

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xigris 20 mg poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 20 mg drotrecogin alfa (geactiveerd)

Na oplossing met 10 ml water voor injecties bevat drotrecogin alfa (geactiveerd) 2 mg/ml.

Drotrecogin alfa (geactiveerd) is een recombinante variant van het endogene geactiveerd Proteïne C en wordt bereid door genetische modificatie van een bestaande humane cellijn.

Hulpstof: Elke injectieflacon bevat ongeveer 68 mg natrium.
Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie. Xigris wordt geleverd als een wit tot gebroken wit gevriesdroogde poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Xigris is aangewezen voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige sepsis met meervoudig orgaanfalen wanneer het wordt toegevoegd aan de standaardbehandeling. Het gebruik van Xigris dient voornamelijk te worden overwogen in situaties waarbij de therapie binnen 24 uur na aanvang van orgaanfalen kan worden gestart (zie voor verdere informatie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Xigris dient te worden gebruikt door ervaren artsen in instellingen die bedreven zijn in de behandeling van patiënten met ernstige sepsis.

De behandeling dient binnen 48 uur, en bij voorkeur binnen 24 uur, te worden gestart na aanvang van de eerste gedocumenteerde, door sepsis geïnduceerde orgaandisfunctie (zie rubriek 5.1).

De aanbevolen dosering van Xigris is 24 µg/kg/uur (gebaseerd op het actuele lichaamsgewicht), gegeven als een continue intraveneuze infusie voor een totale duur van 96 uur. Het wordt aanbevolen dat Xigris wordt geïnfundeerd met een infusiepomp om de infusiesnelheid nauwkeurig te regelen. Als de infusie omwille welke reden dan ook wordt onderbroken, dient er opnieuw met Xigris te worden gestart met de infusiesnelheid van 24 µg/kg/uur en dient de infusie te worden voortgezet om de totale aanbevolen tijdsduur van 96 uur van toediening van de dosis te voltooien. Er is geen dosisverhoging of bolus dosis van Xigris nodig om de onderbreking van de infusie te compenseren.

Er zijn geen dosisaanpassingen noodzakelijk bij volwassen patiënten met ernstige sepsis met betrekking tot leeftijd, geslacht, leverfunctie (gemeten door transaminase spiegels), nierfunctie, zwaarlijvigheid of bij co-medicatie van profylactisch heparine. De farmacokinetiek van drotrecogin alfa (geactiveerd) is niet bestudeerd bij patiënten met ernstige sepsis en een reeds bestaand eindstadium van een nierziekte en een chronische leverziekte.

Kinderen: Uit gegevens van een placebogecontroleerde klinische studie, die gestopt was omdat doorgaan niet meer zinvol bleek, kon de werkzaamheid van Xigris bij 477 patiënten van 0 tot 17 jaar

niet worden vastgesteld in kinderen die onderzoeksbehandeling hadden gekregen. Een hoger percentage van centraal zenuwstelsel bloedingen was vastgesteld in Xigris versus de placebo behandelde groep. Xigris is gecontra-indiceerd bij kinderen onder de 18 jaar (zie rubriek 4.3 en 5.1).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor één van de hulpstoffen of voor rundertrombine (een sporenresidu uit het productieproces).

Drotrecogin alfa (geactiveerd) is gecontra-indiceerd bij kinderen onder de 18 jaar (zie rubriek 5.1).

Aangezien drotrecogin alfa (geactiveerd) het risico van bloedingen kan verhogen, is Xigris gecontra-indiceerd in de volgende gevallen:

- Actieve inwendige bloedingen
- Patiënten met intracranieële pathologie of neoplasma of bewijs van cerebrale hernatie
- Gelijktijdige heparinebehandeling met ≥ 15 Internationale Eenheden/kg/uur
- Bekende bloedingneiging behalve acute coagulopathie gerelateerd aan sepsis
- Chronische ernstige leverziekte
- Aantal trombocyten $< 30.000 \times 10^6$ /l, zelfs als het aantal trombocyten verhoogd is na transfusies
- Patiënten met een verhoogd bloedingrisico (bijvoorbeeld):
 - a) iedere grote chirurgische ingreep, gedefinieerd als een chirurgische ingreep waarvoor algehele of spinale anesthesie nodig is, uitgevoerd binnen de periode van 12 uur onmiddellijk voorafgaand aan de infusie van het geneesmiddel, of iedere postoperatieve patiënt met actieve bloedingen, of iedere patiënt met een geplande of verwachte chirurgische ingreep gedurende de periode van infusie van het geneesmiddel.
 - b) anamnese van ernstig hoofdletsel waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk was, intracranieële of intraspinale chirurgische ingreep, of cerebrovasculair accident in de afgelopen 3 maanden, of iedere anamnese van intracerebrale arterioveneuze malformatie, cerebraal aneurysma, of ruimte innemend proces in het centrale zenuwstelsel; patiënten met een epidurale katheter of patiënten waarvan verwacht wordt dat ze een epidurale katheter krijgen tijdens de toediening van het geneesmiddel
 - c) aangeboren bloedingneiging in de anamnese
 - d) gastro-intestinale bloeding in de afgelopen 6 weken waarvoor medische interventie noodzakelijk was tenzij definitief chirurgisch verholpen
 - e) trauma patiënten met een verhoogd bloedingrisico

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De resultaten met betrekking tot de werkzaamheid zijn niet bevestigd door het enige belangrijke onderzoek.

