante modulador de la respuesta sistémica a la infección y tiene propiedades antitrombóticas y profibrinolíticas. Xigris tiene propiedades similares a la Proteína C Activada endógena humana.

Efectos farmacodinámicos

En ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con sepsis grave, Xigris ejerció un efecto antitrombótico por limitación de la generación de trombina y mejoró la coagulopatía asociada a la sepsis, como se mostró por una mejora más rápida en los marcadores de la coagulación y la fibrinólisis. Xigris provocó un descenso más rápido de los marcadores de trombosis como el dímero-D, protrombina F1.2 y niveles de trombina-antitrombina, y un incremento más rápido de los niveles de Proteína C y antitrombina. Xigris también restableció el potencial fibrinolítico endógeno, evidenciado por una tendencia más rápida a la normalización de los niveles de plasminógeno y un descenso más rápido en los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno-1. Adicionalmente, pacientes con sepsis grave tratados con Xigris tuvieron un descenso más rápido de los niveles de interleuquina-6, un marcador global de la inflamación, consistente con la reducción de la respuesta inflamatoria.

Eficacia clínica

Xigris fue estudiado en un ensayo en Fase 3 internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (PROWESS) en 1.690 pacientes con sepsis grave. La sepsis grave se define como sepsis asociada con disfunción orgánica aguda. Los pacientes con diagnóstico clínico de sepsis grave tenían a) infección conocida o sospechada, b) evidencia clínica de respuesta sistémica a la infección incluyendo fiebre o hipotermia, leucopenia o leucocitosis, taquicardia y taquipnea, y c) disfunción orgánica aguda. La disfunción orgánica se definió como shock, hipotensión o necesidad de vasopresores a pesar de resucitación adecuada con fluidos, hipoxemia relativa (relación entre la presión parcial de oxígeno en sangre arterial en mm de Hg y el porcentaje de oxígeno en aire inspirado expresado en decimales (relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) < 250), oliguria a pesar de resucitación adecuada con fluidos, reducción marcada en recuento de plaquetas y/o elevación de las concentraciones de ácido láctico.

Los criterios de exclusión incluían a pacientes con alto riesgo de sangrado (ver secciones 4.3 y 4.4), pacientes que no se esperaba que sobrevivieran en los 28 días debido a una situación médica preexistente no relacionada con la sepsis, pacientes VIH positivos con un recuento de $\text{CD}_4 \leq 50/\text{mm}^3$, pacientes sometidos a diálisis crónica, y pacientes que hayan sido sometidos a un trasplante de médula, de pulmón, páncreas o intestino delgado y pacientes con pancreatitis clínica aguda sin foco probado de infección.

En el ensayo PROWESS, el tratamiento se inició dentro de las 48 horas del comienzo de la primera disfunción orgánica inducida por la sepsis. La duración media de la disfunción orgánica previa al tratamiento fue de 18 horas.

A los pacientes se les administró una perfusión continua de 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$ ($n=850$) de Xigris o placebo ($n=840$) durante 96 horas. Xigris se añadió a la terapia de referencia (*best standard care*). La terapia de referencia incluye antibióticos adecuados, control del foco de infección y tratamiento de soporte (fluidos, inotrópicos, vasopresores y tratamiento de apoyo de los fallos orgánicos, según se precise).

Los pacientes tratados con Xigris experimentaron una mejoría en la supervivencia a los 28 días comparado con aquéllos tratados con placebo. A los 28 días, la tasa de mortalidad global fue del 24,7% para el grupo tratado con Xigris y del 30,8% para el grupo tratado con placebo ($p=0,005$).

La reducción significativa en la tasa de mortalidad absoluta se limitó al subgrupo de pacientes con una enfermedad más grave, es decir con una puntuación APACHE II basal ≥ 25 , o al menos 2 disfunciones orgánicas agudas basales. (El sistema de puntuación APACHE II está diseñado para determinar el riesgo de mortalidad en función de la evaluación de la fisiología aguda y del estado de salud crónico). En el subgrupo de pacientes con una puntuación APACHE II basal ≥ 25 , la mortalidad fue del 31% en el grupo tratado con Xigris (128 de 414) y del 44% en el grupo tratado con placebo (176 de 403). No se observó una reducción en la mortalidad en el subgrupo de pacientes con una enfermedad menos grave. En el subgrupo de pacientes con al menos 2 disfunciones orgánicas agudas en el basal, la mortalidad fue del 26,5% en el grupo tratado con Xigris (168 de 634), y del 33,9% en el grupo tratado

con placebo (216 de 637). En el subgrupo de pacientes con menos de dos disfunciones orgánicas agudas en el basal, no se observó una reducción significativa en la mortalidad.

Se observó un efecto consistente del tratamiento sobre la mortalidad tras la administración de Xigris a través de subgrupos definidos según edad, sexo y tipo de infección.

Ensayo de seguimiento del PROWESS

Se evaluó la supervivencia en un ensayo de seguimiento llevado a cabo con los supervivientes del estudio PROWESS. De los 1690 pacientes del estudio PROWESS, se comunicó la situación de supervivencia hospitalaria para el 98% de los pacientes y la supervivencia a los 3 meses para el 94% de los pacientes. En el total de la población, la mortalidad hospitalaria fue significativamente inferior en pacientes tratados con Xigris que en los pacientes del grupo tratado con placebo (29,4% vs. 34,6%; $p=0,023$). La supervivencia a los 3 meses fue también mejor en el grupo tratado con Xigris comparado con el grupo tratado con placebo (prueba de log rank, $p=0,048$). Estos datos confirmaron que el beneficio obtenido con Xigris se limita a los pacientes con sepsis más gravemente afectados, como es el caso de pacientes con fallo multiorgánico y shock.

