

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xigris 20 mg, pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 20 mg drotrecogin alfa (aktiverat).

Efter upplösning med 10 ml vatten för injektionsvätskor innehåller en ml 2 mg drotrecogin alfa (aktiverat).

Drotrecogin alfa (aktiverat) är en rekombinant variant av endogen, aktiverat Protein C och är framställt med genteknik från en etablerad, human cellinje.

Hjälpämne: En injektionsflaska innehåller cirka 68 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning. Xigris är ett frystorkat, vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling av vuxna patienter med svår sepsis och multipel organsvikt som tillägg till adekvat standardbehandling. Behandling med Xigris skall framförallt övervägas i de fall den kan sättas in inom 24 timmar efter det organsvikten gav sig till känna (för ytterligare information se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Xigris skall användas av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med svår sepsis på kliniker där kvalificerad vård av sådana patienter finns tillgänglig.

Behandlingen skall påbörjas inom 48 timmar, helst inom 24 timmar, från det att första dokumenterade sepsisinducerade organsvikt inträffat (se avsnitt 5.1).

Den rekommenderade dosen av Xigris är 24 µg/kg/timme (baserat på kroppsvikt) givet som en kontinuerlig intravenös infusion under totalt 96 timmar. Det rekommenderas att Xigris infunderas med en infusionspump för att noggrant kontrollera infusionshastigheten. Om infusionen av någon anledning avbryts, skall infusionshastigheten vid återinsättande vara 24 µg/kg/timme, och infusionen skall sedan fortsätta tills den rekommenderade administreringstiden om 96 timmar uppnåtts. Någon doshöjning eller bolusdos av Xigris är inte nödvändig för att kompensera för infusionsavbrottet.

Ingen dosjustering erfordras för vuxna patienter med svår sepsis, med hänsyn till ålder, kön, leverfunktion (mätt som transaminasvärde), njurfunktion, övervikt eller samtidig profylaktisk administrering av heparin. Farmakokinetiken av drotrecogin alfa (aktiverat) har inte studerats hos patienter med svår sepsis, njursjukdom i slutstadiet och kronisk leversjukdom.

Barn: En placebokontrollerad klinisk studie avbröts efter att 477 patienter mellan 0 och 17 år fått behandling, eftersom det inte ansågs meningsfullt att fortsätta studien. Någon effekt av Xigris hos barn kunde inte fastställas och en högre frekvens blödning i centrala nervsystemet jämfört med placebo förekom i studien. Xigris är kontraindicerat till barn under 18 års ålder.(se avsnitt 4.3 och 5.1).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot något hjälpämne eller mot bovint trombin (spårrest från tillverkningsprocessen).

Drotrecogin alfa (aktiverat) är kontraindicerat till barn under 18 års ålder (se avsnitt 5.1).

Eftersom drotrecogin alfa (aktiverat) kan öka blödningsrisken är Xigris kontraindicerat vid följande tillstånd:

- aktiv, inre blödning
- intrakraniell sjukdom; neoplasm eller tecken på cerebral herniering
- samtidig heparinbehandling med ≥ 15 internationella enheter/kg/timme
- känd blödningsbenägenhet med undantag av akut koagulopati i samband med sepsis
- kronisk, allvarlig leversjukdom
- trombocytal $<30 \times 10^9/l$, även om trombocyttallet ökat efter transfusion
- hos patienter med ökad risk för blödning (till exempel):
 - a) de som genomgått större operation, med vilket menas operation som kräver allmän narkos eller spinalanestesi, inom 12 timmar omedelbart före Xigris-infusionen, eller patienter som postoperativt visar tecken på aktiv blödning, eller patienter med planerad eller förutsedd operation under infusionstiden med läkemedlet.
 - b) de som haft en allvarlig skullskada, som krävde sjukhusvård, intrakraniell eller intraspinal operation, patienter som haft ett hemorrhagiskt slaganfall under de senaste 3 månaderna eller tidigare intracerebral, arteriovenös missbildning, cerebralt aneurysm eller expansivitet i centrala nervsystemet, patienter med epidural kateter eller som förväntas få en epidural kateter under infusion med läkemedlet.
 - c) patienter med kongenital blödningsbenägenhet.
 - d) patienter som haft en gastrointestinal blödning under de senaste 6 veckorna, vilken har krävt medicinskt ingripande, såvida inte slutgiltig operation har utförts.
 - e) traumapatienter med ökad risk för blödning.

4.4 Varningar och försiktighet

Effektresultatet från den enda, pivotala studien har inte bekräftats i någon ytterligare studie.

Patienter med enstaka organdysfunktion och nyligen genomgången operation

Xigris är inte godkänt för behandling av patienter med enstaka organdysfunktion och skall inte användas till denna speciella undergrupp av patienter, särskilt om de nyligen genomgått operation (under de senaste 30 dagarna). I båda de randomiserade, placebokontrollerade studierna, PROWESS och ADDRESS (se avsnitt 5.1) var mortaliteten vid 28 dagar och under sjukhusvistelsen högre hos patienter som behandlats med drotrecogin alfa (aktiverat) jämfört med placebo för den del av patientpopulationen hos vilken organdysfunktion förelåg i endast ett organ och som nyligen genomgått operation (n=98 i PROWESS och n=636 i ADDRESS).

Blödning

Drotrecogin alfa (aktiverat) ökar risken för blödning. I följande situationer skall den förväntade nyttan av behandlingen noggrant vägas mot risken:

- trombolytisk behandling under de tre senaste dagarna
- administrering av orala antikoagulantia under de senaste sju dagarna
- administrering av acetylsalicylsyra eller andra trombocyttaggregationshämmande medel under de senaste sju dagarna
- nyligen inträffat (senaste tre månaderna) ischemiskt slaganfall
- andra tillstånd där det enligt läkaren är troligt att betydande blödning kan uppkomma

Vid behandlingar som innebär blödningsrisk, bör Xigris-tillförseln avbrytas två timmar före behandlingen. Xigris kan åter administreras 12 timmar efter större, invasiva behandlingar eller operationsingrepp, om adekvat hemostas har uppnåtts. Förekomst av allvarliga blödningsincidenter med Xigris var högre hos patienter som nyligen genomgått operation (under de senaste 30 dagarna) än hos patienter som inte gjort det (se avsnitt 4.8). Blödningsrisken måste beaktas vid bedömning av nytta/risk för den enskilda patienten. Xigris-tillförseln kan påbörjas omedelbart efter ett okomplicerat mindre ingrepp, om adekvat hemostas har uppnåtts.

Mätning av hemostasen bör utföras som rutinåtgärd (t ex aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT), protrombintid (PT) och trombocyttal) under infusionen med Xigris. Om flera provtagningar i följd visar en okontrollerad eller försämrad koagulopati, som signifikant ökar risken för blödning, måste nyttan med att fortsätta infusionen vägas mot den potentiellt ökade risken för blödning hos enskild patient.

Laboratorieundersökningar

Drotrecogin alfa (aktiverat) har ringa effekt på protrombintiden (PT). Förlängning av aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT) hos patienter med svår sepsis, som får Xigris, kan bero på den underliggande koagulopatin, den farmakodynamiska effekten av drotrecogin alfa (aktiverat) och/eller annan samtidig medicinerings. Den farmakodynamiska effekten av drotrecogin alfa (aktiverat) på aPTT-analysen är beroende av reagens och använt instrument och tiden mellan provtagning och bestämning. Drotrecogin alfa (aktiverat), som finns i blod- eller plasmaprov från patient som infunderas med läkemedlet, neutraliseras efter hand av endogena plasmaproteasinhämmare i provet. Praktiskt taget ingen mätbar aktivitet av drotrecogin alfa (aktiverat) finns kvar 2 timmar efter blodprovstagningen. Beroende på dessa biologiska och analytiska variabler skall aPTT inte användas för att bedöma den farmakodynamiska effekten av drotrecogin alfa (aktiverat). Dessutom finns praktiskt taget ingen mätbar aktivitet av drotrecogin alfa (aktiverat) kvar i patientens cirkulation cirka 2 timmar efter infusionens slut. Blodprov som tas för aPTT-bestämning efter denna tidpunkt påverkas ej längre av läkemedlet. Dessa variabler bör därför tas i beaktande vid tolkning av sekventiell bestämning av PT och/eller aPTT.

Eftersom drotrecogin alfa (aktiverat) kan påverka aPTT-bestämningen, kan plasmaprov innehållande drotrecogin alfa (aktiverat) interferera med en-fas koagulationstest, som baseras på aPTT (t ex faktor VIII, IX och XI). Plasmaprov innehållande drotrecogin alfa (aktiverat) interfererar inte med en-fas faktorbestämning baserad på PT (t ex faktor II, V, VII och X).

Om de sekventiella mätningarna av koagulopatin (inkluderande trombocyttal) tyder på allvarlig eller försämrad koagulopati, skall risken med att fortsätta infusionen vägas mot den förväntade nyttan.

Immunogenicitet

Frekvensen humana antikroppar mot antiaktiverat Protein C, IgA/IgG/IgM och neutraliserande antikroppar är låg och likartad för drotrecogin alfa (aktiverat) och placebo hos vuxna patienter som kontrollerats i kliniska studier av svår sepsis. Hos patienter som utvecklade antikroppar var de negativa effekterna inte mer frekvent förekommande hos drotrecogin alfa (aktiverat) behandlade patienter än hos placebobehandlade patienter. Det finns inget stöd för att de påvisade antikropparna representerar ett specifikt immunsvär mot drotrecogin alfa (aktiverat) behandlingen. Det finns inga kliniska studier av svår sepsis som specifikt har undersökt upprepad administrering av drotrecogin alfa (aktiverat). Ett mindre antal patienter i kontrollerade kliniska studier av svår sepsis hade dock tidigare fått en drotrecogin alfa (aktiverat) behandling. Inga överkänslighetsreaktioner rapporterades hos dessa patienter. De tillgängliga proven kontrollerades efteråt och alla var negativa med avseende på humana antikroppar mot antiaktiverat Protein C. Ingen antikroppsbildning mot antiaktiverat Protein C har observerats hos friska försökspersoner trots upprepad tillförsel. Möjligheten att predisponerade patienter drabbas av allergiska reaktioner av hjälpämnen i preparatet kan dock inte helt uteslutas. Om allergiska eller anafylaktiska reaktioner inträffar, bör behandlingen omedelbart avslutas och adekvat terapi sättas in. Om Xigris-infusion upprepas skall försiktighet iakttas.

Detta läkemedel innehåller cirka 68 mg natrium per injektionsflaska. Detta bör beaktas för patienter som står på kontrollerad natriumdiet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Försiktighet bör iaktas då Xigris administreras tillsammans med andra läkemedel som påverkar hemostasen (se avsnitt 4.3 och 4.4). Sådana läkemedel är Protein C, trombolytika [t ex streptokinas, tPA (vävnadsplasminogenaktivator), rPA (rekombinant plasminogenaktivator) och urokinas], orala antikoagulantia (t ex warfarin), hirudiner, antitrombin, acetylsalicylsyra och andra trombocyttaggregationshämmande medel, t ex icke-steroida antiinflammatoriska medel, tiklopidin och klopido-rel, glykoprotein IIb/IIIa-antagonister (som t ex abciximab, eptifibatid, tirofiban) och prostacyklinoliner som iloprost.

Samtidig administrering av lågdosheparin för förebyggande av venös tromboembolism (VTE)

Lågdosheparin som profylax mot VTE kan ges tillsammans med drotrecogin alfa (aktiverat). I en randomiserad studie (XPRESS) på 1935 vuxna patienter med svår sepsis, som alla behandlades med drotrecogin alfa (aktiverat), jämfördes heparin och placebo. Profylaktisk administrering av heparin påverkade inte mortaliteten negativt (28,3 % för heparin jämfört med 31,9 % för placebo hos den totala ITT-populationen och 30,3 % för heparin jämfört med 26,9 % för placebo hos patienter med multipel organ-dysfunktion som behandlades inom 24 timmar från första sepsisinducerade organ-dysfunktion (n=890)). I den undergrupp på 885 patienter som redan erhö-ll heparin profylaktiskt vid studiestart var mortaliteten för den grupp som randomiserats till att fortsätta med heparin 26,9 % och för den grupp som randomiserats till placebo och där heparinadministrering avbröts 35,6 %. Orsaken till skillnaden är okänd och kan hänföra sig till andra faktorer. Dessutom fanns ingen ökad risk för allvarlig blödning, inkluderande blödning i centrala nervsystemet. Profylaktisk administrering av heparin ökade risken för mindre allvarlig blödning (se avsnitt 4.8). Det fanns ingen statistisk skillnad i VTE-frekvens mellan studiearmarna.