Patiënten met enkelvoudige orgaandisfunctie en recente chirurgische ingreep

Xigris is niet goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met enkelvoudige orgaandisfunctie en dient niet te worden gebruikt bij deze specifieke subgroep van patiënten, in het bijzonder wanneer zij recent (binnen 30 dagen) een chirurgische ingreep hebben gehad. In ieder van twee gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies, PROWESS en ADDRESS (zie rubriek 5.1), waren de sterftecijfers na 28 dagen en in het ziekenhuis hoger bij patiënten behandeld met drotrecogin alfa (geactiveerd) vergeleken met placebo voor de subpopulatie van patiënten met enkelvoudige orgaandisfunctie en recente chirurgische ingreep (n = 98 in PROWESS en n = 636 in ADDRESS).

Bloedingen

Drotrecogin alfa (geactiveerd) verhoogt het risico van bloedingen. In de volgende omstandigheden dienen de risico's van de toediening van Xigris afgewogen te worden tegen de te verwachten voordelen:

- Recente toediening (binnen 3 dagen) van trombolytische therapie
- Recente toediening (binnen 7 dagen) van orale anticoagulantia
- Recente toediening (binnen 7 dagen) van aspirine of andere plaatjes aggregatie remmers
- Recente (binnen 3 maanden) ischemische beroerte
- Iedere andere omstandigheid waarvan de arts denkt dat significante bloeding waarschijnlijk is.

Onderbreek de toediening van Xigris 2 uur voorafgaand aan ingrepen die een bloedingrisico met zich meebrengen. Xigris kan 12 uur na grote invasieve ingrepen of een chirurgische ingreep weer opgestart worden, als een adequate hemostase is verkregen. De incidentie van ernstige bloedingen met Xigris was hoger bij patiënten met een recente operatie (binnen 30 dagen) dan bij “medische” patiënten zonder operatie (zie rubriek 4.8). Wanneer het risico en het voordeel voor de patiënt worden afgewogen moet rekening worden gehouden met het risico op bloedingen. Xigris kan direct na ongecompliceerde minder invasieve ingrepen weer gegeven worden, als een adequate hemostase is bereikt.

Als onderdeel van routinematige controle dienen gedurende de infusie van Xigris parameters van de hemostase te worden verkregen (bijv. geactiveerde partiële tromboplastine tijd (APPT), protrombintijd (PT) en aantal trombocyten). Als opeenvolgende stollingstesten aangeven dat er sprake is van een ongecontroleerde of verergerende coagulopathie, die het risico op bloeding significant doet toenemen, dienen de voordelen van het doorgaan met de infusie afgewogen te worden tegen het mogelijke toegenomen risico op bloedingen voor die patiënt.

Laboratorium bepalingen

Drotrecogin alfa (geactiveerd) heeft een minimaal effect op de PT. Verlenging van de APPT bij patiënten met ernstige sepsis, die Xigris krijgen, kan veroorzaakt worden door de onderliggende coagulopathie, het farmacodynamische effect van drotrecogin alfa (geactiveerd), en/of het effect van andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen. Het farmacodynamische effect van drotrecogin alfa (geactiveerd) op de APPT-bepaling is afhankelijk van het reagens en het instrument dat wordt gebruikt voor de bepaling en de tijd die verstrijkt tussen het afnemen van het monster en de bepaling. Drotrecogin alfa (geactiveerd) dat aanwezig is in een bloed- of plasmamonster, genomen van een patiënt die een infusie krijgt met het geneesmiddel, zal geleidelijk geneutraliseerd worden door endogene plasma proteaseremmers aanwezig in het monster. Er is 2 uur na het verkrijgen van het bloedmonster nagenoeg geen meetbare activiteit van drotrecogin alfa (geactiveerd) aanwezig. Omwille van deze biologische en analytische variabelen dient de APPT niet gebruikt te worden voor het bepalen van het farmacodynamische effect van drotrecogin alfa (geactiveerd). Bovendien is er, ongeveer 2 uur na het beëindigen van de infusie van het geneesmiddel, nagenoeg geen meetbare activiteit van drotrecogin alfa (geactiveerd) meer over in de bloedsomloop van de patiënt; bloedmonsters die na dit punt worden genomen voor een APPT-bepaling worden niet langer beïnvloed door het geneesmiddel. Bij de interpretatie van opeenvolgende bepalingen van de PT en/of APPT dient met deze variabelen rekening gehouden te worden.

Omdat drotrecogin alfa (geactiveerd) de APPT-bepalingen kan beïnvloeden, kan drotrecogin alfa (geactiveerd) aanwezig in plasmamonsters interfereren met éénstaps-stollingstesten gebaseerd op de APPT (zoals factor VIII-, IX-, en XI-bepalingen). Drotrecogin alfa (geactiveerd) aanwezig in plasmamonsters interfereert niet met de éénstaps-factorbepalingen gebaseerd op de PT (zoals factor II-, V-, VII- en X-bepalingen).

Als opeenvolgende metingen van coagulopatie (inclusief de bepaling van het aantal trombocyten) ernstige of verergerende coagulopatie aangeven, moet het risico van het doorgaan met de infusie afgewogen worden tegen de te verwachten voordelen.