Experiencia clínica adicional:

En un ensayo clínico en Fase 3b, internacional, de brazo único, abierto (ENHANCE), 2378 pacientes adultos con sepsis grave fueron tratados con drotrecogina alfa (activada). Los criterios de inclusión en el ensayo fueron similares a los empleados en el estudio PROWESS. Los pacientes recibieron drotrecogina alfa (activada) dentro de las 48 horas tras la aparición de la primera disfunción orgánica inducida por la sepsis. La duración media de la disfunción orgánica anterior al tratamiento fue de 25 horas. A los 28 días, la tasa de mortalidad en el ensayo en Fase 3b fue de 25,3%. La tasa de mortalidad fue inferior en pacientes tratados dentro de las 24 horas de la disfunción orgánica, comparada con la de los pacientes tratados después de las 24 horas, incluso tras realizar ajustes por diferencias en la gravedad de la enfermedad.

Un total de 2640 pacientes adultos con sepsis grave con bajo riesgo de muerte (p. ej. pacientes con APACHE II < 25 o con un sólo fallo orgánico inducido por la sepsis) fueron registrados en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (ADDRESS). El ensayo fue interrumpido por futilidad tras un análisis intermedio.

No se observó un beneficio significativo tras tratamiento con drotrecogina alfa (activada) en el subgrupo de 872 pacientes con bajo riesgo de muerte con disfunción orgánica múltiple, por lo que el estudio ADDRESS no confirmó los resultados de eficacia del estudio PROWESS.

En el subgrupo con disfunción orgánica múltiple del ADDRESS, la mortalidad a los 28 días de los pacientes tratados con placebo fue de 21,9 %, similar a la del subgrupo con una única disfunción orgánica del PROWESS (21,2%), lo cual confirma la falta de eficacia en pacientes con sepsis grave con bajo riesgo de muerte.

Pacientes pediátricos

Xigris está contraindicado en niños menores de 18 años (ver también las secciones 4.2 y 4.3).

Los datos de un ensayo clínico controlado con placebo (RESOLVE) no establecieron la eficacia de Xigris en pacientes pediátricos con sepsis grave, infección aguda, inflamación sistémica y disfunción orgánica cardiovascular y respiratoria. Este ensayo fue interrumpido por futilidad después de que 477 pacientes hubieran recibido la medicación en estudio (de 600 pacientes planificados).

El análisis intermedio planificado (con 400 pacientes incluidos) mostró una baja probabilidad de demostrar una diferencia significativa en la variable principal de eficacia “Tiempo Combinado hasta la Resolución del Fallo Orgánico Completa” (Puntuación TCRFOC de 9,8 frente a 9,7 días de media en un período de 14 días). Tampoco hubo diferencia en la mortalidad a los 28 días (17,1% frente a 17,3% en los grupos de Xigris y placebo, respectivamente).

Los investigadores atribuyeron a episodios hemorrágicos 2 muertes en el grupo de Xigris y 5 muertes en el grupo de placebo. Hubo una mayor frecuencia de hemorragias a nivel del sistema nervioso central (SNC) en el grupo de drotrecogina alfa (activada) frente al de placebo. Durante el período de

infusión (días 0-6 del estudio), el número de pacientes que experimentaron hemorragias a nivel del SNC fue de 5 frente a 1 (2,1% frente a 0,4%) para la población global (drotrecogina alfa (activada) frente a placebo), donde 4 de los 5 eventos en el grupo de drotrecogina alfa (activada) ocurrieron en pacientes de ≤ 60 días de edad o $\leq 3,5$ kg de peso corporal. Los episodios fatales de hemorragia a nivel del SNC, los episodios de sangrado graves (durante el período de infusión y durante el período de estudio de 28 días), los acontecimientos adversos graves y las amputaciones graves fueron similares en los grupos de drotrecogina alfa (activada) y placebo.

En ensayos clínicos controlados con placebo, el efecto del tratamiento fue más evidente en centros que reclutaban un mayor número de pacientes.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Drotrecogina alfa (activada) y la proteína C activada humana endógena son inactivadas en plasma por inhibidores endógenos de la proteasa, pero el mecanismo por el que se aclaran del plasma es desconocido. Las concentraciones plasmáticas de proteína C activada endógena en individuos sanos y pacientes con sepsis grave están normalmente por debajo de los límites de detección (< 5 ng/ml) y no influyen significativamente en las propiedades farmacocinéticas de la drotrecogina alfa (activada).

En individuos sanos, más del 90% de las condiciones del estado de equilibrio se alcanzan en las dos horas siguientes al comienzo de una perfusión intravenosa continua de Xigris. Siguiendo a la finalización de la perfusión, el descenso en plasma de las concentraciones de drotrecogina alfa (activada) es bifásico y se compone de una fase rápida inicial ($t_{1/2\alpha} = 13$ minutos) y una segunda fase más lenta ($t_{1/2\beta} = 1,6$ horas). La corta vida media de 13 minutos representa aproximadamente el 80% del área bajo la curva de la concentración de plasma y es responsable de la rápida acumulación inicial de las concentraciones de la drotrecogina alfa (activada) plasmáticas hacia el estado estacionario. Las concentraciones en plasma de drotrecogina alfa (activada) en el estado estacionario son proporcionales a la velocidad de perfusión dentro de unos rangos de perfusión entre $12 \mu\text{g/kg/hora}$ y $48 \mu\text{g/kg/hora}$. La concentración plasmática media de drotrecogina alfa (activada) en el estado estacionario en sujetos sanos que recibieron $24 \mu\text{g/kg/hora}$ fue de 72 ng/ml .

