

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xigris 20 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține drotrecogin alfa (activat) 20 mg.

După reconstituire cu 10 ml apă pentru preparate injectabile, fiecare ml conține 2 mg drotrecogin alfa (activat).

Drotrecogin alfa (activat) este o versiune recombinantă a Proteinei C activate endogene și este produs prin inginerie genetică dintr-o linie consacrată de celule umane.

Excipient: fiecare flacon conține aproximativ 68 mg sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă. Xigris se prezintă sub forma unei pulberi liofilizate de culoare alb până la aproape alb.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Xigris este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu sepsis sever cu insuficiențe multiple de organ atunci când este adăugat la cea mai bună asistență standard. Utilizarea Xigris se ia în considerare în special în situațiile în care tratamentul poate fi inițiat în 24 de ore de la instalarea insuficienței de organ (pentru informații suplimentare, vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Xigris trebuie prescris de către medici cu experiență din instituții abilitate pentru îngrijirea pacienților cu sepsis sever.

Tratamentul trebuie inițiat în 48 de ore, și, de preferat în 24 de ore, de la apariția primei disfuncții documentate de organ induse de sepsis (vezi pct. 5.1).

Doza recomandată de Xigris este 24 μg/kg și oră (în funcție de greutatea corporală), administrată în perfuzie intravenoasă continuă cu o durată totală de 96 ore. Se recomandă ca Xigris să fie administrat cu o pompă de perfuzie pentru a se asigura controlul exact al ratei de perfuzie. Dacă perfuzia este întreruptă, indiferent de motiv, Xigris trebuie reinstituit la o viteză de perfuzie de 24 μg/kg și oră iar administrarea trebuie continuată pentru a se realiza în întregime cele 96 ore ale dozajului recomandat. În urma unei întreruperi a perfuziei nu sunt necesare creșteri ale dozei sau doze de Xigris în bolus.

La pacienții adulți cu sepsis sever nu sunt necesare adaptări ale dozei în funcție de vârstă, sex, funcție hepatică (măsurată prin valorile transaminazelor), funcție renală, obezitate sau în cazul administrării concomitente de heparină în scop profilactic. Farmacocinetica drotrecoginului alfa (activat) nu a fost studiată la pacienții cu sepsis sever și cu boală renală în stadiu final preexistentă sau boală hepatică cronică.

Pediatrie: Datele dintr-un studiu clinic controlat placebo, care ca urmare a lipsei de răspuns, a fost întrerupt, după administrarea terapiei de studiu la 477 pacienți cu vârsta între 0 și 17 ani, nu au stabilit

eficacitatea Xigris la pacienții pediatrici și au demonstrat o rată mai mare a hemoragiilor la nivelul sistemului nervos central în grupul Xigris față de cel placebo. Xigris este contraindicat la copiii cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.3 și 5.1).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau la trombina bovină (urme reziduale din procesul de fabricație).

Drotrecogin alfa (activat) este contraindicat la copiii cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 5.1).

Pentru că drotrecogin alfa (activat) poate să crească riscul de sângerare, Xigris este contraindicat în următoarele situații:

- Sângerare internă activă
- Pacienți cu patologie intracraniană; neoplasm sau semne de hernie cerebrală
- Terapie asociată cu heparină ≥ 15 Unități Internaționale/kg și oră
- Diateză hemoragică cunoscută, cu excepția coagulopatiei acute legate de sepsis
- Boală hepatică cronică severă
- Număr de plachete sanguine $< 30000 \times 10^6/l$, chiar dacă numărul de plachete crește în urma transfuziilor
- Pacienții cu risc crescut de sângerare (de exemplu):
 - a) orice intervenție chirurgicală majoră, definită ca intervenție chirurgicală care necesită anestezie generală sau rahidiană, efectuată în perioada de 12 ore imediat înaintea perfuziei medicamentului sau la oricare pacient postoperator care manifestă semne de sângerare activă sau la oricare pacient cu intervenție chirurgicală planificată sau anticipată în cursul perioadei de perfuzie a medicamentului
 - b) antecedente de traumatism craniocerebral sever care a necesitat spitalizare, intervenție chirurgicală intracraniană sau medulară sau accident vascular cerebral hemoragic în cele 3 luni anterioare sau orice antecedente de malformație arteriovenoasă intracerebrală, anevrism cerebral sau leziune înlocuitoare de spațiu în sistemul nervos central; pacienți cu cateter epidural sau la care se anticipează că se va utiliza un cateter epidural în cursul administrării medicamentului
 - c) antecedente de diateză hemoragică congenitală
 - d) sângerare gastro-intestinală în ultimele 6 săptămâni, care a necesitat intervenție medicală, cu excepția cazului în care a fost rezolvată printr-o intervenție chirurgicală de tip definitiv
 - e) pacienți cu traumatisme cu risc crescut de sângerare

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Niciun studiu suplimentar nu a confirmat rezultatele privind eficacitatea din singurul studiu pivot.

Pacienți cu disfuncție unică de organ și intervenție chirurgicală recentă

Xigris nu este autorizat pentru tratamentul pacienților cu disfuncție unică de organ și nu va fi utilizat la acest subgrup de pacienți, în special dacă au suferit intervenții chirurgicale recente (în ultimele 30 de zile). În fiecare din cele două studii randomizate, controlate placebo, PROWESS și ADDRESS (vezi pct. 5.1), mortalitatea la 28 de zile și cea intraspitalicească au fost mai mari la pacienții tratați cu drotrecogin alfa (activat) față de placebo pentru subgrupa de pacienți cu insuficiență unică de organ și intervenție chirurgicală recentă (n=98 în studiul PROWESS și n=636 în studiul ADDRESS).

Sângerare

Drotrecogin alfa (activat) crește riscul de sângerare. În următoarele situații, riscurile administrării Xigris trebuie să fie puse în balanță cu beneficiile anticipate:

- Administrarea recentă (în ultimele 3 zile) a unei terapii trombolitice
- Administrarea recentă (în ultimele 7 zile) de anticoagulante orale

- Administrarea recentă (în ultimele 7 zile) de acid acetilsalicilic sau alți inhibitori plachetari
- Accident vascular cerebral ischemic recent (în ultimele 3 luni)
- Orice altă situație în care medicul consideră că este probabilă sângerarea semnificativă

Pentru practicarea procedurilor cu risc hemoragic inerent, Xigris se întrerupe cu 2 ore înainte de începerea procedurii. Xigris se poate reinstitui la 12 ore după proceduri invazive majore sau după o intervenție chirurgicală, dacă s-a realizat hemostaza adecvată. Incidența evenimentelor hemoragice grave cu Xigris a fost mai mare la pacienții cu intervenții chirurgicale recente [în decurs de 30 zile] față de pacienții „de secție medicală” fără intervenții chirurgicale (vezi pct. 4.8 Reacții adverse). În cazul fiecărui pacient la evaluarea raportului risc beneficiu trebuie avut în vedere riscul de sângerare. Xigris se poate reinstitui imediat după procedurile mai puțin invazive necomplicate, dacă s-a realizat hemostaza adecvată.

În cadrul a asistenței de rutină, în cursul perfuziei cu Xigris se practică investigații ale hemostazei (de exemplu, timpul de tromboplastină parțial activată (APTT), timpul de protrombină (TP) și numărul de trombocite). Dacă testele de hemostază repetate (secvențiale) indică o coagulopatie necontrolată sau care se agravează, care determină creșterea semnificativă a riscului de sângerare, beneficiile continuării perfuziei trebuie puse în balanță cu riscul de sângerare potențial crescut al pacientului respectiv.

Investigații de laborator

Drotrecoginul alfa (activat) are un efect minim asupra TP. Prolungirea APTT la pacienții cu sepsis sever care sunt tratați cu Xigris se poate datora unei coagulopatii subiacente, efectului farmacodinamic al drotrecoginului alfa (activat) și/sau efectului altor medicamente asociate. Efectul farmacodinamic al drotrecoginului alfa (activat) asupra APTT depinde de reactivul și dispozitivul folosit la efectuarea testului și de timpul scurs între recoltarea sângelui și efectuarea investigației. Drotrecoginul alfa (activat) prezent în sângele sau plasma recoltate de la un pacient perfuzat cu acest medicament este neutralizat treptat de către inhibitorii endogeni ai proteazei plasmatice prezente în proba de sânge. Practic, după 2 ore de la recoltarea probei de sânge nu mai este prezentă nici o activitate detectabilă a drotrecoginului alfa (activat). Datorită acestor variabile biologice și analitice, APTT nu trebuie utilizat la evaluarea efectului farmacodinamic al drotrecoginului alfa (activat). Suplimentar, după aproximativ 2 ore de la terminarea perfuziei medicamentului, practic, nu mai există nici o activitate măsurabilă a drotrecoginului alfa (activat) rămas în circulația pacientului; probele de sânge recoltate pentru determinarea APTT după acest moment nu mai sunt afectate de medicament. Interpretarea determinărilor secvențiale ale TP și/sau ale APTT trebuie să ia în considerare aceste variabile.

Din cauză că drotrecoginul alfa (activat) poate să afecteze determinările APTT, drotrecoginul alfa (activat) prezent în probele de plasmă poate interfera cu evaluările coagulării într-o singură etapă care se bazează pe APTT (cum ar fi determinările factorilor VIII, IX și XI). Drotrecoginul alfa (activat) prezent în probele de plasmă nu interferează cu determinările într-o singură etapă ale factorilor, bazate pe TP (cum ar fi determinările factorilor II, V, VII și X).

Dacă măsurările secvențiale ale coagulopatiei (inclusiv număr de plachete) indică o coagulopatie severă sau care se înrăutățește, riscul continuării perfuziei trebuie pus în balanță cu beneficiul anticipat.

Imunogenitate

În cadrul studiilor clinice la pacienți adulți cu sepsis sever, frecvența anticorpilor anti-proteină C umană activată de tip IgA/IgG/IgM sau a anticorpilor neutralizanți este mică și este similară între pacienții tratați cu drotrecogin alfa (activat) și cei tratați cu placebo. La pacienții care au dezvoltat anticorpi, evenimentele adverse nu au fost mai frecvente în rândul pacienților tratați cu drotrecogin alfa (activat) decât în rândul celor tratați cu placebo. Nu au existat dovezi că anticorpii detectați reprezentau un răspuns imun specific la tratamentul cu drotrecogin alfa (activat).

Nu au existat studii clinice în sepsisul sever care să studieze în mod specific administrarea drotrecogin alfa (activat). Totuși, un număr mic de pacienți din studii clinice controlate în sepsis sever au primit anterior un tratament cu drotrecogin alfa (activat). La acești pacienți nu s-au raportat reacții de hipersensibilitate. Probele recoltate au fost testate și toate au fost negative pentru anticorpii anti-

proteină C activată. La subiecții sănătoși nu s-a detectat formare de anticorpi anti-proteină C activată, chiar și după administrarea repetată.

Cu toate acestea, la unii pacienți predispuși nu se poate exclude complet posibilitatea unor reacții alergice față de constituenții preparatului. Dacă se produc reacții alergice sau anafilactice, tratamentul trebuie întrerupt imediat și trebuie instituită terapia corespunzătoare. Dacă Xigris se readministrează pacienților este necesară prudență.

Acest medicament conține aproximativ 68 mg sodiu pe flacon. Acest fapt trebuie avut în vedere de către pacienții cu dietă sodică controlată.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Este necesară prudență în cazul utilizării Xigris împreună cu alte medicamente care afectează hemostaza (vezi pct. 4.3 și 4.4), incluzând Proteina C, tromboliticele (de exemplu, streptokinaza, tPA, rtPA și urokinaza), anticoagulantele orale (de exemplu, warfarină), hirudine, antitrombină, acid acetilsalicilic și alți agenți antiplachetari, de exemplu, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, ticlopidina și clopidogrelul, antagoniști ai receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa (cum ar fi abciximab, eptifibatidă, tirofiban) și prostacilinele cum ar fi iloprost.

Administrarea concomitentă de heparină în doze mici, pentru profilaxia evenimentelor tromboembolice venoase (ETV)

Heparina în doze mici pentru profilaxia ETV poate fi asociată administrării de drotrecogin alfa (activat). Într-un studiu randomizat, cu privire la administrarea în scop profilactic de heparină sau placebo (XPRESS) la 1935 de pacienți adulți cu sepsis sever, toți pacienții fiind tratați cu drotrecogin alfa (activat), administrarea profilactică de heparină nu a afectat în sens negativ mortalitatea (28,3% pentru heparină față de 31,9% pentru placebo în populația generală cu intenție de tratament, și de 30,3% pentru heparină față de 26,9% pentru placebo la pacienții cu disfuncție multiplă de organ tratați în primele 24 ore de la instalarea primei disfuncții de organ induse de sepsis (n=890). În subgrupul de 885 pacienți care la intrarea în studiu primeau deja heparină în scop profilactic, mortalitatea a fost de 26,9% în grupul randomizat să continue heparina față de 35,6% în grupul a cărui randomizare (la placebo) a dus la întreruperea heparinei. Cu toate acestea, cauzele acestor diferențe nu sunt cunoscute și ar putea avea legătură cu alți factori.

În plus, nu a existat un risc crescut de sângerare gravă, inclusiv sângerare la nivelul sistemului nervos central (SNC). Administrarea profilactică de heparină a crescut riscul de sângerare non-gravă (vezi pct. 4.8). Nu a existat o diferență semnificativă statistic în ratele ETV între brațele studiului.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu s-au efectuat studii cu Xigris la animale privind efectele asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, parturii și dezvoltării post-natale. În consecință, riscul potențial la om este necunoscut. Xigris nu trebuie utilizat în cursul sarcinii dacă nu este absolut necesar.