Immunogeniciteit

In klinische studies bij volwassen patiënten met ernstige sepsis is het aantal anti-humaan geactiveerd Proteïne C IgA/IgG/IgM antilichamen of neutraliserende antilichamen laag en is vergelijkbaar getest tussen drotrecogin alfa (geactiveerd) en placebobehandelde patiënten. Bij patiënten die antilichamen ontwikkelden, kwamen bijwerkingen niet vaker voor bij drotrecogin alfa (geactiveerd) dan bij placebo patiënten. Er was geen bewijs dat de waargenomen antilichamen een specifiek immuunrespons

vertoonde bij de drotrecogin alfa (geactiveerd) behandeling. Er zijn geen klinische studies bij ernstige sepsis waarbij specifiek gekeken is naar het opnieuw toedienen van drotrecogin alfa (geactiveerd). Er zijn wel kleine groepen patiënten in gecontroleerde klinische studies bij ernstige sepsis, die drotrecogin alfa (geactiveerd) kregen voorafgaand aan de kuur. Overgevoeligheidsreacties zijn niet gemeld bij deze patiënten. Beschikbare monsters zijn vervolgens getest en waren allemaal negatief voor antihumaan geactiveerd Proteïne C antilichaam. Bij gezonde vrijwilligers werd geen vorming van antilichamen tegen geactiveerd Proteïne C waargenomen, zelfs niet na herhaalde toediening. De mogelijkheid van allergische reacties tegen bestanddelen van het preparaat bij enkele gepredisponerde patiënten kan echter niet volledig worden uitgesloten. Als zich allergische of anafylactische reacties voordoen, moet de behandeling onmiddellijk worden gestaakt en moet een geschikte therapie worden opgestart. Als Xigris opnieuw wordt toegediend aan patiënten moet voorzichtigheid worden geboden.

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 68 mg natrium per injectieflacon. Dit moet in overweging worden genomen bij patiënten die op een gecontroleerd natriumdiet staan.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voorzichtigheid moet worden in acht genomen wanneer Xigris wordt gebruikt samen met andere geneesmiddelen die de hemostase beïnvloeden (zie rubrieken 4.3 en 4.4) inclusief Proteïne C, trombolytica (bijvoorbeeld streptokinase, tPA, rPA en urokinase), orale anticoagulantia (bijvoorbeeld warfarine), hirudinen, antitrombine, aspirine en andere plaatjes aggregatie remmers, bijvoorbeeld niet-steroïdale ontstekingsremmers, ticlopidine en clopidogrel, glycoproteïne IIb/IIIa antagonisten (zoals abciximab, eptifibatide, tirofiban) en prostacyclinen zoals iloprost.

Co-medicatie met lage-dosis heparine voor profylaxe van gevallen van veneuze trombose

Als profylaxe voor veneuze trombose mag een lage dosis heparine als co-medicatie worden gegeven met drotrecogin alfa (geactiveerd). In een gerandomiseerde studie van heparine versus placebo (XPRESS) bij 1935 volwassen patiënten met ernstige sepsis die werden behandeld met drotrecogin alfa (geactiveerd), heeft profylactisch heparine niet een nadelige beïnvloeding op de mortaliteit (heparine 28,3 % versus placebo 31,9 % in de gehele ITT populatie, en heparine 30,3 % versus placebo 26,9 % bij patiënten met meerdere dysfunctionerende organen die binnen 24 uur behandeld zijn bij hun eerste sepsis-geïnduceerde orgaanfunctie (n = 890)). In de subgroep van 885 patiënten die ieder profylactisch heparine kregen bij aanvang van de studie, was de mortaliteit 26,9 % in de gerandomiseerde groep met continue heparine versus 35,6 % in de groep waarbij de randomisatie (naar placebo) leidde tot discontinueren van heparine, maar de reden voor dit verschil is onbekend en zou aan andere factoren gerelateerd kunnen worden.

Bovendien was er geen verhoogd risico voor ernstige bloedingen inclusief bloedingen van het centrale zenuwstelsel (CZS). Profylactisch heparine verhoogd het risico op niet-ernstige bloedingen (zie rubriek 4.8).

Er was geen statistisch verschil in de frequentie van de gevallen van veneuze trombose tussen de verschillende armen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen dierstudies met betrekking tot effecten op de zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling en postnatale ontwikkeling uitgevoerd met Xigris. Daarom is het mogelijke risico voor de mens onbekend. Xigris mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij er een duidelijke noodzaak is.

Het is niet bekend of Xigris wordt uitgescheiden in de moedermelk en of er een mogelijk effect is op de zuigeling. Daarom dient de patiënt geen borstvoeding te geven op het moment dat zij behandeld wordt met Xigris.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Xigris verhoogt het risico van bloedingen.

In de fase 3, internationale, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde klinische studie (PROWESS) werden 850 patiënten behandeld met drotrecogin alfa (geactiveerd) en 840 patiënten behandeld met placebo. Het percentage patiënten dat tenminste één bloeding doormaakte in de twee behandelingsgroepen bedroeg respectievelijk 24,9 % en 17,7 %. Bij beide behandelingsgroepen bestond het merendeel van de bloedingen uit bloeduitstortingen of gastro-intestinale bloedingen. Het verschil in de incidentie van ernstige bloedingen tussen de twee behandelingsgroepen deed zich voornamelijk voor tijdens de toediening van het studiegeneesmiddel.

In totaal 2378 volwassen patiënten met ernstige sepsis kregen drotrecogin alfa (geactiveerd) in een fase 3b, internationale, open-label klinische studie met één behandelingsarm (ENHANCE).

De incidentie van ernstige bloedingen in de PROWESS- en ENHANCE-studies wordt hieronder weergegeven. In deze studies omvatten ernstige bloedingen iedere intracranieële bloeding, iedere levensbedreigende of dodelijke bloeding, iedere bloeding waarvoor toediening nodig is van ≥ 3 eenheden erythrocytenconcentraat per dag gedurende 2 opeenvolgende dagen of iedere bloeding die door de onderzoeker als ernstig werd beoordeeld.