4.6 Graviditet och amning

Djurstudier avseende effekter på graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning och postnatal utveckling har inte utförts med Xigris. Risken för människa är därför okänd. Xigris skall inte användas under graviditet, om det inte är absolut nödvändigt.

Det är inte känt om Xigris utsöndras i modersmjölk eller om det kan ha någon påverkan på barn som ammas. Därför skall patienten inte amma under behandling med Xigris.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Xigris ökar blödningsrisken.

Den randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, internationella fas 3-multicenterstudien (PROWESS) omfattade 850 patienter behandlade med drotrecogin alfa (aktiverat) och 840 patienter behandlade med placebo. Andelen patienter som fick minst en blödningsincident i de två behandlingsgrupperna var 24,9 % respektive 17,7 %. I båda behandlingsgrupperna var blödningsincidenterna huvudsakligen ekkymos eller blödningar från magtarmkanalen. Skillnaden i frekvens allvarliga blödningsincidenter mellan de båda behandlingsgrupperna förekom framförallt under administreringen av studieläkemedlet.

Totalt 2378 vuxna patienter med svår sepsis erhö-ll drotrecogin alfa (aktiverat) i en fas 3b, internationell, öppen, klinisk studie med enbart detta läkemedel (ENHANCE).

Frekvensen allvarliga blödningsincidenter i PROWESS- och ENHANCE-studierna presenteras nedan. I dessa studier innefattade allvarliga blödningsincidenter intrakraniell blödning, livshotande eller fatal

blödning, blödning som krävde tillförsel av ≥ 3 enheter erytrocytkoncentrat per dag, två dagar i följd, eller annan blödningsincident som bedömts som allvarlig av prövaren.

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, internationell fas 3b-multicenterstudie (ADDRESS) på vuxna patienter med svår sepsis och låg mortalitetsrisk, ingick 1317 patienter som behandlades med drotrecogin alfa (aktiverat) och 1293 patienter som fick placebo. Andelen patienter som fick minst en blödningsincident i de båda behandlingsgrupperna var 10,9 % respektive 6,4 % ($p < 0,001$). Blödningsincidenterna inkluderade allvarliga blödningsincidenter, blödningsincidenter som av prövaren bedömts ha möjligt samband med studieläkemedlet, blödningsincidenter där transfusion av röda blodkroppar ansågs nödvändig och blödningsincidenter som medförde permanent avbrott i behandlingen med studieläkemedlet. I ADDRESS-studien innefattade allvarliga blödningsincidenter livshotande eller fatal blödning, blödning från CNS och blödning som av prövaren bedömts som allvarlig.

Allvarliga blödningsincidenter under infusionen

Följande tabell visar procent patienter i PROWESS och ENHANCE som under infusionsperioden (definierad som själva infusionsperioden plus hela nästföljande dag efter infusionens slut) fått allvarliga blödningsincidenter och de blödningsställen där de förekom.

Blödningsställe	Drotrecogin alfa (aktiverat) [PROWESS] N=850	Placebo [PROWESS] N=840	Drotrecogin alfa (aktiverat) [ENHANCE] N=2378
Gastrointestinalt	5 (0,6 %)	4 (0,5 %)	19 (0,8 %)
Intraabdominellt	2 (0,2 %)	3 (0,4 %)	18 (0,8 %)
Intratorakalt	4 (0,5 %)	0	11 (0,5 %)
Retroperitonealt	3 (0,4 %)	0	4 (0,2 %)
Centrala nervsystemet (CNS) ¹	2 (0,2 %)	0	15 (0,6 %)
Urogenitalt	2 (0,2 %)	0	0
Hud/Mjukdelar	1 (0,1 %)	0	16 (0,7 %)
Nasofaryngealt	0	0	4 (0,2 %)
Leder/Skelett	0	0	1 (0,04 %)
Okänt ²	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)	6 (0,3 %)
Totalt	20 (2,4 %)	8 (1,0 %)	85³ (3,6 %)

¹ CNS-blödning definieras som blödning från centrala nervsystemet innefattande följande typer: petekial, parenkymatös, subaraknoidal- och subduralblödning samt stroke med hemorragisk transformering.

² Patienter som krävde tillförsel av ≥ 3 enheter erytrocytkoncentrat per dag, två dagar i följd utan identifierat blödningsställe

³ I ENHANCE fick sex patienter flera allvarliga blödningsincidenter under infusionsperioden (94 incidenter observerade hos 85 patienter).

I PROWESS och ENHANCE var förekomsten av allvarliga blödningsincidenter under infusionen med Xigris numerärt högre hos patienter som nyligen (under de senaste 30 dagarna) genomgått operation än hos patienter som inte gjort det (PROWESS: 3,3 % respektive 2,0 %; ENHANCE: 5,0 % respektive 3,1 %. I PROWESS var siffrorna för placebo 0,4 % respektive 1,2 %).

I ADDRESS-studien var andelen behandlade patienter som fick en allvarlig blödningsincident vid de olika blödningsställena likartad den som observerades i PROWESS-studien. Frekvensen allvarliga blödningsincidenter under infusionen (från studiedag 0 fram till studiedag 6) var 31 (2,4 %) för patienter behandlade med drotrecogin alfa (aktiverat) och 15 (1,2 %) för placebobehandlade patienter ($p = 0,02$). Incidensen CNS-blödning under infusionen var 4 (0,3 %) för patienter behandlade med drotrecogin alfa (aktiverat) och 3 (0,2 %) för placebobehandlade patienter. Nyligen genomgången operation (under de senaste 30 dagarna före studiestart) var förenat med en numeriskt högre risk för allvarlig blödning under infusionen hos både Xigris-behandlade och placebobehandlade patienter

(Xigris: 3,6 % hos patienter som nyligen opererats jämfört med 1,6 % hos patienter som ej nyligen opererats; placebo: 1,6 % respektive 0,9 %).

I XPRESS, en randomiserad studie av profylaktiskt administrerat heparin mot placebo på vuxna patienter med svår sepsis, som alla behandlades med drotrecogin alfa (aktiverat), var frekvensen allvarliga blödningsincidenter i överensstämmelse med den som observerats i tidigare studier för behandlingsperioden 0-6 dagar. Profylaktiskt administrerat heparin ökade inte risken för allvarlig blödning jämfört med placebo (2,3 % respektive 2,5 %), inkluderande CNS-blödning (0,3 % för båda armarna). Profylaktiskt administrerat heparin ökade däremot risken för mindre allvarlig blödning jämfört med placebo (8,7 % respektive 5,7 %; $p=0,0116$).

Allvarliga blödningsincidenter under studieperioden på 28 dagar

I PROWESS-studien var frekvensen allvarliga blödningsincidenter under studieperioden på 28 dagar 3,5 % för patienter behandlade med drotrecogin alfa (aktiverat) och 2,0 % för patienter behandlade med placebo. Frekvensen blödningar från CNS under 28-dagarsperioden var 0,2 % för patienter behandlade med drotrecogin alfa (aktiverat) och 0,1 % för patienter behandlade med placebo. Risken för CNS-blödning kan öka vid allvarlig koagulopati och svår trombocytopeni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

I den öppna ENHANCE-studien var frekvensen allvarliga blödningsincidenter under studieperioden på 28 dagar 6,5 % och frekvensen CNS-blödningar 1,5 %.

I den placebokontrollerade ADDRESS-studien var incidensen allvarlig blödningsincident under studieperioden på 28 dagar 51 (3,9 %) för patienter behandlade med drotrecogin alfa (aktiverat) och 28 (2,2 %) för placebobehandlade patienter ($p = 0,01$). Incidensen CNS-blödning under de 28 studiedagarna var 6 (0,5 %) för patienter behandlade med drotrecogin alfa (aktiverat) och 5 (0,4 %) för placebobehandlade patienter.

I XPRESS-studien var frekvensen allvarliga blödningar under studieperioden på 28 dagar (dag 0-28) i överensstämmelse med den som observerats i tidigare studier. Profylaktisk administrering av heparin ökade inte risken för allvarlig blödning jämfört med placebo (3,9 % respektive 5,2 %) inkluderande CNS-blödning (1,0 % respektive 0,7 %).

Biverkningar med en frekvens $\geq 5\%$ i fas I-studierna inkluderade huvudvärk (30,9 %), ekkymos (23,0 %) och smärta (5,8 %).

4.9 Överdoser

I de kliniska studierna och efter marknadsföringen har rapporter om oavsiktlig överdosering inkommit. I de flesta fallen har inga reaktioner observerats. I övriga rapporter var de observerade händelserna överensstämmande med kända biverkningar av läkemedlet (se avsnitt 4.8), effekter av läkemedlet på laboratorieundersökningar (se avsnitt 4.4) eller en följd av det bakomliggande sepsistillståndet.

Det finns ingen känd antidot för drotrecogin alfa (aktiverat). Vid överdosering skall infusionen omedelbart stoppas (se avsnitt 5.2).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikoagulantia, Enzymer, ATC-kod : B01A D10.

Detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel av vetenskapliga skäl. Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) kommer att granska all ny information som kan bli tillgänglig varje år och uppdatera denna produktresumé om det är nödvändigt.

Verkningsmekanism

Xigris är en rekombinant variant av naturligt, aktiverat Protein C från plasma. Det skiljer sig endast genom unika oligosackarider i kolhydratdelen av molekylerna. Aktiverat Protein C har en central roll i regleringen av koagulationen. Det begränsar trombinbildningen genom att inaktivera faktor Va och VIIa, och ger på så sätt en negativ feedback på koagulationskaskaden. Överdriven koagulationsaktivitet i mikrocirkulationen utgör en viktig del av patofysiologin vid svår sepsis. Dessutom har aktiverat Protein C en betydelsefull roll i kroppens systemiska respons på infektion och har antitrombotiska och profibrinolytiska egenskaper. Xigris har liknande egenskaper som endogent, humant, aktiverat Protein C.

Farmakodynamiska effekter

I de placebokontrollerade kliniska studierna på patienter med svår sepsis, utövade Xigris en antitrombotisk effekt genom att begränsa trombinbildningen och förbättra koagulopatin i samband med sepsis. Detta visades genom en snabbare förbättring av koagulationsmarkörer och fibrinolys. Xigris gav en snabbare nedgång i trombotiska markörer som D-dimer, protrombin F1.2 och trombin-antitrombinnivåerna och en snabbare ökning av Protein C och antitrombinnivåerna. Xigris återställde också den endogena, fibrinolytiska potentialen, vilket kunde visas genom en snabbare utveckling mot normalisering av plasminogennivåerna och en snabbare nedgång i plasminogenaktivatorhämmare-1-nivåerna. Dessutom hade Xigris-behandlade patienter med svår sepsis en snabbare nedgång av interleukin-6-nivåerna, en generell markör för inflammation, vilket tyder på minskad antiinflammatorisk respons.

Klinisk effekt

Xigris har studerats i en internationell, multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie (PROWESS) omfattande 1690 patienter med svår sepsis. Svår sepsis definieras som sepsis med akut organdysfunktion. Patienter som uppfyllde den kliniska diagnosen svår sepsis hade a) känd eller misstänkt infektion, b) kliniska tecken på systemiskt svar på infektion innefattande feber eller hypotermi, leukopeni eller leukocytos, takykardi och takypné och c) akut organdysfunktion. Organdysfunktion definierades som chock, hypotoni eller behov av vasokonstriktion trots adekvat vätsketillförsel, relativ hypoxemi (förhållandet mellan partialtrycket av syrgas i arteriellt blod i mm Hg och procent syre i inandningsluften uttryckt som ett decimalbråk, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$), oliguri trots adekvat vätsketillförsel, signifikant reduktion av trombocytvärdet och/eller förhöjd mjölksyrakoncentration.

Exklusionskriterier omfattade patienter med hög blödningsrisk (se avsnitt 4.3 och 4.4), patienter som inte förväntades överleva i 28 dagar på grund av icke-sepsisrelaterat medicinskt tillstånd, HIV-positiva patienter vars senaste CD₄-lymfocytantal var $\leq 50/\text{mm}^3$, kroniska dialyspatienter och patienter som hade genomgått benmärgs-, lung-, lever-, pankreas- eller tunntarmstransplantation samt patienter med akut klinisk pankreatit utan säkerställd infektionskälla.

I PROWESS-studien påbörjades behandling inom 48 timmar från det att första sepsisinducerade organdysfunktion inträffat. Mediantiden för organdysfunktion vid behandlingens insättande var 18 timmar. Patienterna erhöll infusion med en konstant hastighet av 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{timme}$ av Xigris (n=850) eller placebo (n=840) under 96 timmar. Xigris gavs som tillägg till bästa standardbehandling. Bästa standardbehandling innefattar adekvat antibiotikaterapi, källkontroll och understödjande behandling (vätsketillförsel, inotropa läkemedel, vasokonstringerande medel och stödbehandling av sviktande organ, efter behov).

