

Ce médicament n'est plus autorisé

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xigris 20 mg, poudre pour solution pour perfusion.

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque flacon contient 20 mg de Drotrécogine alfa (activée).

Après reconstitution avec 10 ml d'eau pour préparations injectables, chaque ml contient 2 mg de Drotrécogine alfa (activée).

La drotrécogine alfa (activée) est un analogue recombinant de la Protéine C activée endogène et est obtenue par génie génétique à partir d'une lignée cellulaire humaine.

Excipients : chaque flacon contient environ 68 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique. 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre pour solution pour perfusion. Xigris se présente sous forme de poudre lyophilisée de couleur blanc à blanc cassé.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Xigris est indiqué dans le traitement de l'adulte présentant un sepsis sévère avec plusieurs défaillances d'organe en complément à une prise en charge conventionnelle optimale. L'utilisation de Xigris doit être envisagée principalement dans les situations où le traitement peut être initié dans les 24 heures suivant la survenue d'une défaillance d'organe (pour plus d'informations, voir rubrique 5.1).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Xigris doit être utilisé par des médecins expérimentés exerçant dans des établissements qualifiés dans la prise en charge du sepsis sévère.

Le traitement devrait être initié dans les 48 heures et de préférence dans les 24 heures suivant la survenue de la première défaillance d'organe documentée, induite par le sepsis (voir rubrique 5.1).

La posologie recommandée de Xigris est de 24 µg/kg/h (basée sur le poids corporel réel) en perfusion intraveineuse continue pendant une durée totale de 96 heures. Il est recommandé d'administrer Xigris avec une pompe à perfusion pour contrôler de façon précise le débit de perfusion. En cas d'interruption de la perfusion, la perfusion de Xigris devra être redémarrée à un débit de perfusion de 24 µg/kg/h et poursuivie pour compléter la durée d'administration totale recommandée de 96 heures. Il n'est pas nécessaire d'augmenter la dose ou d'administrer des bolus supplémentaires de Xigris pour compenser l'interruption de la perfusion.

Chez les patients adultes présentant un sepsis sévère, une adaptation posologique n'est pas nécessaire en fonction de l'âge, du sexe, de la fonction hépatique (mesurée par les taux de transaminases), de la fonction rénale, de l'obésité ou de l'administration concomitante d'héparine à dose prophylactique. La pharmacocinétique de la drotrécogine alfa (activée) n'a pas été étudiée chez des patients présentant un sepsis sévère et ayant une maladie rénale terminale préexistante ou une hépatopathie chronique.

### **Chez l'enfant:**

Les données issues d'un essai clinique, contrôlé versus placebo, interrompu en raison d'une probabilité trop faible d'observer une différence versus placebo sur le critère de jugement principal après que 477 patients âgés de 0 à 17 ans aient été traités, n'ont pas démontré l'efficacité de Xigris dans la population pédiatrique et ont mis en évidence un taux plus élevé d'hémorragies au niveau du Système Nerveux Central (SNC) dans le groupe Xigris par rapport au groupe placebo. Xigris est contre-indiqué chez les enfants de moins de 18 ans (voir rubriques 4.3 et 5.1).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients ou à la thrombine bovine (résidu à l'état de trace issu du procédé de fabrication).

La drotrécogine alfa (activée) est contre-indiquée chez les enfants de moins de 18 ans (voir rubrique 5.1).

La drotrécogine alfa (activée) pouvant augmenter le risque hémorragique, Xigris est contre-indiqué dans les situations suivantes:

- Hémorragie interne évolutive.
- Patients présentant une pathologie intracrânienne ; néoplasie ou signes d'engagement cérébral.
- Héparinothérapie concomitante à une posologie  $\geq 15$  Unités Internationales /kg/h.
- Diathèse hémorragique connue à l'exception d'une coagulopathie aiguë consécutive au sepsis.
- Hépatopathie chronique sévère.
- Numération plaquettaire  $< 30\ 000 \times 10^6/l$ , même si le taux de plaquettes a été augmenté après transfusions.
- Patients à risque hémorragique élevé (par exemple):
  - a) toute chirurgie majeure, nécessitant une anesthésie générale ou une rachianesthésie, réalisée dans les 12 heures précédant la perfusion du produit, ou tout patient en post-opératoire présentant une hémorragie évolutive ou encore tout patient avec une chirurgie programmée ou en urgence pendant la période de perfusion du produit.
  - b) antécédent de traumatisme crânien sévère ayant nécessité une hospitalisation, de chirurgie intracrânienne ou intra-médullaire ou d'un accident vasculaire cérébral hémorragique au cours des 3 derniers mois ou tout antécédent de malformation artérioveineuse intracrânienne, d'anévrisme cérébral ou de lésion expansive du système nerveux central ; patients porteurs d'un cathéter péridural ou patients susceptibles de recevoir un cathéter péridural pendant la perfusion du produit.
  - c) antécédent de diathèse hémorragique congénitale.
  - d) hémorragie gastro-intestinale au cours des 6 dernières semaines ayant nécessité une intervention médicale, sauf dans le cas où une chirurgie définitive a été réalisée.
  - e) patients polytraumatisés ayant un risque hémorragique élevé.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Aucune autre étude clinique n'a confirmé les résultats d'efficacité de l'unique étude clinique pivot.

#### Patients présentant une seule défaillance d'organe et ayant subi une chirurgie récente

Xigris n'est pas autorisé dans le traitement des patients présentant une seule défaillance d'organe et ne doit pas être utilisé dans ce sous-groupe spécifique de patients, en particulier s'ils ont subi une chirurgie récente (au cours des 30 derniers jours). Dans chacun des deux essais randomisés versus placebo, PROWESS et ADDRESS (voir rubrique 5.1), la mortalité à 28 jours et la mortalité hospitalière étaient plus élevées chez les patients traités par la drotrécogine alfa (activée) par rapport à celles observées chez les patients traités par placebo dans la sous-population de patients présentant une seule défaillance d'organe et ayant subi une chirurgie récente (n=98 dans PROWESS et n=636 dans ADDRESS).

### Hémorragies

La drotrécogine alfa (activée) augmente le risque hémorragique. Dans les situations suivantes, les risques encourus lors de l'administration de Xigris doivent être évalués au regard des bénéfices attendus:

- Administration récente (au cours des 3 derniers jours) d'un traitement thrombolytique.
- Administration récente (au cours des 7 derniers jours) d'anticoagulants oraux.
- Administration récente (au cours des 7 derniers jours) d'aspirine ou d'autres anti-agrégants plaquettaires.
- Accident vasculaire cérébral ischémique récent (au cours des 3 derniers mois).
- Toute autre situation dans laquelle le médecin considère qu'une hémorragie importante est possible.

Pour les interventions comportant un risque hémorragique intrinsèque, la perfusion de Xigris doit être arrêtée deux heures avant le début de l'intervention. La perfusion de Xigris peut être redémarrée 12 heures après une intervention invasive majeure ou chirurgicale si une hémostase correcte a été obtenue. L'incidence des événements hémorragiques graves avec Xigris est plus élevée chez les patients avec une chirurgie récente (dans les 30 jours précédents) que chez les patients sans chirurgie (voir rubrique 4.8). Le risque hémorragique doit être pris en compte lors de l'évaluation bénéfice/risque pour chaque patient. La perfusion de Xigris peut être redémarrée immédiatement après des interventions moins invasives non compliquées si une hémostase correcte est obtenue.

En tant que mesures habituelles de surveillance, les bilans d'hémostase (par exemple, le Temps de Céphaline Activée (TCA), le Taux de Prothrombine (TP) et la numération plaquettaire) doivent être obtenus au cours de la perfusion de Xigris. Si les tests successifs d'hémostase indiquent un état de coagulopathie non contrôlé ou en voie d'aggravation, augmentant significativement le risque hémorragique, les bénéfices de la poursuite de la perfusion doivent être évalués au regard du risque potentiel accru d'hémorragie pour ce patient.

### Examens biologiques

La drotrécogine alfa (activée) a un effet minime sur le TP. L'allongement du TCA chez les patients en sepsis sévère et recevant du Xigris peut être dû à une coagulopathie sous-jacente, à l'effet pharmacodynamique de la drotrécogine alfa (activée), et/ou à l'effet d'autres traitements médicamenteux concomitants. L'effet pharmacodynamique de la drotrécogine alfa (activée) sur le TCA dépend du réactif et de l'appareil utilisé pour effectuer le test et du temps écoulé entre le prélèvement des échantillons et la réalisation du test. La drotrécogine alfa (activée), présente dans un échantillon plasmatique ou sanguin prélevé chez un patient ayant reçu le produit, sera progressivement neutralisée par les inhibiteurs de protéases plasmatiques endogènes présentes dans l'échantillon. En pratique, aucune activité mesurable de la drotrécogine alfa (activée) n'est retrouvée deux heures après l'obtention de l'échantillon. En raison de ces variabilités biologiques et analytiques, le TCA ne doit pas être utilisé pour évaluer l'effet pharmacodynamique de la drotrécogine alfa (activée). De plus, environ deux heures après la fin de la perfusion du produit, aucune activité de la drotrécogine alfa (activée) restant dans la circulation sanguine du patient ne peut être mesurée en pratique ; après ce délai, le produit ne peut plus modifier les échantillons de sang prélevés pour la mesure du TCA. L'interprétation des tests successifs de TP et/ou de TCA doit prendre en compte cette variabilité.

La drotrécogine alfa (activée) peut perturber le TCA. Présente dans les échantillons plasmatiques, elle peut interférer avec les méthodes en un temps des facteurs de la coagulation évalués par le TCA (tels que les dosages des facteurs VIII, IX et XI). La drotrécogine alfa (activée) présente dans les échantillons plasmatiques n'interfère pas avec les dosages des facteurs évalués par le TP (tels que les dosages des facteurs II, V, VII et X).

Si des mesures répétées de l'hémostase (incluant la numération plaquettaire) indiquent une coagulopathie sévère ou en voie d'aggravation, le risque encouru en poursuivant la perfusion doit être évalué au regard du bénéfice attendu.

### Immunogénicité

Au cours des essais cliniques chez des patients adultes présentant un sepsis sévère, la fréquence des anticorps anti-Protéine C activée humaine IgA/IgG/IgM ou des anticorps neutralisants est faible et similaire entre les patients testés, traités par la drotrécogine alfa (activée) ou par un placebo. Chez les patients développant des anticorps, les effets indésirables n'étaient pas plus fréquents chez les patients traités par la drotrécogine alfa (activée) que chez les patients traités par placebo. Il n'y a eu aucune preuve que les anticorps détectés correspondaient à une réponse immune spécifique au traitement par la drotrécogine alfa (activée). Il n'y a pas eu d'essai clinique dans le sepsis sévère étudiant spécifiquement la ré-administration de drotrécogine alfa (activée). Cependant, un petit nombre de patients des essais cliniques contrôlés dans le sepsis sévère avaient reçu au préalable de la drotrécogine alfa (activée). Aucune réaction d'hypersensibilité n'a été rapportée chez ces patients. Les échantillons testés étaient tous négatifs aux anticorps anti-Protéine C activée humaine. Aucune formation d'anticorps anti-Protéine C activée humaine n'a été détectée chez les sujets sains, même après administrations répétées.

Cependant, la possibilité de réaction allergique aux constituants de la préparation ne peut pas être complètement exclue chez certains patients préalablement sensibilisés. Si des réactions allergiques ou anaphylactiques surviennent, le traitement doit être immédiatement interrompu et un traitement approprié doit être initié. Si Xigris est ré-administré aux patients, des précautions doivent être prises.

Ce médicament contient environ 68 mg de sodium par flacon. A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Il convient d'être prudent lorsque Xigris est utilisé de manière concomitante avec d'autres médicaments modifiant l'hémostase (voir rubriques 4.3 et 4.4), comprenant la Protéine C, les thrombolytiques (par exemple la streptokinase, le tPA, le rPA et l'urokinase), les anticoagulants oraux (par exemple la warfarine), les hirudines, l'antithrombine, l'aspirine et les autres médicaments antiplaquettaires comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la ticlopidine et le clopidogrel, les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa (tels que l'abciximab, l'eptifibatide, le tirofiban) et les prostacyclines telles que l'iloprost.

### Administration concomitante d'héparine à dose faible en prophylaxie des événements thrombotiques veineux (ETV)

L'héparine à dose faible peut être administrée concomitamment à la drotrécogine alfa (activée) en prophylaxie des ETV. Lors d'une étude clinique randomisée (XPRESS) réalisée chez 1935 adultes présentant un sepsis sévère tous traités par la drotrécogine alfa (activée) et recevant de l'héparine ou bien un placebo, l'héparine à dose prophylactique n'a pas augmenté la mortalité (héparine 28,3% versus placebo 31,9% dans la population totale en intention de traiter, et héparine 30,3% versus placebo 26,9% chez les patients avec plusieurs défaillances d'organe, traités dans les 24 heures suivant la survenue de la première défaillance d'organe induite par le sepsis (n=890)). Dans le sous-groupe des 885 patients qui étaient déjà sous héparine à dose prophylactique au moment de leur inclusion, la mortalité était de 26,9% dans le groupe qui a été randomisé pour poursuivre l'héparine et de 35,6% dans le groupe qui a été randomisé pour arrêter l'héparine (placebo). Cependant, les raisons de cette différence ne sont pas connues et peuvent être liées à d'autres facteurs.

En outre, il n'y a pas eu d'augmentation du risque d'événements hémorragiques graves incluant les hémorragies au niveau du SNC. L'administration d'héparine à dose prophylactique a augmenté le risque d'événements hémorragiques non graves (voir rubrique 4.8).

Il n'y a pas eu de différence significative constatée sur le taux de survenue des ETV entre les 2 bras de l'étude.