Bij een fase 3b, internationale, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde klinische studie (ADDRESS) bij volwassen patiënten met ernstige sepsis met een laag risico van overlijden, waren 1317 met drotrecogin alfa (geactiveerd) behandelde patiënten en 1293 met placebo behandelde patiënten betrokken. Het percentage van patiënten dat tenminste één bloeding doormaakte in de twee behandelingsgroepen was respectievelijk 10,9 % en 6,4 % ($p < 0,001$). Bloedingen omvatten ernstige bloedingen, bloedingen waarvan de onderzoeker aangaf dat deze mogelijk gerelateerd waren aan het studiegeneesmiddel, bloedingen die samengaan met de noodzaak van een transfusie van rode bloedcellen en bloedingen die leidden tot permanent staken van het studiegeneesmiddel. In de ADDRESS-studie omvatten ernstige bloedingen iedere dodelijke bloeding, iedere levensbedreigende bloeding, iedere CZS-bloeding of iedere bloeding die als ernstig werd beoordeeld door de onderzoeker.

Ernstige bloedingen tijdens de infusieperiode

De volgende tabel geeft het percentage weer van de patiënten in de PROWESS- en de ENHANCE-studie die ernstige bloedingen ervaren per bloedingsplaats tijdens de infusieperiode van het studiegeneesmiddel (gedefinieerd als de duur van de infusie plus de volledige kalenderdag, volgend op het einde van de infusie).

Bloedingsplaats	Drotrecogin alfa (geactiveerd) [PROWESS] N = 850	Placebo [PROWESS] N = 840	Drotrecogin alfa (geactiveerd) [ENHANCE] N = 2378
Gastro-intestinaal	5 (0,6 %)	4(0,5 %)	19 (0,8 %)
Intra-abdominaal	2 (0,2 %)	3 (0,4 %)	18 (0,8 %)
Intra-thoracaal	4 (0,5 %)	0	11 (0,5 %)
Retroperitoneaal	3 (0,4 %)	0	4 (0,2 %)
Centrale zenuwstelsel (CZS) ¹	2 (0,2 %)	0	15 (0,6 %)
Urogenitaal	2 (0,2 %)	0	0
Huid/weke delen	1 (0,1 %)	0	16 (0,7 %)
Keel en neus	0	0	4 (0,2 %)
Gewricht/Bot	0	0	1 (0,04 %)
Plaats onbekend ²	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)	6 (0,3 %)
Totaal	20 (2,4 %)	8 (1,0 %)	85 ³ (3,6 %)

¹ CZS-bloeding wordt gedefinieerd als iedere bloeding in het centraal zenuwstelsel inclusief de volgende typen bloedingen: petechiën, parenchymaal, subarachnoïd, subduraal en beroerte met haemorrhagische transformatie.

² Patiënten bij wie toediening nodig is van ≥ 3 eenheden erythrocytenconcentraat per dag gedurende 2 opeenvolgende dagen zonder een bloedingsplaats.

³ In de ENHANCE-studie maakten zes patiënten meervoudige ernstige bloedingen door tijdens de infusieperiode van het studiegeneesmiddel (94 bloedingen waargenomen bij 85 patiënten).

Gedurende de infusieperiode in PROWESS en ENHANCE was de incidentie van ernstige bloedingen met Xigris numeriek hoger bij patiënten met een recente (binnen 30 dagen) operatie dan bij patiënten zonder operatie (PROWESS: 3,3 % vs 2,0 %; ENHANCE: 5 % vs 3,1 % resp. Placebocijfers PROWESS resp. 0,4 % vs 1,2 %).

In de ADDRESS-studie was het percentage van de behandelde patiënten die een ernstige bloeding doormaakten per bloedingsplaats vergelijkbaar met dat waargenomen in de PROWESS-studie. De incidentie van ernstige bloedingen tijdens de infusie (gedefinieerd als studiedag 0 tot studiedag 6) bedroeg respectievelijk 31 (2,4 %) en 15 (1,2 %) bij patiënten behandeld met drotrecogin alfa (geactiveerd) en patiënten behandeld met placebo ($p = 0,02$). De incidentie van CZS-bloedingen tijdens de infusie bedroeg respectievelijk 4 (0,3 %) en 3 (0,2 %) bij patiënten behandeld met drotrecogin alfa (geactiveerd) en patiënten behandeld met placebo. Een recente chirurgische ingreep (binnen 30 dagen vóór insluiting in de studie) stond in verband met een numeriek groter risico van ernstige bloeding tijdens de infusie bij zowel de met Xigris behandelde patiënten als de met placebo behandelde patiënten (Xigris: 3,6 % bij patiënten met recente chirurgie versus 1,6 % bij patiënten zonder recente chirurgie; placebo: respectievelijk 1,6 % versus 0,9 %).

In de XPRESS-studie, een gerandomiseerde studie van profylactisch heparine versus placebo bij volwassen patiënten met ernstige sepsis, die allemaal behandeld werden met drotrecogin alfa (geactiveerd), waren de cijfers van de ernstige bloedingen in overeenstemming met de cijfers die zijn waargenomen in eerdere studies bij de behandelingsperiode van 0 - 6 dagen, en profylactisch heparine heeft niet een verhoogd risico van ernstige bloedingen vergeleken met placebo (2,3 % versus 2,5 %), incl. bloedingen met betrekking tot het CZS (0,3 % in beide armen). Echter profylactisch heparine heeft wel een verhoogd risico op niet-ernstige bloedingen vergeleken met placebo (8,7 % versus 5,7 % resp.; $p = 0,0116$)

Ernstige bloedingen tijdens de studieperiode van 28 dagen

In de PROWESS was de incidentie van ernstige bloedingen tijdens de studieperiode van 28 dagen 3,5 % en 2,0 % bij respectievelijk de drotrecogin alfa (geactiveerd)-behandelde patiënten en de placebo-behandelde patiënten. De incidentie van bloedingen met betrekking tot het CZS tijdens de studieperiode van 28 dagen was 0,2 % en 0,1 % bij respectievelijk de drotrecogin alfa (geactiveerd)-behandelde patiënten en de placebo-behandelde patiënten. Het risico van bloedingen met betrekking

tot het CZS kan toenemen bij ernstige coagulopatie en ernstige trombocytopenie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

In de open-label ENHANCE-studie was de incidentie van ernstige bloedingen tijdens de studieperiode van 28 dagen 6,5 % en de incidentie van bloedingen met betrekking tot het CZS tijdens de studieperiode van 28 dagen 1,5 %.