En pacientes con sepsis grave, la perfusión de la drotrecogina alfa (activada) entre $12 \mu\text{g/kg/hora}$ y $30 \mu\text{g/kg/hora}$ produjo rápidamente concentraciones plasmáticas en estado estacionario que eran proporcionales a la velocidad de perfusión. En el ensayo en Fase 3, la farmacocinética de la drotrecogina alfa (activada) se evaluó en 342 pacientes con sepsis grave a los que se administró una perfusión continua de $24 \mu\text{g/kg/hora}$ durante 96 horas. La farmacocinética de la drotrecogina alfa (activada) se caracterizó por alcanzar una concentración plasmática en estado estacionario en las dos horas siguientes al comienzo de la perfusión. En la mayoría de los pacientes, las determinaciones de proteína C activada estaban por debajo del límite de detección a las dos horas de haber finalizado la perfusión, sugiriendo la rápida eliminación de la drotrecogina alfa (activada) de la circulación sistémica. El aclaramiento plasmático de la drotrecogina alfa (activada) fue aproximadamente de $41,8 \text{ l/hora}$ en pacientes con sepsis, en comparación con $28,1 \text{ l/hora}$ en sujetos sanos.

En pacientes con sepsis grave, el aclaramiento plasmático de la drotrecogina alfa (activada) estaba significativamente disminuido por la alteración renal o hepática, si bien la magnitud de tales diferencias ($< 30\%$) no justifican un ajuste en la dosis.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Durante estudios a dosis repetidas, los cambios observados en monos con una exposición equivalente o que supera ligeramente la exposición máxima en humanos, estuvieron todos relacionados con el efecto farmacológico de Xigris e incluyeron la prolongación esperada del TTPA, descensos en la hemoglobina, eritrocitos y hematocrito, e incrementos en el recuento de reticulocitos y del TP.

La drotrecogina alfa (activada) no presentó mutagenicidad en un estudio *in vivo* de micronúcleos en ratones o en un estudio de aberraciones cromosómicas *in vitro* en linfocitos de sangre periférica humana con o sin activación metabólica en hígado de rata.

No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis o estudios de reproducción en animales con Xigris. Sin embargo, con respecto a esto último y dado que el riesgo potencial en humanos es desconocido, Xigris no debe ser administrado durante el embarazo a menos que sea claramente necesario (ver sección 4.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa,
Cloruro de sodio,
Citrato de sodio,
Ácido cítrico, ácido clorhídrico,
Hidróxido de sodio.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Una vez reconstituido se recomienda utilizar inmediatamente. Sin embargo, la solución reconstituida en el vial se puede conservar hasta 3 horas a temperatura ambiente (15°C–30°C).

Una vez preparada, la solución para perfusión intravenosa se puede utilizar a temperatura ambiente (15°C–30°C) durante un periodo de hasta 14 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Conservar el vial en el envase exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Polvo en vial de vidrio tipo I. Envase con 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

1. Utilice un método aséptico adecuado durante la preparación de Xigris para administración intravenosa.
2. Calcule la dosis y el número de viales de Xigris necesarios.

Cada vial de Xigris contiene 5 mg de drotrecogina alfa (activada).

El vial contiene un exceso de drotrecogina alfa (activada) para facilitar la obtención de la cantidad indicada en el envase.

3. Antes de la administración, los viales de 5 mg de Xigris se deben reconstituir con 2,5 ml de agua para preparaciones inyectables estéril; la solución resultante tiene una concentración de aproximadamente 2 mg/ml de drotrecogina alfa (activada).

El agua para preparaciones inyectables estéril se debe añadir despacio en el vial, evitando invertir o agitar el vial. Hacer girar suavemente cada vial hasta que el polvo se disuelva por completo.