### **4.6 Grossesse et allaitement**

Les effets de Xigris sur la grossesse, le développement embryonnaire et fœtal, la parturition et le développement postnatal n'ont pas été évalués chez l'animal. Par conséquent, le risque potentiel pour l'espèce humaine n'est pas connu. Xigris ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

Il n'y a pas de données sur l'excrétion de Xigris dans le lait maternel, ni sur l'effet potentiel chez le nouveau-né allaité. Aussi, les patientes traitées par Xigris ne doivent pas allaiter.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

#### 4.8 Effets indésirables

Xigris augmente le risque hémorragique.

L'essai clinique international de phase 3, multicentrique, randomisé, en double aveugle versus placebo (PROWESS) a inclus 850 patients traités par la drotrécogine alfa (activée) et 840 patients traités par placebo. Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un événement hémorragique dans les 2 groupes traités, était respectivement de 24,9 % et 17,7 %. Dans les deux groupes traités, des ecchymoses ou des hémorragies du tractus gastro-intestinal ont constitué la majorité des événements hémorragiques. La différence d'incidence des événements hémorragiques graves entre les deux groupes traités est principalement survenue pendant l'administration du produit étudié.

Dans l'essai clinique international de phase 3b non comparatif, en ouvert (ENHANCE), 2378 patients adultes présentant un sepsis sévère ont reçu la drotrécogine alfa (activée).

L'incidence des événements hémorragiques graves dans les études PROWESS et ENHANCE est indiquée ci-dessous. Dans ces études, les événements hémorragiques graves incluaient toute hémorragie intracrânienne, toute hémorragie fatale ou menaçant le pronostic vital, tout événement hémorragique nécessitant l'administration d'au moins 3 culots globulaires par jour pendant 2 jours consécutifs ou tout événement hémorragique considéré comme grave par l'investigateur.

Un essai clinique international de phase 3b, multicentrique, randomisé, en double aveugle contrôlé versus placebo (ADDRESS) portant sur des patients adultes présentant un sepsis sévère à faible risque de mortalité a inclus 1317 patients traités par la drotrécogine alfa (activée) et 1293 patients traités par placebo. Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un événement hémorragique dans les deux groupes, était respectivement de 10,9 % et 6,4 % ( $p < 0,001$ ). Les événements hémorragiques incluaient les événements hémorragiques graves, les événements hémorragiques considérés par l'investigateur comme potentiellement liés au produit étudié, les événements hémorragiques ayant nécessité une transfusion de globules rouges, et les événements hémorragiques ayant conduit à l'arrêt définitif du produit étudié. Dans l'essai ADDRESS, les événements hémorragiques graves incluaient toute hémorragie fatale, toute hémorragie menaçant le pronostic vital, toute hémorragie au niveau du SNC ou tout événement hémorragique considéré comme grave par l'investigateur.

##### Événements hémorragiques graves pendant la perfusion

Le tableau ci-dessous indique le pourcentage de patients dans PROWESS et ENHANCE ayant présenté des événements hémorragiques graves par site d'hémorragie pendant la perfusion du produit étudié (définie comme la durée de la perfusion à laquelle s'ajoute la journée complète suivant la fin de la perfusion).

Site hémorragique	Drotrécogine alfa (activée) [PROWESS] N=850	Placebo [PROWESS] N=840	Drotrécogine alfa (activée) [ENHANCE] N=2378
Gastro-intestinal	5 (0,6%)	4(0,5%)	19 (0,8%)
Intra-abdominal	2 (0,2%)	3 (0,4%)	18 (0,8%)
Intra-thoracique	4 (0,5%)	0	11 (0,5%)
Rétropéritonéal	3 (0,4%)	0	4 (0,2%)
Système Nerveux Central (SNC) <sup>1</sup>	2 (0,2%)	0	15 (0,6%)

Uro-génital	2 (0,2%)	0	0
Peau/tissus mous	1 (0,1%)	0	16 (0,7%)
Rhinopharyngé	0	0	4 (0,2%)
Articulation/os	0	0	1 (0,04%)
Site inconnu <sup>2</sup>	1 (0,1%)	1 (0,1%)	6 (0,3%)
Total	20 (2,4%)	8 (1,0%)	85 <sup>3</sup> (3,6%)

<sup>1</sup>Les hémorragies au niveau du SNC sont définies comme tout saignement survenant au niveau du système nerveux central comprenant les types d'hémorragie suivants : pétéchial, parenchymateux, sous-arachnoïdien, sous-dural, et accident vasculaire cérébral avec transformation hémorragique.

<sup>2</sup>Patients nécessitant l'administration d'au moins 3 culots globulaires par jour pendant 2 jours consécutifs sans site d'hémorragie identifié

<sup>3</sup> Dans ENHANCE six patients ont présenté plusieurs événements hémorragiques graves pendant la perfusion du produit étudié (94 événements observés chez 85 patients).

Pendant la perfusion, dans les études PROWESS et ENHANCE, l'incidence des événements hémorragiques graves avec Xigris est plus élevée chez les patients avec une chirurgie récente (dans les 30 jours précédents) que chez les patients sans chirurgie (respectivement PROWESS : 3,3% versus 2,0%; ENHANCE : 5,0% versus 3,1%. Les incidences sous placebo dans PROWESS sont respectivement de 0,4% versus 1,2%).

Dans ADDRESS, le pourcentage de patients traités ayant présenté des événements hémorragiques graves par site hémorragique était similaire à celui observé dans PROWESS. L'incidence des événements hémorragiques graves pendant la perfusion (définie comme la période de J0 à J6 de l'étude) était respectivement de 31 (2,4 %) et 15 (1,2 %) chez les patients traités par la drotrécogine alfa (activée) et chez les patients traités par placebo (p=0,02). L'incidence des hémorragies au niveau du SNC pendant la perfusion était respectivement de 4 (0,3 %) et 3 (0,2 %) chez les patients traités par la drotrécogine alfa (activée) et chez les patients traités par placebo. Une chirurgie récente (dans les 30 jours ayant précédé l'inclusion dans l'étude) était associée à un risque plus élevé d'hémorragies graves pendant la perfusion, à la fois dans les groupes traités par la drotrécogine alfa (activée) et par placebo (dans le groupe Xigris : 3,6 % chez les patients avec chirurgie récente versus 1,6 % chez les patients sans chirurgie récente ; dans le groupe placebo : respectivement 1,6 % versus 0,9 %).

Dans XPRESS, étude clinique randomisée étudiant l'administration d'héparine à dose prophylactique versus placebo chez des patients présentant un sepsis sévère et recevant tous la drotrécogine alfa (activée), les taux d'événements hémorragiques graves étaient concordants avec ceux observés dans les études précédentes sur une période allant de 0 à 6 jours de traitement. L'administration d'héparine à dose prophylactique n'a pas augmenté le risque d'événements hémorragiques graves comparé au placebo (respectivement 2,3% vs 2,5%), y compris au niveau du SNC (0,3% dans les deux bras). Cependant, l'administration d'héparine à dose prophylactique a augmenté le risque d'événements hémorragiques non graves comparée au placebo (respectivement 8,7% versus 5,7% ; p=0,0116).

#### Événements hémorragiques graves pendant la période de 28 jours

Dans PROWESS, l'incidence des événements hémorragiques graves pendant la période de 28 jours était respectivement de 3,5 % et 2,0 % chez les patients traités par la drotrécogine alfa (activée) et chez les patients traités par placebo. L'incidence des hémorragies au niveau du SNC pendant la période de 28 jours était respectivement de 0,2 % et 0,1 % chez les patients traités par la drotrécogine alfa (activée) et chez les patients traités par placebo. Le risque d'hémorragie au niveau du SNC peut augmenter en présence d'une coagulopathie sévère et d'une thrombocytopenie sévère (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Dans l'étude en ouvert ENHANCE, l'incidence des événements hémorragiques graves pendant la période de 28 jours était de 6,5 % et l'incidence des hémorragies au niveau du SNC pendant la période de 28 jours était de 1,5 %.

Dans l'étude ADDRESS, contrôlée versus placebo, l'incidence des événements hémorragiques graves pendant la période de 28 jours était respectivement de 51 (3,9 %) et 28 (2,2 %) chez les patients traités par la drotrécogine alfa (activée) et chez les patients traités par placebo ( $p=0,01$ ). L'incidence des hémorragies au niveau du SNC pendant la période de 28 jours était respectivement de 6 (0,5 %) et 5 (0,4 %) chez les patients traités par la drotrécogine alfa (activée) et chez les patients traités par placebo.

Dans l'étude XPRESS, pendant la période de 28 jours (J0 à 28), les taux d'événements hémorragiques graves étaient concordants avec ceux observés dans les études précédentes. L'administration d'héparine à dose prophylactique n'a pas augmenté le risque d'événements hémorragiques graves comparée au placebo (respectivement 3,9% vs 5,2%), y compris au niveau du SNC (respectivement 1,0% vs 0,7%).

Dans les études de phase 1, les événements indésirables rapportés avec une fréquence  $\geq 5\%$  comprenaient des céphalées (30,9 %), des ecchymoses (23,0 %) et des douleurs (5,8 %).

#### **4.9 Surdosage**

Au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation, des surdosages accidentels ont été notifiés. Dans la plupart des cas, aucun effet n'a été observé. Dans les autres cas, les événements observés ont été conformes aux effets indésirables connus du médicament (voir rubrique 4.8), aux effets du médicament sur les paramètres biologiques (voir rubrique 4.4) ou aux conséquences liées à l'état initial du sepsis.

Il n'y a pas d'antidote connu pour la drotrécogine alfa (activée). En cas de surdosage, il faut arrêter immédiatement la perfusion (voir rubrique 5.2).

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: agents antithrombotiques, enzymes, code ATC: B01AD10.

Une Autorisation de Mise sur le Marché « sous circonstances exceptionnelles » a été octroyée à ce médicament. Cela signifie que pour des raisons scientifiques, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament. L'Agence Européenne du Médicament (EMA) réévaluera chaque année toute nouvelle information disponible, et si nécessaire ce RCP sera mis à jour.

#### Mécanisme d'action

Xigris est un analogue recombinant de la Protéine C activée naturelle plasmatique et n'en diffère que par un seul oligosaccharide situé dans le segment glucidique de la molécule. La Protéine C activée est un facteur régulateur essentiel de la coagulation. Elle limite la formation de thrombine en inactivant les facteurs Va et VIIIa, exerçant ainsi un rétrocontrôle négatif sur la coagulation. L'activation excessive de la coagulation dans le lit microcirculatoire joue un rôle important dans la physiopathologie du sepsis sévère. De plus, la Protéine C activée est un modulateur important de la réponse systémique à l'infection et elle possède des propriétés antithrombotique et profibrinolytique. Xigris possède des propriétés similaires à celles de la Protéine C Activée humaine endogène.

#### Effets pharmacodynamiques

Dans les essais cliniques contrôlés versus placebo, chez les patients présentant un sepsis sévère, Xigris a montré un effet antithrombotique en limitant la formation de thrombine et a amélioré la coagulopathie associée au sepsis, ce qui s'est illustré par une amélioration plus rapide des marqueurs de la coagulation et de la fibrinolyse. Xigris a induit une baisse plus rapide des marqueurs thrombotiques tels que les taux de D-dimères, de Fragments 1.2 de la prothrombine et du complexe thrombine-antithrombine, ainsi qu'une augmentation plus rapide des taux de protéine C et



d'antithrombine. Xigris a également restauré les propriétés fibrinolytiques endogènes, ce qui s'est traduit par une tendance plus rapide à la normalisation des taux de plasminogène et une diminution plus rapide des taux de l'inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène. De plus, les patients présentant un sepsis sévère traités par Xigris ont eu une diminution plus rapide des taux d'interleukine-6, un marqueur global de l'inflammation, compatible avec une diminution de la réponse inflammatoire.

### Efficacité Clinique

Xigris a été évalué lors d'une étude de phase 3 internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo (étude PROWESS) sur 1690 patients présentant un sepsis sévère. Le sepsis sévère est défini comme un sepsis associé à une défaillance aiguë d'organe. Les patients répondant au diagnostic clinique de sepsis sévère avaient a) une infection connue ou suspectée, b) une manifestation clinique de la réponse systémique à l'infection, comprenant fièvre ou hypothermie, leucopénie ou leucocytose, tachycardie et tachypnée, et c) une défaillance aiguë d'organe. La défaillance d'organe était caractérisée par un choc, une hypotension artérielle ou la nécessité d'un traitement vasoactif malgré un remplissage adéquat, une hypoxémie relative (rapport de la pression partielle en oxygène dans le sang artériel en mmHg sur le pourcentage de la fraction en oxygène inspirée dans l'air, exprimé en nombre décimal ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) < 250), une oligurie malgré un remplissage adéquat, une diminution marquée de la numération plaquettaire et/ou des taux élevés d'acide lactique.

**Les critères d'exclusion regroupaient les patients à risque élevé d'hémorragie (voir rubriques 4.3 et 4.4), les patients ayant un pronostic de survie inférieur à 28 jours en raison d'une comorbidité pré-existante non liée au sepsis, les patients VIH+ ayant un taux de CD4 récent  $\leq 50/\text{mm}^3$ , les patients sous dialyse chronique et les patients ayant subi une greffe de moelle osseuse ou une transplantation de poumon, de foie, de pancréas, d'intestin grêle, et les patients présentant une pancréatite clinique aiguë sans origine d'infection documentée.**

Dans l'étude PROWESS, le traitement a été initié dans les 48 heures suivant la survenue de la première défaillance d'organe documentée, induite par le sepsis. La durée médiane de la défaillance d'organe avant le début du traitement était de 18 heures. Les patients ont reçu soit une perfusion de Xigris (n = 850) à débit constant de 24  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  pendant 96 heures soit le placebo (n = 840). Xigris était utilisé en complément à une prise en charge conventionnelle optimale comprenant une prescription adéquate d'antibiotiques, le contrôle de la porte d'entrée de l'infection et les traitements symptomatiques (liquides de remplissage, inotropes, vasopresseurs et support des organes défaillants) si besoin.