In de placebo-gecontroleerde ADDRESS-studie bedroeg de incidentie van ernstige bloedingen tijdens de studieperiode van 28 dagen respectievelijk 51 (3,9 %) en 28 (2,2 %) bij patiënten behandeld met drotrecogin alfa (geactiveerd) en patiënten behandeld met placebo (p = 0,01). De incidentie van CZS-bloedingen tijdens de studieperiode van 28 dagen bedroeg respectievelijk 6 (0,5 %) en 5 (0,4 %) bij patiënten behandeld met drotrecogin alfa (geactiveerd) en patiënten behandeld met placebo.

In de XPRESS studie was de mate van ernstige bloedingen in overeenstemming met de ernstige bloedingen die zijn waargenomen in voorgaande studies gedurende een 28 daagse onderzoeksperiode (dagen 0 - 28). Profylactisch heparine verhoogde het risico op ernstige bloedingen niet vergeleken met placebo (3,9 % versus 5,2 % resp.), inclusief bloedingen met betrekking tot CZS (1,0 versus 0,7 % resp.)

In de fase 1 studies maakten hoofdpijn (30,9 %), bloeduitstortingen (23,0 %) en pijn (5,8 %), deel uit van de bijwerkingen met een frequentie van $\geq 5\%$.

4.9 Overdosering

In klinische studies en tijdens post marketing ervaringen zijn meldingen geweest van per ongeluk overdoseren. Bij de meerderheid van de gevallen zijn geen reacties waargenomen. Voor de overige meldingen kwamen de waargenomen gebeurtenissen overeen met bekende bijwerkingen van het geneesmiddel (zie rubriek 4.8), effecten van het geneesmiddel op laboratoriumtesten (zie rubriek 4.4) of met gevolgen van de onderliggende omstandigheden van sepsis.

Er is geen antidotum bekend voor drotrecogin alfa (geactiveerd). Stop de infusie onmiddellijk in geval van overdosering (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antitrombotische geneesmiddelen, enzymen, ATC-code: B01AD10

Dit geneesmiddel is goedgekeurd onder "Buitengewone Omstandigheden". Dit betekent dat het om wetenschappelijke redenen niet mogelijk is om complete informatie te verkrijgen voor dit geneesmiddel. Het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) zal alle nieuwe informatie die jaarlijks beschikbaar komt opnieuw bekijken en de SPC zal, indien nodig, geactualiseerd worden.

Werkingsmechanisme

Xigris is een recombinante variant van het natuurlijke, uit plasma verkregen, geactiveerd Proteïne C, waarvan het alleen verschilt in unieke oligosacchariden in het koolwaterstofgedeelte van het molecuul. Geactiveerd Proteïne C is een cruciale regulator van de bloedstolling. Het beperkt de vorming van trombine door de factoren Va en VIIa te inactiveren, waardoor het zorgt voor een negatieve feedback regulatie van de bloedstolling. Overmatige activatie van bloedstolling in de microcirculatie speelt een belangrijke rol in de pathofysiologie van ernstige sepsis. Verder is geactiveerd Proteïne C een belangrijke modulator van de systemische reactie op infecties en heeft het antitrombotische en profibrinolytische eigenschappen. Xigris heeft vergelijkbare eigenschappen met endogeen humaan geactiveerd Proteïne C.

Pharmacodynamische effecten

In placebo-gecontroleerde klinische studies bij patiënten met ernstige sepsis oefende Xigris een antitrombotisch effect uit door de vorming van trombine te beperken en verbeterde de met sepsis geassocieerde coagulopathie, zoals merkbaar is door een snellere verbetering van biomarkers voor stolling en fibrinolyse. Xigris veroorzaakte een snellere afname in trombotische biomarkers zoals D-dimeer, protrombine F1.2 en trombine-antitrombine spiegels en een snellere toename van Proteïne C- en antitrombinespiegels. Xigris herstelde ook de endogene fibrinolytische potentie, zoals werd aangetoond door een snellere neiging tot normalisatie van plasminogeenspiegels en een snellere afname van plasminogeen activator inhibitor-1 spiegels. Bovendien hadden patiënten met ernstige sepsis, behandeld met Xigris, een snellere afname van interleukine-6 spiegels, een niet-specifieke biomarker voor ontsteking, wat overeenkomt met een afname van de ontstekingsreactie.

Klinische werkzaamheid

Xigris werd bestudeerd in een fase 3 internationale, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie (PROWESS), bij 1690 patiënten met ernstige sepsis. Ernstige sepsis wordt gedefinieerd als sepsis gepaard gaande met acute orgaanfunctie. Patiënten die voldeden aan de klinische diagnose van ernstige sepsis hadden a) een vastgestelde of vermoede infectie, b) een klinisch bewijs van een systemische reactie op infectie, waaronder koorts of onderkoeling, leucopenie of leucocytose, tachycardie en tachypnoe en c) acute orgaanfunctie. Orgaanfunctie was gedefinieerd als shock, hypotensie of de noodzaak van ondersteuning met vasopressoren ondanks adequate volumetherapie, relatieve hypoxie (ratio van partiële zuurstofdruk in arterieel bloed in mmHG als percentage van zuurstof in de ingeademde lucht uitgedrukt als decimaal ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio) < 250), oligurie ondanks adequate volumetherapie, een duidelijke afname bij bloedplaatjestellingen en/of verhoogde melkzuurconcentraties.

