

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xigris 20 mg polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 20 mg di Drotrecogin alfa (attivato).

Dopo ricostituzione con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili ogni ml contiene 2 mg di Drotrecogin alfa (attivato).

Drotrecogin alfa (attivato) è la versione ricombinante della Proteina C attivata endogena ed è prodotto mediante ingegneria genetica da una linea cellulare umana stabilizzata.

Eccipienti: Ogni flaconcino contiene circa 68 mg di sodio.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione. Xigris viene fornito sotto forma di polvere liofilizzata di colore variabile da bianco a bianco sporco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Xigris è indicato per il trattamento di pazienti adulti con sepsi grave associata a due o più insufficienze d'organo in aggiunta alla migliore terapia standard. L'uso di Xigris deve essere preso in considerazione principalmente nelle situazioni in cui la terapia può essere iniziata entro 24 ore dall'esordio dell'insufficienza d'organo (per ulteriori informazioni vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Xigris deve essere usato preferibilmente da medici con esperienza in strutture specializzate per il trattamento di pazienti con sepsi grave.

Il trattamento deve essere iniziato entro 48 ore, e preferibilmente entro 24 ore, dall'esordio della prima documentata disfunzione d'organo indotta da sepsi (vedere paragrafo 5.1).

Il dosaggio raccomandato di Xigris è 24 µg/kg/ora (basato sul peso corporeo reale) da somministrare per infusione endovenosa continua per una durata complessiva di 96 ore. Si raccomanda di somministrare Xigris con una pompa per infusione per controllare accuratamente la velocità di infusione. Se per qualsiasi ragione l'infusione viene interrotta, la somministrazione di Xigris deve essere ripresa con una velocità d'infusione di 24 µg/kg/ora e continuata fino a completare le 96 ore raccomandate per la somministrazione del dosaggio. Un aumento della dose o somministrazioni in bolo di Xigris non sono necessarie per recuperare l'interruzione durante l'infusione.

Non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio in pazienti adulti con sepsi grave in relazione ad età, sesso, funzionalità epatica (valutata sulla base dei livelli di transaminasi), funzionalità renale, obesità o alla concomitante somministrazione di eparina a dosaggio profilattico. La farmacocinetica del drotrecogin alfa (attivato) non è stata studiata nei pazienti con sepsi grave e preesistente malattia renale in fase terminale e malattia epatica cronica.

Pazienti in età pediatrica: I dati ottenuti da uno studio clinico controllato con placebo che è stato interrotto per futilità dopo che 477 pazienti di età compresa tra 0 e 17 anni avevano ricevuto il farmaco, non hanno stabilito l'efficacia di Xigris nei pazienti in età pediatrica ed hanno mostrato una percentuale di sanguinamenti a livello del sistema nervoso centrale più alta nel gruppo trattato con Xigris rispetto a quello trattato con placebo. Xigris è controindicato nei pazienti sotto i 18 anni. (vedere paragrafi 4.3 e 5.1).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti o alla trombina di origine bovina (tracce residue derivate dal processo di produzione).

Drotrecogin alfa (attivato) è controindicato nei pazienti sotto i 18 anni (vedere paragrafo 5.1).

Poiché il drotrecogin alfa (attivato) può aumentare il rischio di sanguinamento, Xigris è controindicato nelle seguenti situazioni:

- Sanguinamento interno attivo
- Pazienti con patologia intracranica; neoplasia o evidenza di ernia cerebrale
- Concomitante terapia eparinica ≥ 15 Unità Internazionali/kg/ora
- Accertata diatesi emorragica ad eccezione della coagulopatia acuta correlata alla sepsi
- Malattia epatica cronica grave
- Conta piastrinica < 30.000 cellule $\times 10^6/l$, anche se la conta piastrinica è aumentata dopo trasfusioni
- Pazienti ad aumentato rischio di sanguinamento (per esempio):
 - a) qualsiasi intervento di chirurgia maggiore, definito come un intervento che richiede un'anestesia generale o spinale, eseguito entro il periodo di 12 ore immediatamente precedente all'infusione del farmaco, o qualsiasi paziente postoperatorio che mostri segni di sanguinamento in atto o qualsiasi paziente con intervento di chirurgia previsto o pianificato durante il periodo d'infusione con il farmaco,
 - b) precedente anamnestico di grave trauma cranico che ha richiesto ospedalizzazione, chirurgia intracranica o intraspinale, o accidente emorragico entro i 3 mesi precedenti o qualsiasi precedente anamnestico di malformazione arterovenosa intracerebrale, aneurisma cerebrale o lesione del sistema nervoso centrale con effetto massa; pazienti con catetere epidurale o a cui si prevede che sarà posizionato un catetere epidurale durante l'infusione del farmaco
 - c) anamnesi di diatesi emorragiche congenite
 - d) sanguinamento gastrointestinale avvenuto nelle ultime 6 settimane che ha richiesto l'intervento medico, a meno che non sia stato eseguito un intervento chirurgico a carattere risolutivo
 - e) pazienti traumatizzati ad aumentato rischio di sanguinamento

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Nessuno studio successivo ha confermato i risultati di efficacia del singolo studio registrativo.

Pazienti con singola disfunzione d'organo e sottoposti di recente ad intervento chirurgico

Xigris non è approvato per il trattamento di pazienti con singola disfunzione d'organo e non deve essere usato in questo particolare sottogruppo di pazienti, specialmente se sottoposti ad un intervento chirurgico di recente (entro 30 giorni). In ciascuno dei due studi clinici controllati con placebo, randomizzati, PROWESS e ADDRESS (vedere paragrafo 5.1), nella sottopopolazione di pazienti con singola disfunzione d'organo e sottoposti di recente ad intervento chirurgico (n=98 nello studio PROWESS e n=636 nello studio ADDRESS), la mortalità a 28 giorni e intraospedaliera è stata più alta nei pazienti trattati con drotrecogin alfa (attivato) rispetto al placebo.