Patienter som behandlats med Xigris hade högre 28-dagarsöverlevnad än patienter behandlade med placebo. Vid dag 28 var den totala mortaliteten 24,7 % i den grupp som behandlats med Xigris och 30,8 % för placebogruppen (p=0,005).

Signifikant minskad absolut mortalitet begränsades till subgruppen av patienter med svårare sjukdom, dvs APACHE II poäng ≥ 25 eller minst 2 organ med akut dysfunktion vid behandlingens början. (Angivande av APACHE II poäng är ett sätt att bedöma mortalitetsrisken grundat på akuta fysiologiska parametrar och patientens habitualtillstånd). I subgruppen med APACHE II poäng ≥ 25

vid behandlingens början var mortaliteten 31 % i Xigris-gruppen (128 av 414) och 44 % i placebogruppen (176 av 403). Ingen minskad mortalitet observerades i subgruppen med mindre uttalat allvarlig sjukdomsbild. I subgruppen med minst 2 organ med akut dysfunktion vid behandlingens början var mortaliteten 26,5 % i Xigris-gruppen (168 av 634) och 33,9 % i placebogruppen (216 av 637). Ingen signifikant minskning av mortaliteten observerades i subgruppen med dysfunktion i mindre än 2 organsystem vid behandlingens början.

Effekten av Xigris-behandlingen avseende mortalitet var konsistent i alla subgrupper baserade på ålder, kön och infektionstyp.

PROWESS uppföljningsstudie

Överlevnaden bestämdes i en uppföljningsstudie av PROWESS. Överlevnaden under sjukhusvistelsen och vid 3 månader rapporterades för 98 % respektive 94 % av de 1690 patienterna i PROWESS-studien. För det totala antalet patienter var mortaliteten under sjukhusvistelsen signifikant lägre för dem som fått Xigris än för dem som fått placebo (29,4 % vs 34,6 %; $p=0,023$). Överlevnaden till och med 3 månader var också bättre i Xigris- jämfört med placebogruppen (log rank $p=0,048$). Dessa data bekräftar att nyttan med Xigris begränsas till patienter med svårare sepsis, som t ex patienter med multipel organsvikt och patienter med chock.

Ytterligare klinisk erfarenhet

I en fas 3b, internationell, öppen, klinisk studie med enbart drotrecogin alfa (aktiverat), (ENHANCE), erhöll 2378 vuxna patienter med svår sepsis läkemedlet. Inklusionskriterierna var desamma som i PROWESS-studien. Patienterna fick drotrecogin alfa (aktiverat) inom 48 timmar efter det att första sepsisinducerade organdysfunktion inträffat. Mediantiden för organdysfunktion vid behandlingens insättande var 25 timmar. Vid 28 dagar var mortaliteten i fas 3b-studien 25,3 %. Mortaliteten var lägre hos patienter som behandlats inom 24 timmar av organdysfunktion jämfört med dem som behandlats efter 24 timmars organdysfunktion, även efter justering för skillnader i sjukdomens svårighetsgrad.

Totalt 2640 vuxna patienter med svår sepsis och låg mortalitetsrisk (t ex patienter med APACHE II < 25 eller med endast en sepsisinducerad organsvikt) inkluderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (ADDRESS). Studien avbröts efter en interimanalys, eftersom det inte ansågs meningsfullt att fortsätta studien. Inga effektfördelar med drotrecogin alfa (aktiverat) observerades hos den subgrupp som bestod av 872 patienter med multipel organsvikt och låg mortalitetsrisk, så ADDRESS-studien bekräftade inte effektresultaten från PROWESS-studien. I subgruppen med multipel organsvikt i ADDRESS-studien var mortaliteten i placebogruppen vid 28 dagar 21,9 %, vilket var nästan samma som för subgruppen med endast en organdysfunktion i PROWESS-studien (21,2 %). Detta bekräftar frånvaro av effekt hos patienter med svår sepsis och låg mortalitetsrisk.

Barn

Xigris är kontraindicerat till barn under 18 års ålder (se även avsnitt 4.2 och 4.3).

Data från en placebokontrollerad klinisk studie (RESOLVE) kunde inte fastställa någon effekt av Xigris hos barn med svår sepsis, akut infektion, systemisk inflammation och respiratorisk och kardiovaskulär organdysfunktion. Studien avbröts efter att 477 (av planerade 600) patienter hade fått studieläkemedlet eftersom det inte ansågs meningsfullt att fortsätta studien.

En planerad interimanalys (då 400 patienter rekryterats) gav en låg sannolikhet för att en signifikant skillnad i primärt effektmått "Composite Time to Complete Organ Failure Resolution" (CTCOFR poäng 9,8 mot 9,7 dagar i genomsnitt under en 14 dagars period) skulle kunna visas. Det var heller ingen skillnad i mortalitet vid 28 dagar (17,1 % i Xigris-gruppen mot 17,3 % i placebogruppen). Prövarna bedömde att 2 dödsfall i Xigris-gruppen och 5 dödsfall i placebogruppen berodde på blödningar. Frekvensen blödningar i centrala nervsystemet (CNS) var högre i drotrecogin alfa (aktiverat) gruppen än i placebogruppen. Under infusionsperioden (dag 0-6 under studien) var antalet patienter som fick CNS-blödning 5 respektive 1 (2,1 % respektive 0,4 %) i totalpopulationen (drotrecogin alfa (aktiverat) gruppen respektive placebogruppen). Fyra av de fem blödningsepisoderna i drotrecogin alfa (aktiverat) gruppen förekom hos patienter som var ≤ 60 dagar gamla eller med en kroppsvikt $\leq 3,5$ kg. Frekvensen blödningsepisoder i CNS med dödlig utgång, allvarliga blödningar

(under infusionsperioden och under studieperioden på 28 dagar), allvarliga biverkningshändelser och större amputation var lika i drotrecogin alfa (aktiverat) gruppen och placebogruppen.

I de placebokontrollerade kliniska studierna var behandlingseffekten tydligast på kliniker där ett större antal patienter inkluderades.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Drotrecogin alfa (aktiverat) och endogent, humant, aktiverat Protein C inaktiveras i plasma av endogena proteasinhämmare, men mekanismen med vilken de elimineras från plasma är okänd. Plasmakoncentrationen av endogent, aktiverat Protein C hos friska försökspersoner och patienter med svår sepsis ligger vanligtvis under detektionsgränsen (< 5 ng/ml) och påverkar inte i nämnvärd grad de farmakokinetiska egenskaperna hos drotrecogin alfa (aktiverat).

Hos friska försökspersoner uppnås mer än 90 % av "steady state"-nivåerna inom två timmar efter start av en intravenös Xigris-infusion med konstant hastighet. Efter infusionens slut faller plasmakoncentrationen av drotrecogin alfa (aktiverat) bifasiskt, med en snabb, första fas ($t_{1/2\alpha} = 13$ minuter) och en långsammare andra fas ($t_{1/2\beta} = 1,6$ timmar). Den första fasen, med kort halveringstid, står för cirka 80 % av arean under plasmakoncentrationskurvan (AUC). Detta medför en initial, snabb ökning av plasmakoncentrationen av drotrecogin alfa (aktiverat) till nivåer nära "steady state"-nivåerna under infusionen. Plasmakoncentrationen av drotrecogin alfa (aktiverat) vid "steady state" är proportionell mot infusionshastigheten inom intervallet 12 µg/kg/timme till 48 µg/kg/timme. Vid infusionshastigheten 24 µg/kg/timme är den genomsnittliga plasmakoncentrationen av drotrecogin alfa (aktiverat) vid "steady state" hos friska försökspersoner 72 ng/ml.

Hos patienter med svår sepsis, ger infusionshastigheter från 12 µg/kg/timme till 30 µg/kg/timme snabbt "steady state"-koncentrationer som är proportionella mot infusionshastigheten. I fas 3-studien utvärderades farmakokinetiken av drotrecogin alfa (aktiverat) hos 342 patienter med svår sepsis, vilka alla hade fått en 96 timmar lång, kontinuerlig infusion med hastigheten 24 µg/kg/timme. "Steady state"-koncentrationer av drotrecogin alfa (aktiverat) uppnåddes inom två timmar efter infusionens start. Hos majoriteten av patienterna var de uppmätta värdena av aktiverat Protein C två timmar efter infusionens slut mindre än detektionsgränsen, vilket tyder på snabb elimination av drotrecogin alfa (aktiverat) från den systemiska cirkulationen. Plasmaclearance för drotrecogin alfa (aktiverat) är cirka 41,8 l/timme hos patienter med sepsis jämfört med 28,1 l/timme hos friska försökspersoner.

Hos patienter med svår sepsis minskade plasmaclearance signifikant vid försämrad njurfunktion och leverdysfunktion. Skillnaden i clearance (<30 %) motiverar dock inte någon dosjustering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos apor, som i ferdosstudier erhållit doser jämförbara med eller något högre än dem som människa exponeras för, observerades förändringar, som alla kunde hänföras till den farmakologiska effekten av drotrecogin alfa (aktiverat). De omfattade, förutom förväntad förlängning av aPTT, reduktion av hemoglobin, erythrocyter och hematokrit och ökning i retikulocytvärde och PT.

Drotrecogin alfa (aktiverat) var inte mutagen varken i ett *in vivo* mikrokärntest hos mus eller i ett *in vitro* kromosomaberrationstest av humana, perifera blodlymfocyter med eller utan metabolisk aktivering av rättlever.

Karcinogenicitetsstudier och reproduktionsstudier på djur har inte utförts med Xigris. När det gäller effekter på reproduktionen är den potentiella risken för människa okänd. Xigris skall inte användas under graviditet, om det inte är absolut nödvändigt (se avsnitt 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros
Natriumklorid
Natriumcitrat
Citronsyra
Saltsyra
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter upplösning rekommenderas omedelbar användning. Den upplösta lösningen i injektionsflaskan kan emellertid förvaras i rumstemperatur (15 °C - 30 °C) i upp till tre timmar. Efter beredning skall den intravenösa infusionslösningen användas inom 14 timmar vid förvaring i rumstemperatur (15 °C - 30 °C).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).
Förvaras i ytterkartongen.
Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver i injektionsflaska av glas typ I. Förpackning om 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

1. Xigris för intravenös infusion skall beredas aseptiskt.
2. Beräkna dosen och det antal injektionsflaskor av Xigris som behövs.

En injektionsflaska av Xigris innehåller 20 mg drotrecogin alfa (aktiverat).

Injektionsflaskorna innehåller ett överskott av drotrecogin alfa (aktiverat) för att underlätta uttag av deklarerad mängd.

3. Före administrering skall innehållet i Xigris 20 mg flaskan lösas i 10 ml vatten för injektionsvätskor, vilket ger en koncentration på cirka 2 mg/ml drotrecogin alfa (aktiverat).

Tillsätt det sterila vattnet långsamt till injektionsflaskan och undvik att skaka eller vända flaskan upp och ned. Sväng flaskan försiktigt tills pulvret är fullständigt upplöst.

4. Denna stamlösning skall spädas vidare med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml till en slutkoncentration mellan 100 µg/ml och 200 µg/ml. Dra långsamt upp rätt mängd av den upplösta stamlösningen av drotrecogin alfa (aktiverat) från injektionsflaskan. Tillsätt denna till en förberedd infusionspåse med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml. Låt lösningen med drotrecogin alfa (aktiverat) rinna utmed påsens sida för att minimera uppskakning av lösningen.

Vänd försiktigt infusionspåsen upp och ned för att erhålla en homogen lösning. Undvik att använda mekaniska transportsystem vid transport av infusionspåsen mellan olika lokaler.