De exclusiecriteria omvatten patiënten met een hoog bloedingrisico (zie rubrieken 4.3 en 4.4), patiënten van wie niet verwacht werd 28 dagen te overleven vanwege een reeds bestaande, niet aan sepsis gerelateerde medische conditie, HIV-positieve patiënten van wie de meest recente CD_4 -telling $\leq 50/\text{mm}^3$ was, patiënten die chronische dialyse ondergingen en patiënten na transplantatie van beenmerg, longen, lever, pancreas of dunne darm en patiënten met acute klinische pancreatitis zonder een bewezen infectiebron.

In de PROWESS-studie werd binnen 48 uur na aanvang van de eerste door sepsis geïnduceerde orgaanfunctie met de behandeling aangevangen. De mediane duur van de orgaanfunctie vóór de behandeling bedroeg 18 uur. Patiënten kregen 96 uur een infusie van Xigris (n = 850) of placebo (n = 840) toegediend met een constante infusiesnelheid van 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{uur}$. Xigris werd toegevoegd aan de standaardbehandeling. De standaardbehandeling omvat adequate antibiotica, het onder controle brengen van de infectie en ondersteunende behandeling (vloeistoffen, inotropen, vasopressoren en ondersteuning van falende organen, indien noodzakelijk).

Patiënten die met Xigris werden behandeld hadden een verbeterde 28 dagen overleving vergeleken met de patiënten die met placebo werden behandeld. Op de 28^e dag waren de totale sterftepercentages 24,7 % voor de met Xigris behandelde groep en 30,8 % voor de met placebo behandelde groep (p = 0,005).

Significante absolute sterftedaling was beperkt tot de subgroep van patiënten met een ernstiger vorm van de ziekte, dat wil zeggen een APACHE II score ≥ 25 bij aanvang of tenminste 2 acute orgaanfuncties bij aanvang (De APACHE II score is ontworpen om het sterfterisico te bepalen gebaseerd op acute fysiologie en chronische gezondheidsevaluatie (acute physiology and chronic health evaluation)). In de subgroep van patiënten met een APACHE II score ≥ 25 bij aanvang, was het sterftcijfer 31 % in de Xigris-groep (128 van de 414) en 44 % in de placebo-groep (176 van de 403). Er werd geen sterftedaling waargenomen in de subgroep van patiënten met minder ernstige ziekte. In de subgroep van patiënten met tenminste 2 acute orgaanfuncties bij aanvang, was het sterftcijfer 26,5 % in de Xigris-groep (168 van de 634) en 33,9 % van de placebo-groep (216 van de 637). Er werd geen significante sterftedaling waargenomen in de subgroep van patiënten met minder dan 2 acute orgaanfuncties bij aanvang.

Er werd een consistent behandelingseffect waargenomen op de mortaliteit bij toediening van Xigris bij patiëntensubgroepen gedefinieerd door leeftijd, geslacht en type infectie.

PROWESS Vervolgstudie

Het aantal overlevenden werd bepaald in een vervolgstudie van overlevende patiënten uit de PROWESS. Bij respectievelijk 98 % en 94 % van het totale aantal van 1690 patiënten uit de PROWESS kon worden bepaald of zij nog in leven waren gedurende het verblijf in het ziekenhuis en na 3 maanden. Het sterftecijfer in het ziekenhuis was in de totale populatie significant lager bij patiënten behandeld met Xigris dan bij patiënten behandeld met placebo (29,4 % versus 34,6 %; $p = 0,023$). De overleving tot 3 maanden was ook beter bij de Xigris-groep vergeleken met de placebo-groep (log rank $p = 0,048$). Deze gegevens bevestigden dat het voordeel van Xigris beperkt is tot de ernstiger getroffen patiënten met sepsis zoals patiënten met meervoudig orgaanfalen en shock.

Verdere klinische ervaring

In een fase 3b, internationale, open-label klinische studie met één behandelingsarm (ENHANCE), kregen 2378 volwassen patiënten met ernstige sepsis drotrecogin alfa (geactiveerd). De inclusiecriteria waren vergelijkbaar met die gebruikt bij de PROWESS-studie. De patiënten kregen drotrecogin alfa (geactiveerd) binnen 48 uur na aanvang van de eerste door sepsis geïnduceerde orgaanfunctie. De mediane duur van de orgaanfunctie vóór de behandeling bedroeg 25 uur. Op de 28^e dag was het totale sterftepercentage in de fase 3b-studie 25,3 %. Het sterftepercentage was lager voor patiënten die binnen 24 uur van de orgaanfunctie behandeld werden vergeleken met de patiënten die ná 24 uur behandeld werden, zelfs na aanpassing voor verschillen in ernst van de ziekte.

In totaal werden 2640 volwassen patiënten met ernstige sepsis die een laag overlijdensrisico hadden (bijvoorbeeld patiënten met APACHE II < 25 of met slechts één door sepsis geïnduceerd orgaanfalen) ingesloten in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie (ADDRESS). Na een interim-analyse bleek de voortgang van de studie niet zinvol. De studie werd daarom gestopt.

Er werd geen voordeel waargenomen van drotrecogin alfa (geactiveerd) in de subgroep van 872 patiënten met laag overlijdensrisico en met meervoudige orgaanfunctie. ADDRESS bevestigde de resultaten qua werkzaamheid van de PROWESS studie dus niet. In de subgroep met meervoudige orgaanfunctie van ADDRESS was de 28 dagen mortaliteit van placebo 21,9%, vergelijkbaar met de subgroep met enkelvoudige orgaanfunctie van PROWESS (21,2%). Dit bevestigt het gebrek aan werkzaamheid bij patiënten met ernstige sepsis met een laag overlijdensrisico.