4. La solución reconstituida con Xigris se debe diluir posteriormente con inyección de suero salino estéril al 0,9% hasta una concentración final que estará entre 100 µg/ml y 200 µg/ml. Extraer lentamente del vial la cantidad apropiada de solución reconstituida de drotrecogina alfa (activada). Añadir la drotrecogina alfa (activada) reconstituida a una bolsa preparada de perfusión de suero salino estéril al 0,9%. Al añadir la drotrecogina alfa (activada) reconstituida a la bolsa de perfusión, dirigir el flujo hacia un lado de la bolsa para que la solución se agite lo menos posible. Invertir la bolsa de perfusión con cuidado para obtener una solución homogénea. No transportar la bolsa de perfusión de un lugar a otro mediante sistemas mecánicos de transporte.
5. Una vez reconstituido, se recomienda utilizar inmediatamente. Sin embargo, la solución reconstituida en el vial se puede conservar hasta 3 horas a temperatura ambiente (15 a 30°C). Tras la preparación, la solución para perfusión intravenosa puede utilizarse a temperatura ambiente (15 a 30°C) durante un periodo de hasta 14 horas.
6. Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente antes de la administración para comprobar si existen partículas o hay decoloración.
7. **Se recomienda perfundir Xigris con una bomba de perfusión para controlar con precisión la velocidad de perfusión.** La solución de Xigris reconstituida debe diluirse en una bolsa de perfusión con suero salino estéril al 0,9% para obtener una concentración final entre 100 µg/ml y 200 µg/ml.
8. Cuando se administre la drotrecogina alfa (activada) con baja velocidad de perfusión (menos de aproximadamente 5 ml/hora), se debe purgar el equipo de perfusión durante aproximadamente 15 minutos a una velocidad de perfusión de aproximadamente 5 ml/hora.
9. Xigris se debe administrar a través de una vía intravenosa únicamente dedicada a su administración o a través un catéter venoso central de una o varias luces (multilumen). Las ÚNICAS soluciones que pueden ser administradas a través de la misma vía son: suero salino estéril al 0,9%, Ringer Lactato, suero glucosado o mezclas de suero glucosado y salino.
10. Se debe evitar la exposición de la solución de drotrecogina alfa (activada) al calor y/o a la luz solar directa. No se han observado incompatibilidades entre la drotrecogina alfa (activada) y los frascos de vidrio para perfusión o las bolsas de perfusión hechas de polivinilcloruro, polietileno, polipropileno o poliolefina. El uso de otros tipos de dispositivos de perfusión podría tener un impacto negativo sobre la cantidad y potencia de la drotrecogina alfa (activada) administrada.
11. Se debe tener cuidado y administrar Xigris a la velocidad adecuada, que se calcula en función de los kg de peso corporal y perfundiéndose durante el tiempo adecuado. Se recomienda etiquetar la bolsa teniendo esto en cuenta.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/225/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 22 agosto 2002

Fecha de la última revalidación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

C. OBLIGACIONES ESPECÍFICAS A CUMPLIR POR EL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Medicamento con autorización anulada

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver anexo I: Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2)

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No aplicable.

• **OTRAS CONDICIONES**

El titular de la autorización de comercialización informará a la Comisión Europea sobre los planes de comercialización para el medicamento autorizado mediante la presente decisión.

Plan de Gestión de Riesgos

El TAC se compromete a realizar los estudios y actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, tal como se acordó en la versión del 18 de abril de 2006 del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) presentado en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización así como cualquier actualización posterior del PGR acordada por el CHMP.

Como se indica en la Directriz de Sistemas de Gestión de Riesgos del CHMP para medicamentos de uso humano, se debe presentar la actualización del PGR al mismo tiempo que el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar una actualización del PGR

- Cuando se reciba nueva información que pueda impactar en las especificaciones de seguridad actuales, en el Plan de Farmacovigilancia o en las actividades de minimización de riesgos
- En 60 días siguientes a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización del riesgo)
- A petición de la EMEA

El Titular de Autorización de Comercialización continuará presentando IPSs anualmente.

C. OBLIGACIONES ESPECÍFICAS A CUMPLIR POR EL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

El titular de la autorización de comercialización llevará a cabo el siguiente programa de ensayos en el período especificado, cuyos resultados servirán de base para la reevaluación anual del perfil beneficio/riesgo.

Aspectos clínicos

En relación a las conclusiones inciertas del estudio XPRESS en el que se investigaba la posible interacción entre Xigris y heparina, se requieren aclaraciones adicionales sobre el balance beneficio/riesgo de Xigris. Por lo tanto, el TAC se ha comprometido a realizar un ensayo controlado con placebo para valorar el perfil beneficio/riesgo de Xigris en pacientes (que estén recibiendo heparina profiláctica a dosis bajas o que no estén recibiendo ninguna profilaxis para trombosis) con sepsis grave y fallo orgánico documentado (por ejemplo, DOM o shock séptico dependiente de vasopresores) cuando sean tratados dentro de un intervalo de tiempo estrictamente definido.

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**TEXTO DEL ENVASE EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Xigris 20 mg polvo para solución para perfusión
drotrecogina alfa (activada)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 20 mg de drotrecogina alfa (activada).
Después de la reconstitución con 10 ml de agua para inyección, cada ml contiene 2 mg de
Drotrecogina alfa (activada).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: sacarosa, cloruro de sodio, citrato de sodio, ácido cítrico, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial, polvo para solución para perfusión.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para perfusión intravenosa después de la reconstitución y dilución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C)
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/225/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

TEXTO DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Xigris 20 mg polvo para solución para perfusión
Para perfusión intravenosa después de la reconstitución y dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote {número}

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

20 mg

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**TEXTO DEL ENVASE EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Xigris 5 mg polvo para solución para perfusión
drotrecogina alfa (activada)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 5 mg de drotrecogina alfa (activada).
Después de la reconstitución con 2,5 ml de agua para inyección, cada ml contiene 2 mg de drotrecogina alfa (activada).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: sacarosa, cloruro de sodio, citrato de sodio, ácido cítrico, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

1 vial, polvo para solución para perfusión.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para perfusión intravenosa después de la reconstitución y dilución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C)
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/02/225/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

TEXTO DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Xigris 5 mg polvo para solución para perfusión
Para perfusión intravenosa después de la reconstitución y dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote {número}

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

5 mg

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Xigris 20 mg polvo para solución para perfusión Drotrecogina alfa (activada)

Lea todo el prospecto detenidamente. No olvide que usted no puede autoadministrarse Xigris porque su enfermedad y la utilización de este medicamento requiere cuidados médicos continuos.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Xigris y para qué se utiliza
2. Antes de usar Xigris
3. Cómo usar Xigris
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Xigris
6. Información adicional

1. QUÉ ES XIGRIS Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Xigris es muy parecido a una proteína que existe de forma natural en la sangre. Esta proteína facilita el control de la coagulación de la sangre y la inflamación. Cuando su cuerpo sufre una infección grave, se pueden formar coágulos en la sangre que pueden bloquear el suministro de sangre a partes importantes de su cuerpo, tales como los riñones o los pulmones. Todo ello produce una enfermedad que se llama sepsis grave, que puede hacerle sentir muy enfermo. Algunas personas llegan a morir por causa de esta enfermedad. Xigris ayuda a que su cuerpo se deshaga de los coágulos y también reduce la inflamación causada por la infección.