5. Efter upplösning rekommenderas omedelbar användning. Den upplösta lösningen i injektionsflaskan kan dock förvaras i rumstemperatur (15 °C – 30 °C) i upp till tre timmar. Efter beredning kan den intravenösa infusionslösningen användas inom 14 timmar vid förvaring i rumstemperatur (15 °C – 30 °C).
6. Parenterala läkemedelslösningar skall granskas visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före intravenös administrering.
7. **Det rekommenderas att Xigris infunderas med en infusionspump för att noggrant kontrollera infusionshastigheten.** Stamlösningen skall spädas med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml i en infusionspåse till en slutkoncentration mellan 100 µg/ml och 200 µg/ml.
8. Då drotrecogin alfa (aktiverat) administreras med låg flödes hastighet (mindre än cirka 5 ml/timme) måste infusionsutrustningen först genomspolas i cirka 15 minuter med en flödes hastighet på cirka 5 ml/timme.
9. Xigris ges via en separat IV-kateter eller via en separat, egen anslutning på en central venkateter med flera anslutningar. De ENDA andra lösningar som kan administreras samtidigt genom samma intravenösa kanal är natriumkloridlösning 9 mg/ml, Ringer-laktatlösning, glukoslösning eller glukos- och saltblandningar.
10. Undvik att utsätta lösningar av drotrecogin alfa (aktiverat) för värme och/eller direkt solljus. Inga inkompatibiliteter har observerats mellan drotrecogin alfa (aktiverat) och infusionsflaskor av glas eller infusionspåsar av polyvinylklorid, polyeten, polypropylen eller polyolefin. Användning av andra typer av infusionsset kan inverka negativt på administrerad mängd och styrka av drotrecogin alfa (aktiverat).
11. Var noga med att administrera Xigris med rätt hastighet, beräknad på basis av kroppsvikt i kg, och att infundera under korrekt tid. Det rekommenderas att påsen märks i enlighet därmed.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/225/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 22 augusti 2002

Datum för förnyat godkännande:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida

<http://www.emea.europa.eu/>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xigris 5 mg, pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 5 mg drotrecogin alfa (aktiverat).

Efter upplösning med 2,5 ml vatten för injektionsvätskor innehåller en ml 2 mg drotrecogin alfa (aktiverat).

Drotrecogin alfa (aktiverat) är en rekombinant variant av endogen, aktiverat Protein C och är framställt med genteknik från en etablerad, human cellinje.

Hjälpämne: En injektionsflaska innehåller cirka 17 mg natrium.
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning. Xigris är ett frystorkat, vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling av vuxna patienter med svår sepsis och multipel organsvikt som tillägg till adekvat standardbehandling. Behandling med Xigris skall framförallt övervägas i de fall den kan sättas in inom 24 timmar efter det organsvikten gav sig till känna (för ytterligare information se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Xigris skall användas av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med svår sepsis på kliniker där kvalificerad vård av sådana patienter finns tillgänglig.

Behandlingen skall påbörjas inom 48 timmar, helst inom 24 timmar, från det att första dokumenterade sepsisinducerade organsvikt inträffat (se avsnitt 5.1).

Den rekommenderade dosen av Xigris är 24 µg/kg/timme (baserat på kroppsvikt) givet som en kontinuerlig intravenös infusion under totalt 96 timmar. Det rekommenderas att Xigris infunderas med en infusionspump för att noggrant kontrollera infusionshastigheten. Om infusionen av någon anledning avbryts, skall infusionshastigheten vid återinsättande vara 24 µg/kg/timme, och infusionen skall sedan fortsätta tills den rekommenderade administreringstiden om 96 timmar uppnåts. Någon doshöjning eller bolusdos av Xigris är inte nödvändig för att kompensera för infusionsavbrottet.

Ingen dosjustering erfordras för vuxna patienter med svår sepsis, med hänsyn till ålder, kön, leverfunktion (mätt som transaminasvärde), njurfunktion övervikt eller samtidig profylaktisk administrering av heparin. Farmakokinetiken av drotrecogin alfa (aktiverat) har inte studerats hos patienter med svår sepsis, njursjukdom i slutstadiet och kronisk leversjukdom.

Barn: En placebokontrollerad klinisk studie avbröts efter att 477 patienter mellan 0 och 17 år fått behandling, eftersom det inte ansågs meningsfullt att fortsätta studien. Någon effekt av Xigris hos barn kunde inte fastställas och en högre frekvens blödning i centrala nervsystemet jämfört med placebo förekom i studien. Xigris är kontraindicerat till barn under 18 års ålder (se avsnitt 4.3 och 5.1).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot något hjälpämne eller mot bovint trombin (spårrest från tillverkningsprocessen).

Drotrecogin alfa (aktiverat) är kontraindicerat till barn under 18 års ålder (se avsnitt 5.1).

Eftersom drotrecogin alfa (aktiverat) kan öka blödningsrisken är Xigris kontraindicerat vid följande tillstånd:

- aktiv, inre blödning
- intrakraniell sjukdom; neoplasm eller tecken på cerebral herniering
- samtidig heparinbehandling med ≥ 15 internationella enheter/kg/timme
- känd blödningsbenägenhet med undantag av akut koagulopati i samband med sepsis
- kronisk, allvarlig leversjukdom
- trombocytal $<30 \times 10^9/l$, även om trombocyttallet ökat efter transfusion
- hos patienter med ökad risk för blödning (till exempel):
 - a) de som genomgått större operation, med vilket menas operation som kräver allmän narkos eller spinalanestesi, inom 12 timmar omedelbart före Xigris-infusionen, eller patienter som postoperativt visar tecken på aktiv blödning, eller patienter med planerad eller förutsedd operation under infusionstiden med läkemedlet.
 - b) de som haft en allvarlig skullskada, som krävde sjukhusvård, intrakraniell eller intraspinal operation, patienter som haft ett hemorragiskt slaganfall under de senaste 3 månaderna eller tidigare intracerebral, arteriovenös missbildning, cerebralt aneurysm eller expansivitet i centrala nervsystemet, patienter med epidural kateter eller som förväntas få en epidural kateter under infusion med läkemedlet.
 - c) patienter med kongenital blödningsbenägenhet.
 - d) patienter som haft en gastrointestinal blödning under de senaste 6 veckorna, vilken har krävt medicinskt ingripande, såvida inte slutgiltig operation har utförts.
 - e) traumapatienter med ökad risk för blödning.

4.4 Varningar och försiktighet

Effektresultatet från den enda, pivotala studien har inte bekräftats i någon ytterligare studie.

Patienter med enstaka organdysfunktion och nyligen genomgången operation

Xigris är inte godkänt för behandling av patienter med enstaka organdysfunktion och skall inte användas till denna speciella undergrupp av patienter, särskilt om de nyligen genomgått operation (under de senaste 30 dagarna). I båda de randomiserade, placebokontrollerade studierna, PROWESS och ADDRESS (se avsnitt 5.1) var mortaliteten vid 28 dagar och under sjukhusvistelsen högre hos patienter som behandlats med drotrecogin alfa (aktiverat) jämfört med placebo för den del av patientpopulationen hos vilken organdysfunktion förelåg i endast ett organ och som nyligen genomgått operation (n=98 i PROWESS och n=636 i ADDRESS).

Blödning

Drotrecogin alfa (aktiverat) ökar risken för blödning. I följande situationer skall den förväntade nyttan av behandlingen noggrant vägas mot risken:

- trombolytisk behandling under de tre senaste dagarna
- administrering av orala antikoagulantia under de senaste sju dagarna
- administrering av acetylsalicylsyra eller andra trombocyttaggregationshämmande medel under de senaste sju dagarna
- nyligen inträffat (senaste tre månaderna) ischemiskt slaganfall
- andra tillstånd där det enligt läkaren är troligt att betydande blödning kan uppkomma

Vid behandlingar som innebär blödningsrisk, bör Xigris-tillförseln avbrytas två timmar före behandlingen. Xigris kan åter administreras 12 timmar efter större, invasiva behandlingar eller operationsingrepp, om adekvat hemostas har uppnåtts. Förekomst av allvarliga blödningsincidenter med Xigris var högre hos patienter som nyligen genomgått operation (under de senaste 30 dagarna) än hos patienter som inte gjort det (se avsnitt 4.8). Blödningsrisken måste beaktas vid bedömning av nytta/risk för den enskilda patienten. Xigris-tillförseln kan påbörjas omedelbart efter ett okomplicerat mindre ingrepp, om adekvat hemostas har uppnåtts.

Mätning av hemostasen bör utföras som rutinåtgärd (t ex aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT), protrombintid (PT) och trombocytal) under infusionen med Xigris. Om flera provtagningar i följd visar en okontrollerad eller försämrad koagulopati, som signifikant ökar risken för blödning, måste nyttan med att fortsätta infusionen vägas mot den potentiellt ökade risken för blödning hos enskild patient.

Laboratorieundersökningar

Drotrecogin alfa (aktiverat) har ringa effekt på protrombintiden (PT). Förlängning av aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT) hos patienter med svår sepsis, som får Xigris, kan bero på den underliggande koagulopatin, den farmakodynamiska effekten av drotrecogin alfa (aktiverat) och/eller annan samtidig medicinerings. Den farmakodynamiska effekten av drotrecogin alfa (aktiverat) på aPTT-analysen är beroende av reagens och använt instrument och tiden mellan provtagning och bestämning. Drotrecogin alfa (aktiverat), som finns i blod- eller plasmaprov från patient som infunderas med läkemedlet, neutraliseras efter hand av endogena plasmaproteasinh inhibitorer i provet. Praktiskt taget ingen mätbar aktivitet av drotrecogin alfa (aktiverat) finns kvar 2 timmar efter blodprovstagningen. Beroende på dessa biologiska och analytiska variabler skall aPTT inte användas för att bedöma den farmakodynamiska effekten av drotrecogin alfa (aktiverat). Dessutom finns praktiskt taget ingen mätbar aktivitet av drotrecogin alfa (aktiverat) kvar i patientens cirkulation cirka 2 timmar efter infusionens slut. Blodprov som tas för aPTT-bestämning efter denna tidpunkt påverkas ej längre av läkemedlet. Dessa variabler bör därför tas i beaktande vid tolkning av sekventiell bestämning av PT och/eller aPTT.

Eftersom drotrecogin alfa (aktiverat) kan påverka aPTT-bestämningen, kan plasmaprov innehållande drotrecogin alfa (aktiverat) interferera med en-fas koagulationstest, som baseras på aPTT (t ex faktor VIII, IX och XI). Plasmaprov innehållande drotrecogin alfa (aktiverat) interfererar inte med en-fas faktorbestämning baserad på PT (t ex faktor II, V, VII och X).

Om de sekventiella mätningarna av koagulopatin (inkluderande trombocytal) tyder på allvarlig eller försämrad koagulopati, skall risken med att fortsätta infusionen vägas mot den förväntade nyttan.

Immunogenicitet

Frekvensen humana antikroppar mot antiaktiverat Protein C, IgA/IgG/IgM och neutraliserande antikroppar är låg och likartad för drotrecogin alfa (aktiverat) och placebo hos vuxna patienter som kontrollerats i kliniska studier av svår sepsis. Hos patienter som utvecklade antikroppar var de negativa effekterna inte mer frekvent förekommande hos drotrecogin alfa (aktiverat) behandlade patienter än hos placebobehandlade patienter. Det finns inget stöd för att de påvisade antikropparna representerar ett specifikt immunsvaret mot drotrecogin alfa (aktiverat) behandlingen. Det finns inga kliniska studier av svår sepsis som specifikt har undersökt upprepad administrering av drotrecogin alfa (aktiverat). Ett mindre antal patienter i kontrollerade kliniska studier av svår sepsis hade dock tidigare fått en drotrecogin alfa (aktiverat) behandling. Inga överkänslighetsreaktioner rapporterades hos dessa patienter. De tillgängliga proven kontrollerades efteråt och alla var negativa med avseende på humana antikroppar mot antiaktiverat Protein C. Ingen antikropps bildning mot antiaktiverat Protein C har observerats hos friska försökspersoner trots upprepad tillförsel. Möjligheten att predisponerade patienter drabbas av allergiska reaktioner av hjälpämnen i preparatet kan dock inte helt uteslutas. Om allergiska eller anafylaktiska reaktioner inträffar, bör behandlingen omedelbart avslutas och adekvat terapi sättas in. Om Xigris-infusion upprepas skall försiktighet iakttas.

Detta läkemedel innehåller cirka 17 mg natrium per injektionsflaska. Detta bör beaktas för patienter som står på kontrollerad natriumdiet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Försiktighet bör iakttas då Xigris administreras tillsammans med andra läkemedel som påverkar hemostasen (se avsnitt 4.3 och 4.4). Sådana läkemedel är Protein C, trombolytika [t ex streptokinas, tPA (vävnadsplasminogenaktivator), rPA (rekombinant plasminogenaktivator) och urokinas], orala antikoagulantia (t ex warfarin), hirudiner, antitrombin, acetylsalicylsyra och andra trombocyttaggregationshämmande medel, t ex icke-steroida antiinflammatoriska medel, tiklopidin och klopido-rel, glykoprotein IIb/IIIa-antagonister (som t ex abciximab, eptifibatid, tirofiban) och prostacyklinoliner som iloprost.