Pediatrische patiënten

Xigris is gecontra-indiceerd bij kinderen onder de 18 jaar (zie ook de rubrieken 4.2 en 4.3

Uit gegevens van een placebogecontroleerde studie (RESOLVE) kan de werkzaamheid van Xigris bij pediatrische patiënten die lijden aan ernstige sepsis, acute infectie, systemische inflammatie en respiratoire en cardiovasculaire orgaanfunctie niet worden vastgesteld. De voortgang van deze studie bleek niet zinvol nadat 477 patiënten (van de geplande 600 patiënten) studiemedicatie hadden gekregen. De studie werd daarom gestopt.

Uit een geplande interim-analyse (met 400 geïnccludeerde patiënten) bleek een geringe waarschijnlijkheid voor het aantonen van een significant verschil van het primaire eindpunt “Samengestelde Tijd van de Verdwijning van Volledig Orgaanfalen” (STVVO score van gemiddeld 9.8 versus 9.7 dagen gedurende 14 dagen). Ook was er geen verschil in 28 dagen mortaliteit (17.1 % versus 17.3 % voor respectievelijk Xigris- en placebogroep).

Door onderzoekers werden 2 overlijdens aan de Xigris-groep en 5 overlijdens aan de placebogroep toegeschreven als gevolg van bloedingen. Er was een hoger percentage van centraal zenuwstelsel (CZS)-bloedingen met drotrecogin alfa (geactiveerd) in vergelijking met de placebogroep. Gedurende de infusieperiode (studiedagen 0 - 6) was het aantal patiënten dat CZS-bloedingen had 5 versus 1 (2.1 % versus 0.4 %) voor de gehele populatie (drotrecogin alfa (geactiveerd) versus placebo), waarbij 4 van de 5 gevallen in de drotrecogin alfa (geactiveerd)-groep ontstonden bij patiënten van ≤ 60 dagen oud of ≤ 3,5 kg lichaamsgewicht. Fatale CZS-bloedingen, ernstige bloedingen (gedurende de infusieperiode en tijdens de 28 dagen studieperiode), ernstige bijwerkingen en grote amputaties waren gelijk in zowel de drotrecogin alfa (geactiveerd)-groepen als placebogroepen.

Bij placebogecontroleerde klinische studies was het behandelingseffect het meest zichtbaar op locaties die een groter aantal patiënten insloten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Drotrecogin alfa (geactiveerd) en het endogeen humaan geactiveerd Proteïne C worden geïnactiveerd in plasma door endogene proteaseremmers, maar het mechanisme waardoor ze worden geklaard uit het plasma is onbekend. Plasma concentraties van endogeen geactiveerd Proteïne C bij gezonde vrijwilligers en patiënten met ernstige sepsis zijn normaal gesproken beneden de detectielimieten (< 5 ng/ml) en beïnvloeden de farmacokinetische eigenschappen van drotrecogin alfa (geactiveerd) niet significant.

Bij gezonde vrijwilligers wordt meer dan 90 % van de steady state situatie bereikt binnen 2 uur volgend op de start van een intraveneuze infusie met constante snelheid van Xigris. Na voltooiing van de infusie is de afname van concentraties drotrecogin alfa (geactiveerd) in plasma bifasisch en bestaat uit een snelle initiële fase ($t_{1/2\alpha} = 13$ minuten) en een langzamere tweede fase ($t_{1/2\beta} = 1,6$ uur). De korte halfwaardetijd van 13 minuten is verantwoordelijk voor 80 % van de “area under the plasma concentration curve” en bepaalt de initiële snelle toename van concentraties drotrecogin alfa (geactiveerd) in plasma naar de steady state. Steady state concentraties van drotrecogin alfa (geactiveerd) in plasma zijn evenredig met de infusiesnelheid binnen een bereik van infusiesnelheden van 12 µg/kg/uur tot 48 µg/kg/uur. De gemiddelde steady state plasmaconcentratie van drotrecogin alfa (geactiveerd) bij gezonde vrijwilligers die 24 µg/kg/uur toegediend krijgen is 72 ng/ml.

Bij patiënten met ernstige sepsis zorgde infusie van drotrecogin alfa (geactiveerd) met 12 µg/kg/uur tot 30 µg/kg/uur snel voor steady state plasma concentraties die evenredig waren aan de infusiesnelheden. In de fase 3 studie werd de farmacokinetiek van drotrecogin alfa (geactiveerd) bepaald bij 342 patiënten met ernstige sepsis aan wie een 96 uur durend continu infuus werd toegediend met 24 µg/kg/uur. De farmacokinetiek van drotrecogin alfa (geactiveerd) werd gekarakteriseerd door het bereiken van een steady state plasmaconcentratie binnen twee uur na de start van de infusie. Bij de meerderheid van de patiënten waren metingen van geactiveerd Proteïne C, meer dan twee uur na beëindiging van de infusie, beneden de detectielimiet, duidend op snelle eliminatie van drotrecogin alfa (geactiveerd) uit de systemische circulatie. De plasmaklaring van drotrecogin alfa (geactiveerd) bedraagt ongeveer 41,8 l/uur bij patiënten met sepsis vergeleken met 28,1 l/uur bij gezonde vrijwilligers.

Bij patiënten met ernstige sepsis was de plasmaklaring van drotrecogin alfa (geactiveerd) significant verlaagd door een verminderde nierfunctie en leverdisfunctie, maar de grootte van de verschillen in klaring (< 30 %) rechtvaardigt geen aanpassing van de dosering.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De veranderingen, die waargenomen werden bij apen bij of net boven de maximale menselijke blootstelling tijdens studies met herhaalde doses, waren allemaal gerelateerd aan het farmacologische effect van Xigris en omvatten naast de verwachte verlenging van de APTT, afnamen in hemoglobine, erythrocyten en hematocriet en toenames in reticulocytenaantal en PT.