Les patients traités par Xigris ont présenté une amélioration de la survie à J 28 comparés aux patients traités par placebo. A J28, le taux de mortalité globale était de 24,7 % chez les patients traités par Xigris et de 30,8 % chez les patients traité par placebo (p=0,005).

Une réduction absolue significative de la mortalité était limitée au sous-groupe de patients les plus sévères, c'est-à-dire ayant un score APACHE II  $\geq 25$  ou au moins deux défaillances d'organe à l'inclusion. (Le score APACHE II, basé sur la valeur des constantes physiologiques aiguës et sur l'évaluation de l'état chronique, permet d'évaluer le risque de mortalité). Dans le sous-groupe de patients ayant un score APACHE II  $\geq 25$  à l'inclusion, la mortalité était de 31 % dans le groupe Xigris (128 sur 414) et de 44 % dans le groupe placebo (176 sur 403). Il n'a pas été observé de réduction de la mortalité dans le sous-groupe de patients moins sévères. Dans le sous-groupe de patients ayant au moins deux défaillances d'organe à l'inclusion, la mortalité était de 26,5 % dans le groupe Xigris (168 sur 634) et de 33,9 % dans le groupe placebo (216 sur 637). Il n'a pas été observé de réduction significative de la mortalité dans le sous-groupe de patients avec moins de deux défaillances d'organe à l'inclusion.

Après administration de Xigris, un même effet sur la mortalité a été observé dans les sous-groupes de patients définis selon l'âge, le sexe et le type d'infection.

### Etude de suivi de l'essai PROWESS

Une étude de suivi a évalué le statut des patients survivants de l'essai PROWESS. La survie hospitalière et la survie à 3 mois ont été rapportées pour respectivement 98 % et 94 % des 1690 patients de PROWESS. Chez les patients traités par Xigris, la mortalité hospitalière dans la population globale était significativement plus faible que celle observée chez les patients traités par placebo (29,4 % vs. 34,6 % ;  $p=0,023$ ). Dans le groupe Xigris, la survie à 3 mois était également meilleure que celle observée dans le groupe placebo (log rank  $p=0,048$ ). Ces données confirment que le bénéfice de Xigris est limité aux patients avec sepsis qui sont les plus gravement atteints, comme les patients avec plusieurs défaillances d'organes et un choc.

### Expérience clinique supplémentaire

Dans l'essai clinique international de phase 3b, non comparatif, en ouvert (ENHANCE), 2378 patients adultes présentant un sepsis sévère ont reçu la drotrécogine alfa (activée). Les critères d'inclusion étaient similaires à ceux utilisés dans PROWESS. Les patients ont reçu la drotrécogine alfa (activée) dans les 48 heures suivant la survenue de la première défaillance d'organe, induite par le sepsis. La durée médiane de la défaillance d'organe avant le début du traitement était de 25 heures. A 28 jours, le taux de mortalité dans l'essai de phase 3b était de 25,3 %. Le taux de mortalité était plus faible chez les patients traités dans les 24 heures suivant la défaillance d'organe par rapport à ceux traités après 24 heures, même après ajustement des différences de sévérité de la pathologie.

Un total de 2640 patients adultes présentant un sepsis sévère à faible risque de mortalité (par exemple, les patients ayant un score APACHE II  $<25$  ou ne présentant qu'une seule défaillance d'organe induite par le sepsis) ont été inclus dans un essai clinique randomisé en double aveugle contrôlé versus placebo (ADDRESS). L'essai a été interrompu prématurément après une analyse intermédiaire. Aucun bénéfice de la drotrécogine alfa (activée) n'a été observé dans le sous-groupe de 872 patients à faible risque de mortalité et présentant plusieurs défaillances d'organe. ADDRESS n'a donc pas confirmé les résultats d'efficacité de l'étude PROWESS.

Dans le sous-groupe de patients présentant plusieurs défaillances d'organe de l'étude ADDRESS, la mortalité à 28 jours dans le bras placebo était de 21,9 % et similaire à celle du sous-groupe de patients avec une seule défaillance d'organe de l'étude PROWESS (21,2 %), confirmant l'absence d'efficacité chez les patients présentant un sepsis sévère à faible risque de mortalité.

### Population pédiatrique

Xigris est contre-indiqué chez les enfants de moins de 18 ans (voir aussi rubriques 4.2 et 4.3).

Les données issues d'un essai clinique contrôlé versus placebo (RESOLVE) n'ont pas démontré l'efficacité de Xigris dans la population pédiatrique atteinte de sepsis sévère, d'infection aiguë, d'inflammation systémique et de défaillances d'organe cardiovasculaire et respiratoire. Cette étude a été interrompue prématurément après que 477 patients aient été traités (600 patients devaient être inclus).

L'analyse intermédiaire (prévue après l'inclusion de 400 patients) a montré une faible probabilité à démontrer une différence significative sur le critère de jugement principal « Délai Cumulé de Résolution des Défaillances d'Organe » (DCRDO : score moyen de 9,8 jours versus 9,7 sur 14 jours). Il n'y a pas eu non plus de différence significative sur la mortalité à 28 jours (17,1% versus 17,3% dans les groupes Xigris et placebo respectivement).

Deux décès dans le groupe Xigris et 5 dans le groupe placebo ont été attribués aux événements hémorragiques par les investigateurs. Le taux d'hémorragies au niveau du SNC a été plus élevé dans le groupe drotrécogine alfa (activée) par rapport au groupe placebo. Pendant la perfusion (jours J0 à J6 de l'étude), le nombre de patients ayant présenté une hémorragie au niveau du SNC était de 5 versus 1 (2,1% versus 0,4%) dans la population globale (drotrécogine alfa (activée) versus placebo), avec 4 des 5 événements survenus dans le groupe drotrécogine alfa (activée) chez des patients d'âge  $\leq 60$  jours ou d'un poids  $\leq 3,5$  kg. Les nombres d'hémorragies fatales au niveau du SNC, d'événements hémorragiques graves (au cours de la perfusion et de la période de 28 jours), d'événements indésirables graves, et d'amputations majeures étaient comparables dans les groupes drotrécogine alfa (activée) et placebo.

Dans les essais cliniques contrôlés versus placebo, l'effet du traitement était le plus évident dans les établissements ayant inclus un plus grand nombre de patients.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La drotrécogine alfa (activée) et la Protéine C Activée humaine endogène sont inactivées dans le plasma par des inhibiteurs de protéase endogènes, mais le mécanisme de clairance plasmatique n'est pas connu. Les concentrations plasmatiques en Protéine C Activée endogène chez les sujets sains et chez les sujets présentant un sepsis sévère sont généralement en dessous des limites de détection (< 5 ng/ml) et n'influencent pas de manière significative les propriétés pharmacocinétiques de la drotrécogine alfa (activée).

Chez les sujets sains, l'état d'équilibre est atteint à plus de 90 % dans les 2 heures suivant le début d'une perfusion intraveineuse à débit constant de Xigris. Au terme de la perfusion, la décroissance des concentrations plasmatiques en drotrécogine alfa (activée) est biphasique et elle se compose d'une phase initiale rapide ( $t_{1/2\alpha}$ =13 minutes) et d'une deuxième phase plus lente ( $t_{1/2\beta}$ =1,6 heures). La demi-vie courte de 13 minutes correspond à environ 80 % de l'aire sous la courbe de concentration plasmatique, et conditionne l'accumulation initiale rapide des concentrations plasmatiques en drotrécogine alfa (activée) conduisant vers l'état d'équilibre. Les concentrations plasmatiques en drotrécogine alfa (activée) à l'état d'équilibre sont proportionnelles au débit de perfusion dans un intervalle allant de 12 µg/kg/h à 48 µg/kg/h. La concentration plasmatique moyenne en drotrécogine alfa (activée) à l'état d'équilibre est de 72 ng/ml chez les sujets sains recevant 24 µg/kg/h.

Chez des patients présentant un sepsis sévère, les concentrations plasmatiques d'équilibre ont été atteintes rapidement et proportionnellement aux débits de perfusion, après une perfusion de drotrécogine alfa (activée) à un débit compris entre 12 µg/kg/h et 30 µg/kg/h. Dans l'étude de phase 3, le profil pharmacocinétique de la drotrécogine alfa (activée), administrée en perfusion continue à un débit de 24 µg/kg/h pendant 96 heures, a été évalué chez 342 patients présentant un sepsis sévère. Le profil pharmacocinétique de la drotrécogine alfa (activée) se caractérise par un état d'équilibre des concentrations plasmatiques atteint dans les 2 heures suivant le début de la perfusion. Pour la majorité des patients, les mesures des concentrations de la Protéine C activée 2 heures après la fin de la perfusion étaient en dessous des limites quantifiables, ce qui signifie que la drotrécogine alfa (activée) est rapidement éliminée de la circulation systémique. La clairance plasmatique de la drotrécogine alfa (activée) est d'environ 41,8 l/h chez les patients présentant un sepsis comparée à 28,1 l/h chez les sujets sains.

Chez les patients présentant un sepsis sévère, la clairance plasmatique de la drotrécogine alfa (activée) était significativement diminuée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, mais la différence entre les clairances (< 30 %) ne justifie pas un ajustement posologique.

## 5.3 Données de sécurité précliniques

Pendant les études d'administrations répétées, les modifications observées chez les singes correspondant à une exposition humaine maximale ou légèrement supérieure, étaient toutes en relation avec l'effet pharmacologique de Xigris ; elles comprenaient en plus de l'allongement prévu du TCA, une diminution du taux d'hémoglobine, du nombre d'érythrocytes et de l'hématocrite ainsi qu'une augmentation du nombre de réticulocytes et du TP.

La drotrécogine alfa (activée) n'a pas eu d'effet mutagène dans l'étude *in vivo* du micro noyau chez la souris ou dans l'étude *in vitro* de l'aberration chromosomique chez des lymphocytes périphériques de sang humain avec ou sans activation métabolique par le foie de rat.

Xigris n'a pas fait l'objet d'études de cancérogenèse, ni d'étude de la reproduction chez l'animal. Toutefois, le risque potentiel pour l'espèce humaine n'étant pas connu, Xigris ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue (voir rubrique 4.6).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Saccharose  
Chlorure de sodium  
Citrates de sodium  
Acide citrique  
Acide chlorhydrique  
Hydroxyde de sodium

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée. Cependant, la solution reconstituée en flacon peut être conservée pendant 3 heures à température ambiante (15°C - 30°C).

Après dilution, la solution pour perfusion intraveineuse peut être utilisée pendant 14 heures à température ambiante (15°C - 30°C).

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Poudre en flacon (verre de type I) – Boîte de 1.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

1. Respecter les règles d'asepsie pendant la préparation de Xigris pour l'administration intraveineuse.
2. Calculer la dose et le nombre de flacons de Xigris nécessaires.

Chaque flacon de Xigris contient 20 mg de drotrécogine alfa (activée).

Le flacon contient un excès de drotrécogine alfa (activée) afin de faciliter la délivrance de la quantité mentionnée sur l'étiquette.

3. Avant l'administration, les flacons de 20 mg de Xigris doivent être reconstitués avec 10 ml d'eau pour préparations injectables afin d'obtenir une solution d'une concentration d'environ 2 mg/ml de drotrécogine alfa (activée).

Ajouter lentement l'eau pour préparations injectables dans le flacon et éviter de renverser ou d'agiter le flacon. Tourner délicatement chaque flacon jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute.

4. La solution reconstituée de Xigris doit être ensuite diluée dans une solution injectable stérile de chlorure de sodium à 0,9 % pour obtenir une concentration finale comprise entre 100 µg/ml et 200 µg/ml. Prélever doucement la quantité appropriée de la solution reconstituée de drotrécogine

alfa (activée) du flacon. Ajouter la drotrécogine alfa (activée) reconstituée dans une poche à perfusion de chlorure de sodium stérile injectable à 0,9 % prête à l'emploi. Lors de l'ajout de la drotrécogine alfa (activée) reconstituée dans la poche à perfusion, diriger le jet vers le bord de la poche pour minimiser l'agitation de la solution. Retourner délicatement la poche à perfusion pour obtenir une solution homogène. Ne pas transporter la poche à perfusion par un système mécanique de délivrance des médicaments entre les unités.

5. Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée. Cependant, la solution reconstituée dans le flacon peut être conservée pendant 3 heures à température ambiante (15°C - 30°C).  
Après dilution, la solution pour perfusion intraveineuse peut être utilisée pendant 14 heures à température ambiante (15°C - 30°C).
6. Avant administration, les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement pour mettre en évidence l'absence de particules et d'une décoloration.
7. **Il est recommandé d'administrer Xigris avec une pompe à perfusion pour contrôler de façon précise le débit de perfusion.** La solution reconstituée de Xigris doit être diluée dans une poche à perfusion contenant une solution injectable stérile de chlorure de sodium à 0,9 % afin d'obtenir une concentration finale comprise entre 100 µg/ml et 200 µg/ml.
8. En cas d'administration de la drotrécogine alfa (activée) à de faibles débits (moins de 5 ml/h environ), le matériel de perfusion devra être purgé pendant 15 minutes environ à un faible débit de 5 ml/h environ.
9. Xigris devra être administré par une ligne de perfusion intraveineuse qui lui est dédiée ou une ligne dédiée montée sur un cathéter veineux central multivoies. Les SEULES autres solutions qui peuvent être administrées par la même ligne sont le chlorure de sodium injectable à 0,9 %, le ringer lactate injectable, le dextrose ou les mélanges de dextrose et de solutions salines.
10. Eviter l'exposition de la solution de drotrécogine alfa (activée) à la chaleur et/ou aux rayons solaires directs. Aucune incompatibilité n'a été observée entre la drotrécogine alfa (activée) et les flacons en verre pour perfusion ou les poches à perfusion en polychlorure de vinyle, polyéthylène, polypropylène ou polyoléfine.  
L'utilisation d'autres types de matériels de perfusion peut avoir un impact négatif sur la quantité et l'activité de la drotrécogine alfa (activée) administrée.
11. Des précautions doivent être prises pour administrer Xigris à la dose appropriée calculée par kg de poids corporel et pour perfuser Xigris sur la durée exacte. Il est recommandé d'étiqueter les poches de perfusion en conséquence.