Samtidig administrering av lågdosheparin för förebyggande av venös tromboembolism (VTE)

Lågdosheparin som profylax mot VTE kan ges tillsammans med drotrecogin alfa (aktiverat). I en randomiserad studie (XPRESS) på 1935 vuxna patienter med svår sepsis, som alla behandlades med drotrecogin alfa (aktiverat), jämfördes heparin och placebo. Profylaktisk administrering av heparin påverkade inte mortaliteten negativt (28,3 % för heparin jämfört med 31,9 % för placebo hos den totala ITT-populationen och 30,3 % för heparin jämfört med 26,9 % för placebo hos patienter med multipel organ-dysfunktion som behandlades inom 24 timmar från första sepsisinducerade organ-dysfunktion (n=890)). I den undergrupp på 885 patienter som redan erhö-ll heparin profylaktiskt vid studiestart var mortaliteten för den grupp som randomiserats till att fortsätta med heparin 26,9 % och för den grupp som randomiserats till placebo och där heparinadministrering avbröts 35,6 %. Orsaken till skillnaden är okänd och kan hänföra sig till andra faktorer. Dessutom fanns ingen ökad risk för allvarlig blödning, inkluderande blödning i centrala nervsystemet. Profylaktisk administrering av heparin ökade risken för mindre allvarlig blödning (se avsnitt 4.8). Det fanns ingen statistisk skillnad i VTE-frekvens mellan studiearmarna.

4.6 Graviditet och amning

Djurstudier avseende effekter på graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning och postnatal utveckling har inte utförts med Xigris. Risken för människa är därför okänd. Xigris skall inte användas under graviditet, om det inte är absolut nödvändigt.

Det är inte känt om Xigris utsöndras i modersmjölk eller om det kan ha någon påverkan på barn som ammas. Därför skall patienten inte amma under behandling med Xigris.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Xigris ökar blödningsrisken.

Den randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, internationella fas 3-multicenterstudien (PROWESS) omfattade 850 patienter behandlade med drotrecogin alfa (aktiverat) och 840 patienter behandlade med placebo. Andelen patienter som fick minst en blödningsincident i de två behandlingsgrupperna var 24,9 % respektive 17,7 %. I båda behandlingsgrupperna var blödningsincidenterna huvudsakligen ekkymos eller blödningar från magtarmkanalen. Skillnaden i frekvens allvarliga blödningsincidenter mellan de båda behandlingsgrupperna förekom framförallt under administreringen av studieläkemedlet.

Totalt 2378 vuxna patienter med svår sepsis erhö-ll drotrecogin alfa (aktiverat) i en fas 3b, internationell, öppen, klinisk studie med enbart detta läkemedel (ENHANCE).

Frekvensen allvarliga blödningsincidenter i PROWESS- och ENHANCE-studierna presenteras nedan. I dessa studier innefattade allvarliga blödningsincidenter intrakraniell blödning, livshotande eller fatal

blödning, blödning som krävde tillförsel av ≥ 3 enheter erytrocytkoncentrat per dag, två dagar i följd, eller annan blödningsincident som bedömts som allvarlig av prövaren.

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, internationell fas 3b-multicenterstudie (ADDRESS) på vuxna patienter med svår sepsis och låg mortalitetsrisk, ingick 1317 patienter som behandlades med drotrecogin alfa (aktiverat) och 1293 patienter som fick placebo. Andelen patienter som fick minst en blödningsincident i de båda behandlingsgrupperna var 10,9 % respektive 6,4 % ($p < 0,001$). Blödningsincidenterna inkluderade allvarliga blödningsincidenter, blödningsincidenter som av prövaren bedömts ha möjligt samband med studieläkemedlet, blödningsincidenter där transfusion av röda blodkroppar ansågs nödvändig och blödningsincidenter som medförde permanent avbrott i behandlingen med studieläkemedlet. I ADDRESS-studien innefattade allvarliga blödningsincidenter livshotande eller fatal blödning, blödning från CNS och blödning som av prövaren bedömts som allvarlig.

Allvarliga blödningsincidenter under infusionen

Följande tabell visar procent patienter i PROWESS och ENHANCE som under infusionsperioden (definierad som själva infusionsperioden plus hela nästföljande dag efter infusionens slut) fått allvarliga blödningsincidenter och de blödningsställen där de förekom.

Blödningsställe	Drotrecogin alfa (aktiverat) [PROWESS] N=850	Placebo [PROWESS] N=840	Drotrecogin alfa (aktiverat) [ENHANCE] N=2378
Gastrointestinalt	5 (0,6 %)	4 (0,5 %)	19 (0,8 %)
Intraabdominellt	2 (0,2 %)	3 (0,4 %)	18 (0,8 %)
Intratorakalt	4 (0,5 %)	0	11 (0,5 %)
Retroperitonealt	3 (0,4 %)	0	4 (0,2 %)
Centrala nervsystemet (CNS) ¹	2 (0,2 %)	0	15 (0,6 %)
Urogenitalt	2 (0,2 %)	0	0
Hud/Mjukdelar	1 (0,1 %)	0	16 (0,7 %)
Nasofaryngealt	0	0	4 (0,2 %)
Leder/Skelett	0	0	1 (0,04 %)
Okänt ²	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)	6 (0,3 %)
Totalt	20 (2,4 %)	8 (1,0 %)	85³ (3,6 %)

¹ CNS-blödning definieras som blödning från centrala nervsystemet innefattande följande typer: petekial, parenkymatös, subaraknoidal- och subduralblödning samt stroke med hemorragisk transformering.

² Patienter som krävde tillförsel av ≥ 3 enheter erytrocytkoncentrat per dag, två dagar i följd utan identifierat blödningsställe

³ I ENHANCE fick sex patienter flera allvarliga blödningsincidenter under infusionsperioden (94 incidenter observerade hos 85 patienter).

I PROWESS och ENHANCE var förekomsten av allvarliga blödningsincidenter under infusionen med Xigris numerärt högre hos patienter som nyligen (under de senaste 30 dagarna) genomgått operation än hos patienter som inte gjort det (PROWESS: 3,3 % respektive 2,0 %; ENHANCE: 5,0 % respektive 3,1 %. I PROWESS var siffrorna för placebo 0,4 % respektive 1,2 %).

I ADDRESS-studien var andelen behandlade patienter som fick en allvarlig blödningsincident vid de olika blödningsställena likartad den som observerades i PROWESS-studien. Frekvensen allvarliga blödningsincidenter under infusionen (från studiedag 0 fram till studiedag 6) var 31 (2,4 %) för patienter behandlade med drotrecogin alfa (aktiverat) och 15 (1,2 %) för placebobehandlade patienter ($p = 0,02$). Incidensen CNS-blödning under infusionen var 4 (0,3 %) för patienter behandlade med drotrecogin alfa (aktiverat) och 3 (0,2 %) för placebobehandlade patienter. Nyligen genomgången operation (under de senaste 30 dagarna före studiestart) var förenat med en numeriskt högre risk för allvarlig blödning under infusionen hos både Xigris-behandlade och placebobehandlade patienter

(Xigris: 3,6 % hos patienter som nyligen opererats jämfört med 1,6 % hos patienter som ej nyligen opererats; placebo: 1,6 % respektive 0,9 %).

I XPRESS, en randomiserad studie av profylaktiskt administrerat heparin mot placebo på vuxna patienter med svår sepsis, som alla behandlades med drotrecogin alfa (aktiverat), var frekvensen allvarliga blödningsincidenter i överensstämmelse med den som observerats i tidigare studier för behandlingsperioden 0-6 dagar. Profylaktiskt administrerat heparin ökade inte risken för allvarlig blödning jämfört med placebo (2,3 % respektive 2,5 %), inkluderande CNS-blödning (0,3 % för båda armarna). Profylaktiskt administrerat heparin ökade däremot risken för mindre allvarlig blödning jämfört med placebo (8,7 % respektive 5,7 %; $p=0,0116$).

Allvarliga blödningsincidenter under studieperioden på 28 dagar

I PROWESS-studien var frekvensen allvarliga blödningsincidenter under studieperioden på 28 dagar 3,5 % för patienter behandlade med drotrecogin alfa (aktiverat) och 2,0 % för patienter behandlade med placebo. Frekvensen blödningar från CNS under 28-dagarsperioden var 0,2 % för patienter behandlade med drotrecogin alfa (aktiverat) och 0,1 % för patienter behandlade med placebo. Risken för CNS-blödning kan öka vid allvarlig koagulopati och svår trombocytopeni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

I den öppna ENHANCE-studien var frekvensen allvarliga blödningsincidenter under studieperioden på 28 dagar 6,5 % och frekvensen CNS-blödningar 1,5 %.

I den placebokontrollerade ADDRESS-studien var incidensen allvarlig blödningsincident under studieperioden på 28 dagar 51 (3,9 %) för patienter behandlade med drotrecogin alfa (aktiverat) och 28 (2,2 %) för placebobehandlade patienter ($p = 0,01$). Incidensen CNS-blödning under de 28 studiedagarna var 6 (0,5 %) för patienter behandlade med drotrecogin alfa (aktiverat) och 5 (0,4 %) för placebobehandlade patienter.

I XPRESS-studien var frekvensen allvarliga blödningar under studieperioden på 28 dagar (dag 0-28) i överensstämmelse med den som observerats i tidigare studier. Profylaktisk administrering av heparin ökade inte risken för allvarlig blödning jämfört med placebo (3,9 % respektive 5,2 %) inkluderande CNS-blödning (1,0 % respektive 0,7 %).

Biverkningar med en frekvens $\geq 5\%$ i fas I-studierna inkluderade huvudvärk (30,9 %), ekkymos (23,0 %) och smärta (5,8 %).

4.9 Överdoser

I de kliniska studierna och efter marknadsföringen har rapporter om oavsiktlig överdosering inkommit. I de flesta fallen har inga reaktioner observerats. I övriga rapporter var de observerade händelserna överensstämmande med kända biverkningar av läkemedlet (se avsnitt 4.8), effekter av läkemedlet på laboratorieundersökningar (se avsnitt 4.4) eller en följd av det bakomliggande sepsistillståndet.

Det finns ingen känd antidot för drotrecogin alfa (aktiverat). Vid överdosering skall infusionen omedelbart stoppas (se avsnitt 5.2).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikoagulantia, Enzymer, ATC-kod : B01A D10.

Detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel av vetenskapliga skäl. Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) kommer att granska all ny information som kan bli tillgänglig varje år och uppdatera denna produktresumé om det är nödvändigt.

Verkningsmekanism

Xigris är en rekombinant variant av naturligt, aktiverat Protein C från plasma. Det skiljer sig endast genom unika oligosackarider i kolhydratdelen av molekylerna. Aktiverat Protein C har en central roll i regleringen av koagulationen. Det begränsar trombinbildningen genom att inaktivera faktor Va och VIIa, och ger på så sätt en negativ feedback på koagulationskaskaden. Överdriven koagulationsaktivitet i mikrocirkulationen utgör en viktig del av patofysiologin vid svår sepsis. Dessutom har aktiverat Protein C en betydelsefull roll i kroppens systemiska respons på infektion och har antitrombotiska och profibrinolytiska egenskaper. Xigris har liknande egenskaper som endogent, humant, aktiverat Protein C.

Farmakodynamiska effekter

I de placebokontrollerade kliniska studierna på patienter med svår sepsis, utövade Xigris en antitrombotisk effekt, genom att begränsa trombinbildningen och förbättra koagulopatin i samband med sepsis. Detta visades genom en snabbare förbättring av koagulationsmarkörer och fibrinolys. Xigris gav en snabbare nedgång i trombotiska markörer som D-dimer, protrombin F1.2 och trombin-antitrombinnivåerna och en snabbare ökning av Protein C och antitrombinnivåerna. Xigris återställde också den endogena, fibrinolytiska potentialen, vilket kunde visas genom en snabbare utveckling mot normalisering av plasminogennivåerna och en snabbare nedgång i plasminogenaktivatorhämmare-1-nivåerna. Dessutom hade Xigris-behandlade patienter med svår sepsis en snabbare nedgång av interleukin-6-nivåerna, en generell markör för inflammation, vilket tyder på minskad antiinflammatorisk respons.

Klinisk effekt

Xigris har studerats i en internationell, multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie (PROWESS) omfattande 1690 patienter med svår sepsis. Svår sepsis definieras som sepsis med akut organdysfunktion. Patienter som uppfyllde den kliniska diagnosen svår sepsis hade a) känd eller misstänkt infektion, b) kliniska tecken på systemiskt svar på infektion innefattande feber eller hypotermi, leukopeni eller leukocytos, takykardi och takypné och c) akut organdysfunktion. Organdysfunktion definierades som chock, hypotoni eller behov av vasokonstriktion trots adekvat vätsketillförsel, relativ hypoxemi (förhållandet mellan partialtrycket av syrgas i arteriellt blod i mm Hg och procent syre i inandningsluften uttryckt som ett decimalbråk, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$), oliguri trots adekvat vätsketillförsel, signifikant reduktion av trombocytvärdet och/eller förhöjd mjölksyrakoncentration.