Drotrecogin alfa (geactiveerd) was niet mutageen in een *in vivo* micronucleus studie bij muizen of een *in vitro* chromosoomafwijking studie in lymfocyten uit humaan perifere bloed met of zonder metabole activatie door rattelever.

Er zijn geen carcinogeniteitsstudies en voortplantingsstudies bij dieren uitgevoerd met Xigris. Echter, met betrekking tot dit laatste punt, en aangezien het mogelijke risico voor de mens onbekend is, mag Xigris niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij er een duidelijke noodzaak is (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sacharose,
Natriumchloride,
Natriumcitraat,
Citroenzuur,
Zoutzuur
Natriumhydroxide.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen, behalve met de geneesmiddelen die genoemd worden in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na reconstitutie wordt onmiddellijk gebruik aanbevolen. De oplossing in de injectieflacon kan echter gedurende maximaal 3 uur bewaard worden bij kamertemperatuur (15°C - 30°C).

Na klaarmaken kan de oplossing voor intraveneuze infusie worden gebruikt bij kamertemperatuur (15°C - 30°C) voor een periode van maximaal 14 uur.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C) . Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder in Type I glas injectieflacon. Verpakking van 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere handelingen

1. Pas de geschikte aseptische techniek toe tijdens het klaarmaken van Xigris voor intraveneuze toediening.

2. Bereken de benodigde dosis en het aantal injectieflacons Xigris.

Iedere injectieflacon Xigris bevat 20 mg drotrecogin alfa (geactiveerd).

De injectieflacon bevat een overmaat drotrecogin alfa (geactiveerd) om het klaarmaken van de hoeveelheid vermeld op het label te vergemakkelijken.

3. Vóór de toediening dienen 20 mg injectieflacons Xigris te worden opgelost in 10 ml steriel water voor injecties, wat resulteert in een oplossing met een concentratie van ongeveer 2 mg/ml drotrecogin alfa (geactiveerd).

Voeg het steriele water voor injecties langzaam toe aan de injectieflacon en vermijd omkeren of schudden van de injectieflacon. Zwenk iedere injectieflacon voorzichtig totdat het poeder volledig is opgelost.

4. De oplossing van Xigris moet verder worden verdund met een steriele 0,9 % natriumchloride-oplossing voor injectie tot een uiteindelijke concentratie van 100 µg/ml en 200 µg/ml. Trek langzaam de juiste hoeveelheid opgelost drotrecogin alfa (geactiveerd) uit de injectieflacon.

Voeg het opgeloste drotrecogin alfa (geactiveerd) toe aan een klaargemaakte infuuszak met een steriele 0,9 % natriumchloride-oplossing voor injectie. Als het opgeloste drotrecogin alfa (geactiveerd) aan de infuuszak wordt toegevoegd, richt de stroom dan op de zijkant van de zak om bewegen van de oplossing te minimaliseren. Draai de infuuszak voorzichtig om, om een homogene oplossing te verkrijgen. Verplaats de infuuszak niet met behulp van mechanische transportsystemen.

5. Na reconstitutie wordt onmiddellijk gebruik aanbevolen. De oplossing in de injectieflacon kan echter gedurende maximaal 3 uur bewaard worden bij kamertemperatuur (15 tot 30°C). Na klaarmaken kan de oplossing voor intraveneuze infusie worden gebruikt bij kamertemperatuur (15 tot 30°C) voor een periode van maximaal 14 uur.
6. Parenterale geneesmiddelen dienen vóór de toediening visueel te worden onderzocht op deeltjes en verkleuring.
7. **Het wordt aanbevolen dat Xigris wordt geïnfundeerd met een infusiepomp om de infusiesnelheid nauwkeurig te regelen.** De oplossing van Xigris zou moeten worden verdund in een infuuszak, die een steriele 0,9 % natriumchloride-oplossing voor injectie bevat, tot een uiteindelijke concentratie van tussen 100 µg/ml en 200 µg/ml.
8. Wanneer drotrecogin alfa (geactiveerd) met lage toedieningsnelheden (minder dan ongeveer 5 ml/uur) wordt toegediend, moet de infusieset gedurende ongeveer 15 minuten lopen op een toedieningsnelheid van ongeveer 5 ml/uur om het systeem te vullen.
9. Xigris moet worden toegediend via een aparte intraveneuze lijn of een aparte lijn van een multilumen centrale veneuze katheter. De ENIGE andere oplossingen die kunnen worden toegediend met behulp van dezelfde intraveneuze lijn zijn 0,9 % natriumchloride-oplossing voor injectie, Ringer's lactaat voor injectie, dextrose of mengsels van dextrose en zoutoplossing.
10. Vermijd blootstelling van drotrecogin alfa (geactiveerd) oplossingen aan hitte en/of direct zonlicht. Er zijn geen onverenigbaarheden waargenomen tussen drotrecogin alfa (geactiveerd) en glazen infusieflessen of infuuszakken en spuiten gemaakt van polyvinylchloride, polyethyleen, polypropyleen of polyolefin. Het gebruik van andere types infusiesets zou een negatieve uitwerking kunnen hebben op de hoeveelheid en de sterkte van het toegediende drotrecogin alfa (geactiveerd).
11. Zorgvuldigheid moet worden betracht bij het toedienen van Xigris met de juiste snelheid, berekend op basis van kg lichaamsgewicht en bij toediening van het infuus gedurende de juiste tijdsperiode. Het wordt aanbevolen dat de infuuszak overeenkomstig geëtiketteerd wordt.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/225/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 22 augustus 2002

Datum van laatste hernieuwing:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

8 december 2009

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>