Nu se cunoaște dacă Xigris se excretă în laptele matern sau dacă există un efect potențial asupra sugarului alăptat la sân. În consecință, pacienta nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu Xigris.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Xigris crește riscul de sângerare.

Studiul clinic internațional de fază 3 (PROWESS), multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo a implicat 850 pacienți tratați cu drotrecogin alfa (activat) și 840 pacienți tratați cu placebo. Procentul de pacienți care au prezentat cel puțin un eveniment hemoragic în cele două grupuri de

pacienți a fost de 24,9% și respectiv, 17,7%. În ambele grupuri de tratament, majoritatea evenimentelor hemoragice au fost echimoze sau hemoragii ale tractului gastro-intestinal. Diferențele de incidență a hemoragiilor grave între cele două grupuri terapeutice au apărut în principal pe timpul administrării medicației de studiu.

Într-un studiu clinic deschis, cu un singur braț, internațional, de fază 3b (ENHANCE), la 2378 pacienți cu sepsis sever s-a administrat drotrecogin alfa (activat).

Incidența evenimentelor hemoragice grave în studiile PROWESS și ENHANCE este prezentată mai jos. În aceste studii, evenimentele hemoragice grave au inclus orice hemoragie intracraniană, orice hemoragie care a pus viața în pericol sau a fost letală sau orice eveniment hemoragic care necesită administrarea a ≥ 3 unități de masă eritrocitară pe zi timp de 2 zile consecutiv sau orice eveniment hemoragic considerat de către investigator ca fiind grav.

Un studiu clinic internațional, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat placebo, de fază 3b (ADDRESS), la pacienți adulți cu sepsis sever cu risc scăzut de deces, a implicat 1317 pacienți tratați cu drotrecogin alfa (activat) și 1293 de pacienți tratați cu placebo. Procentul pacienților care au avut cel puțin un eveniment hemoragic în cele două grupuri de tratament a fost 10,9%, respectiv 6,4% ($p < 0,001$). Evenimentele hemoragice au inclus evenimente hemoragice grave, evenimente hemoragice evaluate de către investigator ca posibil legate de medicația de studiu, evenimente hemoragice asociate cu necesitatea unei transfuzii de masă eritrocitară și evenimente hemoragice care au condus la întreruperea definitivă a medicației de studiu. În studiul ADDRESS, evenimentele hemoragice grave au inclus orice hemoragie letală, orice hemoragie care a pus viața în pericol, orice hemoragie la nivelul SNC sau orice eveniment hemoragic evaluat de către investigator ca fiind grav.

Evenimente hemoragice grave în timpul administrării

Tabelul următor prezintă procentul de pacienți în studiile PROWESS și ENHANCE care au înregistrat evenimente hemoragice grave în timpul perioadei de administrare a medicației de studiu (definită ca durata perfuziei plus următoarea zi calendaristică după terminarea perfuziei) în funcție de locul hemoragiei.

Locul hemoragiei	Drotrecogin alfa (activat) [PROWESS] N=850	Placebo [PROWESS] N=840	Drotrecogin alfa (activat) [ENHANCE] N=2378
Gastro-intestinal	5 (0,6%)	4 (0,5%)	19 (0,8%)
Intraabdominal	2 (0,2%)	3 (0,4%)	18 (0,8%)
Intratoracic	4 (0,5%)	0	11 (0,5%)
Retroperitoneal	3 (0,4%)	0	4 (0,2%)
Sistem Nervos Central (SNC)	2 (0,2%)	0	15 (0,6%)
Genitourinar	2 (0,2%)	0	0
Piele/tesuturi moi	1 (0,1%)	0	16 (0,7%)
Nazofaringian	0	0	4 (0,2%)
Articulație/Os	0	0	1 (0,04%)
Neidentificat ²	1 (0,1%)	1 (0,1%)	6 (0,3%)
Total	20 (2,4%)	8 (1,0%)	85³ (3,6%)

¹ Sângerarea la nivelul SNC este definită ca orice sângerare în sistemul nervos central incluzând următoarele tipuri de hemoragii: peteșială, parenchimatoadă, subarahnoidiană, subdurală și accident vascular cerebral cu transformare hemoragică.

² Pacienți care au necesitat administrarea a ≥ 3 unități de masă eritrocitară pe zi timp de 2 zile consecutiv, fără identificarea locului hemoragiei

³ În studiul ENHANCE, șase pacienți au înregistrat multiple evenimente hemoragice grave în timpul perioadei de administrare (94 evenimente observate la 85 pacienți).

În timpul perioadei de infuzie în studiile PROWESS și ENHANCE incidența evenimentelor hemoragice grave cu Xigris a fost numeric mai mare la pacienții cu intervenții chirurgicale recente [în decurs de 30 zile] față de pacienții fără intervenții chirurgicale (PROWESS: 3,3% față de 2,0%; ENHANCE: 5,0% față de 3,1%. Frecvența cu placebo în PROWESS a fost de 0,4% față de 1,2%).

În studiul ADDRESS, procentul de pacienți care au înregistrat evenimente hemoragice grave, în funcție de locul hemoragiei, a fost similar cu cel observat în studiul PROWESS. Incidența evenimentelor hemoragice grave apărute în timpul administrării (definită ca ziua 0 până la ziua 6 a studiului) a fost 31 (2,4%) în grupul de pacienți tratați cu drotrecogin alfa (activat) și respectiv, 15 (1,2%) în cel tratat cu placebo ($p=0,02$). Incidența sângerărilor la nivelul SNC în timpul administrării a fost 4 (0,3%) în grupul de pacienți tratați cu drotrecogin alfa (activat) și respectiv, 3 (0,2%) în cel tratat cu placebo. Intervențiile chirurgicale recente (cu până la 30 de zile înainte de intrarea în studiu) s-au asociat cu un risc de sângerare în timpul administrării numeric superior atât în grupul pacienților tratați cu Xigris cât și la cei tratați cu placebo (Xigris: 3,6% la pacienții cu intervenție chirurgicală recentă față de 1,6% la cei fără intervenție chirurgicală recentă; placebo: 1,6% față de 0,9%).

În studiul XPRESS, un studiu randomizat al administrării profilactice de heparină față de placebo, efectuat la pacienți adulți cu sepsis sever, care erau tratați cu drotrecogin alfa (activat), frecvența sângerărilor grave a fost concordantă cu cea observată în studiile anterioare pentru perioada de tratament 0-6 zile, iar administrarea profilactică de heparină nu a crescut riscul de sângerare gravă față de placebo (2,3% față de 2,5%), inclusiv al sângerărilor la nivelul SNC (0,3% pe ambele brațe de studiu). Cu toate acestea, administrarea profilactică de heparină a crescut riscul de sângerare non-gravă față de placebo (8,7% față de 5,7%; $p=0,0116$).

Evenimente hemoragice grave în timpul perioadei de studiu de 28 zile

În studiul PROWESS, incidența evenimentelor hemoragice grave pe perioada de studiu de 28 zile a fost de 3,5% pentru pacienții tratați cu drotrecogin alfa (activat) respectiv 2,0% pentru cei tratați cu placebo. Incidența hemoragiilor la nivelul SNC pe perioada de studiu de 28 zile a fost de 0,2% pentru pacienții tratați cu drotrecogin alfa (activat) respectiv 0,1% pentru cei tratați cu placebo. Riscul de hemoragie la nivelul SNC poate crește în coagulopatiile severe sau trombocitopeniile severe (vezi pct. 4.3 și 4.4).

În studiul deschis ENHANCE, incidența evenimentelor hemoragice grave pe perioada de studiu de 28 zile a fost de 6,5% și incidența hemoragiilor la nivelul SNC pe perioada de studiu de 28 zile a fost de 1,5%.

În studiul controlat placebo ADDRESS, incidența evenimentelor hemoragice grave pe parcursul perioadei de studiu de 28 de zile a fost de 51 (3,9%) în grupul de pacienți tratați cu drotrecogin alfa (activat) și respectiv de 28 (2,2%) pentru grupul de pacienți tratați cu placebo ($p=0,01$). Incidența sângerărilor la nivelul SNC pe parcursul perioadei de studiu de 28 de zile a fost de 6 (0,5%) în grupul de pacienți tratați cu drotrecogin alfa (activat) și respectiv de 5 (0,4%) pentru grupul de pacienți tratați cu placebo.

În studiul XPRESS frecvența sângerărilor grave a fost concordantă cu cea observată în studiile anterioare în timpul perioadei de studiu de 28 zile (zilele 0-28). Administrarea profilactică de heparină nu a crescut riscul de sângerare gravă față de placebo (3,9% față de 5,2%), inclusiv sângerări la nivelul SNC (1,0% față de 0,7%).

În studiile de fază 1, evenimentele adverse cu o frecvență $\geq 5\%$ au inclus cefaleea (30,9%), echimozele (23,0%) și durerea (5,8%).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice și în experiența după punerea pe piață au existat câteva raportări de supradozaj accidental. În majoritatea acestor cazuri nu s-au observat reacții adverse. Pentru celelalte raportări, evenimentele observate au fost în concordanță cu reacțiile adverse cunoscute ale medicamentului (vezi

pct. 4.8), cu efectele medicamentului asupra testelor de laborator (vezi pct. 4.4) sau consecințele subiacente sepsisului.

Nu există un antidot cunoscut pentru drotrecoginul alfa (activat). În caz de supradozaj, perfuzia se oprește imediat (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: produse antitrombotice, enzime, cod ATC: B01AD10

Acest medicament a fost autorizat în „Condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din rațiuni științifice nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Mecanism de acțiune

Xigris este o versiune recombinantă a Proteinei C naturale activate, derivate din plasmă, de care diferă numai prin oligozaharide unice din porțiunea carbohidrat a moleculei. Proteina C activată este un reglator esențial al coagulării. Aceasta limitează formarea de trombină prin inactivarea factorilor Va și VIIa, reglând astfel coagularea, prin feedback negativ. Activarea excesivă a coagulării în patul microvascular joacă un rol semnificativ în fiziopatologia sepsisului sever. În plus, Proteina C activată este un modulator important al răspunsului sistemic la infecție și are proprietăți antitrombotice și profibrinolitice. Xigris are proprietăți similare cu cele ale Proteinei C activate umane endogene.

Efecte farmacodinamice

În studiile clinice controlate cu placebo la pacienții cu sepsis sever, Xigris a exercitat un efect antitrombotic, prin limitarea formării de trombină și prin ameliorarea coagulopatiei asociate cu sepsis, fapte demonstrate de ameliorarea mai rapidă a markerilor coagulării și fibrinolizei. Xigris a determinat reducerea mai rapidă a unor markeri trombotici cum ar fi D-dimeri, protrombina F1.2 și nivelul complexelor trombină-antitrombină și creșterea mai rapidă a nivelelor Proteinei C și ale antitrombinei. De asemenea, Xigris a refăcut potențialul fibrinolitic endogen, fapt demonstrat de tendința de normalizare mai rapidă a nivelelor plasminogenului și de reducerea mai rapidă a nivelelor inhibitorului-1 al activatorului plasminogenului. Suplimentar, pacienții cu sepsis sever tratați cu Xigris au avut o scădere mai rapidă a nivelelor interleukinei-6, un marker global al inflamației, concordant cu reducerea răspunsului inflamator.

Eficacitate clinică

Xigris a fost studiat într-un studiu internațional de fază 3 controlat cu placebo, dublu-orb, randomizat, multicentric (PROWESS) la 1690 pacienți cu sepsis sever. Sepsisul sever se definește ca sepsis asociat cu disfuncție acută de organ. Pacienții care corespund diagnosticului clinic de sepsis sever au prezentat a) infecție cunoscută sau suspectată, b) semne clinice de răspuns sistemic la infecție, incluzând febră sau hipotermie, leucopenie sau leucocitoză, tahicardie sau tahipnee și c) disfuncție acută de organ. Disfuncția de organ s-a definit ca șoc, hipotensiune arterială sau necesitatea terapiei vasopresoare în ciuda resuscitării hidrice adecvate, hipoxemie relativă (raport al presiunii parțiale a oxigenului în sângele arterial, în mmHg, față de procentajul oxigenului în aerul inspirat (raportul PaO_2/FiO_2) < 250), oligurie în ciuda resuscitării hidrice adecvate, reducerea marcată a numărului de trombocite și/sau concentrație crescută a acidului lactic.

Criteriile de excludere s-au referit la pacienții cu risc hemoragic crescut (vezi pct. 4.3 și 4.4), pacienți la care nu se estima supraviețuirea timp de 28 zile din cauza unei condiții medicale preexistente nelegate de sepsis, pacienți HIV pozitiv la care cel mai recent număr al CD₄ a fost $\leq 50/mm^3$, pacienți cu dializă cronică și pacienți la care s-a efectuat un transplant (măduvă osoasă, plămân, ficat, pancreas sau intestin subțire) și pacienți cu pancreatită acută clinică, fără o sursă demonstrată de infecție.

În studiul PROWESS, tratamentul a fost inițiat în primele 48 ore de la instalarea primei disfuncții de organ induse de sepsis. Durata mediană de la instalarea disfuncției de organ anterioară până la instituirea tratamentului a fost de 18 ore. Pacienților li s-a administrat o perfuzie cu Xigris cu durata de 96 ore, la rata constantă de 24 μg/kg și oră (n=850) sau placebo (n=840). Xigris a fost adăugat la cea mai bună îngrijire standard. Cea mai bună îngrijire standard include antibioticele corespunzătoare, controlul sursei de infecție și tratament de susținere (terapie volemică, inotrope, vasopresoare și suportul specific de organ, în funcție de necesități).

Pacienții tratați cu Xigris au avut o supraviețuire la 28 zile superioară în comparație cu cei tratați cu placebo. La 28 zile, ratele generale ale mortalității au fost 24,7% pentru grupul tratat cu Xigris și 30,8% pentru grupul tratat cu placebo (p=0,005).

Reducerea semnificativă a mortalității absolute s-a limitat la subgrupul de pacienți cu severitate inițială mai mare a bolii, cu alte cuvinte, cei cu un scor inițial APACHE II \geq 25 sau cu cel puțin 2 disfuncții acute de organ inițiale. (Scorul APACHE II - Acute Physiology And Chronic Health Evaluation - este destinat evaluării riscului de mortalitate). În subgrupul de pacienți cu scor inițial APACHE II \geq 25, mortalitatea a fost 31% în grupul Xigris (128 din 414) și 44% în grupul placebo (176 din 403). În subgrupul de pacienți cu severitate mai redusă a bolii nu s-a observat reducerea deceselor. În subgrupul de pacienți cu cel puțin 2 disfuncții inițiale de organ, mortalitatea a fost de 26,5% în grupul Xigris (168 din 634) și de 33,9% în grupul placebo (216 din 637). În subgrupul de pacienți cu mai puțin de 2 disfuncții acute de organ inițiale nu s-a observat reducerea semnificativă a deceselor.

S-a observat efectul constant al tratamentului cu Xigris asupra mortalității în subgrupurile de pacienți definite prin vârstă, sex și tip de infecție.

Date de urmărire după studiul PROWESS

Rata de supraviețuire s-a evaluat într-un studiu de urmărire a pacienților care au participat în studiul PROWESS. Date de supraviețuire intraspitalicească și respectiv la 3 luni s-au raportat pentru 98% și respectiv 94% din cei 1690 subiecți participanți în studiul PROWESS. În populația generală, mortalitatea intraspitalicească a fost semnificativ mai mică pentru pacienții tratați cu Xigris față de cei tratați cu placebo (29,4% comparativ cu 34,6%; p=0,023). De asemenea, supraviețuirea la 3 luni a fost mai bună în grupul tratat cu Xigris comparativ cu cel tratat cu placebo (log rank p=0,048). Aceste date au confirmat beneficiul Xigris numai la pacienții cu sepsis sever, cum sunt cei cu disfuncții multiple de organ și șoc.

Date clinice suplimentare

Într-un studiu clinic deschis, cu un singur braț, internațional, de fază 3b (ENHANCE), la 2378 pacienți adulți cu sepsis sever s-a administrat drotrecogin alfa (activat). Criteriile de includere au fost similare cu cele de includere în studiul PROWESS. Pacienților li s-a administrat drotrecogin alfa (activat) în primele 48 ore de la instalarea primei disfuncții de organ induse de sepsis. Durata mediană de la instalarea disfuncției de organ anterioară până la instituirea tratamentului a fost de 25 ore. La 28 zile, rata mortalității în studiul de fază 3b a fost de 25,3%. Rata mortalității a fost mai mică pentru pacienții la care s-a instituit tratamentul în primele 24 ore de la instalarea disfuncției de organ față de cei tratați după primele 24 de ore chiar după ajustarea pe baza diferențelor în severitatea afecțiunii.

Un număr total de 2640 de pacienți adulți cu sepsis sever și risc scăzut de deces (de exemplu, pacienți cu APACHE II < 25 sau doar cu o singură insuficiență de organ indusă de sepsis) au fost înrolați într-un studiu randomizat, dublu orb, controlat placebo (ADDRESS). Studiul a fost oprit datorită lipsei de eficacitate după efectuarea unei analize intermediare.

Nu s-a observat niciun beneficiu al drotrecogin alfa (activat) în subgrupul de 872 de pacienți cu risc scăzut de deces care aveau disfuncții multiple de organ; astfel, studiul ADDRESS nu a confirmat rezultatele privind eficacitatea din studiul PROWESS.

În subgrupul cu disfuncții multiple de organ al studiului ADDRESS mortalitatea în grupul placebo la 28 de zile a fost de 21,9%, similară celei din subgrupul cu disfuncție unică de organ din studiul

PROWESS (21,2%), confirmând astfel lipsa eficacității la pacienții cu sepsis sever care au risc scăzut de deces.

Copii și adolescenți

Xigris este contraindicat la copiii cu vârsta sub 18 ani (vezi, de asemenea, pct. 4.2 și 4.3).

Date dintr-un studiu clinic controlat placebo (RESOLVE) nu au evidențiat eficacitatea Xigris la copii și adolescenți cu sepsis sever, infecție acută, reacții inflamatorii sistemice și disfuncții de organ la nivel respirator și cardiovascular. Acest studiu a fost oprit datorită lipsei de eficacitate după ce medicamentul investigat a fost administrat la 477 de pacienți (dintr-un total de 600 de pacienți planificați). O analiză intermediară planificată (cu 400 de pacienți înrolați) a arătat că există o mică probabilitate de a demonstra o diferență semnificativă privind criteriul final de evaluare principal, „Timpul compus până la rezolvarea disfuncției totale de organ (Composite Time to Complete Organ Failure Resolution-CTCOFR)” (scor CTCOFR de 9,8 față de 9,7 zile în medie de-a lungul a 14 zile). De asemenea, nu a existat nicio diferență a mortalității la 28 zile (17,1% în grupul Xigris față de 17,3% în grupul placebo).

Investigatorii au atribuit 2 decese grupului Xigris și 5 decese grupului placebo, datorate evenimentelor hemoragice. În grupul drotrecogin alfa (activat) a existat o frecvență mai mare a hemoragiilor la nivelul sistemului nervos central (SNC) față de grupul placebo. De-a lungul perioadei de perfuzare (zilele de studiu 0-6), numărul de pacienți care au prezentat hemoragie la nivelul SNC a fost de 5 față de 1 (2,1% față de 0,4%) la nivelul populației generale (drotrecogin alfa (activat) față de placebo), 4 din cele 5 evenimente din grupul drotrecogin alfa (activat) apărând la pacienții cu vârsta ≤ 60 zile sau cu greutatea corporală $\leq 3,5$ kg. Evenimentele hemoragice letale la nivelul SNC, evenimentele hemoragice grave (de-a lungul perioadei de perfuzare și de-a lungul perioadei de studiu de 28 zile), evenimentele adverse grave și amputațiile majore au fost similare în grupurile drotrecogin alfa (activat) și placebo.

În studiile clinice controlate placebo, efectul tratamentului a fost foarte evident în centrele care au înrolat un număr mare de pacienți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Drotrecoginul alfa (activat) și Proteina C activată umană endogenă sunt inactivați în plasmă de către inhibitorii endogeni ai proteazei, dar mecanismul prin care sunt eliminați din plasmă este necunoscut. Concentrațiile plasmatice ale Proteinei C endogene activate la subiecții sănătoși și la pacienții cu sepsis sever se situează, de obicei, sub limitele de detecție (< 5 ng/ml) și nu influențează semnificativ proprietățile farmacocinetice ale drotrecoginului alfa (activat).

La subiecții sănătoși, mai mult de 90% a din starea de echilibru se atinge în decurs de 2 ore după instituirea unei perfuzii intravenoase cu Xigris, cu viteză constantă. După terminarea perfuziei, scăderea concentrațiilor plasmatice ale drotrecoginului alfa (activat) este bifazică și constă dintr-o fază inițială rapidă ($t_{1/2\alpha} = 13$ minute) și o a doua fază mai lentă ($t_{1/2\beta} = 1,6$ ore). Timpul de înjumătățire plasmatică scurt, de 13 minute, explică aproximativ 80% din aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp și creșterea inițială rapidă a concentrațiilor de drotrecogin alfa (activat), către starea de echilibru. Concentrațiile plasmatice de echilibru ale drotrecoginului alfa (activat) sunt proporționale cu rata de perfuzie într-un interval larg de rate de perfuzie, de la 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ și oră până la 48 $\mu\text{g}/\text{kg}$ și oră. Concentrația plasmatică medie la echilibru a drotrecoginului alfa (activat) la subiecții sănătoși care au primit 24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ și oră este 72 ng/ml.

La pacienții cu sepsis sever, perfuzia cu drotrecogin alfa (activat) de la 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ și oră până la 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ și oră a produs rapid concentrații plasmatice de echilibru care au fost proporționale cu ratele perfuziei. Într-un studiu de fază 3, farmacocinetica drotrecoginului alfa (activat) a fost evaluată la 342 pacienți cu sepsis sever cărora li s-a administrat perfuzie continuă de 96 ore la 24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ și oră. Farmacocinetica drotrecoginului alfa (activat) s-a caracterizat prin atingerea concentrației plasmatice de echilibru în decurs de 2 ore de la începerea perfuziei. La majoritatea pacienților, determinările Proteinei C activate după 2 ore de la terminarea perfuziei au fost sub limita detectabilă, sugerând eliminarea rapidă a drotrecoginului alfa (activat) din circulația sistemică. Clearance-ul plasmatic al

drotrecoginului alfa (activat) este de aproximativ 41,8 l/oră la pacienții cu sepsis, în comparație cu 28,1 l/oră la subiecții sănătoși.

La pacienții cu sepsis sever, clearance-ul plasmatic al drotrecoginului alfa (activat) a fost redus semnificativ de insuficiența renală și de disfuncția hepatică, dar diferențele clearance-ului (< 30 %) nu justifică nici o ajustare a dozelor.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toate modificările observate la maimuțe, expuse la doza maximă pentru om sau la o ușoară depășire a acesteia, în studii cu doze repetate, s-au asociat cu efectul farmacologic al Xigris și au inclus, pe lângă prelungirea așteptată a APTT, scăderi ale hemoglobinei, ale eritrocitelor și ale hematocritului și creșteri ale numărului de reticulocite și ale TP.

Drotrecoginul alfa (activat) nu a fost mutagen într-un studiu *in vivo* al micronucleilor la șoarece sau într-un studiu *in vitro* al aberațiilor cromozomiale în limfocitele din sângele periferic uman, cu sau fără activare metabolică cu ficat de șobolan.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate și studii asupra funcției de reproducere cu Xigris la animale. Cu toate acestea, cu privire la acestea din urmă, riscul la om fiind necunoscut, Xigris nu trebuie utilizat în cursul sarcinii decât dacă este absolut necesar (vezi pct. 4.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Zahăr
Clorură de sodiu
Citrăt de sodiu
Acid citric
Acid clorhidric
Hidroxid de sodiu.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Se recomandă utilizarea imediată după reconstituire. Cu toate acestea, soluția reconstituită în flacon poate să fie păstrată timp de până la 3 ore la temperatura camerei (15°C-30°C).

După preparare, soluția pentru perfuzie intravenoasă poate să fie folosită la temperatura camerei (15°C-30°C) pentru o perioadă de până la 14 ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la la frigider 2°C - 8°C. A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulbere pentru soluție perfuzabilă în flacon de sticlă de tip I. Cutie cu un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

1. În timpul pregătirii Xigris pentru administrarea intravenoasă se folosește tehnica aseptică adecvată.

2. Se calculează doza și numărul de flacoane de Xigris necesare.

Fiecare flacon de Xigris conține drotrecogin alfa (activat) 20 mg.

Flaconul conține un exces de drotrecogin alfa (activat), pentru a facilita furnizarea cantității specificate pe etichetă.

3. Înainte de administrare, flacoanele de Xigris de 20 mg trebuie să fie reconstituite cu 10 ml apă pentru preparate injectabile, rezultând o soluție cu o concentrație de aproximativ 2 mg/ml drotrecogin alfa (activat).

În flacon se adaugă lent apă distilată pentru preparate injectabile și se evită răsturnarea sau agitarea flaconului. Se rotește ușor fiecare flacon până la dizolvarea completă a pulberii.

4. Soluția de Xigris reconstituită, trebuie diluată în continuare cu soluție de clorură de sodiu 0,9% până la o concentrație finală cuprinsă între 100 µg/ml și 200 µg/ml. Se extrage lent cantitatea corespunzătoare de soluție de drotrecogin alfa (activat) reconstituită din flacon. Se adaugă soluția drotrecogin alfa (activat) reconstituită într-o pungă de perfuzie pregătită cu soluție de clorură de sodiu 0,9%. La adăugarea în punga de perfuzie a drotrecoginului alfa (activat) reconstituit, se dirijează jetul către partea laterală a pungii, pentru a reduce la minimum agitarea soluției. Se răstoarnă lent punga de perfuzie, pentru a se obține o soluție omogenă. Punga de perfuzie nu se transportă folosind sisteme de transport mecanice.

5. După reconstituire, se recomandă utilizarea imediată. Cu toate acestea, soluția reconstituită în flacon poate fi păstrată timp de până la 3 ore la temperatura camerei (15°C până la 30°C). După preparare, soluția pentru perfuzie intravenoasă se poate utiliza la temperatura camerei (15°C până la 30°C) timp de până la 14 ore.

6. Medicamentele parenterale se inspectează vizual înainte de administrare, pentru depistarea particulelor solide și a modificărilor de culoare.

7. **Se recomandă administrarea Xigris cu ajutorul unei pompe de perfuzie pentru a se asigura controlul ratei de perfuzie.** Soluția de Xigris reconstituită trebuie diluată într-o pungă de perfuzie cu soluție de clorură de sodiu 0,9%, până la o concentrație finală între 100 µg/ml și 200 µg/ml.

8. Atunci când se administrează drotrecogin alfa (activat) la viteze mici de perfuzie (mai puțin de aproximativ 5 ml/oră), setul de perfuzie trebuie reglat timp de aproximativ 15 minute la o rată de perfuzie de aproximativ 5 ml/oră.

9. Xigris trebuie administrat singur printr-o linie intravenoasă sau printr-un lumen al unui cateter venos central multilumen. SINGURELE alte soluții care pot să fie administrate pe aceeași linie sunt soluția de clorură de sodiu 0,9%, soluția Ringer lactat, glucoză sau mixturile de glucoză și ser fiziologic.

10. Se evită expunerea soluțiilor de drotrecogin alfa (activat) la căldură și/sau la lumina directă a soarelui. Nu s-au observat incompatibilități între drotrecoginul alfa (activat) și flacoanele de perfuzie din sticlă sau pungile de perfuzie din policlorură de vinil, polietilenă, polipropilenă sau poliolefină. Utilizarea altor tipuri de seturi de perfuzie poate să aibă impact negativ asupra cantității și potenței drotrecoginului alfa (activat) care se administrează.

11. Este necesară prudență pentru a se asigura administrarea Xigris cu o rată de perfuzie corectă, calculată pe baza greutateii în kilograme a pacientului și cu o durată corespunzătoare. Se recomandă etichetarea corespunzătoare a pungii de perfuzie.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/225/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 August 2002

Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xigris 5 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține drotrecogin alfa (activat) 5 mg.

După reconstituire cu 2,5 ml apă pentru preparate injectabile, fiecare ml conține 2 mg drotrecogin alfa (activat).

Drotrecogin alfa (activat) este o versiune recombinantă a Proteinei C activate endogene și este produs prin inginerie genetică dintr-o linie consacrată de celule umane.

Excipient: fiecare flacon conține aproximativ 17 mg sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă. Xigris se prezintă sub forma unei pulberi liofilizate de culoare alb până la aproape alb.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Xigris este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu sepsis sever cu insuficiențe multiple de organ atunci când este adăugat la cea mai bună asistență standard. Utilizarea Xigris se ia în considerare în special în situațiile în care tratamentul poate fi inițiat în 24 de ore de la instalarea insuficienței de organ (pentru informații suplimentare, vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Xigris trebuie prescris de către medici cu experiență din instituții abilitate pentru îngrijirea pacienților cu sepsis sever.

Tratamentul trebuie inițiat în 48 de ore, și, de preferat în 24 de ore, de la apariția primei disfuncții documentate de organ induse de sepsis (vezi pct. 5.1).

Doza recomandată de Xigris este 24 μg/kg și oră (în funcție de greutatea corporală), administrată în perfuzie intravenoasă continuă cu o durată totală de 96 ore. Se recomandă ca Xigris să fie administrat cu o pompă de perfuzie pentru a se asigura controlul exact al ratei de perfuzie. Dacă perfuzia este întreruptă, indiferent de motiv, Xigris trebuie reinstituit la o viteză de perfuzie de 24 μg/kg și oră iar administrarea trebuie continuată pentru a se realiza în întregime cele 96 ore ale dozajului recomandat. În urma unei întreruperi a perfuziei nu sunt necesare creșteri ale dozei sau doze de Xigris în bolus.

La pacienții adulți cu sepsis sever nu sunt necesare adaptări ale dozei în funcție de vârstă, sex, funcție hepatică (măsurată prin valorile transaminazelor), funcție renală, obezitate sau în cazul administrării concomitente de heparină în scop profilactic. Farmacocinetica drotrecoginului alfa (activat) nu a fost studiată la pacienții cu sepsis sever și cu boală renală în stadiu final preexistentă sau boală hepatică cronică.

Pediatrie: Datele dintr-un studiu clinic controlat placebo, care ca urmare a lipsei de răspuns, a fost întrerupt, după administrarea terapiei de studiu la 477 pacienți cu vârsta între 0 și 17 ani, nu au stabilit

eficacitatea Xigris la pacienții pediatrici și au demonstrat o rată mai mare a hemoragiilor la nivelul sistemului nervos central în grupul Xigris față de cel placebo. Xigris este contraindicat la copiii cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.3 și 5.1).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți sau la trombina bovină (urme reziduale din procesul de fabricație).

Drotrecogin alfa (activat) este contraindicat la copiii cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 5.1).

Pentru că drotrecogin alfa (activat) poate să crească riscul de sângerare, Xigris este contraindicat în următoarele situații:

- Sângerare internă activă
- Pacienți cu patologie intracraniană; neoplasm sau semne de hernie cerebrală
- Terapie asociată cu heparină ≥ 15 Unități Internaționale/kg și oră
- Diateză hemoragică cunoscută, cu excepția coagulopatiei acute legate de sepsis
- Boală hepatică cronică severă
- Număr de plachete sanguine $< 30000 \times 10^6/l$, chiar dacă numărul de plachete crește în urma transfuziilor
- Pacienții cu risc crescut de sângerare (de exemplu):
 - a) orice intervenție chirurgicală majoră, definită ca intervenție chirurgicală care necesită anestezie generală sau rahidiană, efectuată în perioada de 12 ore imediat înaintea perfuziei medicamentului sau la oricare pacient postoperator care manifestă semne de sângerare activă sau la oricare pacient cu intervenție chirurgicală planificată sau anticipată în cursul perioadei de perfuzie a medicamentului
 - b) antecedente de traumatism craniocerebral sever care a necesitat spitalizare, intervenție chirurgicală intracraniană sau medulară sau accident vascular cerebral hemoragic în cele 3 luni anterioare sau orice antecedente de malformație arteriovenoasă intracerebrală, anevrism cerebral sau leziune înlocuitoare de spațiu în sistemul nervos central; pacienți cu cateter epidural sau la care se anticipează că se va utiliza un cateter epidural în cursul administrării medicamentului
 - c) antecedente de diateză hemoragică congenitală
 - d) sângerare gastro-intestinală în ultimele 6 săptămâni, care a necesitat intervenție medicală, cu excepția cazului în care a fost rezolvată printr-o intervenție chirurgicală de tip definitiv
 - e) pacienți cu traumatisme cu risc crescut de sângerare

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Niciun studiu suplimentar nu a confirmat rezultatele privind eficacitatea din singurul studiu pivot.

Pacienți cu disfuncție unică de organ și intervenție chirurgicală recentă

Xigris nu este autorizat pentru tratamentul pacienților cu disfuncție unică de organ și nu va fi utilizat la acest subgrup de pacienți, în special dacă au suferit intervenții chirurgicale recente (în ultimele 30 de zile). În fiecare din cele două studii randomizate, controlate placebo, PROWESS și ADDRESS (vezi pct. 5.1), mortalitatea la 28 de zile și cea intraspitalicească au fost mai mari la pacienții tratați cu drotrecogin alfa (activat) față de placebo pentru subgrupa de pacienți cu insuficiență unică de organ și intervenție chirurgicală recentă (n=98 în studiul PROWESS și n=636 în studiul ADDRESS).

Sângerare

Drotrecogin alfa (activat) crește riscul de sângerare. În următoarele situații, riscurile administrării Xigris trebuie să fie puse în balanță cu beneficiile anticipate:

- Administrarea recentă (în ultimele 3 zile) a unei terapii trombolitice
- Administrarea recentă (în ultimele 7 zile) de anticoagulante orale

- Administrarea recentă (în ultimele 7 zile) de acid acetilsalicilic sau alți inhibitori plachetari
- Accident vascular cerebral ischemic recent (în ultimele 3 luni)
- Orice altă situație în care medicul consideră că este probabilă sângerarea semnificativă

Pentru practicarea procedurilor cu risc hemoragic inerent, Xigris se întrerupe cu 2 ore înainte de începerea procedurii. Xigris se poate reinstitui la 12 ore după proceduri invazive majore sau după o intervenție chirurgicală, dacă s-a realizat hemostaza adecvată. Incidența evenimentelor hemoragice grave cu Xigris a fost mai mare la pacienții cu intervenții chirurgicale recente [în decurs de 30 zile] față de pacienții „de secție medicală” fără intervenții chirurgicale (vezi pct. 4.8 Reacții adverse). În cazul fiecărui pacient la evaluarea raportului risc beneficiu trebuie avut în vedere riscul de sângerare. Xigris se poate reinstitui imediat după procedurile mai puțin invazive necomplicate, dacă s-a realizat hemostaza adecvată.

În cadrul a asistenței de rutină, în cursul perfuziei cu Xigris se practică investigații ale hemostazei (de exemplu, timpul de tromboplastină parțial activată (APTT), timpul de protrombină (TP) și numărul de trombocite). Dacă testele de hemostază repetate (secvențiale) indică o coagulopatie necontrolată sau care se agravează, care determină creșterea semnificativă a riscului de sângerare, beneficiile continuării perfuziei trebuie puse în balanță cu riscul de sângerare potențial crescut al pacientului respectiv.

Investigații de laborator

Drotrecoginul alfa (activat) are un efect minim asupra TP. Prolungirea APTT la pacienții cu sepsis sever care sunt tratați cu Xigris se poate datora unei coagulopatii subiacente, efectului farmacodinamic al drotrecoginului alfa (activat) și/sau efectului altor medicamente asociate. Efectul farmacodinamic al drotrecoginului alfa (activat) asupra APTT depinde de reactivul și dispozitivul folosit la efectuarea testului și de timpul scurs între recoltarea sângelui și efectuarea investigației. Drotrecoginul alfa (activat) prezent în sângele sau plasma recoltate de la un pacient perfuzat cu acest medicament este neutralizat treptat de către inhibitorii endogeni ai proteazei plasmatice prezente în proba de sânge. Practic, după 2 ore de la recoltarea probei de sânge nu mai este prezentă nici o activitate detectabilă a drotrecoginului alfa (activat). Datorită acestor variabile biologice și analitice, APTT nu trebuie utilizat la evaluarea efectului farmacodinamic al drotrecoginului alfa (activat). Suplimentar, după aproximativ 2 ore de la terminarea perfuziei medicamentului, practic, nu mai există nici o activitate măsurabilă a drotrecoginului alfa (activat) rămas în circulația pacientului; probele de sânge recoltate pentru determinarea APTT după acest moment nu mai sunt afectate de medicament. Interpretarea determinărilor secvențiale ale TP și/sau ale APTT trebuie să ia în considerare aceste variabile.

Din cauză că drotrecoginul alfa (activat) poate să afecteze determinările APTT, drotrecoginul alfa (activat) prezent în probele de plasmă poate interfera cu evaluările coagulării într-o singură etapă care se bazează pe APTT (cum ar fi determinările factorilor VIII, IX și XI). Drotrecoginul alfa (activat) prezent în probele de plasmă nu interferează cu determinările într-o singură etapă ale factorilor, bazate pe TP (cum ar fi determinările factorilor II, V, VII și X).

Dacă măsurările secvențiale ale coagulopatiei (inclusiv număr de plachete) indică o coagulopatie severă sau care se înrăutățește, riscul continuării perfuziei trebuie pus în balanță cu beneficiul anticipat.

Imunogenitate

În cadrul studiilor clinice la pacienți adulți cu sepsis sever, frecvența anticorpilor anti-proteină C umană activată de tip IgA/IgG/IgM sau a anticorpilor neutralizanți este mică și este similară între pacienții tratați cu drotrecogin alfa (activat) și cei tratați cu placebo. La pacienții care au dezvoltat anticorpi, evenimentele adverse nu au fost mai frecvente în rândul pacienților tratați cu drotrecogin alfa (activat) decât în rândul celor tratați cu placebo. Nu au existat dovezi că anticorpii detectați reprezentau un răspuns imun specific la tratamentul cu drotrecogin alfa (activat).

Nu au existat studii clinice în sepsisul sever care să studieze în mod specific administrarea drotrecogin alfa (activat). Totuși, un număr mic de pacienți din studii clinice controlate în sepsis sever au primit anterior un tratament cu drotrecogin alfa (activat). La acești pacienți nu s-au raportat reacții de hipersensibilitate. Probele recoltate au fost testate și toate au fost negative pentru anticorpii anti-

proteină C activată. La subiecții sănătoși nu s-a detectat formare de anticorpi anti-proteină C activată, chiar și după administrarea repetată.

Cu toate acestea, la unii pacienți predispuși nu se poate exclude complet posibilitatea unor reacții alergice față de constituenții preparatului. Dacă se produc reacții alergice sau anafilactice, tratamentul trebuie întrerupt imediat și trebuie instituită terapia corespunzătoare. Dacă Xigris se readministrează pacienților este necesară prudență.

Acest medicament conține aproximativ 68 mg sodiu pe flacon. Acest fapt trebuie avut în vedere de către pacienții cu dietă sodică controlată.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Este necesară prudență în cazul utilizării Xigris împreună cu alte medicamente care afectează hemostaza (vezi pct. 4.3 și 4.4), incluzând Proteina C, tromboliticele (de exemplu, streptokinaza, tPA, rtPA și urokinaza), anticoagulantele orale (de exemplu, warfarină), hirudine, antitrombină, acid acetilsalicilic și alți agenți antiplachetari, de exemplu, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, ticlopidina și clopidogrelul, antagoniști ai receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa (cum ar fi abciximab, eptifibatidă, tirofiban) și prostaciclina cum ar fi iloprost.

Administrarea concomitentă de heparină în doze mici, pentru profilaxia evenimentelor tromboembolice venoase (ETV)

Heparina în doze mici pentru profilaxia ETV poate fi asociată administrării de drotrecogin alfa (activat). Într-un studiu randomizat, cu privire la administrarea în scop profilactic de heparină sau placebo (XPRESS) la 1935 de pacienți adulți cu sepsis sever, toți pacienții fiind tratați cu drotrecogin alfa (activat), administrarea profilactică de heparină nu a afectat în sens negativ mortalitatea (28,3% pentru heparină față de 31,9% pentru placebo în populația generală cu intenție de tratament, și de 30,3% pentru heparină față de 26,9% pentru placebo la pacienții cu disfuncție multiplă de organ tratați în primele 24 ore de la instalarea primei disfuncții de organ induse de sepsis (n=890). În subgrupul de 885 pacienți care la intrarea în studiu primeau deja heparină în scop profilactic, mortalitatea a fost de 26,9% în grupul randomizat să continue heparina față de 35,6% în grupul a cărui randomizare (la placebo) a dus la întreruperea heparinei. Cu toate acestea, cauzele acestor diferențe nu sunt cunoscute și ar putea avea legătură cu alți factori.

În plus, nu a existat un risc crescut de sângerare gravă, inclusiv sângerare la nivelul sistemului nervos central (SNC). Administrarea profilactică de heparină a crescut riscul de sângerare non-gravă (vezi pct. 4.8). Nu a existat o diferență semnificativă statistic în ratele ETV între brațele studiului.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu s-au efectuat studii cu Xigris la animale privind efectele asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, parturii și dezvoltării post-natale. În consecință, riscul potențial la om este necunoscut. Xigris nu trebuie utilizat în cursul sarcinii dacă nu este absolut necesar.

Nu se cunoaște dacă Xigris se excretă în laptele matern sau dacă există un efect potențial asupra sugarului alăptat la sân. În consecință, pacienta nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu Xigris.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Xigris crește riscul de sângerare.

Studiul clinic internațional de fază 3 (PROWESS), multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo a implicat 850 pacienți tratați cu drotrecogin alfa (activat) și 840 pacienți tratați cu placebo. Procentul de pacienți care au prezentat cel puțin un eveniment hemoragic în cele două grupuri de

pacienți a fost de 24,9% și respectiv, 17,7%. În ambele grupuri de tratament, majoritatea evenimentelor hemoragice au fost echimoze sau hemoragii ale tractului gastro-intestinal. Diferențele de incidență a hemoragiilor grave între cele două grupuri terapeutice au apărut în principal pe timpul administrării medicației de studiu.

Într-un studiu clinic deschis, cu un singur braț, internațional, de fază 3b (ENHANCE), la 2378 pacienți cu sepsis sever s-a administrat drotrecogin alfa (activat).

Incidența evenimentelor hemoragice grave în studiile PROWESS și ENHANCE este prezentată mai jos. În aceste studii, evenimentele hemoragice grave au inclus orice hemoragie intracraniană, orice hemoragie care a pus viața în pericol sau a fost letală sau orice eveniment hemoragic care necesită administrarea a ≥ 3 unități de masă eritocitară pe zi timp de 2 zile consecutiv sau orice eveniment hemoragic considerat de către investigator ca fiind grav.

Un studiu clinic internațional, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat placebo, de fază 3b (ADDRESS), la pacienți adulți cu sepsis sever cu risc scăzut de deces, a implicat 1317 pacienți tratați cu drotrecogin alfa (activat) și 1293 de pacienți tratați cu placebo. Procentul pacienților care au avut cel puțin un eveniment hemoragic în cele două grupuri de tratament a fost 10,9%, respectiv 6,4% ($p < 0,001$). Evenimentele hemoragice au inclus evenimente hemoragice grave, evenimente hemoragice evaluate de către investigator ca posibil legate de medicația de studiu, evenimente hemoragice asociate cu necesitatea unei transfuzii de masă eritocitară și evenimente hemoragice care au condus la întreruperea definitivă a medicației de studiu. În studiul ADDRESS, evenimentele hemoragice grave au inclus orice hemoragie letală, orice hemoragie care a pus viața în pericol, orice hemoragie la nivelul SNC sau orice eveniment hemoragic evaluat de către investigator ca fiind grav.

Evenimente hemoragice grave în timpul administrării

Tabelul următor prezintă procentul de pacienți în studiile PROWESS și ENHANCE care au înregistrat evenimente hemoragice grave în timpul perioadei de administrare a medicației de studiu (definită ca durata perfuziei plus următoarea zi calendaristică după terminarea perfuziei) în funcție de locul hemoragiei.

Locul hemoragiei	Drotrecogin alfa (activat) [PROWESS] N=850	Placebo [PROWESS] N=840	Drotrecogin alfa (activat) [ENHANCE] N=2378
Gastro-intestinal	5 (0,6%)	4 (0,5%)	19 (0,8%)
Intraabdominal	2 (0,2%)	3 (0,4%)	18 (0,8%)
Intratoracic	4 (0,5%)	0	11 (0,5%)
Retroperitoneal	3 (0,4%)	0	4 (0,2%)
Sistem Nervos Central (SNC) ¹	2 (0,2%)	0	15 (0,6%)
Genitourinar	2 (0,2%)	0	0
Piele/tesuturi moi	1 (0,1%)	0	16 (0,7%)
Nazofaringian	0	0	4 (0,2%)
Articulație/Os	0	0	1 (0,04%)
Neidentificat ²	1 (0,1%)	1 (0,1%)	6 (0,3%)
Total	20 (2,4%)	8 (1,0%)	85³ (3,6%)

¹ Sângerarea la nivelul SNC este definită ca orice sângerare în sistemul nervos central incluzând următoarele tipuri de hemoragii: peteșială, parenchimatoadă, subarahnoidiană, subdurală și accident vascular cerebral cu transformare hemoragică.

² Pacienți care au necesitat administrarea a ≥ 3 unități de masă eritocitară pe zi timp de 2 zile consecutiv, fără identificarea locului hemoragiei

³ În studiul ENHANCE, șase pacienți au înregistrat multiple evenimente hemoragice grave în timpul perioadei de administrare (94 evenimente observate la 85 pacienți).

În timpul perioadei de infuzie în studiile PROWESS și ENHANCE incidența evenimentelor hemoragice grave cu Xigris a fost numeric mai mare la pacienții cu intervenții chirurgicale recente [în decurs de 30 zile] față de pacienții fără intervenții chirurgicale (PROWESS: 3,3% față de 2,0%; ENHANCE: 5,0% față de 3,1%. Frecvența cu placebo în PROWESS a fost de 0,4% față de 1,2%).

În studiul ADDRESS, procentul de pacienți care au înregistrat evenimente hemoragice grave, în funcție de locul hemoragiei, a fost similar cu cel observat în studiul PROWESS. Incidența evenimentelor hemoragice grave apărute în timpul administrării (definită ca ziua 0 până la ziua 6 a studiului) a fost 31 (2,4%) în grupul de pacienți tratați cu drotrecogin alfa (activat) și respectiv, 15 (1,2%) în cel tratat cu placebo ($p=0,02$). Incidența sângerărilor la nivelul SNC în timpul administrării a fost 4 (0,3%) în grupul de pacienți tratați cu drotrecogin alfa (activat) și respectiv, 3 (0,2%) în cel tratat cu placebo. Intervențiile chirurgicale recente (cu până la 30 de zile înainte de intrarea în studiu) s-au asociat cu un risc de sângerare în timpul administrării numeric superior atât în grupul pacienților tratați cu Xigris cât și la cei tratați cu placebo (Xigris: 3,6% la pacienții cu intervenție chirurgicală recentă față de 1,6% la cei fără intervenție chirurgicală recentă; placebo: 1,6% față de 0,9%).

În studiul XPRESS, un studiu randomizat al administrării profilactice de heparină față de placebo, efectuat la pacienți adulți cu sepsis sever, care erau tratați cu drotrecogin alfa (activat), frecvența sângerărilor grave a fost concordantă cu cea observată în studiile anterioare pentru perioada de tratament 0-6 zile, iar administrarea profilactică de heparină nu a crescut riscul de sângerare gravă față de placebo (2,3% față de 2,5%), inclusiv al sângerărilor la nivelul SNC (0,3% pe ambele brațe de studiu). Cu toate acestea, administrarea profilactică de heparină a crescut riscul de sângerare non-gravă față de placebo (8,7% față de 5,7%; $p=0,0116$).

Evenimente hemoragice grave în timpul perioadei de studiu de 28 zile

În studiul PROWESS, incidența evenimentelor hemoragice grave pe perioada de studiu de 28 zile a fost de 3,5% pentru pacienții tratați cu drotrecogin alfa (activat) respectiv 2,0% pentru cei tratați cu placebo. Incidența hemoragiilor la nivelul SNC pe perioada de studiu de 28 zile a fost de 0,2% pentru pacienții tratați cu drotrecogin alfa (activat) respectiv 0,1% pentru cei tratați cu placebo. Riscul de hemoragie la nivelul SNC poate crește în coagulopatiile severe sau trombocitopeniile severe (vezi pct. 4.3 și 4.4).

În studiul deschis ENHANCE, incidența evenimentelor hemoragice grave pe perioada de studiu de 28 zile a fost de 6,5% și incidența hemoragiilor la nivelul SNC pe perioada de studiu de 28 zile a fost de 1,5%.

În studiul controlat placebo ADDRESS, incidența evenimentelor hemoragice grave pe parcursul perioadei de studiu de 28 de zile a fost de 51 (3,9%) în grupul de pacienți tratați cu drotrecogin alfa (activat) și respectiv de 28 (2,2%) pentru grupul de pacienți tratați cu placebo ($p=0,01$). Incidența sângerărilor la nivelul SNC pe parcursul perioadei de studiu de 28 de zile a fost de 6 (0,5%) în grupul de pacienți tratați cu drotrecogin alfa (activat) și respectiv de 5 (0,4%) pentru grupul de pacienți tratați cu placebo.

În studiul XPRESS frecvența sângerărilor grave a fost concordantă cu cea observată în studiile anterioare în timpul perioadei de studiu de 28 zile (zilele 0-28). Administrarea profilactică de heparină nu a crescut riscul de sângerare gravă față de placebo (3,9% față de 5,2%), inclusiv sângerări la nivelul SNC (1,0% față de 0,7%).

În studiile de fază 1, evenimentele adverse cu o frecvență $\geq 5\%$ au inclus cefaleea (30,9%), echimozele (23,0%) și durerea (5,8%).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice și în experiența după punerea pe piață au existat câteva raportări de supradozaj accidental. În majoritatea acestor cazuri nu s-au observat reacții adverse. Pentru celelalte raportări, evenimentele observate au fost în concordanță cu reacțiile adverse cunoscute ale medicamentului (vezi

pct. 4.8), cu efectele medicamentului asupra testelor de laborator (vezi pct. 4.4) sau consecințele subiacente sepsisului.

Nu există un antidot cunoscut pentru drotrecoginul alfa (activat). În caz de supradozaj, perfuzia se oprește imediat (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: produse antitrombotice, enzime, cod ATC: B01AD10

Acest medicament a fost autorizat în „Condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din rațiuni științifice nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Mecanism de acțiune

Xigris este o versiune recombinantă a Proteinei C naturale activate, derivate din plasmă, de care diferă numai prin oligozaharide unice din porțiunea carbohidrat a moleculei. Proteina C activată este un reglator esențial al coagulării. Aceasta limitează formarea de trombină prin inactivarea factorilor Va și VIIa, reglând astfel coagularea, prin feedback negativ. Activarea excesivă a coagulării în patul microvascular joacă un rol semnificativ în fiziopatologia sepsisului sever. În plus, Proteina C activată este un modulator important al răspunsului sistemic la infecție și are proprietăți antitrombotice și profibrinolitice. Xigris are proprietăți similare cu cele ale Proteinei C activate umane endogene.

Efecte farmacodinamice

În studiile clinice controlate cu placebo la pacienții cu sepsis sever, Xigris a exercitat un efect antitrombotic, prin limitarea formării de trombină și prin ameliorarea coagulopatiei asociate cu sepsis, fapte demonstrate de ameliorarea mai rapidă a markerilor coagulării și fibrinolizei. Xigris a determinat reducerea mai rapidă a unor markeri trombotici cum ar fi D-dimeri, protrombina F1.2 și nivelul complexelor trombină-antitrombină și creșterea mai rapidă a nivelelor Proteinei C și ale antitrombinei. De asemenea, Xigris a refăcut potențialul fibrinolitic endogen, fapt demonstrat de tendința de normalizare mai rapidă a nivelelor plasminogenului și de reducerea mai rapidă a nivelelor inhibitorului-1 al activatorului plasminogenului. Suplimentar, pacienții cu sepsis sever tratați cu Xigris au avut o scădere mai rapidă a nivelelor interleukinei-6, un marker global al inflamației, concordant cu reducerea răspunsului inflamator.

Eficacitate clinică

Xigris a fost studiat într-un studiu internațional de fază 3 controlat cu placebo, dublu-orb, randomizat, multicentric (PROWESS) la 1690 pacienți cu sepsis sever. Sepsisul sever se definește ca sepsis asociat cu disfuncție acută de organ. Pacienții care corespund diagnosticului clinic de sepsis sever au prezentat a) infecție cunoscută sau suspectată, b) semne clinice de răspuns sistemic la infecție, incluzând febră sau hipotermie, leucopenie sau leucocitoză, tahicardie sau tahipnee și c) disfuncție acută de organ. Disfuncția de organ s-a definit ca șoc, hipotensiune arterială sau necesitatea terapiei vasopresoare în ciuda resuscitării hidrice adecvate, hipoxemie relativă (raport al presiunii parțiale a oxigenului în sângele arterial, în mmHg, față de procentajul oxigenului în aerul inspirat (raportul PaO_2/FiO_2) < 250), oligurie în ciuda resuscitării hidrice adecvate, reducerea marcată a numărului de trombocite și/sau concentrație crescută a acidului lactic.

Criteriile de excludere s-au referit la pacienții cu risc hemoragic crescut (vezi pct. 4.3 și 4.4), pacienți la care nu se estima supraviețuirea timp de 28 zile din cauza unei condiții medicale preexistente nelegate de sepsis, pacienți HIV pozitiv la care cel mai recent număr al CD₄ a fost $\leq 50/mm^3$, pacienți cu dializă cronică și pacienți la care s-a efectuat un transplant (măduvă osoasă, plămân, ficat, pancreas sau intestin subțire) și pacienți cu pancreatită acută clinică, fără o sursă demonstrată de infecție.

În studiul PROWESS, tratamentul a fost inițiat în primele 48 ore de la instalarea primei disfuncții de organ induse de sepsis. Durata mediană de la instalarea disfuncției de organ anterioară până la instituirea tratamentului a fost de 18 ore. Pacienților li s-a administrat o perfuzie cu Xigris cu durata de 96 ore, la rata constantă de 24 μg/kg și oră (n=850) sau placebo (n=840). Xigris a fost adăugat la cea mai bună îngrijire standard. Cea mai bună îngrijire standard include antibioticele corespunzătoare, controlul sursei de infecție și tratament de susținere (terapie volemică, inotrope, vasopresoare și suportul specific de organ, în funcție de necesități).

Pacienții tratați cu Xigris au avut o supraviețuire la 28 zile superioară în comparație cu cei tratați cu placebo. La 28 zile, ratele generale ale mortalității au fost 24,7% pentru grupul tratat cu Xigris și 30,8% pentru grupul tratat cu placebo (p=0,005).

Reducerea semnificativă a mortalității absolute s-a limitat la subgrupul de pacienți cu severitate inițială mai mare a bolii, cu alte cuvinte, cei cu un scor inițial APACHE II \geq 25 sau cu cel puțin 2 disfuncții acute de organ inițiale. (Scorul APACHE II - Acute Physiology And Chronic Health Evaluation - este destinat evaluării riscului de mortalitate). În subgrupul de pacienți cu scor inițial APACHE II \geq 25, mortalitatea a fost 31% în grupul Xigris (128 din 414) și 44% în grupul placebo (176 din 403). În subgrupul de pacienți cu severitate mai redusă a bolii nu s-a observat reducerea deceselor. În subgrupul de pacienți cu cel puțin 2 disfuncții inițiale de organ, mortalitatea a fost de 26,5% în grupul Xigris (168 din 634) și de 33,9% în grupul placebo (216 din 637). În subgrupul de pacienți cu mai puțin de 2 disfuncții acute de organ inițiale nu s-a observat reducerea semnificativă a deceselor.

S-a observat efectul constant al tratamentului cu Xigris asupra mortalității în subgrupurile de pacienți definite prin vârstă, sex și tip de infecție.

Date de urmărire după studiul PROWESS

Rata de supraviețuire s-a evaluat într-un studiu de urmărire a pacienților care au participat în studiul PROWESS. Date de supraviețuire intraspitalicească și respectiv la 3 luni s-au raportat pentru 98% și respectiv 94% din cei 1690 subiecți participanți în studiul PROWESS. În populația generală, mortalitatea intraspitalicească a fost semnificativ mai mică pentru pacienții tratați cu Xigris față de cei tratați cu placebo (29,4% comparativ cu 34,6%; p=0,023). De asemenea, supraviețuirea la 3 luni a fost mai bună în grupul tratat cu Xigris comparativ cu cel tratat cu placebo (log rank p=0,048). Aceste date au confirmat beneficiul Xigris numai la pacienții cu sepsis sever, cum sunt cei cu disfuncții multiple de organ și șoc.

Date clinice suplimentare

Într-un studiu clinic deschis, cu un singur braț, internațional, de fază 3b (ENHANCE), la 2378 pacienți adulți cu sepsis sever s-a administrat drotrecogin alfa (activat). Criteriile de includere au fost similare cu cele de includere în studiul PROWESS. Pacienților li s-a administrat drotrecogin alfa (activat) în primele 48 ore de la instalarea primei disfuncții de organ induse de sepsis. Durata mediană de la instalarea disfuncției de organ anterioară până la instituirea tratamentului a fost de 25 ore. La 28 zile, rata mortalității în studiul de fază 3b a fost de 25,3%. Rata mortalității a fost mai mică pentru pacienții la care s-a instituit tratamentul în primele 24 ore de la instalarea disfuncției de organ față de cei tratați după primele 24 de ore chiar după ajustarea pe baza diferențelor în severitatea afecțiunii.

Un număr total de 2640 de pacienți adulți cu sepsis sever și risc scăzut de deces (de exemplu, pacienți cu APACHE II < 25 sau doar cu o singură insuficiență de organ indusă de sepsis) au fost înrolați într-un studiu randomizat, dublu orb, controlat placebo (ADDRESS). Studiul a fost oprit datorită lipsei de eficacitate după efectuarea unei analize intermediare.

Nu s-a observat niciun beneficiu al drotrecogin alfa (activat) în subgrupul de 872 de pacienți cu risc scăzut de deces care aveau disfuncții multiple de organ; astfel, studiul ADDRESS nu a confirmat rezultatele privind eficacitatea din studiul PROWESS.

În subgrupul cu disfuncții multiple de organ al studiului ADDRESS mortalitatea în grupul placebo la 28 de zile a fost de 21,9%, similară celei din subgrupul cu disfuncție unică de organ din studiul

PROWESS (21,2%), confirmând astfel lipsa eficacității la pacienții cu sepsis sever care au risc scăzut de deces.

Copii și adolescenți

Xigris este contraindicat la copiii cu vârsta sub 18 ani (vezi, de asemenea, pct. 4.2 și 4.3).

Date dintr-un studiu clinic controlat placebo (RESOLVE) nu au evidențiat eficacitatea Xigris la copii și adolescenți cu sepsis sever, infecție acută, reacții inflamatorii sistemice și disfuncții de organ la nivel respirator și cardiovascular. Acest studiu a fost oprit datorită lipsei de eficacitate după ce medicamentul investigat a fost administrat la 477 de pacienți (dintr-un total de 600 de pacienți planificați). O analiză intermediară planificată (cu 400 de pacienți înrolați) a arătat că există o mică probabilitate de a demonstra o diferență semnificativă privind criteriul final de evaluare principal, „Timpul compus până la rezolvarea disfuncției totale de organ (Composite Time to Complete Organ Failure Resolution-CTCOFR)” (scor CTCOFR de 9,8 față de 9,7 zile în medie de-a lungul a 14 zile). De asemenea, nu a existat nicio diferență a mortalității la 28 zile (17,1% în grupul Xigris față de 17,3% în grupul placebo).

Investigatorii au atribuit 2 decese grupului Xigris și 5 decese grupului placebo, datorate evenimentelor hemoragice. În grupul drotrecogin alfa (activat) a existat o frecvență mai mare a hemoragiilor la nivelul sistemului nervos central (SNC) față de grupul placebo. De-a lungul perioadei de perfuzare (zilele de studiu 0-6), numărul de pacienți care au prezentat hemoragie la nivelul SNC a fost de 5 față de 1 (2,1% față de 0,4%) la nivelul populației generale (drotrecogin alfa (activat) față de placebo), 4 din cele 5 evenimente din grupul drotrecogin alfa (activat) apărând la pacienții cu vârsta ≤ 60 zile sau cu greutatea corporală $\leq 3,5$ kg. Evenimentele hemoragice letale la nivelul SNC, evenimentele hemoragice grave (de-a lungul perioadei de perfuzare și de-a lungul perioadei de studiu de 28 zile), evenimentele adverse grave și amputațiile majore au fost similare în grupurile drotrecogin alfa (activat) și placebo.

În studiile clinice controlate placebo, efectul tratamentului a fost foarte evident în centrele care au înrolat un număr mare de pacienți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Drotrecoginul alfa (activat) și Proteina C activată umană endogenă sunt inactivați în plasmă de către inhibitorii endogeni ai proteazei, dar mecanismul prin care sunt eliminați din plasmă este necunoscut. Concentrațiile plasmatice ale Proteinei C endogene activate la subiecții sănătoși și la pacienții cu sepsis sever se situează, de obicei, sub limitele de detecție (< 5 ng/ml) și nu influențează semnificativ proprietățile farmacocinetice ale drotrecoginului alfa (activat).

La subiecții sănătoși, mai mult de 90% a din starea de echilibru se atinge în decurs de 2 ore după instituirea unei perfuzii intravenoase cu Xigris, cu viteză constantă. După terminarea perfuziei, scăderea concentrațiilor plasmatice ale drotrecoginului alfa (activat) este bifazică și constă dintr-o fază inițială rapidă ($t_{1/2\alpha}=13$ minute) și o a doua fază mai lentă ($t_{1/2\beta}=1,6$ ore). Timpul de înjumătățire plasmatică scurt, de 13 minute, explică aproximativ 80% din aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp și creșterea inițială rapidă a concentrațiilor de drotrecogin alfa (activat), către starea de echilibru. Concentrațiile plasmatice de echilibru ale drotrecoginului alfa (activat) sunt proporționale cu rata de perfuzie într-un interval larg de rate de perfuzie, de la 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ și oră până la 48 $\mu\text{g}/\text{kg}$ și oră. Concentrația plasmatică medie la echilibru a drotrecoginului alfa (activat) la subiecții sănătoși care au primit 24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ și oră este 72 ng/ml.

La pacienții cu sepsis sever, perfuzia cu drotrecogin alfa (activat) de la 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ și oră până la 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ și oră a produs rapid concentrații plasmatice de echilibru care au fost proporționale cu ratele perfuziei. Într-un studiu de fază 3, farmacocinetica drotrecoginului alfa (activat) a fost evaluată la 342 pacienți cu sepsis sever cărora li s-a administrat perfuzie continuă de 96 ore la 24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ și oră. Farmacocinetica drotrecoginului alfa (activat) s-a caracterizat prin atingerea concentrației plasmatice de echilibru în decurs de 2 ore de la începerea perfuziei. La majoritatea pacienților, determinările Proteinei C activate după 2 ore de la terminarea perfuziei au fost sub limita detectabilă, sugerând eliminarea rapidă a drotrecoginului alfa (activat) din circulația sistemică. Clearance-ul plasmatic al

drotrecoginului alfa (activat) este de aproximativ 41,8 l/oră la pacienții cu sepsis, în comparație cu 28,1 l/oră la subiecții sănătoși.

La pacienții cu sepsis sever, clearance-ul plasmatic al drotrecoginului alfa (activat) a fost redus semnificativ de insuficiența renală și de disfuncția hepatică, dar diferențele clearance-ului (< 30 %) nu justifică nici o ajustare a dozelor.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toate modificările observate la maimuțe, expuse la doza maximă pentru om sau la o ușoară depășire a acesteia, în studii cu doze repetate, s-au asociat cu efectul farmacologic al Xigris și au inclus, pe lângă prelungirea așteptată a APTT, scăderi ale hemoglobinei, ale eritrocitelor și ale hematocritului și creșteri ale numărului de reticulocite și ale TP.

Drotrecoginul alfa (activat) nu a fost mutagen într-un studiu *in vivo* al micronucleilor la șoarece sau într-un studiu *in vitro* al aberațiilor cromozomiale în limfocitele din sângele periferic uman, cu sau fără activare metabolică cu ficat de șobolan.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate și studii asupra funcției de reproducere cu Xigris la animale. Cu toate acestea, cu privire la acestea din urmă, riscul la om fiind necunoscut, Xigris nu trebuie utilizat în cursul sarcinii decât dacă este absolut necesar (vezi pct. 4.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Zahăr
Clorură de sodiu
Citrăt de sodiu
Acid citric
Acid clorhidric
Hidroxid de sodiu.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Se recomandă utilizarea imediată după reconstituire. Cu toate acestea, soluția reconstituită în flacon poate să fie păstrată timp de până la 3 ore la temperatura camerei (15°C-30°C).

După preparare, soluția pentru perfuzie intravenoasă poate să fie folosită la temperatura camerei (15°C-30°C) pentru o perioadă de până la 14 ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider 2°C - 8°C. A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulbere pentru soluție perfuzabilă în flacon de sticlă de tip I. Cutie cu un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

1. În timpul pregătirii Xigris pentru administrarea intravenoasă se folosește tehnica aseptică adecvată.

2. Se calculează doza și numărul de flacoane de Xigris necesare.

Fiecare flacon de Xigris conține drotrecogin alfa (activat) 5 mg.

Flaconul conține un exces de drotrecogin alfa (activat), pentru a facilita furnizarea cantității specificate pe etichetă.

3. Înainte de administrare, flacoanele de Xigris de 5 mg trebuie să fie reconstituite cu 2,5 ml apă pentru preparate injectabile, rezultând o soluție cu o concentrație de aproximativ 2 mg/ml drotrecogin alfa (activat).

În flacon se adaugă lent apă distilată pentru preparate injectabile și se evită răsturnarea sau agitarea flaconului. Se rotește ușor fiecare flacon până la dizolvarea completă a pulberii.

4. Soluția de Xigris reconstituită trebuie diluată în continuare cu soluție de clorură de sodiu 0,9% până la o concentrație finală cuprinsă între 100 µg/ml și 200 µg/ml. Se extrage lent cantitatea corespunzătoare de soluție de drotrecogin alfa (activat) reconstituită din flacon. Se adaugă soluția drotrecogin alfa (activat) reconstituită într-o pungă de perfuzie pregătită cu soluție de clorură de sodiu 0,9%. La adăugarea în punga de perfuzie a drotrecoginului alfa (activat) reconstituit, se dirijează jetul către partea laterală a pungii, pentru a reduce la minimum agitarea soluției. Se răstoarnă lent punga de perfuzie, pentru a se obține o soluție omogenă. Punga de perfuzie nu se transportă folosind sisteme de transport mecanice.

5. După reconstituire, se recomandă utilizarea imediată. Cu toate acestea, soluția reconstituită în flacon poate fi păstrată timp de până la 3 ore la temperatura camerei (15°C până la 30°C). După preparare, soluția pentru perfuzie intravenoasă se poate utiliza la temperatura camerei (15°C până la 30°C) timp de până la 14 ore.

6. Medicamentele parenterale se inspectează vizual înainte de administrare, pentru depistarea particulelor solide și a modificărilor de culoare.

7. **Se recomandă administrarea Xigris cu ajutorul unei pompe de perfuzie pentru a se asigura controlul ratei de perfuzie.** Soluția de Xigris reconstituită trebuie diluată într-o pungă de perfuzie cu soluție de clorură de sodiu 0,9%, până la o concentrație finală între 100 µg/ml și 200 µg/ml.

8. Atunci când se administrează drotrecogin alfa (activat) la viteze mici de perfuzie (mai puțin de aproximativ 5 ml/oră), setul de perfuzie trebuie reglat timp de aproximativ 15 minute la o rată de perfuzie de aproximativ 5 ml/oră.

9. Xigris trebuie administrat singur printr-o linie intravenoasă sau printr-un lumen al unui cateter venos central multilumen. SINGURELE alte soluții care pot să fie administrate pe aceeași linie sunt soluția de clorură de sodiu 0,9%, soluția Ringer lactat, glucoză sau mixturile de glucoză și ser fiziologic.

10. Se evită expunerea soluțiilor de drotrecogin alfa (activat) la căldură și/sau la lumina directă a soarelui. Nu s-au observat incompatibilități între drotrecoginul alfa (activat) și flacoanele de perfuzie din sticlă sau pungile de perfuzie din policlorură de vinil, polietilenă, polipropilenă sau poliolefină. Utilizarea altor tipuri de seturi de perfuzie poate să aibă impact negativ asupra cantității și potenței drotrecoginului alfa (activat) care se administrează.

11. Este necesară prudență pentru a se asigura administrarea Xigris cu o rată de perfuzie corectă, calculată pe baza greutateii în kilograme a pacientului și cu o durată corespunzătoare. Se recomandă etichetarea corespunzătoare a pungii de perfuzie.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/225/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 August 2002

Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. PRODUCĂTORUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- C. OBLIGAȚIILE SPECIFICE CARE TREBUIE ÎNDEPLINITE DE CĂTRE DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

**A. PRODUCĂTORUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI DEȚINĂTORUL
AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa producătorului substanței biologice active

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

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE
DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, 4.2).

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA
UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

- **ALTE CONDIȚII**

Deținătorul acestei autorizații de punere pe piață trebuie să informeze Comisia Europeană cu privire la planurile de comercializare pentru medicamentul autorizat prin această decizie.

Plan de Gestionare a Riscului

DAPP se angajează să realizeze studiile și activitățile suplimentare de farmacovigilență detaliate în Planul de Farmacovigilență, așa cum s-a stabilit în versiunea datată 18 Aprilie 2006 a Programului de Gestionare a Riscului (PGR) prezentat în Modulul 1.8.2. al Autorizației de punere pe piață și în orice actualizări consecutive ale PGR aprobate de către CHMP.

În conformitate cu Ghidul CHMP cu privire la Sistemele de Gestionare a Riscului pentru medicamentele de uz uman, PGR actualizat trebuie depus la același moment cu următorul Raport Periodic Actualizat de Siguranță (RPAS).

Suplimentar, va fi depus un PGR actualizat

- Când se primesc noi informații ce pot avea impact asupra specificațiilor curente referitoare la siguranță, planul de farmacovigilență sau activitățile de scădere a riscului
- În decurs de 60 zile de la atingerea unei ținte importante (farmacovigilență sau scădere a riscului)
- La cererea EMEA

Deținătorul autorizației de punere pe piață va continua să depună RPAS anuale.

C. OBLIGAȚIILE SPECIFICE CARE TREBUIE ÎNDEPLINITE DE CĂTRE DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să finalizeze următorul program de studii în intervalul de timp specificat; rezultatele acestuia vor reprezenta baza reevaluării anuale a raportului beneficiu/risc.

Aspecte clinice:

1. „Datorită unor concluzii neclare ale studiului XPRESS care a investigat posibila interacțiune dintre Xigris și heparină, sunt necesare clarificări suplimentare asupra raportului risc/beneficiu al Xigris. Prin urmare, pentru evaluarea raportului risc/beneficiu al Xigris, DAPP s-a angajat să efectueze un studiu controlat cu placebo la pacienți (care fie primesc doze mici de heparină administrată profilactic, fie nu primesc nici un tratament pentru profilaxia trombozei) cu sepsis sever și insuficiență de organ documentată (de exemplu DOM sau șoc septic prin efect vasopresor) atunci când sunt tratați într-o perioadă de timp strict definită.”

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE DE CARTON**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xigris 20 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
drotrecogin alfa (activat)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține drotrecogin alfa (activat) 20 mg.
După reconstituire cu 10 ml apă pentru preparate injectabile, fiecare ml conține 2 mg drotrecogin alfa (activat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: zahăr, clorură de sodiu, citrat de sodiu, acid citric, acid clorhidric și hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 flacon, pulbere pentru soluție perfuzabilă.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru perfuzie intravenoasă după reconstituire și diluare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).
A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/225/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Produsul medicinal nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Xigris 20 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

Pentru perfuzie intravenoasă, după reconstituire și diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

20 mg

6. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE DE CARTON**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xigris 5 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
drotrecogin alfa (activat)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține drotrecogin alfa (activat) 5 mg.
După reconstituire cu 2,5 ml apă pentru preparate injectabile fiecare ml conține 2 mg drotrecogin alfa (activat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: zahăr, clorură de sodiu, citrat de sodiu, acid citric, acid clorhidric și hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 flacon, pulbere pentru soluție perfuzabilă.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru perfuzie intravenoasă după reconstituire și diluare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).
A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/02/225/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Produsul medicinal nu mai este autorizat

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Xigris 5 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

Pentru perfuzie intravenoasă după reconstituire și diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 mg

6. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Xigris 20 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă Drotrecogin alfa (activat)

Vă rugăm citiți cu atenție și în întregime acest prospect. Vă rugăm să rețineți că nu puteți utiliza Xigris din proprie inițiativă, pentru că atât boala dumneavoastră, cât și utilizarea medicamentului necesită îngrijire medicală permanentă.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să aveți nevoie să îl recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Xigris și pentru ce se utilizează
2. Înainte de a vi se administra Xigris
3. Cum se utilizează Xigris
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xigris
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE XIGRIS ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Xigris este foarte asemănător cu o proteină care se găsește în mod natural în sânge. Această proteină ajută la controlul coagulării sângelui și al inflamației. Atunci când în organism apare o infecție severă, în sânge se pot forma cheaguri. Cheagurile pot să blocheze circulația sângelui în zone importante ale corpului, cum ar fi rinichii sau plămâni. Acest blocaj poate să producă o boală denumită sepsis sever, care poate să vă facă să fiți foarte bolnav. Unii oameni își pierd viața din cauza acestei boli. Xigris vă ajută organismul să elimine cheagurile și, reduce inflamația produsă de infecție.

Xigris se utilizează pentru tratamentul sepsisului sever al adulților.

2. ÎNAINTE DE A VI SE ADMINISTRA XIGRIS

Nu trebuie să vi se administreze Xigris:

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la drotrecogin alfa (activat) sau la oricare dintre celelalte componente ale Xigris, sau la trombina (proteină) de bovine (obținută de la vite)
- dacă aveți vârsta sub 18 ani
- dacă aveți hemoragie internă
- dacă aveți o tumoră cerebrală sau hipertensiune intracraniană
- dacă vi se administrează, în același timp și heparină (≥ 15 UI/kg și oră)
- dacă aveți tendință la hemoragie care nu este legată de sepsis
- dacă aveți o problemă veche, severă, cu ficatul.
- dacă numărul de plachete (un tip de celule din sânge) este mic, chiar dacă acest număr a crescut prin transfuzie
- dacă prezentați risc crescut de sângerare (de exemplu):
 - a) ați suferit o intervenție chirurgicală în ultimele douăsprezece ore înainte de administrarea Xigris, sau sângerăți din cauza unei intervenții chirurgicale anterioare, sau ați putea să suferiți o intervenție chirurgicală în timp ce vi se administrează Xigris
 - b) ați fost internat în spital cu o leziune severă la cap sau ați suferit o intervenție chirurgicală la nivelul creierului sau a coloanei vertebrale, sau dacă ați avut hemoragie cerebrală

- (accident vascular cerebral hemoragic) în ultimele trei luni sau aveți vase de sânge anormale în creier, sau o masă înlocuitoare de spațiu în interiorul capului; aveți un cateter epidural (un tub la nivelul coloanei vertebrale)
- c) v-ați născut cu tendință la hemoragii
 - d) ați avut o hemoragie digestivă în ultimele șase săptămâni, dacă nu a fost tratată adecvat
 - e) ați avut un accident major și prezentați risc crescut de sângerare

Dacă prezentați risc de sângerare, trebuie luate precauții speciale cu Xigris, de exemplu:

- dacă luați alte medicamente care afectează modul în care vi se coagulează sângele (de exemplu, medicamente care dizolvă cheagurile de sânge, subțiază sângele, sau medicamente care inhibă plachetele ca de exemplu acidul acetilsalicilic)
- dacă în ultimele trei luni, ați avut un accident vascular cerebral determinat de un cheag de sânge
- dacă aveți o problemă hemoragică cunoscută

Xigris nu va fi utilizat dacă aveți o formă mai puțin severă de sepsis (doar o insuficiență de organ) și ați avut recent o intervenție chirurgicală.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Este necesară prudență atunci când Xigris este utilizat împreună cu alte medicamente care afectează modul în care vi se coagulează sângele (de exemplu, medicamente care dizolvă cheagurile de sânge, subțiază sângele, sau medicamente care inhibă plachetele ca de exemplu acidul acetilsalicilic, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau clopidogrel).

Sarcina și alăptarea

Nu se cunoaște dacă drotrecogin alfa (activat) afectează produsul de concepție sau dacă afectează capacitatea dumneavoastră de a avea copii. Dacă sunteți însărcinată, medicul dumneavoastră vă va prescrie Xigris numai dacă este necesar.

Nu se cunoaște dacă drotrecogin alfa (activat) ajunge în laptele uman și, în consecință, nu trebuie să alăptați atâta timp cât faceți tratament cu Xigris.

Informații importante privind unele componente ale Xigris

Acest medicament conține aproximativ 68 mg sodiu pe flacon. Acest fapt trebuie avut în vedere de către pacienții cu dietă sodică controlată.

3. CUM SE UTILIZEAZĂ XIGRIS

Doza recomandată de Xigris este de 24 micrograme (μg) pe kilogram (kg) și pe oră, timp de 96 de ore.

Xigris este dizolvat și apoi este administrat în venă.

Farmacistul spitalului, asistenta sau medicul dizolvă pulberea de Xigris în apă pentru preparate injectabile și în soluție de clorură de sodiu. Apoi, acest lichid vă este administrat din punga de perfuzie în venă, printr-un tub, pe o perioadă de 96 de ore.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Xigris poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Xigris crește riscul de sângerare, care poate să fie grav sau să pună viața în pericol. Sângerări grave în perioada de perfuzare au apărut la 1% (1 din 100) dintre pacienții cu sepsis sever și la 2,4% (aproximativ 1 din 40) dintre pacienții tratați cu Xigris, în ambele grupuri majoritatea cazurilor de sângerare înregistrându-se la nivelul stomacului și al intestinelor. Sângerarea la nivel cerebral a fost mai puțin frecventă, înregistrându-se la 0,2% (1 din 500) dintre pacienții tratați cu Xigris.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. PĂSTRAREA XIGRIS

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A nu se utiliza după data de expirare înscrisă pe ambalaj.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A se păstra flaconul în cutia de carton, pentru a fi protejat de lumină.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Xigris

- Substanța activă este drotrecogin alfa (activat) 20 mg pe flacon. Drotrecoginul alfa (activat) este o variantă a unei proteine naturale din sânge, denumită Proteină C activată și este produs prin tehnologie recombinantă.
- Celelalte componente sunt: zahăr, clorură de sodiu, citrat de sodiu, acid citric, acid clorhidric și hidroxid de sodiu.

Cum arată Xigris și conținutul ambalajului

Xigris este disponibil sub formă de pulbere pentru soluție perfuzabilă, într-un flacon.

Un flacon conține 20 mg drotrecogin alfa (activat). După reconstituirea cu 10 ml apă pentru preparate injectabile, fiecare ml conține 2 mg drotrecogin alfa (activat).

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

Deținătorul Autorizației de punere pe piață: Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Olanda.

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

Pentru orice informație despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentantul local al deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +3726441100

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7364000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost aprobat în {data}

Acest medicament a fost autorizat în „Condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din rațiuni științifice nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest Prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Informațiile următoare sunt destinate numai personalului medical:

Instrucțiuni de utilizare și manipulare

1. În cursul preparării Xigris pentru administrarea intravenoasă, folosiți tehnicile aseptice corespunzătoare.
2. Calculați doza și numărul de flacoane de Xigris care sunt necesare.

Fiecare flacon de Xigris conține 20 mg de drotrecogin alfa (activat).

Flaconul conține un exces de drotrecogin alfa (activat), pentru a se facilita furnizarea cantității înscrise pe ambalaj.
3. Înainte de administrare, reconstituiți soluția de Xigris de 20 mg cu 10 ml apă pentru preparate injectabile, rezultând o soluție cu concentrația de aproximativ 2 mg/ml drotrecogin alfa (activat).

Adăugați lent apa pentru preparate injectabile în flacon și evitați răsturnarea sau agitarea flaconului. Rotiți ușor fiecare flacon, până când pulberea se dizolvă complet.
4. Soluția de Xigris reconstituită trebuie diluată în continuare cu soluție de clorură de sodiu 0,9%. Extrageți lent din flacon cantitatea corespunzătoare de soluție de drotrecogin alfa (activat) reconstituită. Adăugați soluția de drotrecogin alfa (activat) reconstituită într-o pungă de perfuzie cu soluție 0,9% de clorură de sodiu. Atunci când adăugați soluția de drotrecogin alfa (activat) reconstituită în punga de perfuzie, orientați jetul către peretele pungii, pentru a reduce la minimum agitarea soluției. Răsturnați lent punga de perfuzie pentru a obține o soluție omogenă. Nu transportați punga de perfuzie folosind sisteme mecanice de transport.
5. Se recomandă utilizarea imediată după reconstituire. Cu toate acestea, soluția reconstituită în flacon poate să fie păstrată timp de până la 3 ore la temperatura camerei (15°C până la 30°C). După preparare, soluția de perfuzie intravenoasă poate fi utilizată la temperatura camerei (15°C până la 30°C) timp de până la 14 ore.
6. Înainte de administrare, produsele medicamentoase cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual pentru depistarea particulelor și a modificărilor de culoare.
7. **Se recomandă administrarea Xigris cu ajutorul unei pompe de perfuzie pentru a se asigura controlul ratei de perfuzie.** Soluția de Xigris reconstituită trebuie diluată într-o pungă de perfuzie cu soluție de clorură de sodiu 0,9%, până la o concentrație finală între 100 µg/ml și 200 µg/ml.
8. Atunci când se administrează drotrecogin alfa (activat) la viteze de perfuzie mici (mai mici de aproximativ 5 ml/oră), setul de perfuzie trebuie reglat timp de aproximativ 15 minute la o viteză de perfuzie de aproximativ 5 ml/oră.
9. Xigris trebuie administrat singur printr-o linie intravenoasă sau printr-un lumen al unui cateter venos central multilumen. SINGURELE alte soluții care se pot administra pe aceeași linie sunt soluția de clorură de sodiu 0,9%, soluția Ringer lactat, dextroza sau mixturile de dextroză și ser fiziologic.
10. Evitați expunerea soluțiilor de drotrecogin alfa (activat) la căldură și/sau la lumina directă a soarelui. Nu s-au observat incompatibilități între drotrecogin alfa (activat) și flacoanele de perfuzie din sticlă sau pungile de perfuzie din policlorură de vinil, polietilenă, polipropilenă sau

poliolefină. Utilizarea altor tipuri de seturi de perfuzie poate să aibă un impact negativ asupra cantității și potenței drotrecoginului alfa (activat) care este administrat.

11. Este necesară prudență pentru a se asigura administrarea Xigris cu o rată de perfuzie corectă, calculată pe baza greutateii în kilograme a pacientului și cu o durată corespunzătoare. Se recomandă etichetarea corespunzătoare a pungii de perfuzie.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Xigris 5 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă Drotrecogin alfa (activat)

Vă rugăm citiți cu atenție și în întregime acest prospect. Vă rugăm să rețineți că nu puteți utiliza Xigris din proprie inițiativă, pentru că atât boala dumneavoastră, cât și utilizarea medicamentului necesită îngrijire medicală permanentă.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să aveți nevoie să îl recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Xigris și pentru ce se utilizează
2. Înainte de a vi se administra Xigris
3. Cum se utilizează Xigris
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xigris
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE XIGRIS ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Xigris este foarte asemănător cu o proteină care se găsește în mod natural în sânge. Această proteină ajută la controlul coagulării sângelui și al inflamației. Atunci când în organism apare o infecție severă, în sânge se pot forma cheaguri. Cheagurile pot să blocheze circulația sângelui în zone importante ale corpului, cum ar fi rinichii sau plămâni. Acest blocaj poate să producă o boală denumită sepsis sever, care poate să vă facă să fiți foarte bolnav. Unii oameni își pierd viața din cauza acestei boli. Xigris vă ajută organismul să elimine cheagurile și, reduce inflamația produsă de infecție.

Xigris se utilizează pentru tratamentul sepsisului sever al adulților.

2. ÎNAINTE DE A VI SE ADMINISTRA XIGRIS

Nu trebuie să vi se administreze Xigris:

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la drotrecogin alfa (activat) sau la oricare dintre celelalte componente ale Xigris, sau la trombina (proteină) de bovine (obținută de la vite)
- dacă aveți vârsta sub 18 ani
- dacă aveți hemoragie internă
- dacă aveți o tumoră cerebrală sau hipertensiune intracraniană
- dacă vi se administrează, în același timp și heparină (≥ 15 UI/kg și oră)
- dacă aveți tendință la hemoragie care nu este legată de sepsis
- dacă aveți o problemă veche, severă, cu ficatul.
- dacă numărul de plachete (un tip de celule din sânge) este mic, chiar dacă acest număr a crescut prin transfuzie
- dacă prezentați risc crescut de sângerare (de exemplu):
 - a) ați suferit o intervenție chirurgicală în ultimele douăsprezece ore înainte de administrarea Xigris, sau sângerăți din cauza unei intervenții chirurgicale anterioare, sau ați putea să suferiți o intervenție chirurgicală în timp ce vi se administrează Xigris
 - b) ați fost internat în spital cu o leziune severă la cap sau ați suferit o intervenție chirurgicală la nivelul creierului sau a coloanei vertebrale, sau dacă ați avut hemoragie cerebrală

- (accident vascular cerebral hemoragic) în ultimele trei luni sau aveți vase de sânge anormale în creier, sau o masă înlocuitoare de spațiu în interiorul capului; aveți un cateter epidural (un tub la nivelul coloanei vertebrale)
- c) v-ați născut cu tendință la hemoragii
 - d) ați avut o hemoragie digestivă în ultimele șase săptămâni, dacă nu a fost tratată adecvat
 - e) ați avut un accident major și prezentați risc crescut de sângerare

Dacă prezentați risc de sângerare, trebuie luate precauții speciale cu Xigris, de exemplu:

- dacă luați alte medicamente care afectează modul în care vi se coagulează sângele (de exemplu, medicamente care dizolvă cheagurile de sânge, subțiază sângele, sau medicamente care inhibă plachetele ca de exemplu acidul acetilsalicilic)
- dacă în ultimele trei luni, ați avut un accident vascular cerebral determinat de un cheag de sânge
- dacă aveți o problemă hemoragică cunoscută

Xigris nu va fi utilizat dacă aveți o formă mai puțin severă de sepsis (doar o insuficiență de organ) și ați avut recent o intervenție chirurgicală.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Este necesară prudență atunci când Xigris este utilizat împreună cu alte medicamente care afectează modul în care vi se coagulează sângele (de exemplu, medicamente care dizolvă cheagurile de sânge, subțiază sângele, sau medicamente care inhibă plachetele ca de exemplu acidul acetilsalicilic), medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau clopidogrel).

Sarcina și alăptarea

Nu se cunoaște dacă drotrecogin alfa (activat) afectează produsul de concepție sau dacă afectează capacitatea dumneavoastră de a avea copii. Dacă sunteți însărcinată, medicul dumneavoastră vă va prescrie Xigris numai dacă este necesar.

Nu se cunoaște dacă drotrecogin alfa (activat) ajunge în laptele uman și, în consecință, nu trebuie să alăptați atâta timp cât faceți tratament cu Xigris.

Informații importante privind unele componente ale Xigris

Acest medicament conține aproximativ 17 mg sodiu per flacon. Acest fapt trebuie avut în vedere de către pacienții cu dietă sodică controlată.

3. CUM SE UTILIZEAZĂ XIGRIS

Doza recomandată de Xigris este de 24 micrograme (μg) pe kilogram (kg) și pe oră, timp de 96 de ore.

Xigris este dizolvat și apoi este administrat în venă.

Farmacistul spitalului, asistenta sau medicul dizolvă pulberea de Xigris în apă pentru preparate injectabile și în soluție de clorură de sodiu. Apoi, acest lichid vă este administrat din punga de perfuzie în venă, printr-un tub, pe o perioadă de 96 de ore.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Xigris poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Xigris crește riscul de sângerare, care poate să fie grav sau să pună viața în pericol. Sângerări grave în perioada de perfuzare au apărut la 1% (1 din 100) dintre pacienții cu sepsis sever și la 2,4% (aproximativ 1 din 40) dintre pacienții tratați cu Xigris, în ambele grupuri majoritatea cazurilor de sângerare înregistrându-se la nivelul stomacului și al intestinelor. Sângerarea la nivel cerebral a fost mai puțin frecventă, înregistrându-se la 0,2% (1 din 500) dintre pacienții tratați cu Xigris.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. PĂSTRAREA XIGRIS

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

A nu se utiliza după data de expirare înscrisă pe ambalaj.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A se păstra flaconul în cutia de carton, pentru a fi protejat de lumină.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține Xigris

- Substanța activă este drotrecogin alfa (activat) 5 mg per flacon. Drotrecoginul alfa (activat) este o variantă a unei proteine naturale din sânge, denumită Proteină C activată și este produs prin tehnologie recombinantă.
- Celelalte componente sunt: zahăr, clorură de sodiu, citrat de sodiu, acid citric, acid clorhidric și hidroxid de sodiu.

Cum arată Xigris și conținutul ambalajului

Xigris este disponibil sub formă de pulbere pentru soluție perfuzabilă, într-un flacon.

Un flacon conține 5 mg drotrecogin alfa (activat). După reconstituirea cu 2,5 ml apă pentru preparate injectabile, fiecare ml conține 2 mg drotrecogin alfa (activat).

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

Deținătorul Autorizației de punere pe piață: Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Olanda.

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

Pentru orice informație despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentantul local al deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +3726441100

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7364000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Acest prospect a fost aprobat în {data}

Acest medicament a fost autorizat în „Condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din rațiuni științifice nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest Prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Informațiile următoare sunt destinate numai personalului medical:

Instrucțiuni de utilizare și manipulare

1. În cursul preparării Xigris pentru administrarea intravenoasă, folosiți tehnicile aseptice corespunzătoare.
2. Calculați doza și numărul de flacoane de Xigris care sunt necesare.

Fiecare flacon de Xigris conține 5 mg de drotrecogin alfa (activat).

Flaconul conține un exces de drotrecogin alfa (activat), pentru a se facilita furnizarea cantității înscrise pe ambalaj.
3. Înainte de administrare, reconstituiți soluția de Xigris de 5 mg cu 2,5 ml apă pentru preparate injectabile, rezultând o soluție cu concentrația de aproximativ 2 mg/ml drotrecogin alfa (activat).

Adăugați lent apa pentru preparate injectabile în flacon și evitați răsturnarea sau agitarea flaconului. Rotiți ușor fiecare flacon, până când pulberea se dizolvă complet.
4. Soluția de Xigris reconstituită trebuie diluată în continuare cu soluție de clorură de sodiu 0,9%. Extrageți lent din flacon cantitatea corespunzătoare de soluție de drotrecogin alfa (activat) reconstituită. Adăugați soluția de drotrecogin alfa (activat) reconstituită într-o pungă de perfuzie cu soluție 0,9% de clorură de sodiu. Atunci când adăugați soluția de drotrecogin alfa (activat) reconstituită în punga de perfuzie, orientați jetul către peretele pungii, pentru a reduce la minimum agitarea soluției. Răsturnați lent punga de perfuzie pentru a obține o soluție omogenă. Nu transportați punga de perfuzie folosind sisteme mecanice de transport.
5. Se recomandă utilizarea imediată după reconstituire. Cu toate acestea, soluția reconstituită în flacon poate să fie păstrată timp de până la 3 ore la temperatura camerei (15 °C până la 30°C). După preparare, soluția de perfuzie intravenoasă poate fi utilizată la temperatura camerei (15°C până la 30°C) timp de până la 14 ore.
6. Înainte de administrare, produsele medicamentoase cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual pentru depistarea particulelor și a modificărilor de culoare.
7. **Se recomandă administrarea Xigris cu ajutorul unei pompe de perfuzie pentru a se asigura controlul ratei de perfuzie.** Soluția de Xigris reconstituită trebuie diluată într-o pungă de perfuzie cu soluție de clorură de sodiu 0,9%, până la o concentrație finală între 100 µg/ml și 200 µg/ml.
8. Atunci când se administrează drotrecogin alfa (activat) la viteze de perfuzie mici (mai mici de aproximativ 5 ml/oră), setul de perfuzie trebuie reglat timp de aproximativ 15 minute la o viteză de perfuzie de aproximativ 5 ml/oră.
9. Xigris trebuie administrat singur printr-o linie intravenoasă sau printr-un lumen al unui cateter venos central multilumen. SINGURELE alte soluții care se pot administra pe aceeași linie sunt soluția de clorură de sodiu 0,9%, soluția Ringer lactat, dextroza sau mixturile de dextroză și ser fiziologic.
10. Evitați expunerea soluțiilor de drotrecogin alfa (activat) la căldură și/sau la lumina directă a soarelui. Nu s-au observat incompatibilități între drotrecogin alfa (activat) și flacoanele de perfuzie din sticlă sau pungile de perfuzie din policlorură de vinil, polietilenă, polipropilenă sau

poliolefină. Utilizarea altor tipuri de seturi de perfuzie poate să aibă un impact negativ asupra cantității și potenței drotrecoginului alfa (activat) care este administrat.

11. Este necesară prudență pentru a se asigura administrarea Xigris cu o rată de perfuzie corectă, calculată pe baza greutateii în kilograme a pacientului și cu o durată corespunzătoare. Se recomandă etichetarea corespunzătoare a pungii de perfuzie.

Produsul medicinal nu mai este autorizat