Exklusionskriterier omfattade patienter med hög blödningsrisk (se avsnitt 4.3 och 4.4), patienter som inte förväntades överleva i 28 dagar på grund av icke-sepsisrelaterat medicinskt tillstånd, HIV-positiva patienter vars senaste CD₄-lymfocytantal var $\leq 50/\text{mm}^3$, kroniska dialyspatienter och patienter som hade genomgått benmärgs-, lung-, lever-, pankreas- eller tunntarmstransplantation samt patienter med akut klinisk pankreatit utan säkerställd infektionskälla.

I PROWESS-studien påbörjades behandling inom 48 timmar från det att första sepsisinducerade organdysfunktion inträffat. Mediantiden för organdysfunktion vid behandlingens insättande var 18 timmar. Patienterna erhöll infusion med en konstant hastighet av 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{timme}$ av Xigris (n=850) eller placebo (n=840) under 96 timmar. Xigris gavs som tillägg till bästa standardbehandling. Bästa standardbehandling innefattar adekvat antibiotikaterapi, källkontroll och understödande behandling (vätsketillförsel, inotropa läkemedel, vasokonstringerande medel och stödbehandling av sviktande organ, efter behov).

Patienter som behandlats med Xigris hade högre 28-dagarsöverlevnad än patienter behandlade med placebo. Vid dag 28 var den totala mortaliteten 24,7 % i den grupp som behandlats med Xigris och 30,8 % för placebogruppen (p=0,005).

Signifikant minskad absolut mortalitet begränsades till subgruppen av patienter med svårare sjukdom dvs APACHE II poäng ≥ 25 eller minst 2 organ med akut dysfunktion vid behandlingens början. (Angivande av APACHE II poäng är ett sätt att bedöma mortalitetsrisken grundat på akuta

fysiologiska parametrar och patientens habitualtillstånd). I subgruppen med APACHE II poäng ≥ 25 vid behandlingens början var mortaliteten 31 % i Xigris-gruppen (128 av 414) och 44 % i placebogruppen (176 av 403). Ingen minskad mortalitet observerades i subgruppen med mindre uttalat allvarlig sjukdomsbild. I subgruppen med minst 2 organ med akut dysfunktion vid behandlingens början var mortaliteten 26,5 % i Xigris-gruppen (168 av 634) och 33,9 % i placebogruppen (216 av 637). Ingen signifikant minskning av mortaliteten observerades i subgruppen med dysfunktion i mindre än 2 organsystem vid behandlingens början.

Effekten av Xigris-behandlingen avseende mortalitet var konsistent i alla subgrupper baserade på ålder, kön och infektionstyp.

PROWESS uppföljningsstudie

Överlevnaden bestämdes i en uppföljningsstudie av PROWESS. Överlevnaden under sjukhusvistelsen och vid 3 månader rapporterades för 98 % respektive 94 % av de 1690 patienterna i PROWESS-studien. För det totala antalet patienter var mortaliteten under sjukhusvistelsen signifikant lägre för dem som fått Xigris än för dem som fått placebo (29,4 % vs 34,6 %; $p=0,023$). Överlevnaden till och med 3 månader var också bättre i Xigris- jämfört med placebogruppen (log rank $p=0,048$). Dessa data bekräftar att nyttan med Xigris begränsas till patienter med svårare sepsis, som t ex patienter med multipel organsvikt och patienter med chock.

Ytterligare klinisk erfarenhet

I en fas 3b, internationell, öppen, klinisk studie med enbart drotrecogin alfa (aktiverat), (ENHANCE), erhöll 2378 vuxna patienter med svår sepsis läkemedlet. Inklusionskriterier var desamma som i PROWESS-studien. Patienterna fick drotrecogin alfa (aktiverat) inom 48 timmar efter det att första sepsisinducerade organdysfunktion inträffat. Mediantiden för organdysfunktion vid behandlingens insättande var 25 timmar. Vid 28 dagar var mortaliteten i fas 3b-studien 25,3 %. Mortaliteten var lägre hos patienter som behandlats inom 24 timmar av organdysfunktion jämfört med dem som behandlats efter 24 timmars organdysfunktion, även efter justering för skillnader i sjukdomens svårighetsgrad.

Totalt 2640 vuxna patienter med svår sepsis och låg mortalitetsrisk (t ex patienter med APACHE II < 25 eller med endast en sepsisinducerad organsvikt) inkluderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (ADDRESS). Studien avbröts efter en interimanalys, eftersom det inte ansågs meningsfullt att fortsätta studien.

Inga effektfördelar med drotrecogin alfa (aktiverat) observerades hos den subgrupp som bestod av 872 patienter med multipel organsvikt och låg mortalitetsrisk, så ADDRESS-studien bekräftade inte effektresultaten från PROWESS-studien.

I subgruppen med multipel organsvikt i ADDRESS-studien var mortaliteten i placebogruppen vid 28 dagar 21,9 %, vilket var nästan samma som för subgruppen med endast en organdysfunktion i PROWESS-studien (21,2 %). Detta bekräftar frånvaro av effekt hos patienter med svår sepsis och låg mortalitetsrisk.

Barn

Xigris är kontraindicerat till barn under 18 års ålder (se även avsnitt 4.2 och 4.3).

Data från en placebokontrollerad klinisk studie (RESOLVE) kunde inte fastställa någon effekt av Xigris hos barn med svår sepsis, akut infektion, systemisk inflammation och respiratorisk och kardiovaskulär organdysfunktion. Studien avbröts efter att 477 (av planerade 600) patienter hade fått studieläkemedlet eftersom det inte ansågs meningsfullt att fortsätta studien.

En planerad interimanalys (då 400 patienter rekryterats) gav en låg sannolikhet för att en signifikant skillnad i primärt effektmått "Composite Time to Complete Organ Failure Resolution" (CTCOFR poäng 9,8 mot 9,7 dagar i genomsnitt under en 14 dagars period) skulle kunna visas. Det var heller ingen skillnad i mortalitet vid 28 dagar (17,1 % i Xigris-gruppen mot 17,3 % i placebogruppen). Prövarna bedömde att 2 dödsfall i Xigris-gruppen och 5 dödsfall i placebogruppen berodde på blödningar. Frekvensen blödningar i centrala nervsystemet (CNS) var högre i drotrecogin alfa (aktiverat) gruppen än i placebogruppen. Under infusionsperioden (dag 0-6 under studien) var antalet patienter som fick CNS-blödning 5 respektive 1 (2,1 % respektive 0,4 %) i totalpopulationen (drotrecogin alfa (aktiverat) gruppen respektive placebogruppen). Fyra av de fem blödningsepisoderna i drotrecogin alfa (aktiverat) gruppen förekom hos patienter som var ≤ 60 dagar gamla eller med en

kroppsvikt $\leq 3,5$ kg. Frekvensen blödningsepisoder i CNS med dödlig utgång, allvarliga blödningar (under infusionsperioden och under studieperioden på 28 dagar), allvarliga biverkningshändelser och större amputation var lika i drotrecogin alfa (aktiverat) gruppen och placebogruppen.

I de placebokontrollerade kliniska studierna var behandlingseffekten tydligast på kliniker där ett större antal patienter inkluderades.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Drotrecogin alfa (aktiverat) och endogent, humant, aktiverat Protein C inaktiveras i plasma av endogena proteasinhämmare, men mekanismen med vilken de elimineras från plasma är okänd. Plasmakoncentrationen av endogent, aktiverat Protein C hos friska försökspersoner och patienter med svår sepsis ligger vanligtvis under detektionsgränsen (< 5 ng/ml) och påverkar inte i nämnvärd grad de farmakokinetiska egenskaperna hos drotrecogin alfa (aktiverat).

Hos friska försökspersoner uppnås mer än 90 % av "steady state"-nivåerna inom två timmar efter start av en intravenös Xigris-infusion med konstant hastighet. Efter infusionens slut faller plasmakoncentrationen av drotrecogin alfa (aktiverat) bifasiskt, med en snabb, första fas ($t_{1/2\alpha} = 13$ minuter) och en långsammare andra fas ($t_{1/2\beta} = 1,6$ timmar). Den första fasen, med kort halveringstid, står för cirka 80 % av arean under plasmakoncentrationskurvan (AUC). Detta medför en initial, snabb ökning av plasmakoncentrationen av drotrecogin alfa (aktiverat) till nivåer nära "steady state"-nivåerna under infusionen. Plasmakoncentrationen av drotrecogin alfa (aktiverat) vid "steady state" är proportionell mot infusionshastigheten inom intervallet 12 $\mu\text{g/kg/timme}$ till 48 $\mu\text{g/kg/timme}$. Vid infusionshastigheten 24 $\mu\text{g/kg/timme}$ är den genomsnittliga plasmakoncentrationen av drotrecogin alfa (aktiverat) vid "steady state" hos friska försökspersoner 72 ng/ml.

Hos patienter med svår sepsis, ger infusionshastigheter från 12 $\mu\text{g/kg/timme}$ till 30 $\mu\text{g/kg/timme}$ snabbt "steady state"-koncentrationer som är proportionella mot infusionshastigheten. I fas 3-studien utvärderades farmakokinetiken av drotrecogin alfa (aktiverat) hos 342 patienter med svår sepsis, vilka alla hade fått en 96 timmar lång, kontinuerlig infusion med hastigheten 24 $\mu\text{g/kg/timme}$. "Steady state"-koncentrationer av drotrecogin alfa (aktiverat) uppnåddes inom två timmar efter infusionens start. Hos majoriteten av patienterna var de uppmätta värdena av aktiverat Protein C två timmar efter infusionens slut mindre än detektionsgränsen, vilket tyder på snabb elimination av drotrecogin alfa (aktiverat) från den systemiska cirkulationen. Plasmaclearance för drotrecogin alfa (aktiverat) är cirka 41,8 l/timme hos patienter med sepsis jämfört med 28,1 l/timme hos friska försökspersoner.

Hos patienter med svår sepsis minskade plasmaclearance signifikant vid försämrad njurfunktion och leverdysfunktion. Skillnaden i clearance (<30 %) motiverar dock inte någon dosjustering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos apor, som i flerdosstudier erhållit doser jämförbara med eller något högre än dem som människa exponeras för, observerades förändringar, som alla kunde hänföras till den farmakologiska effekten av drotrecogin alfa (aktiverat). De omfattade, förutom förväntad förlängning av aPTT, reduktion av hemoglobin, erythrocyter och hematokrit och ökning i retikulocytvärde och PT.

Drotrecogin alfa (aktiverat) var inte mutagen varken i ett *in vivo* mikrokärntest hos mus eller i ett *in vitro* kromosomaberrationstest av humana, perifera blodlymfocyter med eller utan metabolisk aktivering av råttlever.

Karcinogenicitetsstudier och reproduktionsstudier på djur har inte utförts med Xigris. När det gäller effekter på reproduktionen är den potentiella risken för människa okänd. Xigris skall inte användas under graviditet, om det inte är absolut nödvändigt (se avsnitt 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros
Natriumklorid
Natriumcitrat
Citronsyra
Saltsyra
Natriumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter upplösning rekommenderas omedelbar användning. Den upplösta lösningen i injektionsflaskan kan emellertid förvaras i rumstemperatur (15 °C - 30 °C) i upp till tre timmar. Efter beredning skall den intravenösa infusionslösningen användas inom 14 timmar vid förvaring i rumstemperatur (15 °C - 30 °C).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).
Förvaras i ytterkartongen.
Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pulver i injektionsflaska av glas typ I. Förpackning om 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

1. Xigris för intravenös infusion skall beredas aseptiskt.
2. Beräkna dosen och det antal injektionsflaskor av Xigris som behövs.

En injektionsflaska av Xigris innehåller 5 mg drotrecogin alfa (aktiverat).

Injektionsflaskorna innehåller ett överskott av drotrecogin alfa (aktiverat) för att underlätta uttag av deklarerad mängd.

3. Före administrering skall innehållet i Xigris 5 mg flaskan lösas i 2,5 ml vatten för injektionsvätskor, vilket ger en koncentration på cirka 2 mg/ml drotrecogin alfa (aktiverat).

Tillsätt det sterila vattnet långsamt till injektionsflaskan och undvik att skaka eller vända flaskan upp och ned. Sväng flaskan försiktigt tills pulvret är fullständigt upplöst.