Xigris se utiliza para tratar adultos con sepsis grave.

2. ANTES DE USAR XIGRIS

No use Xigris si

- es alérgico (hipersensible) a la drotrecogina alfa (activada) o a cualquiera de los demás componentes de Xigris, o a la trombina bovina (proteína obtenida a partir del ganado)
- si se trata de un niño de menos de 18 años de edad
- si tiene una hemorragia interna
- si tiene un tumor cerebral o presión en el cerebro
- si está siendo tratado con heparina al mismo tiempo (≥ 15 Unidades Internacionales /kg/hora)
- si tiene tendencia a sufrir hemorragias que no está relacionada con su enfermedad
- si tiene problemas de hígado graves desde hace tiempo
- si tiene un número bajo de plaquetas (una clase de células de la sangre), incluso aunque hayan aumentado tras una transfusión
- si tiene un alto riesgo de hemorragias (por ejemplo):
 - a) si ha sido sometido a una intervención quirúrgica en las últimas 12 horas antes de recibir Xigris, o si presenta hemorragia debida a una intervención previa, o si pudiera ser que le sometieran a una intervención quirúrgica mientras reciba Xigris

- b) si ha estado ingresado en un hospital a causa de una lesión grave en la cabeza, o si ha sufrido una intervención quirúrgica cerebral o medular, o si ha tenido una hemorragia en el cerebro (ictus hemorrágico) en los tres meses previos, o si tiene vasos sanguíneos anormales en el cerebro, o bien una masa en la cabeza; si le han puesto un catéter epidural (un tubo en la médula)
- c) si desde su nacimiento ha sido propenso a sufrir hemorragias
- d) si ha perdido sangre por el intestino en las últimas seis semanas, a menos que haya sido tratado adecuadamente
- e) si ha tenido un accidente grave y tiene un alto riesgo de sufrir hemorragias

Tenga especial cuidado con Xigris si tiene riesgo de sufrir hemorragia, como por ejemplo:

- si está tomando otros medicamentos que afecten a la coagulación de la sangre (por ejemplo, medicamentos que disuelven coágulos de sangre, fluidificantes de la sangre o medicamentos que inhiben la agregación de las plaquetas, como por ejemplo la aspirina).
- si durante los últimos tres meses ha sufrido un ictus causado por un coágulo sanguíneo.
- si tiene algún problema conocido de sangrado.

Xigris no debe ser usado si tiene una forma de sepsis menos grave (un único fallo orgánico) y recientemente ha sido sometido a una intervención quirúrgica.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Se debe tener cuidado cuando Xigris se utilice con otros medicamentos que afecten a la coagulación de su sangre (por ejemplo, medicamentos que disuelven los coágulos de sangre, fluidifican la sangre, o medicamentos que inhiben la agregación de plaquetas como la aspirina, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, o clopidogrel).

Embarazo y lactancia

No se conoce si drorecogina alfa (activada) causa daños al niño antes de nacer o si afecta a su capacidad para tener hijos. Si está usted embarazada su médico le administrará Xigris solamente si es necesario. No se conoce si drotrecogina alfa (activada) aparece en la leche materna, y por lo tanto, usted no debe dar el pecho mientras esté siendo tratada con Xigris.

Información importante sobre alguno de los componentes de Xigris

Este medicamento contiene aproximadamente 68 mg de sodio por vial, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

3. CÓMO USAR XIGRIS

La dosis recomendada de Xigris es de 24 microgramos (μg) por kilo (kg) de peso corporal cada hora, durante 96 horas.

El farmacéutico, la enfermera o el médico del hospital tendrán que disolver el polvo de Xigris en agua para inyección y en solución de cloruro sódico. Después este líquido se le inyectará desde una bolsa y a través de un tubo introducido en una de sus venas durante un periodo de 96 horas.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Xigris puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Xigris puede aumentar el riesgo de sangrado, lo que puede ser grave o suponer una amenaza para la vida. Durante el tiempo que dura la inyección el 1% (1 de cada 100) de pacientes con sepsis grave presentó hemorragia grave y el 2,4% (aproximadamente 1 de cada 40) de los pacientes tratados con Xigris, siendo la hemorragia más frecuente en el estómago e intestino en ambos grupos.

La hemorragia cerebral fue poco frecuente, ocurriendo en el 0,2% de los pacientes tratados con Xigris (1 de cada 500).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE XIGRIS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilizar después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Xigris

- El principio activo es 20 mg de drotrecogina alfa (activada) en cada vial. Drotrecogina alfa (activada) es una versión de una proteína natural presente en la sangre llamada Proteína C activada y se produce por tecnología recombinante.
- Los otros componentes son sacarosa, cloruro de sodio, citrato de sodio, ácido cítrico, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Xigris se presenta en un vial, como un polvo para solución para perfusión.