Sanguinamento

Il drotrecogin alfa (attivato) aumenta il rischio di sanguinamento. I rischi conseguenti alla somministrazione di Xigris devono essere valutati rispetto ai benefici attesi nelle seguenti condizioni:

- Terapia trombolitica di recente somministrazione (entro i 3 giorni)
- Recente somministrazione (entro i 7 giorni) di anticoagulanti orali
- Recente somministrazione (entro i 7 giorni) di aspirina o di altri inibitori piastrinici
- Recente evento cerebrovascolare acuto di origine ischemica (entro i 3 mesi)
- Qualsiasi altra condizione in cui il medico ritiene sia probabile un sanguinamento importante

Per procedimenti con un intrinseco rischio di sanguinamento, sospendere Xigris per 2 ore prima di iniziare il procedimento. Xigris può essere ricominciato 12 ore dopo procedimenti invasivi maggiori o interventi di chirurgia se è stata ottenuta un'adeguata emostasi. L'incidenza di episodi seri di sanguinamento con Xigris è stata più alta nei pazienti sottoposti ad un intervento chirurgico recente (entro 30 giorni) che nei pazienti non sottoposti ad intervento chirurgico recente (vedere paragrafo 4.8). Il rischio di sanguinamento deve essere preso in considerazione nella valutazione rischio/beneficio per ogni singolo paziente. Xigris può essere ricominciato immediatamente dopo procedimenti non complicati meno invasivi se è stata ottenuta un'adeguata emostasi.

Come parte degli esami di routine, durante l'infusione di Xigris devono essere misurati i parametri dell'emostasi (ad esempio il tempo parziale di tromboplastina attivato (APTT), il tempo di protrombina (PT) e la conta piastrinica). Se valutazioni ripetute dell'emostasi indicano una coagulopatia non controllata o in peggioramento che aumenta significativamente il rischio di sanguinamento, per questo paziente i vantaggi di continuare l'infusione devono essere valutati rispetto al potenziale aumento di rischio emorragico.

Esami di laboratorio

Il drotrecogin alfa (attivato) ha un effetto minimo sul PT. Il prolungamento dell'APTT in pazienti con sepsi grave che ricevono Xigris può essere dovuto alla coagulopatia sottostante, all'effetto farmacodinamico del drotrecogin alfa (attivato), e/o all'effetto di altri medicinali somministrati contemporaneamente. L'effetto farmacodinamico del drotrecogin alfa (attivato) sulla misurazione dell'APTT dipende dal reagente, dallo strumento utilizzato per eseguire la misurazione e dal tempo che intercorre tra il prelievo del campione e l'esecuzione della misurazione. Il drotrecogin alfa (attivato) che è presente in un campione di plasma o sangue, prelevato da un paziente che sta ricevendo l'infusione del farmaco, sarà gradualmente neutralizzato da inibitori delle proteasi plasmatiche endogene presenti nel campione. Effettivamente, 2 ore dopo il prelievo del campione di sangue non è presente nessuna attività misurabile del drotrecogin alfa (attivato). A causa di queste variabili biologiche ed analitiche, l'APTT non deve essere utilizzato per valutare l'effetto farmacodinamico del drotrecogin alfa (attivato). Inoltre, circa 2 ore dopo la fine dell'infusione del farmaco, nella circolazione del paziente non vi è effettivamente nessuna attività residua misurabile del drotrecogin alfa (attivato); da questo momento, i campioni di sangue prelevati per la determinazione dell'APTT non sono più alterati dal farmaco. L'interpretazione di determinazioni ripetute del PT e/o dell'APTT deve tenere conto di queste variabili.

Poiché il drotrecogin alfa (attivato) può influenzare le misurazioni dell'APTT, il drotrecogin alfa (attivato) presente in campioni di plasma può interferire con test monofase di coagulazione che si basano sull'APTT (come i test del fattore VIII, IX e XI). Il drotrecogin alfa (attivato) presente in campioni di plasma non interferisce con test monofase che si basano sul PT (come i test del fattore II, V, VII e X).

Se valutazioni ripetute della coagulopatia (inclusa la conta piastrinica) indicano una coagulopatia grave o in peggioramento, deve essere valutato il rischio di continuare l'infusione rispetto al beneficio atteso.

Immunogenicità

In studi clinici su pazienti adulti con sepsi grave, la frequenza di anticorpi IgA/IgG/IgM anti-Proteina C Attivata umana o di anticorpi neutralizzanti è risultata bassa e simile tra i pazienti testati trattati con drotrecogin alfa (attivato) e i pazienti testati trattati con placebo. In pazienti che hanno sviluppato

anticorpi gli eventi avversi non sono stati più frequenti nei pazienti trattati con drotrecogin alfa (attivato) rispetto ai pazienti trattati con placebo. Non c'è stata evidenza che gli anticorpi rilevati rappresentino una risposta immunitaria specifica alla terapia con drotrecogin alfa (attivato).

Non sono stati effettuati studi clinici sulla sepsi grave per studiare specificatamente la ri-somministrazione di drotrecogin alfa (attivato). Comunque, un piccolo numero di pazienti in studi clinici controllati sulla sepsi grave avevano ricevuto un precedente ciclo di drotrecogin alfa (attivato). In questi pazienti non sono state riportate reazioni di ipersensibilità. I campioni disponibili sono stati in seguito analizzati risultando tutti negativi per l'anticorpo anti-Proteina C Attivata umana. Tuttavia, la possibilità di reazioni allergiche ai componenti del preparato non può essere completamente esclusa in certi pazienti predisposti. Se si verificano reazioni allergiche o anafilattiche, il trattamento deve essere immediatamente interrotto e deve essere istituita una terapia appropriata. Se Xigris è risomministrato ai pazienti, deve essere usato con cautela. In soggetti sani, anche dopo somministrazione ripetuta, non è stata osservata la formazione di anticorpi anti-Proteina C Attivata.

Questo medicinale contiene circa 68 mg di sodio per flaconcino. Deve essere considerato nei pazienti che seguono una dieta controllata per il sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Si consiglia cautela quando Xigris viene usato con altri farmaci che agiscono sull'emostasi (vedere paragrafi 4.3 e 4.4) inclusi Proteina C, trombolitici (ad es. streptochinasi, tPA, rPA e urochinasi), anticoagulanti orali (ad es. warfarin), irudine, antitrombina, aspirina ed altri agenti antiipiastrinici, ad es. farmaci antinfiammatori non steroidei, ticlopidina e clopidogrel, antagonisti della glicoproteina IIb/IIIa (come abciximab, eptifibatide, tirofiban) e prostacicline come iloprost.

Somministrazione concomitante di eparina a basso dosaggio per la profilassi di eventi trombotici venosi (VTE)

L'eparina a basse dosi può essere somministrata contemporaneamente a drotrecogin alfa (attivato) per la profilassi di eventi trombotici venosi (VTE). In uno studio randomizzato (XPRESS) di eparina *versus* placebo condotto su 1935 pazienti adulti con sepsi grave, tutti trattati con drotrecogin alfa (attivato), l'eparina somministrata per profilassi non ha avuto un effetto negativo sulla mortalità (28,3% nei pazienti trattati con eparina *versus* 31,9% nell'intera popolazione ITT e 30,3% nei pazienti trattati con eparina *versus* 26,9% nei pazienti con disfunzione d'organo multipla trattati entro 24 ore dalla loro prima disfunzione d'organo indotta da sepsi (n=890)). Nel sottogruppo di 885 pazienti che erano già in trattamento con eparina a dosaggio profilattico al momento della randomizzazione, la mortalità è stata del 26,9% nel gruppo di pazienti randomizzati per continuare il trattamento con eparina rispetto al 35,6% del gruppo di pazienti per i quali la randomizzazione (a placebo) ha comportato l'interruzione del trattamento con eparina. Tuttavia le ragioni di questa differenza non sono note e potrebbero essere correlate ad altri fattori.

Inoltre non si è verificato un aumentato rischio di gravi episodi di sanguinamento, inclusi gli episodi di sanguinamento a livello del sistema nervoso centrale (SNC). L'eparina somministrata a dosaggio profilattico ha aumentato il rischio di episodi di sanguinamento non gravi (vedere paragrafo 4.8). Non è stata riportata nessuna differenza statistica nelle percentuali di VTE tra i due bracci dello studio.

4.6 Gravidanza e allattamento

Per quanto riguarda gli effetti in gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto e sullo sviluppo postnatale, non sono stati effettuati studi con Xigris negli animali. Pertanto, non si conosce il rischio potenziale per l'uomo. Xigris non deve essere usato in gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario.

Non è noto se Xigris sia escreto nel latte materno o se esiste un potenziale effetto nel lattante. Pertanto la paziente non deve allattare durante il trattamento con Xigris.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Xigris aumenta il rischio di sanguinamento.

Nello studio clinico internazionale (PROWESS) di Fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo sono stati coinvolti 850 pazienti trattati con drotrecogin alfa (attivato) e 840 pazienti trattati con placebo.

La percentuale di pazienti che ha presentato almeno un episodio di sanguinamento nei due gruppi di trattamento è stata, rispettivamente, del 24,9% e del 17,7%. In entrambi i gruppi di trattamento, la maggior parte degli episodi di sanguinamento è stata rappresentata da ecchimosi e sanguinamento a livello del tratto gastrointestinale. La differenza dell'incidenza di episodi seri di sanguinamento tra i due gruppi di trattamento si è verificata principalmente durante la somministrazione del farmaco in studio.

In totale, 2378 pazienti adulti con sepsi grave hanno ricevuto drotrecogin alfa (attivato) in uno studio internazionale (ENHANCE) di Fase 3b, in braccio singolo e in aperto.

L'incidenza di episodi seri di sanguinamento negli studi PROWESS ed ENHANCE è fornita qui di seguito. In questi studi gli episodi seri di sanguinamento hanno incluso qualsiasi emorragia intracranica, qualsiasi emorragia mortale o pericolosa per la vita del paziente, qualsiasi episodio di sanguinamento che ha richiesto la somministrazione di 3 o più unità di globuli rossi concentrati al giorno per 2 giorni consecutivi o qualsiasi episodio di sanguinamento considerato serio dallo sperimentatore.

Uno studio clinico internazionale (ADDRESS) di Fase 3b multicentrico, controllato con placebo, randomizzato in doppio cieco, condotto su pazienti adulti con sepsi grave a basso rischio di morte, ha coinvolto 1317 pazienti trattati con drotrecogin alfa (attivato) e 1293 pazienti trattati con placebo. La percentuale di pazienti che ha presentato almeno un episodio di sanguinamento nei due gruppi di trattamento è stata, rispettivamente, del 10,9% e del 6,4% ($p < 0,001$). Gli episodi di sanguinamento hanno incluso episodi seri di sanguinamento, episodi di sanguinamento considerati dallo sperimentatore come probabilmente correlati al farmaco in studio, episodi di sanguinamento associati con la necessità di una trasfusione di globuli rossi ed episodi di sanguinamento che hanno portato ad una sospensione definitiva del farmaco in studio. Nello studio clinico ADDRESS, gli episodi seri di sanguinamento hanno incluso qualsiasi emorragia mortale, qualsiasi emorragia pericolosa per la vita del paziente, qualsiasi emorragia a livello del Sistema Nervoso Centrale o qualsiasi episodio di sanguinamento valutato come serio dallo sperimentatore.

Episodi seri di sanguinamento durante il periodo di infusione

La tabella che segue elenca le percentuali di pazienti che negli studi PROWESS ed ENHANCE hanno presentato episodi seri di sanguinamento in base alla sede di emorragia durante il periodo di infusione del farmaco in studio (definito come il periodo di durata dell'infusione più l'intero giorno di calendario successivo alla fine dell'infusione).

Sede dell'emorragia	Drotrecogin alfa (attivato) [PROWESS] N=850	Placebo [PROWESS] N=840	Drotrecogin alfa (attivato) [ENHANCE] N=2378
Gastrointestinale	5 (0,6%)	4 (0,5%)	19 (0,8%)
Intra-addominale	2 (0,2%)	3 (0,4%)	18 (0,8%)
Intratoracica	4 (0,5%)	0	11 (0,5%)
Retroperitoneale	3 (0,4%)	0	4 (0,2%)
Sistema Nervoso Centrale (SNC) ¹	2 (0,2%)	0	15 (0,6%)
Genitourinaria	2 (0,2%)	0	0
Cute/tessuti molli	1 (0,1%)	0	16 (0,7%)

Nasofaringea	0	0	4 (0,2%)
Articolare/ossea	0	0	1 (0,04%)
Sede sconosciuta ²	1 (0,1%)	1 (0,1%)	6 (0,3%)
Totale	20 (2,4%)	8 (1,0%)	85 ³ (3,6%)

¹ Un sanguinamento a carico del SNC è inteso come un qualsiasi sanguinamento a livello del sistema nervoso centrale, comprendente i seguenti tipi di emorragia: petecchiale, parenchimale, subaracnoidea, subdurale ed accidente cerebrovascolare con complicazione emorragica.

² Pazienti che hanno richiesto la somministrazione di 3 o più unità di globuli rossi concentrati al giorno per 2 giorni consecutivi senza una sede nota di sanguinamento.

³ Nello studio ENHANCE sei pazienti hanno presentato molteplici episodi seri di sanguinamento durante il periodo d'infusione del farmaco in studio (94 episodi osservati in 85 pazienti).

Durante il periodo di infusione, negli studi PROWESS e ENHANCE, l'incidenza di episodi seri di sanguinamento con Xigris è stata numericamente più alta nei pazienti sottoposti ad un intervento chirurgico recente (entro 30 giorni) che nei pazienti non sottoposti ad intervento chirurgico recente (studio PROWESS: 3,3% vs 2,0%; studio ENHANCE: 5,0% vs 3,1%, rispettivamente. Nello studio PROWESS le percentuali nel gruppo di pazienti trattati con placebo sono state rispettivamente 0,4% vs 1,2%).

Nello studio ADDRESS la percentuale di pazienti trattati che ha presentato un episodio serio di sanguinamento in base alla sede di emorragia è stata simile a quella osservata nello studio PROWESS. L'incidenza di episodi seri di sanguinamento durante l'infusione (definita come il periodo dal Giorno 0 al Giorno 6 dello studio) è stata di 31 casi (2,4%) e 15 casi (1,2%) rispettivamente nei pazienti trattati con drotrecogin alfa (attivato) e nei pazienti trattati con placebo (p=0,02). L'incidenza di sanguinamenti a livello del Sistema Nervoso Centrale durante l'infusione è stata di 4 casi (0,3%) e 3 casi (0,2%), rispettivamente per i pazienti trattati con drotrecogin alfa (attivato) e per i pazienti trattati con placebo. Un intervento chirurgico recente (nei 30 giorni precedenti all'entrata nello studio) è stato associato ad un rischio numericamente più alto di episodi di sanguinamento durante l'infusione sia nei pazienti trattati con Xigris che nei pazienti trattati con placebo (Xigris: 3,6% nei pazienti sottoposti di recente ad un intervento chirurgico rispetto a 1,6% nei pazienti non sottoposti di recente ad un intervento chirurgico; placebo: 1,6% rispetto a 0,9%, rispettivamente).

Nello studio XPRESS, uno studio randomizzato di eparina a scopo profilattico *versus* placebo su pazienti adulti con sepsi grave, tutti trattati con drotrecogin alfa (attivato), le percentuali degli episodi di sanguinamento sono state consistenti con quelli osservati nei precedenti studi per un periodo di trattamento di 0-6 giorni e la somministrazione di eparina a dosaggio profilattico non ha aumentato il rischio di episodi seri di sanguinamento rispetto al placebo (2,3% vs 2,5%, rispettivamente), inclusi gli episodi di sanguinamento a livello del sistema nervoso centrale (0,3% in entrambi i bracci). Tuttavia l'eparina somministrata a dosaggio profilattico ha aumentato il rischio di episodi di sanguinamento non gravi rispetto al placebo (8,7% vs 5,7%, rispettivamente; p=0,0116).

Episodi seri di sanguinamento durante il periodo di studio di 28 giorni

Nello studio PROWESS, l'incidenza di episodi seri di sanguinamento durante il periodo di studio di 28 giorni è stata del 3,5% e 2,0% rispettivamente nei pazienti trattati con il drotrecogin alfa (attivato) e nei pazienti trattati con placebo. L'incidenza di sanguinamenti a livello del Sistema Nervoso Centrale durante il periodo di studio di 28 giorni è stata rispettivamente dello 0,2% e 0,1% per i pazienti trattati con il drotrecogin alfa (attivato) e per quelli trattati con placebo. Il rischio di sanguinamento a livello del Sistema Nervoso Centrale può aumentare in presenza di grave coagulopatia e grave trombocitopenia (vedere ai paragrafi 4.3 e 4.4).

Nello studio in aperto ENHANCE, l'incidenza di episodi seri di sanguinamento durante il periodo di studio di 28 giorni è stata del 6,5% e l'incidenza di sanguinamenti a livello del Sistema Nervoso Centrale durante il periodo di studio di 28 giorni è stata dell'1,5%.

Nello studio ADDRESS, controllato con placebo, l'incidenza di episodi seri di sanguinamento durante il periodo di studio a 28 giorni è stata di 51 casi (3,9%) e 28 casi (2,2%), rispettivamente nei pazienti trattati con drotrecogin alfa (attivato) e nei pazienti trattati con placebo (p=0,01). L'incidenza di

sanguinamenti a livello del Sistema Nervoso Centrale durante il periodo di studio a 28 giorni è stata di 6 casi (0,5%) e 5 casi (0,4%) rispettivamente per i pazienti trattati con drotrecogin alfa (attivato) e per i pazienti trattati con placebo.

Le percentuali di episodi gravi di sanguinamento dello studio XPRESS sono state consistenti con quelle osservate nei precedenti studi durante il periodo dello studio di 28 giorni (giorni 0-28). L'eparina somministrata a dosaggio profilattico non ha aumentato il rischio di episodi seri di sanguinamento rispetto al placebo (3,9% vs 5,2%, rispettivamente), inclusi gli episodi di sanguinamento a livello del sistema nervoso centrale (1,0% vs 0,7%, rispettivamente).

Negli studi di Fase 1, gli eventi avversi con una frequenza $\geq 5\%$ hanno incluso mal di testa (30,9%), ecchimosi (23,0%) e dolore (5,8%).

4.9 Sovradosaggio

In studi clinici e nell'esperienza post marketing ci sono stati dei casi di sovradosaggio accidentale. Nella maggior parte dei casi, non è stata osservata nessuna reazione. In altri casi, gli eventi osservati sono stati coerenti con gli effetti indesiderati noti del farmaco (vedere paragrafo 4.8), con gli effetti del farmaco sugli esami di laboratorio (vedere paragrafo 4.4) o con le conseguenze della sottostante condizione di sepsi.

Non si conosce un antidoto per il drotrecogin alfa (attivato). In caso di sovradosaggio, interrompere immediatamente l'infusione (vedere paragrafo 5.2).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antitrombotici, enzimi, codice ATC: B01AD10

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che per motivi scientifici non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile sul medicinale e questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

Meccanismo d'azione

Xigris è una versione ricombinante della Proteina C Attivata naturale plasma derivata, dalla quale differisce solamente per dei singoli oligosaccaridi nella parte della molecola costituita da carboidrati. La Proteina C Attivata è un regolatore critico della coagulazione. Limita la formazione di trombina disattivando i fattori Va e VIIIa, determinando perciò una regolazione a feedback negativo della coagulazione. L'eccessiva attivazione della coagulazione nel microcircolo ha un ruolo significativo nella fisiopatologia della sepsi grave. Inoltre, la Proteina C Attivata è un importante modulatore della risposta sistemica all'infezione e ha proprietà antitrombotica e profibrinolitica. Xigris ha proprietà simili a quelle della Proteina C Attivata umana endogena.

Effetti farmacodinamici

In studi clinici controllati con placebo condotti in pazienti con sepsi grave, Xigris ha esercitato un effetto antitrombotico limitando la produzione di trombina e ha migliorato la coagulopatia associata alla sepsi, come dimostrato da un più rapido miglioramento dei markers della coagulazione e della fibrinolisi. Xigris ha determinato una più rapida diminuzione dei livelli dei markers trombotici, quali D-dimero, frammenti F1.2 protrombinici e complesso trombina-antitrombina e un più rapido aumento dei livelli di Proteina C ed antitrombina. Xigris ha ristabilito anche il potenziale fibrinolitico endogeno come evidenziato da una più rapida tendenza verso la normalizzazione dei livelli di plasminogeno e da una più rapida diminuzione dei livelli di inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1. Inoltre, pazienti con sepsi grave trattati con Xigris hanno presentato una più rapida diminuzione dei livelli di

interleuchina-6, un marker generale dell'inflammatione, significativa di una riduzione della risposta infiammatoria.

Efficacia clinica

Xigris è stato testato su 1690 pazienti con sepsi grave in uno studio (PROWESS) internazionale di Fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. La sepsi grave è definita come sepsi associata a disfunzione d'organo acuta. I pazienti con diagnosi clinica di sepsi grave avevano a) infezione presunta o accertata, b) evidenza clinica di una risposta sistemica all'infezione comprendente febbre o ipotermia, leucopenia o leucocitosi, tachicardia e tachipnea e c) disfunzione d'organo acuta. La disfunzione d'organo è stata definita come shock, ipotensione o necessità di un supporto vasopressorio nonostante un'adeguata reintegrazione dei liquidi, ipossiemia relativa (rapporto tra pressione parziale di ossigeno nel sangue arterioso in mmHg e percentuale di ossigeno nell'aria inspirata espressa in decimali (rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) < 250), oliguria nonostante un'adeguata reintegrazione dei liquidi, marcata riduzione della conta piastrinica e/o elevate concentrazioni di acido lattico.

I criteri di esclusione comprendevano pazienti ad alto rischio di sanguinamento (vedere paragrafi 4.3 e 4.4), pazienti che non ci si attendeva che sopravvivessero per 28 giorni a causa di una preesistente condizione clinica non correlata alla sepsi, pazienti HIV positivi per i quali la più recente conta CD_4 era $\leq 50/\text{mm}^3$, pazienti in dialisi cronica e pazienti che erano stati sottoposti a trapianto di midollo osseo, polmone, fegato, pancreas o intestino tenue e pazienti con evidenza clinica di pancreatite acuta senza una documentata sorgente di infezione.

Nello studio PROWESS il trattamento è stato iniziato entro 48 ore dall'esordio della prima disfunzione d'organo indotta da sepsi. La durata media della disfunzione d'organo prima del trattamento è stata di 18 ore. Ai pazienti è stato somministrato Xigris per 96 ore ad una velocità d'infusione costante di 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ora}$ ($n=850$) o placebo ($n=840$). Xigris è stato impiegato in aggiunta alla migliore terapia standard. La migliore terapia standard comprende l'impiego di antibiotici adeguati, il controllo dell'origine dell'infezione e un trattamento di supporto (liquidi, agenti inotropi, vasopressori e sostegno degli apparati insufficienti, secondo necessità).

I pazienti trattati con Xigris hanno mostrato un miglioramento in termini di sopravvivenza a 28 giorni rispetto a quelli trattati con placebo. A 28 giorni, le percentuali di mortalità complessiva sono state del 24,7% per il gruppo trattato con Xigris e del 30,8% per il gruppo trattato con placebo ($p=0,005$).

Una significativa riduzione assoluta della mortalità si è osservata limitatamente al sottogruppo di pazienti a maggiore gravità di patologia, cioè con punteggio APACHE II basale ≥ 25 o almeno 2 disfunzioni d'organo acute in condizioni basali. (Il punteggio APACHE II è finalizzato a valutare il rischio di mortalità sulla base delle alterazioni fisiologiche acute e della patologia cronica). Nel sottogruppo di pazienti con un punteggio APACHE II basale ≥ 25 , la mortalità è stata del 31% nel gruppo trattato con Xigris (128 su 414) e del 44% nel gruppo trattato con placebo (176 su 403). Nessuna riduzione della mortalità è stata osservata nel sottogruppo di pazienti a minor gravità di patologia. Nel sottogruppo di pazienti con almeno 2 disfunzioni d'organo acute in condizioni basali, la mortalità è stata del 26,5% nel gruppo trattato con Xigris (168 su 634) e del 33,9% nel gruppo trattato con placebo (216 su 637). Nessuna significativa riduzione della mortalità è stata osservata nel sottogruppo di pazienti con meno di 2 disfunzioni d'organo acute in condizioni basali.

Con la somministrazione di Xigris è stato osservato un effetto terapeutico sulla mortalità coerente nei sottogruppi di pazienti individuati sulla base di età, sesso e tipo d'infezione.

Follow-up allo studio PROWESS

In uno studio di follow-up sui pazienti sopravvissuti che erano stati inclusi nello studio PROWESS è stata valutata la sopravvivenza. La sopravvivenza intraospedaliera e a 3 mesi è stata riportata rispettivamente per il 98% e il 94% dei 1690 soggetti inclusi nello studio PROWESS. Nella popolazione complessiva, la mortalità intraospedaliera è stata significativamente più bassa nei pazienti trattati con Xigris che in quelli trattati con placebo (29,4% vs. 34,6%; $p=0,023$). Anche la sopravvivenza nell'arco di 3 mesi è stata migliore nel gruppo trattato con Xigris rispetto a quello

trattato con placebo (log rank $p=0,048$). Questi dati hanno confermato che l'utilità di Xigris è limitata ai pazienti più gravemente interessati dalla sepsi come sono i pazienti con due o più insufficienze d'organo e quelli con shock.

Altra esperienza clinica

In uno studio clinico internazionale di Fase 3b (ENHANCE), in braccio singolo e in aperto, 2378 pazienti adulti con sepsi grave hanno ricevuto drotrecogin alfa (attivato). I criteri di inclusione sono stati simili a quelli applicati nello studio PROWESS. I pazienti hanno ricevuto drotrecogin alfa (attivato) entro 48 ore dall'esordio della prima disfunzione d'organo indotta da sepsi. La durata media della disfunzione d'organo prima del trattamento è stata di 25 ore. A 28 giorni, la percentuale di mortalità nello studio di Fase 3b è stata del 25,3%. La percentuale di mortalità è stata più bassa per i pazienti trattati entro 24 ore dall'esordio della disfunzione d'organo che per i pazienti trattati dopo 24 ore dall'esordio della disfunzione d'organo, anche dopo gli aggiustamenti per le differenze nella gravità della malattia.

Un totale di 2640 pazienti adulti con sepsi grave a basso rischio di morte (ad esempio, pazienti con punteggio APACHE II < 25 o con una sola insufficienza d'organo indotta da sepsi), sono stati arruolati in uno studio clinico (ADDRESS) controllato con placebo, randomizzato in doppio cieco. Lo studio è stato interrotto per futilità dopo un'analisi ad interim.

Non è stato osservato nessun beneficio di drotrecogin alfa (attivato) nel sottogruppo di 872 pazienti a basso rischio di morte con disfunzione d'organo multipla, quindi lo studio ADDRESS non ha confermato i risultati di efficacia dello studio PROWESS.

Nel sottogruppo con disfunzione d'organo multipla dello studio ADDRESS la percentuale di mortalità a 28 giorni per i pazienti trattati con placebo è stata del 21,9%, simile a quella per il sottogruppo con singola disfunzione d'organo dello studio PROWESS (21,2%), confermando la mancanza di efficacia nei pazienti con sepsi grave a basso rischio di morte.

Pazienti in età pediatrica

Xigris è controindicato nei pazienti sotto i 18 anni (vedere anche paragrafi 4.2 e 4.3).

I dati ottenuti da uno studio clinico controllato con placebo (RESOLVE) non hanno stabilito l'efficacia di Xigris nei pazienti in età pediatrica con sepsi grave, infezione acuta, infiammazione sistemica e disfunzione d'organo respiratoria e cardiovascolare. Questo studio è stato interrotto per futilità dopo che 477 pazienti avevano ricevuto il farmaco (su 600 pazienti previsti).

Un'analisi ad interim pianificata (con 400 pazienti arruolati) ha mostrato una bassa probabilità di dimostrare una differenza significativa dell'obiettivo primario chiamato "Tempo composito per la completa risoluzione delle insufficienze d'organo" (punteggio CTcoFR - dall'acronimo in inglese - di 9,8 vs. 9,7 giorni in media su 14). Inoltre, non è stata riportata alcuna differenza della mortalità a 28 giorni (17,1% vs. 17,3% rispettivamente nel gruppo di pazienti trattato con Xigris e nel gruppo trattato con placebo).

Gli sperimentatori hanno attribuito ad eventi di sanguinamento 2 decessi nel gruppo trattato con Xigris e 5 decessi nel gruppo trattato con placebo. È stata riportata una percentuale di sanguinamenti a livello del sistema nervoso centrale più alta nel gruppo trattato con drotrecogin alfa (attivato) rispetto a quello trattato con placebo. Durante il periodo d'infusione (giorni 0-6 dello studio) il numero di pazienti che hanno riportato sanguinamento a livello del Sistema Nervoso Centrale è stato di 5 vs. 1 (2,1% vs. 0,4%) sull'intera popolazione (drotrecogin alfa (attivato) vs. placebo), con 4 dei 5 casi riportati nel gruppo trattato con drotrecogin alfa (attivato) che si sono verificati in pazienti con età ≤ 60 giorni o peso corporeo $\leq 3,5$ kg. Gli episodi mortali di sanguinamento a livello del Sistema Nervoso Centrale, gli episodi seri di sanguinamento (durante il periodo d'infusione e durante il periodo di studio di 28 giorni), gli eventi avversi seri e le amputazioni maggiori sono stati simili nel gruppo trattato con drotrecogin alfa (attivato) e nel gruppo trattato con placebo.

Negli studi clinici controllati con placebo, l'effetto del trattamento è stato più evidente nei centri che hanno arruolato un maggiore numero di pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il drotrecogin alfa (attivato) e la Proteina C Attivata umana endogena sono inattivate nel plasma da inibitori delle proteasi endogene, ma non è conosciuto il meccanismo con cui vengono rimosse dal plasma. Le concentrazioni plasmatiche di Proteina C Attivata endogena in soggetti sani e in pazienti con sepsi grave sono normalmente inferiori ai limiti di rilevabilità (< 5 ng/ml) e non influenzano significativamente le proprietà farmacocinetiche del drotrecogin alfa (attivato).

In soggetti sani viene raggiunto un valore superiore al 90% della concentrazione all'equilibrio entro 2 ore dall'inizio dell'infusione endovenosa di Xigris a velocità costante. Al termine del periodo di infusione, la riduzione delle concentrazioni plasmatiche di drotrecogin alfa (attivato) è bifasica ed è costituita da una fase iniziale rapida ($t_{1/2\alpha}=13$ minuti) e da una seconda fase più lenta ($t_{1/2\beta}=1,6$ ore). La breve emivita di 13 minuti rende conto di circa l'80% dell'area sotto la curva di concentrazione plasmatica e determina il rapido iniziale aumento delle concentrazioni plasmatiche di drotrecogin alfa (attivato) verso la concentrazione all'equilibrio. Le concentrazioni plasmatiche di drotrecogin alfa (attivato) all'equilibrio sono proporzionali alla velocità d'infusione compresa in un range da 12 $\mu\text{g/kg/ora}$ a 48 $\mu\text{g/kg/ora}$. In soggetti sani che ricevono 24 $\mu\text{g/kg/ora}$, la concentrazione plasmatica media di drotrecogin alfa (attivato) all'equilibrio è 72 ng/ml.

In pazienti con sepsi grave, infusioni di drotrecogin alfa (attivato) da 12 $\mu\text{g/kg/ora}$ a 30 $\mu\text{g/kg/ora}$ hanno prodotto rapidamente concentrazioni plasmatiche all'equilibrio che erano proporzionali alle velocità d'infusione. Nello studio di Fase 3, le cinetiche di drotrecogin alfa (attivato) sono state determinate in 342 pazienti con sepsi grave sottoposti ad un'infusione continua di 24 $\mu\text{g/kg/ora}$ per 96 ore. Le cinetiche di drotrecogin alfa (attivato) sono state caratterizzate dal raggiungimento delle concentrazioni all'equilibrio entro 2 ore dall'inizio dell'infusione. Nella maggior parte dei pazienti, i valori di Proteina C Attivata oltre 2 ore dopo la fine dell'infusione erano inferiori al limite quantificabile, suggerendo una rapida eliminazione di drotrecogin alfa (attivato) dalla circolazione sistemica. La clearance plasmatica di drotrecogin alfa (attivato) è circa 41,8 l/ora in pazienti con sepsi rispetto a 28,1 l/ora in soggetti sani.

Nei pazienti con sepsi grave, la clearance plasmatica del drotrecogin alfa (attivato) è stata significativamente ridotta dall'insufficienza renale e dalla disfunzione epatica, ma la grandezza delle differenze di clearance (< 30%) non giustifica nessun aggiustamento del dosaggio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le variazioni osservate nelle scimmie durante studi a dosaggi ripetuti con un'esposizione uguale o di poco superiore a quella massima per l'uomo, sono state tutte ben correlate all'effetto farmacologico di Xigris e includono oltre all'atteso prolungamento dell'APTT, una riduzione dei valori dell'emoglobina, degli eritrociti e dell'ematocrito ed un aumento del numero dei reticolociti e del PT.

Il drotrecogin alfa (attivato) non è risultato mutagenico in uno studio *in vivo* su micronuclei nel topo o in uno studio *in vitro* di aberrazione cromosomica su linfociti di sangue periferico umano con o senza attivazione metabolica di fegato di ratto.

Non sono stati effettuati studi di cancerogenicità e sulla riproduzione animale con Xigris. Tuttavia, in relazione a questo aspetto, non essendo noto il rischio potenziale per l'uomo, Xigris non deve essere usato in gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Sodio cloruro
Sodio citrato
Acido citrico
Acido cloridrico
Idrossido di sodio

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo ricostituzione, si raccomanda l'uso immediato. Tuttavia, la soluzione ricostituita nel flaconcino può essere tenuta a temperatura ambiente (15°C - 30°C) fino a 3 ore.

La soluzione per l'infusione endovenosa, dopo la preparazione, può essere usata a temperatura ambiente (15°C - 30°C) per un periodo fino a 14 ore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Polvere in un flaconcino di vetro Tipo I. Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

1. Durante la preparazione di Xigris per somministrazione endovenosa usare le tecniche standard di asepsi.
2. Calcolare la dose e il numero di flaconcini di Xigris necessari.

Ogni flaconcino di Xigris contiene 20 mg di drotrecogin alfa (attivato).

Il flaconcino contiene un eccesso di drotrecogin alfa (attivato) per agevolare la fuoriuscita della quantità indicata in etichetta.

3. Prima della somministrazione, i flaconcini di Xigris da 20 mg devono essere ricostituiti con 10 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili per dare una soluzione con una concentrazione di drotrecogin alfa (attivato) approssimativamente di 2 mg/ml.

Aggiungere lentamente l'acqua sterile per preparazioni iniettabili al flaconcino ed evitare di capovolgere o agitare il flaconcino. Scuotere con delicatezza ogni flaconcino finché la polvere non è completamente solubilizzata.

4. La soluzione di Xigris ricostituito deve essere ulteriormente diluita con una soluzione sterile di cloruro di sodio allo 0,9% per preparazioni iniettabili fino ad una concentrazione finale compresa tra 100 µg/ml e 200 µg/ml. Prelevare lentamente la quantità appropriata di soluzione

di drotrecogin alfa (attivato) ricostituito dal flaconcino. Aggiungere il drotrecogin alfa (attivato) ricostituito in una sacca per infusione contenente una soluzione sterile di cloruro di sodio allo 0,9% per preparazioni iniettabili. Durante l'aggiunta del drotrecogin alfa (attivato) ricostituito nella sacca per infusione, dirigere il flusso lungo la parete della sacca per ridurre al minimo il movimento della soluzione. Capovolgere con delicatezza la sacca per infusione per ottenere una soluzione omogenea. Non trasportare la sacca per infusione da un luogo all'altro utilizzando sistemi di trasporto meccanici.

5. Dopo ricostituzione, si raccomanda l'uso immediato. Tuttavia, la soluzione ricostituita nel flaconcino può essere tenuta a temperatura ambiente (15-30°C) fino a 3 ore. La soluzione per l'infusione endovenosa, dopo la preparazione, può essere usata a temperatura ambiente (15-30°C) per un periodo fino a 14 ore.
6. Prima della somministrazione, i farmaci per uso parenterale devono essere controllati visivamente per la presenza di particelle e variazioni di colore.
7. **Si raccomanda di somministrare Xigris con una pompa per infusione per controllare accuratamente la velocità di infusione.** La soluzione di Xigris ricostituito deve essere diluita ad una concentrazione finale tra 100 µg/ml e 200 µg/ml in una sacca per infusione contenente una soluzione sterile di cloruro di sodio allo 0,9% per preparazioni iniettabili.
8. Quando il drotrecogin alfa (attivato) è somministrato con basse velocità d'infusione (inferiori approssimativamente a 5 ml/ora), il dispositivo per infusione deve essere regolato ad una velocità di flusso approssimativamente di 5 ml/ora per circa 15 minuti.
9. Xigris deve essere somministrato attraverso una via endovenosa dedicata o attraverso un lume dedicato di un catetere venoso centrale multilume. Le UNICHE altre soluzioni che possono essere somministrate attraverso la stessa via di somministrazione endovenosa sono cloruro di sodio allo 0,9% per preparazioni iniettabili, Ringer lattato per preparazioni iniettabili, destrosio o miscela sia saline che di destrosio.
10. Evitare di esporre le soluzioni di drotrecogin alfa (attivato) al calore e/o alla luce solare diretta. Non è stata osservata nessuna incompatibilità tra il drotrecogin alfa (attivato) e flaconi per infusione di vetro o sacche per infusione di polivinilcloruro, polietilene, polipropilene o poliolefine. L'uso di altri tipi di dispositivi di infusione potrebbe avere un impatto negativo sulla quantità e sulla potenza di drotrecogin alfa (attivato) somministrato.
11. Fare attenzione a somministrare Xigris alla velocità appropriata, calcolata in base ai kg di peso corporeo e con la corretta durata del periodo di infusione. Si raccomanda che la sacca per l'infusione sia contrassegnata con un'etichetta in maniera adeguata.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/225/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 agosto 2002.

Data dell'ultimo rinnovo: 22 agosto 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

08 Dicembre 2009

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>