#### 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

#### 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/225/002

#### 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 22 août 2002.

Date du dernier renouvellement :

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) : <http://www.ema.europa.eu/>

*Ce médicament n'est plus autorisé*

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xigris 5 mg, poudre pour solution pour perfusion.

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque flacon contient 5 mg de Drotécogine alfa (activée).

Après reconstitution avec 2,5 ml d'eau pour préparations injectables, chaque ml contient 2 mg de Drotécogine alfa (activée).

La drotécogine alfa (activée) est un analogue recombinant de la Protéine C activée endogène et est obtenue par génie génétique à partir d'une lignée cellulaire humaine.

Excipients : chaque flacon contient environ 17 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre pour solution pour perfusion. Xigris se présente sous forme de poudre lyophilisée de couleur blanc à blanc cassé.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Xigris est indiqué dans le traitement de l'adulte présentant un sepsis sévère avec plusieurs défaillances d'organe en complément à une prise en charge conventionnelle optimale. L'utilisation de Xigris doit être envisagée principalement dans les situations où le traitement peut être initié dans les 24 heures suivant la survenue d'une défaillance d'organe (pour plus d'informations, voir rubrique 5.1).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Xigris doit être utilisé par des médecins expérimentés exerçant dans des établissements qualifiés dans la prise en charge du sepsis sévère.

Le traitement devrait être initié dans les 48 heures et de préférence dans les 24 heures suivant la survenue de la première défaillance d'organe documentée, induite par le sepsis (voir rubrique 5.1).

La posologie recommandée de Xigris est de 24 µg/kg/h (basée sur le poids corporel réel) en perfusion intraveineuse continue pendant une durée totale de 96 heures. Il est recommandé d'administrer Xigris avec une pompe à perfusion pour contrôler de façon précise le débit de perfusion. En cas d'interruption de la perfusion, la perfusion de Xigris devra être redémarrée à un débit de perfusion de 24 µg/kg/h et poursuivie pour compléter la durée d'administration totale recommandée de 96 heures. Il n'est pas nécessaire d'augmenter la dose ou d'administrer des bolus supplémentaires de Xigris pour compenser l'interruption de la perfusion.

Chez les patients adultes présentant un sepsis sévère, une adaptation posologique n'est pas nécessaire en fonction de l'âge, du sexe, de la fonction hépatique (mesurée par les taux de transaminases), de la fonction rénale, de l'obésité ou de l'administration concomitante d'héparine à dose prophylactique. La pharmacocinétique de la drotécogine alfa (activée) n'a pas été étudiée chez des patients présentant un sepsis sévère et ayant une maladie rénale terminale préexistante ou une hépatopathie chronique.

### **Chez l'enfant:**

Les données issues d'un essai clinique, contrôlé versus placebo, interrompu en raison d'une probabilité trop faible d'observer une différence versus placebo sur le critère de jugement principal après que 477 patients âgés de 0 à 17 ans aient été traités, n'ont pas démontré l'efficacité de Xigris dans la population pédiatrique et ont mis en évidence un taux plus élevé d'hémorragies au niveau du Système Nerveux Central (SNC) dans le groupe Xigris par rapport au groupe placebo. Xigris est contre-indiqué chez les enfants de moins de 18 ans (voir rubriques 4.4 et 5.1).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients ou à la thrombine bovine (résidu à l'état de trace issu du procédé de fabrication).

La drotrécogine alfa (activée) est contre-indiquée chez les enfants de moins de 18 ans (voir rubrique 5.1).

La drotrécogine alfa (activée) pouvant augmenter le risque hémorragique, Xigris est contre-indiqué dans les situations suivantes:

- Hémorragie interne évolutive.
- Patients présentant une pathologie intracrânienne ; néoplasie ou signes d'engagement cérébral.
- Héparinothérapie concomitante à une posologie  $\geq 15$  Unités Internationales /kg/h.
- Diathèse hémorragique connue à l'exception d'une coagulopathie aiguë consécutive au sepsis.
- Hépatopathie chronique sévère.
- Numération plaquettaire  $< 30\ 000 \times 10^6/l$ , même si le taux de plaquettes a été augmenté après transfusions.
- Patients à risque hémorragique élevé (par exemple):
  - a) toute chirurgie majeure, nécessitant une anesthésie générale ou une rachianesthésie, réalisée dans les 12 heures précédant la perfusion du produit, ou tout patient en post-opératoire présentant une hémorragie évolutive ou encore tout patient avec une chirurgie programmée ou en urgence pendant la période de perfusion du produit.
  - b) antécédent de traumatisme crânien sévère ayant nécessité une hospitalisation, de chirurgie intracrânienne ou intra-médullaire ou d'un accident vasculaire cérébral hémorragique au cours des 3 derniers mois ou tout antécédent de malformation artérioveineuse intracrânienne, d'anévrisme cérébral ou de lésion expansive du système nerveux central ; patients porteurs d'un cathéter péridural ou patients susceptibles de recevoir un cathéter péridural pendant la perfusion du produit.
  - c) antécédent de diathèse hémorragique congénitale.
  - d) hémorragie gastro-intestinale au cours des 6 dernières semaines ayant nécessité une intervention médicale, sauf dans le cas où une chirurgie définitive a été réalisée.
  - e) patients polytraumatisés ayant un risque hémorragique élevé.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Aucune autre étude clinique n'a confirmé les résultats d'efficacité de l'unique étude clinique pivot.

#### Patients présentant une seule défaillance d'organe et ayant subi une chirurgie récente

Xigris n'est pas autorisé dans le traitement des patients présentant une seule défaillance d'organe et ne doit pas être utilisé dans ce sous-groupe spécifique de patients, en particulier s'ils ont subi une chirurgie récente (au cours des 30 derniers jours). Dans chacun des deux essais randomisés versus placebo, PROWESS et ADDRESS (voir rubrique 5.1), la mortalité à 28 jours et la mortalité hospitalière étaient plus élevées chez les patients traités par la drotrécogine alfa (activée) par rapport à celles observées chez les patients traités par placebo dans la sous-population de patients présentant une seule défaillance d'organe et ayant subi une chirurgie récente (n=98 dans PROWESS et n=636 dans ADDRESS).



### Hémorragies

La drotrécogine alfa (activée) augmente le risque hémorragique. Dans les situations suivantes, les risques encourus lors de l'administration de Xigris doivent être évalués au regard des bénéfices attendus:

- Administration récente (au cours des 3 derniers jours) d'un traitement thrombolytique.
- Administration récente (au cours des 7 derniers jours) d'anticoagulants oraux.
- Administration récente (au cours des 7 derniers jours) d'aspirine ou d'autres anti-agrégants plaquettaires.
- Accident vasculaire cérébral ischémique récent (au cours des 3 derniers mois).
- Toute autre situation dans laquelle le médecin considère qu'une hémorragie importante est possible.

Pour les interventions comportant un risque hémorragique intrinsèque, la perfusion de Xigris doit être arrêtée deux heures avant le début de l'intervention. La perfusion de Xigris peut être redémarrée 12 heures après une intervention invasive majeure ou chirurgicale si une hémostase correcte a été obtenue. L'incidence des événements hémorragiques graves avec Xigris est plus élevée chez les patients avec une chirurgie récente (dans les 30 jours précédents) que chez les patients sans chirurgie (voir rubrique 4.8). Le risque hémorragique doit être pris en compte lors de l'évaluation bénéfice/risque pour chaque patient. La perfusion de Xigris peut être redémarrée immédiatement après des interventions moins invasives non compliquées si une hémostase correcte est obtenue.

En tant que mesures habituelles de surveillance, les bilans d'hémostase (par exemple, le Temps de Céphaline Activée (TCA), le Taux de Prothrombine (TP) et la numération plaquettaire) doivent être obtenus au cours de la perfusion de Xigris. Si les tests successifs d'hémostase indiquent un état de coagulopathie non contrôlé ou en voie d'aggravation, augmentant significativement le risque hémorragique, les bénéfices de la poursuite de la perfusion doivent être évalués au regard du risque potentiel accru d'hémorragie pour ce patient.

### Examens biologiques

La drotrécogine alfa (activée) a un effet minime sur le TP. L'allongement du TCA chez les patients en sepsis sévère et recevant du Xigris peut être dû à une coagulopathie sous-jacente, à l'effet pharmacodynamique de la drotrécogine alfa (activée), et/ou à l'effet d'autres traitements médicamenteux concomitants. L'effet pharmacodynamique de la drotrécogine alfa (activée) sur le TCA dépend du réactif et de l'appareil utilisé pour effectuer le test et du temps écoulé entre le prélèvement des échantillons et la réalisation du test. La drotrécogine alfa (activée), présente dans un échantillon plasmatique ou sanguin prélevé chez un patient ayant reçu le produit, sera progressivement neutralisée par les inhibiteurs de protéases plasmatiques endogènes présentes dans l'échantillon. En pratique, aucune activité mesurable de la drotrécogine alfa (activée) n'est retrouvée deux heures après l'obtention de l'échantillon. En raison de ces variabilités biologiques et analytiques, le TCA ne doit pas être utilisé pour évaluer l'effet pharmacodynamique de la drotrécogine alfa (activée). De plus, environ deux heures après la fin de la perfusion du produit, aucune activité de la drotrécogine alfa (activée) restant dans la circulation sanguine du patient ne peut être mesurée en pratique ; après ce délai, le produit ne peut plus modifier les échantillons de sang prélevés pour la mesure du TCA. L'interprétation des tests successifs de TP et/ou de TCA doit prendre en compte cette variabilité.

La drotrécogine alfa (activée) peut perturber le TCA. Présente dans les échantillons plasmatiques, elle peut interférer avec les méthodes en un temps des facteurs de la coagulation évalués par le TCA (tels que les dosages des facteurs VIII, IX et XI). La drotrécogine alfa (activée) présente dans les échantillons plasmatiques n'interfère pas avec les dosages des facteurs évalués par le TP (tels que les dosages des facteurs II, V, VII et X).

Si des mesures répétées de l'hémostase (incluant la numération plaquettaire) indiquent une coagulopathie sévère ou en voie d'aggravation, le risque encouru en poursuivant la perfusion doit être évalué au regard du bénéfice attendu.

### Immunogénicité

Au cours des essais cliniques chez des patients adultes présentant un sepsis sévère, la fréquence des anticorps anti-Protéine C activée humaine IgA/IgG/IgM ou des anticorps neutralisants est faible et similaire entre les patients testés, traités par la drotrécogine alfa (activée) ou par un placebo. Chez les patients développant des anticorps, les effets indésirables n'étaient pas plus fréquents chez les patients traités par la drotrécogine alfa (activée) que chez les patients traités par placebo. Il n'y a eu aucune preuve que les anticorps détectés correspondaient à une réponse immune spécifique au traitement par la drotrécogine alfa (activée). Il n'y a pas eu d'essai clinique dans le sepsis sévère étudiant spécifiquement la ré-administration de drotrécogine alfa (activée). Cependant, un petit nombre de patients des essais cliniques contrôlés dans le sepsis sévère avaient reçu au préalable de la drotrécogine alfa (activée). Aucune réaction d'hypersensibilité n'a été rapportée chez ces patients. Les échantillons testés étaient tous négatifs aux anticorps anti-Protéine C activée humaine. Aucune formation d'anticorps anti-Protéine C activée humaine n'a été détectée chez les sujets sains, même après administrations répétées.

Cependant, la possibilité de réaction allergique aux constituants de la préparation ne peut pas être complètement exclue chez certains patients préalablement sensibilisés. Si des réactions allergiques ou anaphylactiques surviennent, le traitement doit être immédiatement interrompu et un traitement approprié doit être initié. Si Xigris est ré-administré aux patients, des précautions doivent être prises.

Ce médicament contient environ 17 mg de sodium par flacon. A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Il convient d'être prudent lorsque Xigris est utilisé de manière concomitante avec d'autres médicaments modifiant l'hémostase (voir rubriques 4.3 et 4.4), comprenant la Protéine C, les thrombolytiques (par exemple la streptokinase, le tPA, le rPA et l'urokinase), les anticoagulants oraux (par exemple la warfarine), les hirudines, l'antithrombine, l'aspirine et les autres médicaments antiplaquettaires comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la ticlopidine et le clopidogrel, les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa (tels que l'abciximab, l'eptifibatide, le tirofiban) et les prostacyclines telles que l'iloprost.

### Administration concomitante d'héparine à dose faible en prophylaxie des événements thrombotiques veineux (ETV)

L'héparine à dose faible peut être administrée concomitamment à la drotrécogine alfa (activée) en prophylaxie des ETV. Lors d'une étude clinique randomisée (XPRESS) réalisée chez 1935 adultes présentant un sepsis sévère tous traités par la drotrécogine alfa (activée) et recevant de l'héparine ou bien un placebo, l'héparine à dose prophylactique n'a pas augmenté la mortalité (héparine 28,3% versus placebo 31,9% dans la population totale en intention de traiter, et héparine 30,3% versus placebo 26,9% chez les patients avec plusieurs défaillances d'organe, traités dans les 24 heures suivant la survenue de la première défaillance d'organe induite par le sepsis (n=890)).

Dans le sous-groupe des 885 patients qui étaient déjà sous héparine à dose prophylactique au moment de leur inclusion, la mortalité était de 26,9% dans le groupe qui a été randomisé pour poursuivre l'héparine et de 35,6% dans le groupe qui a été randomisé pour arrêter l'héparine (placebo).

Cependant, les raisons de cette différence ne sont pas connues et peuvent être liées à d'autres facteurs. En outre, il n'y a pas eu d'augmentation du risque d'événements hémorragiques graves incluant les hémorragies au niveau du SNC. L'administration d'héparine à dose prophylactique a augmenté le risque d'événements hémorragiques non graves (voir rubrique 4.8).

Il n'y a pas eu de différence significative constatée sur le taux de survenue des ETV entre les 2 bras de l'étude.

### **4.6 Grossesse et allaitement**

Les effets de Xigris sur la grossesse, le développement embryonnaire et fœtal, la parturition et le développement postnatal n'ont pas été évalués chez l'animal. Par conséquent, le risque potentiel pour l'espèce humaine n'est pas connu. Xigris ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

Il n'y a pas de données sur l'excrétion de Xigris dans le lait maternel, ni sur l'effet potentiel chez le nouveau-né allaité. Aussi, les patientes traitées par Xigris ne doivent pas allaiter.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

#### 4.8 Effets indésirables

Xigris augmente le risque hémorragique.

L'essai clinique international de phase 3, multicentrique, randomisé, en double aveugle versus placebo (PROWESS) a inclus 850 patients traités par la drotrécogine alfa (activée) et 840 patients traités par placebo. Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un événement hémorragique dans les 2 groupes traités, était respectivement de 24,9 % et 17,7 %. Dans les deux groupes traités, des ecchymoses ou des hémorragies du tractus gastro-intestinal ont constitué la majorité des événements hémorragiques. La différence d'incidence des événements hémorragiques graves entre les deux groupes traités est principalement survenue pendant l'administration du produit étudié.

Dans l'essai clinique international de phase 3b non comparatif, en ouvert (ENHANCE), 2378 patients adultes présentant un sepsis sévère ont reçu la drotrécogine alfa (activée).

L'incidence des événements hémorragiques graves dans les études PROWESS et ENHANCE est indiquée ci-dessous. Dans ces études, les événements hémorragiques graves incluaient toute hémorragie intracrânienne, toute hémorragie fatale ou menaçant le pronostic vital, tout événement hémorragique nécessitant l'administration d'au moins 3 culots globulaires par jour pendant 2 jours consécutifs ou tout événement hémorragique considéré comme grave par l'investigateur.

Un essai clinique international de phase 3b, multicentrique, randomisé, en double aveugle contrôlé versus placebo (ADDRESS) portant sur des patients adultes présentant un sepsis sévère à faible risque de mortalité a inclus 1317 patients traités par la drotrécogine alfa (activée) et 1293 patients traités par placebo. Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un événement hémorragique dans les deux groupes, était respectivement de 10,9 % et 6,4 % ( $p < 0,001$ ). Les événements hémorragiques incluaient les événements hémorragiques graves, les événements hémorragiques considérés par l'investigateur comme potentiellement liés au produit étudié, les événements hémorragiques ayant nécessité une transfusion de globules rouges, et les événements hémorragiques ayant conduit à l'arrêt définitif du produit étudié. Dans l'essai ADDRESS, les événements hémorragiques graves incluaient toute hémorragie fatale, toute hémorragie menaçant le pronostic vital, toute hémorragie au niveau du SNC ou tout événement hémorragique considéré comme grave par l'investigateur.

##### Événements hémorragiques graves pendant la perfusion

Le tableau ci-dessous indique le pourcentage de patients dans PROWESS et ENHANCE ayant présenté des événements hémorragiques graves par site d'hémorragie pendant la perfusion du produit étudié (définie comme la durée de la perfusion à laquelle s'ajoute la journée complète suivant la fin de la perfusion).

Site hémorragique	Drotrécogine alfa (activée) [PROWESS] N=850	Placebo [PROWESS] N=840	Drotrécogine alfa (activée) [ENHANCE] N=2378
Gastro-intestinal	5 (0,6%)	4(0,5%)	19 (0,8%)
Intra-abdominal	2 (0,2%)	3 (0,4%)	18 (0,8%)
Intra-thoracique	4 (0,5%)	0	11 (0,5%)
Rétropéritonéal	3 (0,4%)	0	4 (0,2%)
Système Nerveux	2 (0,2%)	0	15 (0,6%)

Central (SNC) <sup>1</sup>			
Uro-génital	2 (0,2%)	0	0
Peau/tissus mous	1 (0,1%)	0	16 (0,7%)
Rhinopharyngé	0	0	4 (0,2%)
Articulation/os	0	0	1 (0,04%)
Site inconnu <sup>2</sup>	1 (0,1%)	1 (0,1%)	6 (0,3%)
Total	20 (2,4%)	8 (1,0%)	85 <sup>3</sup> (3,6%)

<sup>1</sup>Les hémorragies au niveau du SNC sont définies comme tout saignement survenant au niveau du système nerveux central comprenant les types d'hémorragie suivants : pétéchial, parenchymateux, sous-arachnoïdien, sous-dural, et accident vasculaire cérébral avec transformation hémorragique.

<sup>2</sup>Patients nécessitant l'administration d'au moins 3 culots globulaires par jour pendant 2 jours consécutifs sans site d'hémorragie identifié

<sup>3</sup> Dans ENHANCE six patients ont présenté plusieurs événements hémorragiques graves pendant la perfusion du produit étudié (94 événements observés chez 85 patients).

Pendant la perfusion, dans les études PROWESS et ENHANCE, l'incidence des événements hémorragiques graves avec Xigris est plus élevée chez les patients avec une chirurgie récente (dans les 30 jours précédents) que chez les patients sans chirurgie (respectivement PROWESS : 3,3% versus 2,0%; ENHANCE : 5,0% versus 3,1%. Les incidences sous placebo dans PROWESS sont respectivement de 0,4% versus 1,2% ).

Dans ADDRESS, le pourcentage de patients traités ayant présenté des événements hémorragiques graves par site hémorragique était similaire à celui observé dans PROWESS. L'incidence des événements hémorragiques graves pendant la perfusion (définie comme la période de J0 à J6 de l'étude) était respectivement de 31 (2,4 %) et 15 (1,2 %) chez les patients traités par la drotrécogine alfa (activée) et chez les patients traités par placebo (p=0,02). L'incidence des hémorragies au niveau du SNC pendant la perfusion était respectivement de 4 (0,3 %) et 3 (0,2 %) chez les patients traités par la drotrécogine alfa (activée) et chez les patients traités par placebo. Une chirurgie récente (dans les 30 jours ayant précédé l'inclusion dans l'étude) était associée à un risque plus élevé d'hémorragies graves pendant la perfusion, à la fois dans les groupes traités par la drotrécogine alfa (activée) et par placebo (dans le groupe Xigris : 3,6 % chez les patients avec chirurgie récente versus 1,6 % chez les patients sans chirurgie récente ; dans le groupe placebo : respectivement 1,6 % versus 0,9 %).

Dans XPRESS, étude clinique randomisée étudiant l'administration d'héparine à dose prophylactique versus placebo chez des patients présentant un sepsis sévère et recevant tous la drotrécogine alfa (activée), les taux d'événements hémorragiques graves étaient concordants avec ceux observés dans les études précédentes sur une période allant de 0 à 6 jours de traitement. L'administration d'héparine à dose prophylactique n'a pas augmenté le risque d'événements hémorragiques graves comparé au placebo (respectivement 2,3% vs 2,5%), y compris au niveau du SNC (0,3% dans les deux bras). Cependant, l'administration d'héparine à dose prophylactique a augmenté le risque d'événements hémorragiques non graves comparée au placebo (respectivement 8,7% versus 5,7% ; p=0,0116).

#### Événements hémorragiques graves pendant la période de 28 jours

Dans PROWESS, l'incidence des événements hémorragiques graves pendant la période de 28 jours était respectivement de 3,5 % et 2,0 % chez les patients traités par la drotrécogine alfa (activée) et chez les patients traités par placebo. L'incidence des hémorragies au niveau du SNC pendant la période de 28 jours était respectivement de 0,2 % et 0,1 % chez les patients traités par la drotrécogine alfa (activée) et chez les patients traités par placebo. Le risque d'hémorragie au niveau du SNC peut augmenter en présence d'une coagulopathie sévère et d'une thrombocytopenie sévère (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Dans l'étude en ouvert ENHANCE, l'incidence des événements hémorragiques graves pendant la période de 28 jours était de 6,5 % et l'incidence des hémorragies au niveau du SNC pendant la période de 28 jours était de 1,5 %.

Dans l'étude ADDRESS, contrôlée versus placebo, l'incidence des événements hémorragiques graves pendant la période de 28 jours était respectivement de 51 (3,9 %) et 28 (2,2 %) chez les patients traités par la drotrécogine alfa (activée) et chez les patients traités par placebo ( $p=0,01$ ). L'incidence des hémorragies au niveau du SNC pendant la période de 28 jours était respectivement de 6 (0,5 %) et 5 (0,4 %) chez les patients traités par la drotrécogine alfa (activée) et chez les patients traités par placebo.

Dans l'étude XPRESS, pendant la période de 28 jours (J0 à 28), les taux d'événements hémorragiques graves étaient concordants avec ceux observés dans les études précédentes. L'administration d'héparine à dose prophylactique n'a pas augmenté le risque d'événements hémorragiques graves comparée au placebo (respectivement 3,9% vs 5,2%), y compris au niveau du SNC (respectivement 1,0% vs 0,7%).

Dans les études de phase 1, les événements indésirables rapportés avec une fréquence  $\geq 5\%$  comprenaient des céphalées (30,9 %), des ecchymoses (23,0 %) et des douleurs (5,8 %).

#### **4.9 Surdosage**

Au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation, des surdosages accidentels ont été notifiés. Dans la plupart des cas, aucun effet n'a été observé. Dans les autres cas, les événements observés ont été conformes aux effets indésirables connus du médicament (voir rubrique 4.8), aux effets du médicament sur les paramètres biologiques (voir rubrique 4.4) ou aux conséquences liées à l'état initial du sepsis.

Il n'y a pas d'antidote connu pour la drotrécogine alfa (activée). En cas de surdosage, il faut arrêter immédiatement la perfusion (voir rubrique 5.2).

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: agents antithrombotiques, enzymes, code ATC: B01AD10.

Une Autorisation de Mise sur le Marché « sous circonstances exceptionnelles » a été octroyée à ce médicament. Cela signifie que pour des raisons scientifiques, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament. L'Agence Européenne du Médicament (EMA) réévaluera chaque année toute nouvelle information disponible, et si nécessaire ce RCP sera mis à jour.

#### Mécanisme d'action

Xigris est un analogue recombinant de la Protéine C activée naturelle plasmatique et n'en diffère que par un seul oligosaccharide situé dans le segment glucidique de la molécule. La Protéine C activée est un facteur régulateur essentiel de la coagulation. Elle limite la formation de thrombine en inactivant les facteurs Va et VIIIa, exerçant ainsi un rétrocontrôle négatif sur la coagulation. L'activation excessive de la coagulation dans le lit microcirculatoire joue un rôle important dans la physiopathologie du sepsis sévère. De plus, la Protéine C activée est un modulateur important de la réponse systémique à l'infection et elle possède des propriétés antithrombotique et profibrinolytique. Xigris possède des propriétés similaires à celles de la Protéine C Activée humaine endogène.

#### Effets pharmacodynamiques

Dans les essais cliniques contrôlés versus placebo, chez les patients présentant un sepsis sévère, Xigris a montré un effet antithrombotique en limitant la formation de thrombine et a amélioré la coagulopathie associée au sepsis, ce qui s'est illustré par une amélioration plus rapide des marqueurs de la coagulation et de la fibrinolyse. Xigris a induit une baisse plus rapide des marqueurs thrombotiques tels que les taux de D-dimères, de Fragments 1.2 de la prothrombine et du complexe

thrombine-antithrombine, ainsi qu'une augmentation plus rapide des taux de protéine C et d'antithrombine. Xigris a également restauré les propriétés fibrinolytiques endogènes, ce qui s'est traduit par une tendance plus rapide à la normalisation des taux de plasminogène et une diminution plus rapide des taux de l'inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène. De plus, les patients présentant un sepsis sévère traités par Xigris ont eu une diminution plus rapide des taux d'interleukine-6, un marqueur global de l'inflammation, compatible avec une diminution de la réponse inflammatoire.

#### Efficacité Clinique

Xigris a été évalué lors d'une étude de phase 3 internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo (étude PROWESS) sur 1690 patients présentant un sepsis sévère. Le sepsis sévère est défini comme un sepsis associé à une défaillance aiguë d'organe. Les patients répondant au diagnostic clinique de sepsis sévère avaient a) une infection connue ou suspectée, b) une manifestation clinique de la réponse systémique à l'infection, comprenant fièvre ou hypothermie, leucopénie ou leucocytose, tachycardie et tachypnée, et c) une défaillance aiguë d'organe. La défaillance d'organe était caractérisée par un choc, une hypotension artérielle ou la nécessité d'un traitement vasoactif malgré un remplissage adéquat, une hypoxémie relative (rapport de la pression partielle en oxygène dans le sang artériel en mmHg sur le pourcentage de la fraction en oxygène inspirée dans l'air, exprimé en nombre décimal ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) < 250), une oligurie malgré un remplissage adéquat, une diminution marquée de la numération plaquettaire et/ou des taux élevés d'acide lactique.

**Les critères d'exclusion regroupaient les patients à risque élevé d'hémorragie (voir rubriques 4.3 et 4.4), les patients ayant un pronostic de survie inférieur à 28 jours en raison d'une comorbidité pré-existante non liée au sepsis, les patients VIH+ ayant un taux de CD4 récent  $\leq 50/\text{mm}^3$ , les patients sous dialyse chronique et les patients ayant subi une greffe de moelle osseuse ou une transplantation de poumon, de foie, de pancréas, d'intestin grêle, et les patients présentant une pancréatite clinique aiguë sans origine d'infection documentée.**

Dans l'étude PROWESS, le traitement a été initié dans les 48 heures suivant la survenue de la première défaillance d'organe documentée, induite par le sepsis. La durée médiane de la défaillance d'organe avant le début du traitement était de 18 heures. Les patients ont reçu soit une perfusion de Xigris (n = 850) à débit constant de 24  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  pendant 96 heures soit le placebo (n = 840). Xigris était utilisé en complément à une prise en charge conventionnelle optimale comprenant une prescription adéquate d'antibiotiques, le contrôle de la porte d'entrée de l'infection et les traitements symptomatiques (liquides de remplissage, inotropes, vasopresseurs et support des organes défaillants) si besoin.

Les patients traités par Xigris ont présenté une amélioration de la survie à J 28 comparés aux patients traités par placebo. A J 28, le taux de mortalité globale était de 24,7 % chez les patients traités par Xigris et de 30,8 % chez les patients traité par placebo (p=0,005).

Une réduction absolue significative de la mortalité était limitée au sous-groupe de patients les plus sévères, c'est-à-dire ayant un score APACHE II  $\geq 25$  ou au moins deux défaillances d'organe à l'inclusion. (Le score APACHE II, basé sur la valeur des constantes physiologiques aiguës et sur l'évaluation de l'état chronique, permet d'évaluer le risque de mortalité). Dans le sous-groupe de patients ayant un score APACHE II  $\geq 25$  à l'inclusion, la mortalité était de 31 % dans le groupe Xigris (128 sur 414) et de 44 % dans le groupe placebo (176 sur 403). Il n'a pas été observé de réduction de la mortalité dans le sous-groupe de patients moins sévères. Dans le sous-groupe de patients ayant au moins deux défaillances d'organe à l'inclusion, la mortalité était de 26,5 % dans le groupe Xigris (168 sur 634) et de 33,9 % dans le groupe placebo (216 sur 637). Il n'a pas été observé de réduction significative de la mortalité dans le sous-groupe de patients avec moins de deux défaillances d'organe à l'inclusion.

Après administration de Xigris, un même effet sur la mortalité a été observé dans les sous-groupes de patients définis selon l'âge, le sexe et le type d'infection.

### Etude de suivi de l'essai PROWESS

Une étude de suivi a évalué le statut des patients survivants de l'essai PROWESS. La survie hospitalière et la survie à 3 mois ont été rapportées pour respectivement 98 % et 94 % des 1690 patients de PROWESS. Chez les patients traités par Xigris, la mortalité hospitalière dans la population globale était significativement plus faible que celle observée chez les patients traités par placebo (29,4 % vs. 34,6 % ;  $p=0,023$ ). Dans le groupe Xigris, la survie à 3 mois était également meilleure que celle observée dans le groupe placebo (log rank  $p=0,048$ ). Ces données confirment que le bénéfice de Xigris est limité aux patients avec sepsis qui sont les plus gravement atteints, comme les patients avec plusieurs défaillances d'organes et un choc.

### Expérience clinique supplémentaire

Dans l'essai clinique international de phase 3b, non comparatif, en ouvert (ENHANCE), 2378 patients adultes présentant un sepsis sévère ont reçu la drotrécogine alfa (activée). Les critères d'inclusion étaient similaires à ceux utilisés dans PROWESS. Les patients ont reçu la drotrécogine alfa (activée) dans les 48 heures suivant la survenue de la première défaillance d'organe, induite par le sepsis. La durée médiane de la défaillance d'organe avant le début du traitement était de 25 heures.

A 28 jours, le taux de mortalité dans l'essai de phase 3b était de 25,3 %. Le taux de mortalité était plus faible chez les patients traités dans les 24 heures suivant la défaillance d'organe par rapport à ceux traités après 24 heures, même après ajustement des différences de sévérité de la pathologie.

Un total de 2640 patients adultes présentant un sepsis sévère à faible risque de mortalité (par exemple, les patients ayant un score APACHE II  $<25$  ou ne présentant qu'une seule défaillance d'organe induite par le sepsis) ont été inclus dans un essai clinique randomisé en double aveugle contrôlé versus placebo (ADDRESS). L'essai a été interrompu prématurément après une analyse intermédiaire.

Aucun bénéfice de la drotrécogine alfa (activée) n'a été observé dans le sous-groupe de 872 patients à faible risque de mortalité et présentant plusieurs défaillances d'organe. ADDRESS n'a donc pas confirmé les résultats d'efficacité de l'étude PROWESS.

Dans le sous-groupe de patients présentant plusieurs défaillances d'organe de l'étude ADDRESS, la mortalité à 28 jours dans le bras placebo était de 21,9 % et similaire à celle du sous-groupe de patients avec une seule défaillance d'organe de l'étude PROWESS (21,2 %), confirmant l'absence d'efficacité chez les patients présentant un sepsis sévère à faible risque de mortalité.

### Population pédiatrique

Xigris est contre-indiqué chez les enfants de moins de 18 ans (voir aussi rubriques 4.2 et 4.3).

Les données issues d'un essai clinique contrôlé versus placebo (RESOLVE) n'ont pas démontré l'efficacité de Xigris dans la population pédiatrique atteinte de sepsis sévère, d'infection aiguë, d'inflammation systémique et de défaillances d'organe cardiovasculaire et respiratoire. Cette étude a été interrompue prématurément après que 477 patients aient été traités (600 patients devaient être inclus).

L'analyse intermédiaire (prévue après l'inclusion de 400 patients) a montré une faible probabilité à démontrer une différence significative sur le critère de jugement principal « Délai Cumulé de Résolution des Défaillances d'Organe » (DCRDO : score moyen de 9,8 jours versus 9,7 sur 14 jours). Il n'y a pas eu non plus de différence significative sur la mortalité à 28 jours (17,1% versus 17,3% dans les groupes Xigris et placebo respectivement).

Deux décès dans le groupe Xigris et 5 dans le groupe placebo ont été attribués aux événements hémorragiques par les investigateurs. Le taux d'hémorragies au niveau du SNC a été plus élevé dans le groupe drotrécogine alfa (activée) par rapport au groupe placebo. Pendant la perfusion (jours J0 à J6 de l'étude), le nombre de patients ayant présenté une hémorragie au niveau du SNC était de 5 versus 1 (2,1% versus 0,4%) dans la population globale (drotrécogine alfa (activée) versus placebo), avec 4 des 5 événements survenus dans le groupe drotrécogine alfa (activée) chez des patients d'âge  $\leq 60$  jours ou d'un poids  $\leq 3,5$  kg. Les nombres d'hémorragies fatales au niveau du SNC, d'événements hémorragiques graves (au cours de la perfusion et de la période de 28 jours), d'événements indésirables graves, et d'amputations majeures étaient comparables dans les groupes drotrécogine alfa (activée) et placebo.

Dans les essais cliniques contrôlés versus placebo, l'effet du traitement était le plus évident dans les établissements ayant inclus un plus grand nombre de patients.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La drotrécogine alfa (activée) et la Protéine C Activée humaine endogène sont inactivées dans le plasma par des inhibiteurs de protéase endogènes, mais le mécanisme de clairance plasmatique n'est pas connu. Les concentrations plasmatiques en Protéine C Activée endogène chez les sujets sains et chez les sujets présentant un sepsis sévère sont généralement en dessous des limites de détection (< 5 ng/ml) et n'influencent pas de manière significative les propriétés pharmacocinétiques de la drotrécogine alfa (activée).

Chez les sujets sains, l'état d'équilibre est atteint à plus de 90 % dans les 2 heures suivant le début d'une perfusion intraveineuse à débit constant de Xigris. Au terme de la perfusion, la décroissance des concentrations plasmatiques en drotrécogine alfa (activée) est biphasique et elle se compose d'une phase initiale rapide ( $t_{1/2\alpha}=13$  minutes) et d'une deuxième phase plus lente ( $t_{1/2\beta}=1,6$  heures). La demi-vie courte de 13 minutes correspond à environ 80 % de l'aire sous la courbe de concentration plasmatique, et conditionne l'accumulation initiale rapide des concentrations plasmatiques en drotrécogine alfa (activée) conduisant vers l'état d'équilibre. Les concentrations plasmatiques en drotrécogine alfa (activée) à l'état d'équilibre sont proportionnelles au débit de perfusion dans un intervalle allant de 12  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  à 48  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ . La concentration plasmatique moyenne en drotrécogine alfa (activée) à l'état d'équilibre est de 72 ng/ml chez les sujets sains recevant 24  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ .

Chez des patients présentant un sepsis sévère, les concentrations plasmatiques d'équilibre ont été atteintes rapidement et proportionnellement aux débits de perfusion, après une perfusion de drotrécogine alfa (activée) à un débit compris entre 12  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  et 30  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ . Dans l'étude de phase 3, le profil pharmacocinétique de la drotrécogine alfa (activée), administrée en perfusion continue à un débit de 24  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  pendant 96 heures, a été évalué chez 342 patients présentant un sepsis sévère. Le profil pharmacocinétique de la drotrécogine alfa (activée) se caractérise par un état d'équilibre des concentrations plasmatiques atteint dans les 2 heures suivant le début de la perfusion. Pour la majorité des patients, les mesures des concentrations de la Protéine C activée 2 heures après la fin de la perfusion étaient en dessous des limites quantifiables, ce qui signifie que la drotrécogine alfa (activée) est rapidement éliminée de la circulation systémique. La clairance plasmatique de la drotrécogine alfa (activée) est d'environ 41,8 l/h chez les patients présentant un sepsis comparée à 28,1 l/h chez les sujets sains.

Chez les patients présentant un sepsis sévère, la clairance plasmatique de la drotrécogine alfa (activée) était significativement diminuée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, mais la différence entre les clairances (< 30 %) ne justifie pas un ajustement posologique.

## 5.3 Données de sécurité précliniques

Pendant les études d'administrations répétées, les modifications observées chez les singes correspondant à une exposition humaine maximale ou légèrement supérieure, étaient toutes en relation avec l'effet pharmacologique de Xigris ; elles comprenaient en plus de l'allongement prévu du TCA, une diminution du taux d'hémoglobine, du nombre d'érythrocytes et de l'hématocrite ainsi qu'une augmentation du nombre de réticulocytes et du TP.

La drotrécogine alfa (activée) n'a pas eu d'effet mutagène dans l'étude *in vivo* du micro noyau chez la souris ou dans l'étude *in vitro* de l'aberration chromosomique chez des lymphocytes périphériques de sang humain avec ou sans activation métabolique par le foie de rat.

Xigris n'a pas fait l'objet d'études de cancérogenèse, ni d'étude de la reproduction chez l'animal. Toutefois, le risque potentiel pour l'espèce humaine n'étant pas connu, Xigris ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue (voir rubrique 4.6).



## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Saccharose  
Chlorure de sodium  
Citrates de sodium  
Acide citrique  
Acide chlorhydrique  
Hydroxyde de sodium

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée. Cependant, la solution reconstituée en flacon peut être conservée pendant 3 heures à température ambiante (15°C - 30°C).

Après dilution, la solution pour perfusion intraveineuse peut être utilisée pendant 14 heures à température ambiante (15°C - 30°C).

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Poudre en flacon (verre de type I) – Boîte de 1.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

1. Respecter les règles d'asepsie pendant la préparation de Xigris pour l'administration intraveineuse.
2. Calculer la dose et le nombre de flacons de Xigris nécessaires.

Chaque flacon de Xigris contient 5 mg de drotrécogine alfa (activée).

Le flacon contient un excès de drotrécogine alfa (activée) afin de faciliter la délivrance de la quantité mentionnée sur l'étiquette.

3. Avant l'administration, les flacons de 5 mg de Xigris doivent être reconstitués avec 2,5 ml d'eau pour préparations injectables afin d'obtenir une solution d'une concentration d'environ 2 mg/ml de drotrécogine alfa (activée).

Ajouter lentement l'eau pour préparations injectables dans le flacon et éviter de renverser ou d'agiter le flacon. Tourner délicatement chaque flacon jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute.

4. La solution reconstituée de Xigris doit être ensuite diluée dans une solution injectable stérile de chlorure de sodium à 0,9 % pour obtenir une concentration finale comprise entre 100 µg/ml et

200 µg/ml. Prélever doucement la quantité appropriée de la solution reconstituée de drotrécogine alfa (activée) du flacon. Ajouter la drotrécogine alfa (activée) reconstituée dans une poche à perfusion de chlorure de sodium stérile injectable à 0,9 % prête à l'emploi. Lors de l'ajout de la drotrécogine alfa (activée) reconstituée dans la poche à perfusion, diriger le jet vers le bord de la poche pour minimiser l'agitation de la solution. Retourner délicatement la poche à perfusion pour obtenir une solution homogène. Ne pas transporter la poche à perfusion par un système mécanique de délivrance des médicaments entre les unités.

5. Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée. Cependant, la solution reconstituée dans le flacon peut être conservée pendant 3 heures à température ambiante (15°C - 30°C).  
Après dilution, la solution pour perfusion intraveineuse peut être utilisée pendant 14 heures à température ambiante (15°C - 30°C).
6. Avant administration, les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement pour mettre en évidence l'absence de particules et d'une décoloration.
7. **Il est recommandé d'administrer Xigris avec une pompe à perfusion pour contrôler de façon précise le débit de perfusion.** La solution reconstituée de Xigris doit être diluée dans une poche à perfusion contenant une solution injectable stérile de chlorure de sodium à 0,9 % afin d'obtenir une concentration finale comprise entre 100 µg/ml et 200 µg/ml.
8. En cas d'administration de la drotrécogine alfa (activée) à de faibles débits (moins de 5 ml/h environ), le matériel de perfusion devra être purgé pendant 15 minutes environ à un faible débit de 5 ml/h environ.
9. Xigris devra être administré par une ligne de perfusion intraveineuse qui lui est dédiée ou une ligne dédiée montée sur un cathéter veineux central multivoies. Les SEULES autres solutions qui peuvent être administrées par la même ligne sont le chlorure de sodium injectable à 0,9 %, le ringer lactate injectable, le dextrose ou les mélanges de dextrose et de solutions salines.
10. Eviter l'exposition de la solution de drotrécogine alfa (activée) à la chaleur et/ou aux rayons solaires directs. Aucune incompatibilité n'a été observée entre la drotrécogine alfa (activée) et les flacons en verre pour perfusion ou les poches à perfusion en polychlorure de vinyle, polyéthylène, polypropylène ou polyoléfine.  
L'utilisation d'autres types de matériels de perfusion peut avoir un impact négatif sur la quantité et l'activité de la drotrécogine alfa (activée) administrée.
11. Des précautions doivent être prises pour administrer Xigris à la dose appropriée calculée par kg de poids corporel et pour perfuser Xigris sur la durée exacte. Il est recommandé d'étiqueter les poches de perfusion en conséquence.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

## 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/02/225/001

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 22 août 2002.

Date du dernier renouvellement :

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) : <http://www.ema.europa.eu/>

Ce médicament n'est plus autorisé

**ANNEXE II**

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- C. OBLIGATIONS SPECIFIQUES A REMPLIR PAR LE TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Ce médicament n'est plus autorisé

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG  
Teichweg 3  
D-35396 Gießen  
Allemagne

**B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans Objet.

• **AUTRES CONDITIONS**

Le Titulaire de cette autorisation de mise sur le marché doit informer la Commission européenne des projets de commercialisation concernant le médicament autorisé par le biais de cette décision.

*Plan de Gestion des Risques*

Le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché s'engage à mener les études et autres activités de pharmacovigilance précisées dans le plan de pharmacovigilance, tel qu'approuvé dans la version datée du 18 avril 2006 du Plan de Gestion des Risques (PGR) présenté dans le module 1.8.2 de l'Autorisation de Mise sur le Marché, ainsi que les mises à jour successives du PGR approuvées par le Comité des Médicaments à usage Humain (CMH).

En accord avec le guideline portant sur les Systèmes de Gestion des Risques pour les médicaments à usage humain, le PGR mis à jour doit être soumis en même temps que le prochain Rapport Périodique de Sécurité du Médicament.

De plus, un PGR mis à jour doit être soumis :

- Dès lors qu'est reçue une nouvelle information susceptible d'avoir un impact sur le profil de sécurité d'emploi du médicament (Safety Specification), le Plan de Pharmacovigilance ou les activités de Minimisation des Risques.
- Dans les 60 jours suivant une étape-clé (Pharmacovigilance ou Minimisation des Risques)

- A la demande de l'EMA

Le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché continuera à soumettre des Rapports Périodiques de Sécurité du Médicament de façon annuelle.

### **C. OBLIGATIONS SPECIFIQUES A REMPLIR PAR LE TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme le programme d'études selon le calendrier indiqué, les résultats obtenus serviront de base pour la réévaluation annuelle du rapport bénéfice/risque.

#### Aspects cliniques

1. « En raison des conclusions incertaines de l'étude XPRESS, étudiant l'interaction possible entre Xigris et l'héparine, des clarifications supplémentaires sur le rapport bénéfice/risque de Xigris sont demandées. Ainsi le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'est engagé à réaliser une étude contrôlée versus placebo chez les patients (recevant de l'héparine à dose prophylactique ou ne recevant aucune prophylaxie contre la thrombose) présentant un sepsis sévère avec défaillance d'organe documentée (par exemple plusieurs défaillances d'organe ou choc septique vasopresseurs-dépendant) et traités sur une période strictement définie dans le temps, pour mieux définir le profil bénéfice/risque de Xigris.»

Ce médicament n'est plus autorisé

*Ce médicament n'est plus autorisé*

**ANNEXE III  
ETIQUETAGE ET NOTICE**

**A. ETIQUETAGE**

Ce médicament n'est plus autorisé



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**  
**TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xigris 20 mg, poudre pour solution pour perfusion  
drotrécogine alfa (activée)

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient 20 mg de Drotrécogine alfa (activée).  
Après reconstitution avec 10 ml d'eau pour préparations injectables, chaque ml contient 2 mg de  
Drotrécogine alfa (activée).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : saccharose, chlorure de sodium, citrate de sodium, acide citrique, acide chlorhydrique et  
hydroxyde de sodium.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

1 flacon, poudre pour solution pour perfusion.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Pour perfusion intraveineuse après reconstitution et dilution.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).  
Conserver le flacon dans son emballage extérieur à l'abri de la lumière.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y'A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/02/225/002

**13. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES  
TEXTE DU FLACON**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Xigris 20 mg, poudre pour solution pour perfusion  
Pour perfusion intraveineuse après reconstitution et dilution.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMERO DE LOT**

Lot {numéro}

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

20 mg

**6. AUTRES**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**  
**TEXTE DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Xigris 5 mg, poudre pour solution pour perfusion  
drotrécogine alfa (activée)

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient 5 mg de Drotrécogine alfa (activée).  
Après reconstitution avec 2,5 ml d'eau pour préparations injectables, chaque ml contient 2 mg de  
Drotrécogine alfa (activée).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : saccharose, chlorure de sodium, citrate de sodium, acide citrique, acide chlorhydrique et  
hydroxyde de sodium.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

1 flacon, poudre pour solution pour perfusion.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Pour perfusion intraveineuse après reconstitution et dilution.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C).  
Conserver le flacon dans son emballage extérieur à l'abri de la lumière.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y'A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/02/225/001

**13. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES  
TEXTE DU FLACON**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Xigris 5 mg, poudre pour solution pour perfusion  
Pour perfusion intraveineuse après reconstitution et dilution.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMERO DE LOT**

Lot {numéro}

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

5 mg

**6. AUTRES**

Ce médicament n'est plus autorisé

**B. NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

### **Xigris 20 mg, poudre pour solution pour perfusion** drotrécogine alfa (activée)

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice. Souvenez-vous que vous ne pourrez jamais utiliser Xigris sans avis médical car votre maladie et l'utilisation de ce traitement nécessitent une surveillance médicale permanente.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **Dans cette notice:**

1. Qu'est-ce que Xigris et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que l'on vous administre Xigris
3. Comment utiliser Xigris
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Xigris
6. Informations supplémentaires

#### **1. QU'EST-CE QUE XIGRIS ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ**

Xigris est très similaire à une protéine présente naturellement dans votre sang. Cette protéine aide au contrôle de la coagulation et de l'inflammation. Quand votre corps a une infection sévère, des caillots peuvent se former dans votre sang. Ceux-ci peuvent bloquer la circulation sanguine dans des parties importantes de votre corps telles que les reins et les poumons. Cette situation entraîne une maladie dénommée sepsis sévère qui peut vous rendre gravement malade. Certaines personnes peuvent mourir de cette maladie. Xigris aide votre corps à éliminer les caillots et diminue également l'inflammation causée par l'infection.

Xigris est utilisé pour traiter les adultes ayant un sepsis sévère.

#### **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT QUE L'ON VOUS ADMINISTRE XIGRIS**

##### **Vous ne devez jamais recevoir Xigris:**

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la drotrécogine alfa (activée) ou à l'un des autres composants contenus dans Xigris ou à la thrombine bovine (protéine dérivée de la vache)
- si vous êtes âgé de moins de 18 ans
- si vous présentez une hémorragie interne
- si vous avez une tumeur au cerveau ou une hypertension cérébrale
- si vous recevez de l'héparine en même temps ( $\geq 15$  Unités Internationales/kg/h)
- si vous avez une tendance hémorragique non liée au sepsis
- si vous avez un problème sévère de longue durée au niveau du foie
- si votre taux de plaquettes (un type particulier de cellules dans votre sang) est bas, bien que celui-ci ait été augmenté suite à une transfusion
- si vous avez un risque élevé d'avoir une hémorragie (par exemple):
  - a) vous avez eu une chirurgie au cours des douze dernières heures précédant l'administration de Xigris, ou vous avez une hémorragie suite à une précédente chirurgie, ou vous êtes susceptible d'avoir une chirurgie pendant que l'on vous administrera Xigris



- b) vous avez été hospitalisé pour un traumatisme crânien sévère, ou vous avez eu une chirurgie au niveau du cerveau ou de la moelle épinière, ou vous avez eu une hémorragie au niveau du cerveau (accident vasculaire cérébral hémorragique) au cours des trois derniers mois, ou vous avez des vaisseaux sanguins anormaux au niveau du cerveau, ou une anomalie cérébrale ; vous avez un cathéter péridural (une tubulure dans votre moelle épinière)
- c) vous êtes né avec une tendance hémorragique
- d) vous avez eu une hémorragie au niveau des intestins au cours des six dernières semaines, malgré un traitement adapté
- e) vous avez eu un grave accident et avez un risque élevé d'avoir une hémorragie

**Des précautions particulières devraient être prises avec Xigris si vous présentez un risque d'hémorragie, par exemple:**

- si vous prenez d'autres médicaments qui modifient la coagulation du sang (par exemple, des médicaments qui dissolvent les caillots sanguins, fluidifient le sang ou des médicaments qui inhibent l'action des plaquettes tels que l'aspirine)
- si vous avez eu, au cours des 3 derniers mois, une attaque cérébrale causée par un caillot sanguin
- si vous avez un problème hémorragique connu.

Xigris ne doit pas être utilisé si vous avez une forme moins sévère de sepsis (une seule défaillance d'organe) et si vous avez eu récemment une opération chirurgicale.

**Utilisation d'autres médicaments:**

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Des précautions doivent être prises si Xigris est utilisé avec d'autres médicaments qui modifient la coagulation du sang (par exemple, des médicaments qui dissolvent les caillots sanguins, fluidifient le sang ou des médicaments qui inhibent l'action des plaquettes tels que l'aspirine, les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens ou le clopidogrel).

**Grossesse et allaitement**

Il n'existe pas de données sur les effets potentiels de la drotrécogine alfa (activée) et notamment si elle peut entraîner des dommages chez l'enfant à naître ou altérer votre capacité à avoir des bébés. Si vous êtes enceinte, votre médecin ne vous donnera du Xigris qu'en cas de nécessité absolue.

Il n'existe pas de données sur le passage de la drotrécogine alfa (activée) dans le lait maternel, et de ce fait, vous ne devrez pas allaiter pendant que vous êtes traitée par Xigris.

**Informations importantes concernant certains composants de Xigris**

Ce médicament contient environ 68 mg de sodium par flacon. A prendre en compte en cas de régime pauvre en sel.

**3. COMMENT UTILISER XIGRIS**

La posologie recommandée de Xigris est de 24 microgrammes (µg) par kilogramme (kg) de poids corporel et par heure pendant 96 heures.

Un pharmacien hospitalier, un(e) infirmier(ère) ou un médecin devra dissoudre la poudre de Xigris dans de l'eau pour préparations injectables puis dans une solution de chlorure de sodium. A partir d'une poche pour perfusion, ce liquide est ensuite passé à l'aide d'une tubulure dans l'une de vos veines pour une période de 96 heures.

**4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

Comme tous les médicaments, Xigris est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets. Xigris peut augmenter le risque hémorragique ce qui peut aggraver votre état ou

menacer votre pronostic vital. Des saignements graves surviennent pendant la période de perfusion chez 1% (1 cas sur 100) des patients ayant un sepsis sévère et chez 2,4% (environ 1 cas sur 40) des patients traités par Xigris, les saignements survenant le plus souvent dans les 2 groupes, dans l'estomac et l'intestin. Les saignements au niveau du cerveau étaient peu fréquents, survenant chez 0,2% (1 cas sur 500) des patients traités par Xigris.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice ou si vous ressentez un des effets comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

## 5. COMMENT CONSERVER XIGRIS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

### Que contient Xigris

- La substance active est la drotrécogine alfa (activée) : 20 mg par flacon.  
La drotrécogine alfa (activée) est très similaire à une protéine naturellement présente dans le sang appelée Protéine C Activée, obtenue par technique recombinante.
- Les autres composants sont le saccharose, le chlorure de sodium, le citrate de sodium, l'acide citrique, l'acide chlorhydrique et l'hydroxyde de sodium.

### Qu'est ce que Xigris et contenu de l'emballage extérieur

Xigris se présente sous forme d'une poudre pour solution pour perfusion en flacon.

Un flacon contient 20 mg de drotrécogine alfa (activée). Après reconstitution avec 10 ml d'eau pour préparations injectables, chaque ml contient 2 mg de drotrécogine alfa (activée).

### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant :

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Pays Bas.

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **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 Latvijā  
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 10

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}**

Une Autorisation de Mise sur le Marché «sous circonstances exceptionnelles » a été octroyée à ce médicament. Cela signifie que pour des raisons scientifiques, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament. L'Agence Européenne du Médicament (EMA) réévaluera chaque année toute nouvelle information disponible, et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament ( EMA) : <http://www.ema.europa.eu/>

## Les informations suivantes concernent uniquement les professionnels de la santé :

### Instructions pour l'utilisation et la manipulation

1. Respecter les règles d'asepsie pendant la préparation de Xigris pour l'administration intraveineuse.
2. Calculer la dose et le nombre de flacons de Xigris nécessaires.

Chaque flacon de Xigris contient 20 mg de drotrécogine alfa (activée).

Le flacon contient un excès de drotrécogine alfa (activée) afin de faciliter la délivrance de la quantité mentionnée sur l'étiquette.

3. Avant l'administration, les flacons de 20 mg de Xigris doivent être reconstitués avec 10 ml d'eau pour préparations injectables afin d'obtenir une solution d'une concentration d'environ 2 mg/ml de drotrécogine alfa (activée).

Ajouter lentement l'eau pour préparations injectables dans le flacon et éviter de renverser ou d'agiter le flacon. Tourner délicatement chaque flacon jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute.

4. La solution reconstituée de Xigris doit être ensuite diluée dans une solution injectable stérile de chlorure de sodium à 0,9 %. Prélever doucement la quantité appropriée de la solution reconstituée de drotrécogine alfa (activée) du flacon. Ajouter la drotrécogine alfa (activée) reconstituée dans une poche à perfusion de chlorure de sodium stérile injectable à 0,9 % prête à l'emploi. Lors de l'ajout de la drotrécogine alfa (activée) reconstituée dans la poche à perfusion, diriger le jet vers le bord de la poche pour minimiser l'agitation de la solution. Retourner délicatement la poche à perfusion pour obtenir une solution homogène. Ne pas transporter la poche à perfusion par un système mécanique de délivrance des médicaments entre les unités.
5. Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée. Cependant, la solution reconstituée dans le flacon peut être conservée pendant 3 heures à température ambiante (+15°C à +30°C).  
Après dilution, la solution pour perfusion intraveineuse peut être utilisée pendant 14 heures à température ambiante (+15°C à +30°C).
6. Avant administration, les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement pour mettre en évidence l'absence de particules et d'une décoloration.
7. **Il est recommandé d'administrer Xigris avec une pompe à perfusion pour contrôler de façon précise le débit de perfusion.** La solution reconstituée de Xigris doit être diluée dans une poche à perfusion contenant une solution injectable stérile de chlorure de sodium à 0,9 % afin d'obtenir une concentration finale comprise entre 100 µg/ml et 200 µg/ml.
8. En cas d'administration de la drotrécogine alfa (activée) à de faibles débits (moins de 5 ml/h environ), le matériel de perfusion devra être purgé pendant 15 minutes environ à un faible débit de 5 ml/h environ.
9. Xigris devra être administré à travers une ligne de perfusion intraveineuse qui lui est dédiée ou une ligne dédiée montée sur un cathéter veineux central multivoies. Les SEULES autres solutions qui peuvent être administrées à travers la même ligne sont le chlorure de sodium injectable à 0,9 %, le ringer lactate injectable, le dextrose ou les mélanges de dextrose et de solutions salines.
10. Éviter l'exposition de la solution de drotrécogine alfa (activée) à la chaleur et/ou aux rayons solaires directs. Aucune incompatibilité n'a été observée entre la drotrécogine alfa (activée) et

les flacons en verre pour perfusion ou les poches à perfusion en polychlorure de vinyle, polyéthylène, polypropylène ou polyoléfine.

L'utilisation d'autres types de matériels de perfusion peut avoir un impact négatif sur la quantité et l'activité de la drotrécogine alfa (activée) administrée.

11. Des précautions doivent être prises pour administrer Xigris à la dose appropriée calculée par kg de poids corporel et pour perfuser Xigris sur la durée exacte. Il est recommandé d'étiqueter les poches de perfusion en conséquence.

Ce médicament n'est plus autorisé

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

### **Xigris 5 mg, poudre pour solution pour perfusion** drotrécogine alfa (activée)

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice. Souvenez-vous que vous ne pourrez jamais utiliser Xigris sans avis médical car votre maladie et l'utilisation de ce traitement nécessitent une surveillance médicale permanente.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **Dans cette notice:**

1. Qu'est-ce que Xigris et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que l'on vous administre Xigris
3. Comment utiliser Xigris
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Xigris
6. Informations supplémentaires

#### **1. QU'EST-CE QUE XIGRIS ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ**

Xigris est très similaire à une protéine présente naturellement dans votre sang. Cette protéine aide au contrôle de la coagulation et de l'inflammation. Quand votre corps a une infection sévère, des caillots peuvent se former dans votre sang. Ceux-ci peuvent bloquer la circulation sanguine dans des parties importantes de votre corps telles que les reins et les poumons. Cette situation entraîne une maladie dénommée sepsis sévère qui peut vous rendre gravement malade. Certaines personnes peuvent mourir de cette maladie. Xigris aide votre corps à éliminer les caillots et diminue également l'inflammation causée par l'infection.

Xigris est utilisé pour traiter les adultes ayant un sepsis sévère.

#### **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT QUE L'ON VOUS ADMINISTRE XIGRIS**

##### **Vous ne devez jamais recevoir Xigris :**

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la drotrécogine alfa (activée) ou à l'un des autres composants contenus dans Xigris ou à la thrombine bovine (protéine dérivée de la vache)
- si vous êtes âgé de moins de 18 ans
- si vous présentez une hémorragie interne
- si vous avez une tumeur au cerveau ou une hypertension cérébrale
- si vous recevez de l'héparine en même temps ( $\geq 15$  Unités Internationales/kg/h)
- si vous avez une tendance hémorragique non liée au sepsis
- si vous avez un problème sévère de longue durée au niveau du foie
- si votre taux de plaquettes (un type particulier de cellules dans votre sang) est bas, bien que celui-ci ait été augmenté suite à une transfusion
- si vous avez un risque élevé d'avoir une hémorragie (par exemple):
  - a) vous avez eu une chirurgie au cours des douze dernières heures précédant l'administration de Xigris, ou vous avez une hémorragie suite à une précédente chirurgie, ou vous êtes susceptible d'avoir une chirurgie pendant que l'on vous administrera Xigris

- b) vous avez été hospitalisé pour un traumatisme crânien sévère, ou vous avez eu une chirurgie au niveau du cerveau ou de la moelle épinière, ou vous avez eu une hémorragie au niveau du cerveau (accident vasculaire cérébral hémorragique) au cours des trois derniers mois, ou vous avez des vaisseaux sanguins anormaux au niveau du cerveau, ou une anomalie cérébrale ; vous avez un cathéter péridural (une tubulure dans votre moelle épinière)
- c) vous êtes né avec une tendance hémorragique
- d) vous avez eu une hémorragie au niveau des intestins au cours des six dernières semaines, malgré un traitement adapté
- e) vous avez eu un grave accident et avez un risque élevé d'avoir une hémorragie

**Des précautions particulières devraient être prises avec Xigris si vous présentez un risque d'hémorragie, par exemple:**

- si vous prenez d'autres médicaments qui modifient la coagulation du sang (par exemple, des médicaments qui dissolvent les caillots sanguins, fluidifient le sang ou des médicaments qui inhibent l'action des plaquettes tels que l'aspirine).
- si vous avez eu, au cours des 3 derniers mois, une attaque cérébrale causée par un caillot sanguin.
- si vous avez un problème hémorragique connu.

Xigris ne doit pas être utilisé si vous avez une forme moins sévère de sepsis (une seule défaillance d'organe) et si vous avez eu récemment une opération chirurgicale.

**Utilisation d'autres médicaments:**

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Des précautions doivent être prises si Xigris est utilisé avec d'autres médicaments qui modifient la coagulation du sang (par exemple, des médicaments qui dissolvent les caillots sanguins, fluidifient le sang ou des médicaments qui inhibent l'action des plaquettes tels que l'aspirine, les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens ou le clopidogrel).

**Grossesse et allaitement**

Il n'existe pas de données sur les effets potentiels de la drotrécogine alfa (activée) et notamment si elle peut entraîner des dommages chez l'enfant à naître ou altérer votre capacité à avoir des bébés. Si vous êtes enceinte, votre médecin ne vous donnera du Xigris qu'en cas de nécessité absolue.

Il n'existe pas de données sur le passage de la drotrécogine alfa (activée) dans le lait maternel, et de ce fait, vous ne devrez pas allaiter pendant que vous êtes traitée par Xigris.

**Informations importantes concernant certains composants de Xigris**

Ce médicament contient environ 17 mg de sodium par flacon. A prendre en compte en cas de régime pauvre en sel.

**3. COMMENT UTILISER XIGRIS**

La posologie recommandée de Xigris est de 24 microgrammes ( $\mu\text{g}$ ) par kilogramme (kg) de poids corporel et par heure pendant 96 heures.

Un pharmacien hospitalier, un(e) infirmier(ère) ou un médecin devra dissoudre la poudre de Xigris dans de l'eau pour préparations injectables puis dans une solution de chlorure de sodium. A partir d'une poche à perfusion, ce liquide est ensuite passé à l'aide d'une tubulure dans l'une de vos veines pour une période de 96 heures

#### 4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Xigris est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets. Xigris peut augmenter le risque hémorragique ce qui peut aggraver votre état ou menacer votre pronostic vital. Des saignements graves surviennent pendant la période de perfusion chez 1% (1 cas sur 100) des patients ayant un sepsis sévère et chez 2,4% (environ 1 cas sur 40) des patients traités par Xigris, les saignements survenant le plus souvent dans les 2 groupes, dans l'estomac et l'intestin. Les saignements au niveau du cerveau étaient peu fréquents, survenant chez 0,2% (1 cas sur 500) des patients traités par Xigris.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice ou si vous ressentez un des effets comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

#### 5. COMMENT CONSERVER XIGRIS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

#### 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

##### Que contient Xigris

- La substance active est la drotrécogine alfa (activée) : 5 mg par flacon. La drotrécogine alfa (activée) est très similaire à une protéine naturellement présente dans le sang appelée Protéine C Activée, obtenue par technique recombinante.
- Les autres composants sont le saccharose, le chlorure de sodium, le citrate de sodium, l'acide citrique, l'acide chlorhydrique et l'hydroxyde de sodium.

##### Qu'est ce que Xigris et contenu de l'emballage extérieur

Xigris se présente sous forme d'une poudre pour solution pour perfusion en flacon.

Un flacon contient 5 mg de drotrécogine alfa (activée). Après reconstitution avec 2,5 ml d'eau pour préparations injectables, chaque ml contient 2 mg de drotrécogine alfa (activée).

##### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant :

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Pays Bas.

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

##### **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

##### **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



**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +3726441100

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΑΛΛΥ 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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}**

Une Autorisation de Mise sur le Marché « sous circonstances exceptionnelles » a été octroyée à ce médicament. Cela signifie que pour des raisons scientifiques, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament. L'Agence Européenne du Médicament (EMA) réévaluera chaque année toute nouvelle information disponible, et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) : <http://www.emea.europa.eu/>

## Les informations suivantes concernent uniquement les professionnels de la santé :

### Instructions pour l'utilisation et la manipulation

1. Respecter les règles d'asepsie pendant la préparation de Xigris pour l'administration intraveineuse.
2. Calculer la dose et le nombre de flacons de Xigris nécessaires.

Chaque flacon de Xigris contient 5 mg de drotrécogine alfa (activée).

Le flacon contient un excès de drotrécogine alfa (activée) afin de faciliter la délivrance de la quantité mentionnée sur l'étiquette.

3. Avant l'administration, les flacons de 5 mg de Xigris doivent être reconstitués avec 2,5 ml d'eau pour préparations injectables afin d'obtenir une solution d'une concentration d'environ 2 mg/ml de drotrécogine alfa (activée).

Ajouter lentement l'eau pour préparations injectables dans le flacon et éviter de renverser ou d'agiter le flacon. Tourner délicatement chaque flacon jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute.

4. La solution reconstituée de Xigris doit être ensuite diluée dans une solution injectable stérile de chlorure de sodium à 0,9 %. Prélever doucement la quantité appropriée de la solution reconstituée de drotrécogine alfa (activée) du flacon. Ajouter la drotrécogine alfa (activée) reconstituée dans une poche à perfusion de chlorure de sodium stérile injectable à 0,9 % prête à l'emploi. Lors de l'ajout de la drotrécogine alfa (activée) reconstituée dans la poche à perfusion, diriger le jet vers le bord de la poche pour minimiser l'agitation de la solution. Retourner délicatement la poche à perfusion pour obtenir une solution homogène. Ne pas transporter la poche à perfusion par un système mécanique de délivrance des médicaments entre les unités.
5. Après reconstitution, une utilisation immédiate est recommandée. Cependant, la solution reconstituée dans le flacon peut être conservée pendant 3 heures à température ambiante (+15°C à +30°C).  
Après dilution, la solution pour perfusion intraveineuse peut être utilisée pendant 14 heures à température ambiante (+15°C à +30°C).
6. Avant administration, les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement pour mettre en évidence l'absence de particules et d'une décoloration.
7. **Il est recommandé d'administrer Xigris avec une pompe à perfusion pour contrôler de façon précise le débit de perfusion.** La solution reconstituée de Xigris doit être diluée dans une poche à perfusion contenant une solution injectable stérile de chlorure de sodium à 0,9 % afin d'obtenir une concentration finale comprise entre 100 µg/ml et 200 µg/ml.
8. En cas d'administration de la drotrécogine alfa (activée) à de faibles débits (moins de 5 ml/h environ), le matériel de perfusion devra être purgé pendant 15 minutes environ à un faible débit de 5 ml/h environ.
9. Xigris devra être administré à travers une ligne de perfusion intraveineuse qui lui est dédiée ou une ligne dédiée montée sur un cathéter veineux central multivoies. Les SEULES autres solutions qui peuvent être administrées à travers la même ligne sont le chlorure de sodium injectable à 0,9 %, le ringer lactate injectable, le dextrose ou les mélanges de dextrose et de solutions salines.
10. Eviter l'exposition de la solution de drotrécogine alfa (activée) à la chaleur et/ou aux rayons solaires directs. Aucune incompatibilité n'a été observée entre la drotrécogine alfa (activée) et

les flacons en verre pour perfusion ou les poches à perfusion en polychlorure de vinyle, polyéthylène, polypropylène ou polyoléfine.

L'utilisation d'autres types de matériels de perfusion peut avoir un impact négatif sur la quantité et l'activité de la drotrécogine alfa (activée) administrée.

11. Des précautions doivent être prises pour administrer Xigris à la dose appropriée calculée par kg de poids corporel et pour perfuser Xigris sur la durée exacte. Il est recommandé d'étiqueter les poches de perfusion en conséquence.

Ce médicament n'est plus autorisé