Un vial contiene 20 mg de drotrecogina alfa (activada). Después de la reconstitución con 10 ml de agua para inyectables, cada ml contiene 2 mg de drotrecogina alfa (activada).

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de autorización de fabricación: Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten Holanda.

Responsable de la fabricación: Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, D- 35396 Giessen, Alemania.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

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

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

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

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +3726441100

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7364000

Lietuva

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

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}.

Este medicamento ha sido autorizado en “Circunstancias excepcionales”. Esta modalidad de aprobación significa que por motivos científicos, no ha sido posible obtener una información completa de este medicamento. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

Instrucciones de uso y manipulación

1. Utilice un método aséptico adecuado durante la preparación de Xigris para administración intravenosa.
2. Calcule la dosis y el número de viales de Xigris necesarios.

Cada vial de Xigris contiene 20 mg de drotrecogina alfa (activada).

El vial contiene un exceso de drotrecogina alfa (activada) para facilitar la obtención de la cantidad indicada en el envase.

3. Antes de la administración, los viales de 20 mg de Xigris se deben reconstituir con 10 ml de agua estéril para inyección; la solución resultante tiene una concentración de aproximadamente 2 mg/ml de drotrecogina alfa (activada).

El agua estéril para inyección se debe insertar despacio en el vial, evitando invertir o agitar el vial. Hacer girar suavemente cada vial hasta que el polvo se disuelva por completo.

4. La solución reconstituida con Xigris se debe diluir posteriormente en suero salino estéril al 0,9%. Sacar lentamente del vial la cantidad apropiada de solución reconstituida de drotrecogina alfa (activada). Añadir la drotrecogina alfa (activada) reconstituida a una bolsa preparada de perfusión de suero salino estéril al 0,9%. Al añadir la drotrecogina alfa (activada) reconstituida a la bolsa de perfusión, dirigir el flujo hacia un lado de la bolsa para que la solución se agite lo menos posible. Invertir la bolsa de perfusión con cuidado para obtener una solución homogénea. No transportar la bolsa de perfusión entre lugares diferentes utilizando sistemas mecánicos de transporte.
5. Una vez reconstituido, se recomienda utilizar inmediatamente. Sin embargo, la solución reconstituida en el vial se puede conservar hasta 3 horas a temperatura ambiente (15 a 30°C). Tras la preparación, la solución para perfusión puede utilizarse a temperatura ambiente (15 a 30°C) durante un periodo de hasta 14 horas.
6. Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente antes de la administración para comprobar si existen partículas o hay decoloración.
7. **Se recomienda perfundir Xigris con una bomba de perfusión para controlar con precisión la velocidad de perfusión.** La solución de Xigris reconstituida debe diluirse en una bolsa de perfusión con suero salino estéril al 0,9% para obtener una concentración final entre 100 µg/ml y 200 µg/ml.
8. Cuando se administre la drotrecogina alfa (activada) con baja velocidad de infusión (menos de aproximadamente 5 ml/hora), se debe purgar el equipo de perfusión durante aproximadamente 15 minutos a una velocidad de perfusión de aproximadamente 5 ml/hora.
9. Xigris se debe administrar a través de una vía intravenosa dedicada o a través de una luz dedicada perteneciente a un catéter venoso central multilumen. Las ÚNICAS otras soluciones que pueden ser administradas a través de la misma vía son: suero salino estéril al 0,9%, Ringer Lactato, suero glucosado o mezclas de suero glucosado y salino.
10. Se debe evitar la exposición de la solución de drotrecogina alfa (activada) al calor y/o a la luz

solar directa. No se han observado incompatibilidades entre la drotrecogina alfa (activada) y los frascos de vidrio para perfusión o las bolsas de perfusión y las jeringuillas hechas de polivinilcloruro, polietileno, polipropileno o poliolefina. El uso de otros tipos de dispositivos de perfusión podría tener un impacto negativo sobre la cantidad y potencia de la drotrecogina alfa (activada) administrada.

11. Se debe tener el cuidado de administrar Xigris a las velocidades adecuadas, calculándose en base a los kg de peso corporal y perfundiéndose durante el tiempo correcto. Se recomienda etiquetar la bolsa de acuerdo a ello.

Medicamento con autorización anulada

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Xigris 5 mg polvo para solución para perfusión Drotrecogina alfa (activada)

Lea todo el prospecto detenidamente. No olvide que usted no puede autoadministrarse Xigris porque su enfermedad y la utilización de este medicamento requiere cuidados médicos continuos.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Xigris y para qué se utiliza
2. Antes de usar Xigris
3. Cómo usar Xigris
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Xigris
6. Información adicional

1. QUÉ ES XIGRIS Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Xigris es muy parecido a una proteína que existe de forma natural en la sangre. Esta proteína facilita el control de la coagulación de la sangre y la inflamación. Cuando su cuerpo sufre una infección grave, se pueden formar coágulos en la sangre que pueden bloquear el suministro de sangre a partes importantes de su cuerpo, tales como los riñones o los pulmones. Todo ello produce una enfermedad que se llama sepsis grave, que puede hacerle sentir muy enfermo. Algunas personas llegan a morir por causa de esta enfermedad. Xigris ayuda a que su cuerpo se deshaga de los coágulos y también reduce la inflamación causada por la infección.

Xigris se utiliza para tratar adultos con sepsis grave.

2. ANTES DE USAR XIGRIS

No use Xigris si

- es alérgico (hipersensible) a la drotrecogina alfa (activada) o a cualquiera de los demás componentes de Xigris, o a la trombina bovina (proteína obtenida a partir del ganado)
- si se trata de un niño de menos de 18 años de edad
- si tiene una hemorragia interna
- si tiene un tumor cerebral o presión en el cerebro
- si está siendo tratado con heparina al mismo tiempo (≥ 15 Unidades Internacionales /kg/hora)
- si tiene tendencia a sufrir hemorragias que no está relacionada con su enfermedad
- si tiene problemas de hígado graves desde hace tiempo
- si tiene un número bajo de plaquetas (una clase de células de la sangre), incluso aunque hayan aumentado tras una transfusión
- si tiene un alto riesgo de hemorragias (por ejemplo):
 - f) si ha sido sometido a una intervención quirúrgica en las últimas 12 horas antes de recibir Xigris, o si presenta hemorragia debida a una intervención previa, o si pudiera ser que le sometieran a una intervención quirúrgica mientras reciba Xigris

- g) si ha estado ingresado en un hospital a causa de una lesión grave en la cabeza, o si ha sufrido una intervención quirúrgica cerebral o medular, o si ha tenido una hemorragia en el cerebro (ictus hemorrágico) en los tres meses previos, o si tiene vasos sanguíneos anormales en el cerebro, o bien una masa en la cabeza; si le han puesto un catéter epidural (un tubo en la médula)
- h) si desde su nacimiento ha sido propenso a sufrir hemorragias
- i) si ha perdido sangre por el intestino en las últimas seis semanas, a menos que haya sido tratado adecuadamente
- j) si ha tenido un accidente grave y tiene un alto riesgo de sufrir hemorragias

Tenga especial cuidado con Xigris si tiene riesgo de sufrir hemorragia, como por ejemplo:

- si está tomando otros medicamentos que afecten a la coagulación de la sangre (por ejemplo, medicamentos que disuelven coágulos de sangre, fluidificantes de la sangre o medicamentos que inhiben la agregación de las plaquetas, como por ejemplo la aspirina).
- si durante los últimos tres meses ha sufrido un ictus causado por un coágulo sanguíneo.
- si tiene algún problema conocido de sangrado.

Xigris no debe ser usado si tiene una forma de sepsis menos grave (un único fallo orgánico) y recientemente ha sido sometido a una intervención quirúrgica.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Se debe tener cuidado cuando Xigris se utilice con otros medicamentos que afecten a la coagulación de su sangre (por ejemplo, medicamentos que disuelven los coágulos de sangre, fluidifican la sangre, o medicamentos que inhiben la agregación de plaquetas como la aspirina, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, o clopidogrel).

Embarazo y lactancia

No se conoce si drorecogina alfa (activada) causa daños al niño antes de nacer o si afecta a su capacidad para tener hijos. Si está usted embarazada su médico le administrará Xigris solamente si es necesario. No se conoce si drotrecogina alfa (activada) aparece en la leche materna, y por lo tanto, usted no debe dar el pecho mientras esté siendo tratada con Xigris.

Información importante sobre alguno de los componentes de Xigris

Este medicamento contiene aproximadamente 68 mg de sodio por vial, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

3. CÓMO USAR XIGRIS

La dosis recomendada de Xigris es de 24 microgramos (μg) por kilo (kg) de peso corporal cada hora, durante 96 horas.

El farmacéutico, la enfermera o el médico del hospital tendrán que disolver el polvo de Xigris en agua para inyección y en solución de cloruro sódico. Después este líquido se le inyectará desde una bolsa y a través de un tubo introducido en una de sus venas durante un periodo de 96 horas.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Xigris puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Xigris puede aumentar el riesgo de sangrado, lo que puede ser grave o suponer una amenaza para la vida. Durante el tiempo que dura la inyección el 1% (1 de cada 100) de pacientes con sepsis grave presentó hemorragia grave y el 2,4% (aproximadamente 1 de cada 40) de los pacientes tratados con Xigris, siendo la hemorragia más frecuente en el estómago e intestino en ambos grupos.

La hemorragia cerebral fue poco frecuente, ocurriendo en el 0,2% de los pacientes tratados con Xigris (1 de cada 500).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE XIGRIS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilizar después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Xigris

- El principio activo es 5 mg de drotrecogina alfa (activada) en cada vial. Drotrecogina alfa (activada) es una versión de una proteína natural presente en la sangre llamada Proteína C activada y se produce por tecnología recombinante.
- Los otros componentes son sacarosa, cloruro de sodio, citrato de sodio, ácido cítrico, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Xigris se presenta en un vial, como un polvo para solución para perfusión.

Un vial contiene 5 mg de drotrecogina alfa (activada). Después de la reconstitución con 2,5 ml de agua para inyectables, cada ml contiene 2 mg de drotrecogina alfa (activada).

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de autorización de fabricación: Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten
Holanda.

Responsable de la fabricación: Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg
3, D- 35396 Giessen, Alemania.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

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

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

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +3726441100

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvija
Tel: +371 7364000

Lietuva

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}.

Este medicamento ha sido autorizado en “Circunstancias excepcionales”. Esta modalidad de aprobación significa que por motivos científicos, no ha sido posible obtener una información completa de este medicamento. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

Instrucciones de uso y manipulación

1. Utilice un método aséptico adecuado durante la preparación de Xigris para administración intravenosa.

2. Calcule la dosis y el número de viales de Xigris necesarios.

Cada vial de Xigris contiene 5 mg de drotrecogina alfa (activada).

El vial contiene un exceso de drotrecogina alfa (activada) para facilitar la obtención de la cantidad indicada en el envase.

3. Antes de la administración, los viales de 5 mg de Xigris se deben reconstituir con 2,5 ml de agua estéril para inyección; la solución resultante tiene una concentración de aproximadamente 2 mg/ml de drotrecogina alfa (activada).

El agua estéril para inyección se debe insertar despacio en el vial, evitando invertir o agitar el vial. Hacer girar suavemente cada vial hasta que el polvo se disuelva por completo.

4. La solución reconstituida con Xigris se debe diluir posteriormente en suero salino estéril al 0,9%. Sacar lentamente del vial la cantidad apropiada de solución reconstituida de drotrecogina alfa (activada). Añadir la drotrecogina alfa (activada) reconstituida a una bolsa preparada de perfusión de suero salino estéril al 0,9%. Al añadir la drotrecogina alfa (activada) reconstituida a la bolsa de perfusión, dirigir el flujo hacia un lado de la bolsa para que la solución se agite lo menos posible. Invertir la bolsa de perfusión con cuidado para obtener una solución homogénea. No transportar la bolsa de perfusión entre lugares diferentes utilizando sistemas mecánicos de transporte.

5. Una vez reconstituido, se recomienda utilizar inmediatamente. Sin embargo, la solución reconstituida en el vial se puede conservar hasta 3 horas a temperatura ambiente (15 a 30°C). Tras la preparación, la solución para perfusión puede utilizarse a temperatura ambiente (15 a 30°C) durante un periodo de hasta 14 horas.

6. Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente antes de la administración para comprobar si existen partículas o hay decoloración.

7. **Se recomienda perfundir Xigris con una bomba de perfusión para controlar con precisión la velocidad de perfusión.** La solución de Xigris reconstituida debe diluirse en una bolsa de perfusión con suero salino estéril al 0,9% para obtener una concentración final entre 100 µg/ml y 200 µg/ml.

8. Cuando se administre la drotrecogina alfa (activada) con baja velocidad de infusión (menos de aproximadamente 5 ml/hora), se debe purgar el equipo de perfusión durante aproximadamente 15 minutos a una velocidad de perfusión de aproximadamente 5 ml/hora.

9. Xigris se debe administrar a través de una vía intravenosa dedicada o a través de una luz dedicada perteneciente a un catéter venoso central multilumen. Las ÚNICAS otras soluciones que pueden ser administradas a través de la misma vía son: suero salino estéril al 0,9%, Ringer Lactato, suero glucosado o mezclas de suero glucosado y salino.

10. Se debe evitar la exposición de la solución de drotrecogina alfa (activada) al calor y/o a la luz solar directa. No se han observado incompatibilidades entre la drotrecogina alfa (activada) y los

frascos de vidrio para perfusión o las bolsas de perfusión y las jeringuillas hechas de polivinilcloruro, polietileno, polipropileno o poliolefina. El uso de otros tipos de dispositivos de perfusión podría tener un impacto negativo sobre la cantidad y potencia de la drotrecogina alfa (activada) administrada.

11. Se debe tener el cuidado de administrar Xigris a las velocidades adecuadas, calculándose en base a los kg de peso corporal y perfundiéndose durante el tiempo correcto. Se recomienda etiquetar la bolsa de acuerdo a ello.

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

ANEXO IV

FUNDAMENTOS DE UNA RENOVACIÓN ADICIONAL

FUNDAMENTOS DE UNA RENOVACIÓN ADICIONAL

Estudiada la información que se ha conocido con posterioridad a la concesión de la autorización de comercialización inicial, el CHMP considera que la relación beneficio-riesgo de Xigris sigue siendo positiva, pero estima necesario vigilar atentamente su perfil de seguridad por los siguientes motivos:

El titular de la autorización de comercialización (TAC) deberá continuar controlando estrechamente las reacciones de sangrado y de hemorragias del sistema nervioso central, trombocitopenia, convulsiones, reacciones y episodios de sangrado grave en pacientes pediátricos de menos de 17 años de edad y la utilización del medicamento durante el periodo de gestación. Dando curso a la solicitud del CHMP, el TAC elaboró un formulario de seguimiento de hemorragias graves para mejorar la recopilación de información sobre dichas reacciones. El objetivo es controlar los episodios de hemorragia grave derivados de una posible utilización de Xigris para indicaciones no aprobadas. El TAC deberá continuar recopilando y evaluando datos a través del formulario de seguimiento de hemorragias graves; asimismo, el CHMP ha decidido que el TAC deberá seguir presentado PSUR anuales.

Además, el CHMP ha solicitado al TAC que se comprometa a realizar un nuevo estudio controlado con placebo en la población diana a fin de afinar la relación beneficio/riesgo de Xigris.

La necesidad de controlar la implantación y el impacto del Plan de Gestión de Riesgos, que comenzó en 2006, y de evaluar los resultados del próximo estudio de Xigris controlado con placebo en la población diana justifica plenamente el hecho de que Xigris se mantenga bajo estrecha supervisión, i.e. en circunstancias excepcionales.

Por consiguiente, basándose en el perfil de seguridad de Xigris, que requiere la presentación de PSUR anuales y considerando que la autorización de comercialización sigue en vigor, en circunstancias excepcionales, ya que la obligación específica relativa a la relación beneficio-riesgo sigue siendo válida, el CHMP concluye que el titular de la autorización de comercialización deberá remitir una solicitud adicional de renovación dentro de 5 años.