4. Denna stamlösning skall spädas vidare med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml till en slutkoncentration mellan 100 µg/ml och 200 µg/ml. Dra långsamt upp rätt mängd av den upplösta stamlösningen av drotrecogin alfa (aktiverat) från injektionsflaskan. Tillsätt denna till en förberedd infusionspåse med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml. Låt lösningen med drotrecogin alfa (aktiverat) rinna utmed påsens sida för att minimera uppskakning av lösningen.

Vänd försiktigt infusionspåsen upp och ned för att erhålla en homogen lösning. Undvik att använda mekaniska transportsystem vid transport av infusionspåsen mellan olika lokaler.

5. Efter upplösning rekommenderas omedelbar användning. Den upplösta lösningen i injektionsflaskan kan dock förvaras i rumstemperatur (15 °C – 30 °C) i upp till tre timmar. Efter beredning kan den intravenösa infusionslösningen användas inom 14 timmar vid förvaring i rumstemperatur (15 °C – 30 °C).
6. Parenterala läkemedelslösningar skall granskas visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före intravenös administrering.
7. **Det rekommenderas att Xigris infunderas med en infusionspump för att noggrant kontrollera infusionshastigheten.** Stamlösningen skall spädas med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml i en infusionspåse till en slutkoncentration mellan 100 µg/ml och 200 µg/ml.
8. Då drotrecogin alfa (aktiverat) administreras med låg flödeshastighet (mindre än cirka 5 ml/timme) måste infusionsutrustningen först genomspolas i cirka 15 minuter med en flödeshastighet på cirka 5 ml/timme.
9. Xigris ges via en separat IV-kateter eller via en separat, egen anslutning på en central venkateter med flera anslutningar. De ENDA andra lösningar som kan administreras samtidigt genom samma intravenösa kanal är natriumkloridlösning 9 mg/ml, Ringer-laktatlösning, glukoslösning eller glukos- och saltblandningar.
10. Undvik att utsätta lösningar av drotrecogin alfa (aktiverat) för värme och/eller direkt solljus. Inga inkompatibiliteter har observerats mellan drotrecogin alfa (aktiverat) och infusionsflaskor av glas eller infusionspåsar av polyvinylklorid, polyeten, polypropylen eller polyolefin. Användning av andra typer av infusionsset kan inverka negativt på administrerad mängd och styrka av drotrecogin alfa (aktiverat).
11. Var noga med att administrera Xigris med rätt hastighet, beräknad på basis av kroppsvikt i kg, och att infundera under korrekt tid. Det rekommenderas att påsen märks i enlighet därmed.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/225/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 22 augusti 2002

Datum för förnyat godkännande:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida

<http://www.emea.europa.eu/>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DET AKTIVA INNEHÅLLSÄMNET AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH INNEHAVAREN AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
- C. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKALL UPPFYLLAS AV INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**A. TILLVERKARE AV DET AKTIVA INNEHÅLLSÄMNET AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH INNEHAVAREN AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM
ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkaren av det aktiva innehållsämnet av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé 4.2).

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

- **ÖVRIGA VILLKOR**

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall underrätta Europeiska kommissionen om marknadsföringsplanerna för läkemedlet som godkänkts genom detta beslut.

Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning förbinder sig att utföra de studier och extra farmakovigilansaktiviteter som upptas i farmakovigilansplanen, i enlighet med riskhanteringsplanen av den 18 april 2006 och efterföljande revideringar av denna, överenskomna med CHMP.

Riskhanteringsplanen ingår i Modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning.

I enlighet med CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use skall en reviderad riskhanteringsplan insändas i samband med nästa Periodic Safety Update Report (PSUR).

En reviderad riskhanteringsplan skall också insändas

- När ny information erhålls, som kan påverka aktuella säkerhetspecifikationer, farmakovigilansplan eller åtgärder avsedda att minimera säkerhetsrisken.
- Inom 60 dagar efter det att tidsgränsen för farmakovigilans eller riskminimerande åtgärder har löpt ut.
- På begäran av EMEA

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall även fortsättningsvis insända PSUR-rapporter en gång per år.

C. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKALL UPPFYLLAS AV INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall inom den stipulerade tidsramen genomföra följande studier, vars resultat skall utgöra grunden för den årliga omprövningen av nytta/riskförhållandet.

Kliniska aspekter

1. Eftersom slutsatserna av XPRESS studien, som undersökte om det finns en möjlig interaktion mellan Xigris och heparin, är osäkra, krävs ytterligare klarläggande av nytta/risk-balansen för Xigris. Därför har innehavaren av godkännandet för försäljning åtagit sig att utföra en placebokontrollerad studie för att bekräfta nytta/risk-profilen av Xigris. Studien skall utföras på patienter med svår sepsis och dokumenterad organsvikt (t ex MOD (multipel organ dysfunktion) eller vasopressorberoende septisk chock), som får behandling inom en strikt definierad tidsperiod och som antingen får lågdosheparin profylaktiskt eller inte någon trombosprofylax alls.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

TEXT YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Xigris 20 mg, pulver till infusionsvätska, lösning
drotrecogin alfa (aktiverat)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 20 mg drotrecogin alfa (aktiverat). Efter upplösning med 10 ml vatten för injektionsvätskor innehåller en ml 2 mg drotrecogin alfa (aktiverat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnena: sackaros, natriumklorid, natriumcitrat, citronsyra, saltsyra och natriumhydroxid

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, lösning. 1 injektionsflaska.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös infusion efter upplösning och spädning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. Dat: {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).
Förvaras i ytterkartongen.
Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/225/002

13. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

TEXT INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Xigris 20 mg, pulver till infusionsvätska

För intravenös infusion efter upplösning och spädning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.: {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

20 mg

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

TEXT YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Xigris 5 mg, pulver till infusionsvätska, lösning
drotrecogin alfa (aktiverat)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 5 mg drotrecogin alfa (aktiverat). Efter upplösning med 2,5 ml vatten för injektionsvätskor innehåller en ml 2 mg drotrecogin alfa (aktiverat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: sackaros, natriumklorid, natriumcitrat, citronsyra, saltsyra och natriumhydroxid

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, lösning. 1 injektionsflaska.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös infusion efter upplösning och spädnig.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. Dat: {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).
Förvaras i ytterkartongen.
Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/225/001

13. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
TEXT INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Xigris 5 mg, pulver till infusionsvätska

För intravenös infusion efter upplösning och spädning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.: {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

5 mg

6. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Xigris 20 mg, pulver till infusionsvätska, lösning

Drotrecogin alfa (aktiverat)

Läs noga igenom hela bipacksedeln. Du kan inte själv injicera detta läkemedel. Både din sjukdom och infusion av läkemedlet kräver medicinsk övervakning.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Xigris är och vad det används för
2. Innan du får Xigris
3. Hur du får Xigris
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xigris ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD XIGRIS ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Xigris är mycket likt ett i blodet naturligt förekommande protein, vars uppgift är att hålla blodets levringsförmåga under kontroll och att förhindra inflammation. Vid en allvarlig infektion kan blodproppar bildas, och dessa kan hindra blodet att nå viktiga organ som njurar och lungor. Detta ger upphov till en sjukdom som kallas svår blodförgiftning och som man kan bli mycket sjuk av. Vissa personer kan dö av denna sjukdom. Xigris hjälper kroppen att bli av med blodpropparna och minskar också den inflammation som följer med infektionen.

Xigris används för att behandla vuxna med svår blodförgiftning.

2. INNAN DU FÅR XIGRIS

Du ska inte få Xigris:

- om du är allergisk (överkänslig) mot drotrecogin alfa (aktiverat) eller något av övriga innehållsämnen i Xigris eller bovint trombin (ett protein från nötkreatur)
- om du är ett barn under 18 år
- om du har inre blödning
- om du har en hjärntumör eller ökat tryck i skallhålan av annan orsak
- om du får heparin samtidigt (≥ 15 internationella enheter/kg/timme)
- om du har en benägenhet till blödning, som inte har något samband med blodförgiftningen
- om du sedan lång tid tillbaka har allvarliga problem med levern
- om antalet blodplättar (typ av blodkroppar) är lågt, även om det har ökat genom blodtransfusion
- om du löper stor risk att drabbas av blödning (till exempel vid följande situationer):
 - a) du har genomgått operation inom de 12 timmar som närmast föregick Xigris-tillförseln, eller har blödning från tidigare operation, eller undergår operation under tiden som du får Xigris
 - b) du har varit inlagd på sjukhus på grund av allvarlig skullskada, eller har genomgått operation i hjärna eller ryggrad, eller har haft hjärnblödning inom de senaste tre månaderna; du har något fel på blodkärlen i hjärnan, eller svullnad i huvudet; du har en epidural kateter inlagd (ett rör i ryggraden)
 - c) du har medfödd blödningsbenägenhet

- d) du har haft en blödning från mage eller tarm de senaste sex veckorna, och blödningen ännu inte har behandlats slutgiltigt
- e) du har råkat ut för större olycka och har en ökad risk för blödning.

Särskilt ska försiktighet med Xigris iakttas om det finns risk för blödning t ex:

- om du tar andra läkemedel som påverkar blodets levringsförmåga (t ex läkemedel som löser upp blodproppar eller förtunnar blodet, eller läkemedel som hämmar blodplättar, som t ex acetylsalicylsyra)
- om du de senaste tre månaderna haft slaganfall orsakat av blodpropp
- om du tidigare haft problem med blödningar

Xigris ska inte användas om du har en mindre allvarlig form av blodförgiftning (endast ett organ är drabbat) eller om du nyligen har opererats.

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana. Försiktighet ska iakttas när Xigris används tillsammans med andra läkemedel som påverkar blodets levringsförmåga (t ex läkemedel som löser upp blodproppar eller förtunnar blodet, eller läkemedel som hämmar blodplättar, som t ex acetylsalicylsyra, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel eller klopidogrel).

Graviditet och amning

Det är inte känt om drotrecogin alfa (aktiverat) kan ge fosterskada eller påverka förmågan att få barn. Om du är gravid kommer din läkare endast att ge dig Xigris om det är nödvändigt. Det är inte känt om drotrecogin alfa (aktiverat) utsöndras i modersmjölk och därför ska du inte amma när du behandlas med Xigris.

Viktig information om några innehållsämnen i Xigris

Detta läkemedel innehåller cirka 68 mg natrium per injektionsflaska. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

3. HUR DU FÅR XIGRIS

Rekommenderad dos av Xigris är 24 mikrogram (μg) per kilo (kg) kroppsvikt varje timme i 96 timmar.

Apotekspersonal, sjuksköterska eller läkare har löst Xigris-pulvret i vatten för injektion och natriumkloridlösning. Denna lösning passerar sedan via en infusionspåse och slang in i ett av dina blodkärl. Infusionen pågår under 96 timmar.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Xigris orsaka biverkningar men alla behöver inte få dem. Xigris ökar risken för blödning, och denna kan vara allvarlig eller livshotande. Allvarlig blödning under infusionsperioden har förekommit hos 1 % (1 av 100) av patienterna med svår blodförgiftning som inte behandlats med Xigris medan allvarlig blödning förekom hos 2,4 % (cirka 1 av 40) av de patienter som behandlats med Xigris. Hos båda grupperna uppträdde de flesta blödningarna i mage och tarm. Blödning i hjärnan var mindre vanligt och förekom hos 0,2 % (1 av 500) av de patienter som fick Xigris.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR XIGRIS SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Förvaras i ytterkartongen.

Ljuskänsligt.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är 20 mg drotrecogin alfa (aktiverat) i en injektionsflaska. Drotrecogin alfa (aktiverat) är en variant av ett naturligt protein i blodet som kallas aktiverat Protein C. Drotrecogin alfa (aktiverat) tillverkas med genteknik.
- Övriga innehållsämnen är sackaros, natriumklorid, natriumcitrat, citronsyra, saltsyra och natriumhydroxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Xigris föreligger som ett pulver i en injektionsflaska avsett för infusion efter upplösning.

En injektionsflaska innehåller 20 mg drotrecogin alfa (aktiverat). Efter upplösning med 10 ml vatten för injektionsvätskor innehåller en ml 2 mg drotrecogin alfa (aktiverat).

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +3726441100

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7364000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denna bipacksedel godkändes senast den {datum}

Detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel av vetenskapliga

skäl. Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) kommer att granska all ny information som kan bli tillgänglig varje år och uppdatera denna bipacksedel om det är nödvändigt.

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMAs hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

<-----

Följande uppgifter är uteslutande för sjuk- och hälsovårdspersonal:

Anvisningar för användning och hantering

1. Xigris för intravenös infusion skall beredas aseptiskt.

2. Beräkna dosen och det antal injektionsflaskor av Xigris som behövs.

Varje injektionsflaska av Xigris innehåller 20 mg drotrecogin alfa (aktiverat).

Injektionsflaskorna innehåller ett överskott av drotrecogin alfa (aktiverat) för att underlätta uttag av deklarerad mängd.

3. Före administrering skall innehållet i Xigris 20 mg flaskan lösas i 10 ml vatten för injektionsvätskor, vilket ger en koncentration av cirka 2 mg/ml drotrecogin alfa (aktiverat).

Tillsätt det sterila vattnet långsamt till injektionsflaskan och undvik att skaka eller vända flaskan upp och ned. Sväng flaskan försiktigt tills pulvret är fullständigt upplöst.

4. Denna stamlösning skall spädas vidare med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml. Dra långsamt upp rätt mängd av den upplösta stamlösningen av drotrecogin alfa (aktiverat) från injektionsflaskan. Tillsätt denna till en förberedd infusionspåse med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml. Låt lösningen med drotrecogin alfa (aktiverat) rinna utmed påsens sida för att minimera uppskakning av lösningen. Vänd försiktigt infusionspåsen upp och ned för att erhålla en homogen lösning. Undvik att använda mekaniska transportsystem vid transport av infusionspåsen mellan olika lokaler.

5. Efter upplösning rekommenderas omedelbar användning. Den upplösta lösningen i injektionsflaskan kan dock förvaras i rumstemperatur (15 °C – 30 °C) i upp till tre timmar. Efter beredning kan den intravenösa infusionslösningen användas inom 14 timmar vid förvaring i rumstemperatur (15 °C – 30 °C).

6. Parenterala läkemedelslösningar skall granskas visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före intravenös administrering.

7. **Det rekommenderas att Xigris infunderas med en infusionspump för att noggrant kontrollera infusionshastigheten.** Stamlösningen skall utspädas med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml i en infusionspåse till en slutkoncentration mellan 100 µg/ml och 200 µg/ml.

8. Då drotrecogin alfa (aktiverat) administreras med låg flödeshastighet (mindre än cirka 5 ml/timme) måste infusionsutrustningen först genomspolas i cirka 15 minuter med en flödeshastighet på cirka 5 ml/timme.

9. Xigris ges via en separat IV-kateter eller via en separat, egen anslutning på en central venkateter med flera anslutningar. De ENDA andra lösningar som kan administreras samtidigt genom samma intravenösa kanal är natriumkloridlösning 9 mg/ml, Ringer-laktatlösning, glukoslösning eller glukos- och saltblandningar.

10. Undvik att utsätta lösningar av drotrecogin alfa (aktiverat) för värme och/eller direkt solljus. Inga inkompatibiliteter har observerats mellan drotrecogin alfa (aktiverat) och infusionsflaskor av glas eller infusionspåsar av polyvinylklorid, polyeten, polypropylen eller polyolefin.

Användning av andra typer av infusionsset kan inverka negativt på administrerad mängd och styrka av drotrecogin alfa (aktiverat).

11. Var noga med att administrera Xigris med rätt hastighet, beräknad på basis av kroppsvikt i kg, och att infundera under korrekt tid. Det rekommenderas att påsen märks i enlighet därmed.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Xigris 5 mg, pulver till infusionsvätska, lösning Drotrecogin alfa (aktiverat)

Läs noga igenom hela bipacksedeln. Du kan inte själv injicera detta läkemedel. Både din sjukdom och infusion av läkemedlet kräver medicinsk övervakning.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Xigris är och vad det används för
2. Innan du får Xigris
3. Hur du får Xigris
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xigris ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD XIGRIS ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Xigris är mycket likt ett i blodet naturligt förekommande protein, vars uppgift är att hålla blodets levringsförmåga under kontroll och att förhindra inflammation. Vid en allvarlig infektion kan blodproppar bildas och dessa kan hindra blodet att nå viktiga organ som njurar och lungor. Detta ger upphov till en sjukdom som kallas svår blodförgiftning och som man kan bli mycket sjuk av. Vissa personer kan dö av denna sjukdom. Xigris hjälper kroppen att bli av med blodpropparna och minskar också den inflammation som följer med infektionen.

Xigris används för att behandla vuxna med svår blodförgiftning.

2. INNAN DU FÅR XIGRIS

Du ska inte få Xigris:

- om du är allergisk (överkänslig) mot drotrecogin alfa (aktiverat) eller något av övriga innehållsämnen i Xigris eller bovint trombin (ett protein från nötkreatur)
- om du är ett barn under 18 år
- om du har inre blödning
- om du har en hjärntumör eller ökat tryck i skallhålan av annan orsak
- om du får heparin samtidigt (≥ 15 internationella enheter/kg/timme)
- om du har en benägenhet till blödning, som inte har något samband med blodförgiftningen
- om du sedan lång tid tillbaka har allvarliga problem med levern
- om antalet blodplättar (typ av blodkroppar) är lågt, även om det har ökat genom blodtransfusion
- om du löper stor risk att drabbas av blödning (till exempel vid följande situationer):
 - a) du har genomgått operation inom de 12 timmar som närmast föregick Xigris-tillförseln, eller har blödning från tidigare operation, eller undergår operation under tiden som du får Xigris
 - b) du har varit inlagd på sjukhus på grund av allvarlig skullskada, eller har genomgått operation i hjärna eller ryggrad, eller har haft hjärnblödning inom de senaste tre månaderna; du har något fel på blodkärlen i hjärnan, eller svullnad i huvudet; du har en epidural kateter inlagd (ett rör i ryggraden)
 - c) du har medfödd blödningsbenägenhet

- d) du har haft en blödning från mage eller tarm de senaste sex veckorna, och blödningen ännu inte har behandlats slutgiltigt
- e) du har råkat ut för större olycka och har en ökad risk för blödning.

Särskilt ska försiktighet med Xigris iakttas om det finns risk för blödning t ex:

om du tar andra läkemedel som påverkar blodets levringsförmåga (t ex läkemedel som löser upp blodproppar eller förtunnar blodet, eller läkemedel som hämmar blodplättar, som t ex acetylsalicylsyra)

- om du de senaste tre månaderna haft slaganfall orsakat av blodpropp
- om du tidigare haft problem med blödningar

Xigris ska inte användas om du har en mindre allvarlig form av blodförgiftning (endast ett organ är drabbat) eller om du nyligen har opererats.

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana. Försiktighet ska iakttas när Xigris används tillsammans med andra läkemedel som påverkar blodets levringsförmåga (t ex läkemedel som löser upp blodproppar eller förtunnar blodet, eller läkemedel som hämmar blodplättar, som t ex acetylsalicylsyra, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel eller klopidogrel).

Graviditet och amning

Det är inte känt om drotrecogin alfa (aktiverat) kan ge fosterskada eller påverka förmågan att få barn. Om du är gravid kommer din läkare endast att ge dig Xigris om det är nödvändigt.

Det är inte känt om drotrecogin alfa (aktiverat) utsöndras i modersmjölk och därför ska du inte amma när du behandlas med Xigris.

Viktig information om några innehållsämnen i Xigris

Detta läkemedel innehåller cirka 17 mg natrium per injektionsflaska. Detta bör beaktas för patienter som ordinerats saltfattig kost.

3. HUR DU FÅR XIGRIS

Rekommenderad dos av Xigris är 24 mikrogram (μg) per kilo (kg) kroppsvikt varje timme i 96 timmar.

Apotekspersonal, sjuksköterska eller läkare har löst Xigris-pulvret i vatten för injektion och natriumkloridlösning. Denna lösning passerar sedan via en infusionspåse och slang in i ett av dina blodkärl. Infusionen pågår under 96 timmar.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Xigris orsaka biverkningar men alla behöver inte få dem. Xigris ökar risken för blödning, och denna kan vara allvarlig eller livshotande. Allvarlig blödning under infusionsperioden har förekommit hos 1 % (1 av 100) av patienterna med svår blodförgiftning som inte behandlats med Xigris medan allvarlig blödning förekom hos 2,4 % (cirka 1 av 40) av de patienter som behandlats med Xigris. Hos båda grupperna uppträdde de flesta blödningarna i mage och tarm. Blödning i hjärnan var mindre vanligt och förekom hos 0,2 % (1 av 500) av de patienter som fick Xigris.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR XIGRIS SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Förvaras i ytterkartongen.

Ljuskänsligt.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är 5 mg drotrecogin alfa (aktiverat) i en injektionsflaska. Drotrecogin alfa (aktiverat) är en variant av ett naturligt protein i blodet som kallas aktiverat Protein C. Drotrecogin alfa (aktiverat) tillverkas med genteknik.
- Övriga innehållsämnen är sackaros, natriumklorid, natriumcitrat, citronsyra, saltsyra och natriumhydroxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Xigris föreligger som ett pulver i en injektionsflaska avsett för infusion efter upplösning.

En injektionsflaska innehåller 5 mg drotrecogin alfa (aktiverat). Efter upplösning med 2,5 ml vatten för injektionsvätskor innehåller en ml 2 mg drotrecogin alfa (aktiverat).

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +3726441100

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7364000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Denna bipacksedel godkändes senast den {datum}

Detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel av vetenskapliga skäl. Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) kommer att granska all ny information som kan bli tillgänglig varje år och uppdatera denna bipacksedel om det är nödvändigt.

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMA:s hemsida

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

<-----

Följande uppgifter är uteslutande för sjuk- och hälsovårdspersonal:

Anvisningar för användning och hantering

1. Xigris för intravenös infusion skall beredas aseptiskt.

2. Beräkna dosen och det antal injektionsflaskor av Xigris som behövs.

Varje injektionsflaska av Xigris innehåller 5 mg drotrecogin alfa (aktiverat).

Injektionsflaskorna innehåller ett överskott av drotrecogin alfa (aktiverat) för att underlätta uttag av deklarerad mängd.

3. Före administrering skall innehållet i Xigris 5 mg flaskan lösas i 2,5 ml vatten för injektionsvätskor, vilket ger en koncentration av cirka 2 mg/ml drotrecogin alfa (aktiverat).

Tillsätt det sterila vattnet långsamt till injektionsflaskan och undvik att skaka eller vända flaskan upp och ned. Sväng flaskan försiktigt tills pulvret är fullständigt upplöst.

4. Denna stamlösning skall spädas vidare med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml. Dra långsamt upp rätt mängd av den upplösta stamlösningen av drotrecogin alfa (aktiverat) från injektionsflaskan. Tillsätt denna till en förberedd infusionspåse med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml. Låt lösningen med drotrecogin alfa (aktiverat) rinna utmed påsens sida för att minimera uppskakning av lösningen. Vänd försiktigt infusionspåsen upp och ned för att erhålla en homogen lösning. Undvik att använda mekaniska transportsystem vid transport av infusionspåsen mellan olika lokaler.

5. Efter upplösning rekommenderas omedelbar användning. Den upplösta lösningen i injektionsflaskan kan dock förvaras i rumstemperatur (15 °C – 30 °C) i upp till tre timmar. Efter beredning kan den intravenösa infusionslösningen användas inom 14 timmar vid förvaring i rumstemperatur (15 °C – 30 °C).

6. Parenterala läkemedelslösningar skall granskas visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före intravenös administrering.

7. **Det rekommenderas att Xigris infunderas med en infusionspump för att noggrant kontrollera infusionshastigheten.** Stamlösningen skall utspädas med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml i en infusionspåse till en slutkoncentration mellan 100 µg/ml och 200 µg/ml.

8. Då drotrecogin alfa (aktiverat) administreras med låg flödeshastighet (mindre än cirka 5 ml/timme) måste infusionsutrustningen först genomspolas i cirka 15 minuter med en flödeshastighet på cirka 5 ml/timme.

9. Xigris ges via en separat IV-kateter eller via en separat, egen anslutning på en central venkateter med flera anslutningar. De ENDA andra lösningar som kan administreras samtidigt genom samma intravenösa kanal är natriumkloridlösning 9 mg/ml, Ringer-laktatlösning, glukoslösning eller glukos- och saltblandningar.

10. Undvik att utsätta lösningar av drotrecogin alfa (aktiverat) för värme och/eller direkt solljus. Inga inkompatibiliteter har observerats mellan drotrecogin alfa (aktiverat) och infusionsflaskor av glas eller infusionspåsar av polyvinylklorid, polyeten, polypropylen eller polyolefin.

Användning av andra typer av infusionsset kan inverka negativt på administrerad mängd och styrka av drotrecogin alfa (aktiverat).

11. Var noga med att administrera Xigris med rätt hastighet, beräknad på basis av kroppsvikt i kg, och att infundera under korrekt tid. Det rekommenderas att påsen märks i enlighet därmed.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning