

MONOGRAPHIE

PrXIGRIS®

drotrécogine alfa (activée)

Poudre stérile pour injection intraveineuse 5 mg ou 20 mg de drotrécogine alfa (activée) par fiole

Enzyme antithrombotique, profibrinolytique et anti-inflammatoire

© ELI LILLY CANADA INC.
3650 Danforth Avenue
Toronto, Ontario
M1N 2E8
1 888 545-5972
www.lilly.ca

Date d'approbation :
Le 20 août 2009

N° de contrôle : 128989

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	<u>3</u>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	<u>3</u>
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	<u>3</u>
CONTRE-INDICATIONS	<u>4</u>
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	<u>4</u>
EFFETS INDÉSIRABLES	<u>8</u>
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	<u>12</u>
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	<u>12</u>
SURDOSAGE	<u>15</u>
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	<u>16</u>
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	<u>19</u>
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	<u>19</u>
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	<u>19</u>
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	<u>20</u>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	<u>20</u>
ESSAIS CLINIQUES	<u>22</u>
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	<u>27</u>
TOXICOLOGIE	<u>28</u>
RÉFÉRENCES	<u>29</u>
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	<u>33</u>

XIGRIS®
drotrécogine alfa (activée)

Poudre stérile pour injection intraveineuse 5 mg ou 20 mg de drotrécogine alfa (activée) par fiole

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants*
Injection intraveineuse	5 mg ou 20 mg par fiole	Saccharose

* Pour la liste complète, voir les sections FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION et CONDITIONNEMENT.

DESCRIPTION

XIGRIS (drotrécogine alfa [activée]) est une forme recombinante de la protéine C activée humaine possédant la même séquence d'acides aminés que la protéine C activée humaine dérivée du plasma. La drotrécogine alfa (activée) est sécrétée dans le milieu de fermentation par une lignée cellulaire humaine établie modifiée par la technologie de recombinaison de l'ADN. La protéine C humaine est activée par clivage enzymatique avec la thrombine et purifiée par la suite.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

XIGRIS (drotrécogine alfa [activée]) est indiqué pour réduire la mortalité chez les patients adultes ayant un sepsis grave (sepsis associé à un dysfonctionnement organique aigu) qui présentent un risque élevé de mortalité (par exemple, selon le score APACHE II, ou plusieurs dysfonctionnements organiques aigus, voir Partie II : ESSAIS CLINIQUES), lorsqu'il est associé aux meilleures pratiques thérapeutiques actuelles.

L'efficacité n'a pas été établie chez les patients adultes ayant un sepsis grave et un risque plus faible de mortalité. Par conséquent, l'emploi de XIGRIS n'est donc pas recommandé chez ces patients (voir Partie II : ESSAIS CLINIQUES).

Ce produit doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié qui a utilisé des médicaments pour le traitement et la prise en charge du sepsis grave. Une gestion appropriée du traitement et des complications n'est possible que si des installations adéquates sont disponibles pour le diagnostic et le traitement.

Gériatrie (> 65 ans) :

Environ 50 % des 1 821 patients adultes atteints de sepsis grave ayant participé aux études cliniques avaient au moins 65 ans. Dans l'ensemble, il n'y a eu aucune différence entre ces patients et des patients plus jeunes quant à l'innocuité et à l'efficacité du médicament (voir sections EFFETS INDÉSIRABLES et ESSAIS CLINIQUES).

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de XIGRIS n'ont pas été établies chez les enfants ayant un sepsis grave. Par conséquent, l'emploi de XIGRIS n'est pas recommandé chez ces patients (voir les

sections PRÉCAUTION, EFFETS INDÉSIRABLES et ESSAIS CLINIQUES).

CONTRE-INDICATIONS

XIGRIS (drotrécogine alfa [activée]) accroît le risque d'hémorragie. XIGRIS est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- hémorragie interne active
- accident vasculaire cérébral hémorragique au cours des 3 derniers mois
- chirurgie intracrânienne ou rachidienne récente au cours des 2 derniers mois ou traumatisme crânien grave ayant nécessité l'hospitalisation
- traumatisme associé à un risque accru d'hémorragie menaçant le pronostic vital
- présence d'un cathéter péridural
- tumeur ou lésion intracrânienne massive ou signe d'engagement cérébral.

XIGRIS est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue à la drotrécogine alfa (activée) ou à un des composants du médicament. (Pour la liste complète des composants, voir les sections FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Carcinogénèse et mutagenèse

On n'a pas effectué d'études à long terme sur des animaux pour évaluer le pouvoir carcinogène de XIGRIS (drotrécogine alfa [activée]).

XIGRIS n'est pas mutagène selon un test du micronoyau *in vivo* sur des souris ni selon un test d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur des lymphocytes du sang périphérique humain, avec ou sans activation métabolique par une fraction de foie de rat.

Hématologique

Les saignements sont les effets indésirables graves le plus fréquemment associés à XIGRIS. Les saignements graves comprennent les hémorragies intracrâniennes (décrites aussi comme saignements du système nerveux central [SNC]) chez les patients recevant XIGRIS dans les essais cliniques (voir Partie II : EFFETS INDÉSIRABLES, sous-section Saignements). Il faut évaluer soigneusement l'état de chaque patient à qui l'on envisage d'administrer XIGRIS et mettre en balance les avantages prévus et les risques potentiels associés à ce traitement.

Certaines affections augmentent le risque de saignements en cas de traitement par XIGRIS. Les renseignements obtenus après la commercialisation confirment cette possibilité (Kanji et al. 2007 et Gentry et al. 2009). Lorsque l'on envisage d'administrer XIGRIS à des patients atteints de sepsis grave qui se trouvent dans au moins une des situations suivantes, il faut soupeser attentivement le risque accru de saignements :

- Administration concomitante d'héparine à raison de 15 U/kg/h ou plus (voir les sections INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et Partie II : ESSAIS CLINIQUES).
- Il ne faut pas utiliser des doses d'héparine supérieures aux doses recommandées pour la prophylaxie.
- Numération plaquettaire $<30\,000 \times 10^6/L$, même si elle augmente après les transfusions.
- Temps de prothrombine – Ratio international normalisé (INR) $>3,0$.
- Hémorragie gastro-intestinale dans les 6 dernières semaines (sauf si une intervention définitive a été effectuée).

- Administration d'un traitement thrombolytique dans les 3 derniers jours.
- Administration d'un inhibiteur de la glycoprotéine IIb/IIIa ou d'un anticoagulant oral dans les 7 derniers jours.
- Administration d'aspirine (>650 mg par jour) ou d'un autre antiagrégant plaquettaire dans les 7 derniers jours.
- AVC ischémique dans les 3 derniers mois (voir Partie II : CONTRE-INDICATIONS).
- Malformation artérioveineuse ou anévrisme intracrânien.
- Augmentation de la pression intracrânienne.
- Diathèse hémorragique connue excluant la coagulopathie aiguë associée au sepsis.
- Toute autre condition dans laquelle une hémorragie constitue un risque important ou serait particulièrement difficile à contrôler en raison de son emplacement.
- Hépatopathie grave chronique.

Il faut cesser d'administrer XIGRIS 2 heures avant toute intervention associée à un risque d'hémorragie. Le traitement par XIGRIS peut reprendre immédiatement après une intervention moins effractive sans complication et 12 heures après une intervention ou une chirurgie effractive lourde, une fois l'hémostase obtenue.

Dans le cadre des soins courants, il faut mesurer l'hémostase (p. ex., TCA, TP ou numération plaquettaire) pendant la perfusion de XIGRIS. Si des mesures successives de l'hémostase effectuées pendant la perfusion de XIGRIS révèlent une hausse significative du risque d'hémorragie parce que la coagulopathie n'est pas maîtrisée ou qu'elle s'aggrave, il faut soupeser les avantages du maintien de la perfusion et la hausse possible du risque d'hémorragie.

La plupart des patients atteints de sepsis grave ont une coagulopathie souvent associée à la prolongation du temps de céphaline activée (TCA) et du temps de prothrombine (TP). XIGRIS peut prolonger le TCA de façon variable. Par conséquent, on ne peut se fier au TCA pour évaluer la coagulopathie pendant la perfusion de XIGRIS. XIGRIS a un effet minime sur le TP; ce dernier peut donc être utilisé pour surveiller la coagulopathie chez ces patients (voir Partie II : MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, sous-section Surveillance et essais de laboratoire).

L'administration de faibles doses d'héparine à titre prophylactique ne doit pas être interrompue si la drotrécogine alfa (activée) est ajoutée au traitement des patients atteints de sepsis grave **sauf si un trouble médical rend l'arrêt du traitement nécessaire**. Au cours d'une étude randomisée comparant l'héparine administrée à faibles doses à titre prophylactique au placebo chez 1 935 patients adultes atteints de sepsis grave ayant reçu la drotrécogine alfa (activée), l'arrêt de l'héparine à faible dose en prophylaxie était associé à l'élévation de la mortalité et du risque d'effets indésirables graves dont des effets cardiaques, gastro-intestinaux et thrombotiques veineux. L'association d'héparine à faibles doses à titre prophylactique et de drotrécogine alfa (activée) n'a pas eu d'effet sur la mortalité. De plus, l'administration concomitante de faibles doses d'héparine en prophylaxie et de drotrécogine alfa (activée) était associée à une augmentation significative sur le plan statistique des effets indésirables non graves liés au médicament à l'étude et des saignements, principalement les saignements gastro-intestinaux ou rénaux, survenus pendant les jours 0 à 6 de l'étude (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, EFFETS INDÉSIRABLES et Partie II : ESSAIS CLINIQUES).

Hépatique

Chez les patients atteints de sepsis grave, la clairance plasmatique de XIGRIS était significativement réduite en présence de dysfonction hépatique, mais l'ampleur des différences de la clairance (<30 %) ne justifie pas l'ajustement de la posologie (voir Partie II : MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, sous-section Cas particuliers).

Immunitaire

Comme pour toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque de réponse immunitaire après un traitement par XIGRIS. Chez les patients atteints de sepsis grave, la formation d'anticorps anti-protéine C activée était rare (<1 %) après un seul traitement. Ces anticorps ne sont pas parvenus à neutraliser l'effet de la protéine C activée humaine dérivée du plasma ou recombinante sur le temps de céphaline activée. Chez des sujets sains, l'administration de XIGRIS jusqu'à 6 fois n'a pas entraîné la formation d'anticorps anti-protéine C activée (voir les sections POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Considérations péri-opératoires

Patients ayant un seul dysfonctionnement organique et traités par chirurgie

Dans l'essai contrôlé par placebo et à répartition aléatoire PROWESS (*PROtein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis*), une analyse a montré que parmi le faible nombre de patients présentant un seul dysfonctionnement organique et ayant subi une intervention chirurgicale (dans les 30 jours suivant le traitement à l'étude), les taux de mortalité après 28 jours et à l'hôpital étaient numériquement plus élevés chez les patients du groupe XIGRIS que chez ceux du groupe placebo (non statistiquement significatif) (voir le tableau 1).

Des analyses effectuées *a posteriori* de l'essai contrôlé par placebo et à répartition aléatoire ADDRESS [*ADministration of drotrecogin alfa (activated) in Early stage Severe Sepsis*], (voir Partie II : ESSAIS CLINIQUES) ont montré que pour la sous-population de patients qui présentaient un seul dysfonctionnement organique et qui avaient subi une intervention chirurgicale, le taux de mortalité après 28 jours était statistiquement et significativement plus élevé (valeur p non ajustée pour les comparaisons multiples) chez les patients qui avaient pris XIGRIS que chez ceux qui avaient reçu un placebo. Pour la même sous-population de patients, le taux de mortalité à l'hôpital était numériquement plus élevé chez les patients du groupe XIGRIS que chez ceux du groupe placebo (non statistiquement significatif) (voir le tableau 1).

Chez les patients subissant une intervention chirurgicale, en particulier ceux ayant un seul dysfonctionnement organique, il peut être difficile de distinguer un patient présentant un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) d'un patient ayant un sepsis grave. Ainsi, les patients ayant un seul dysfonctionnement organique et récemment traités par chirurgie peuvent ne pas être exposés à un risque élevé de décès, peu importe le score APACHE II, et par conséquent XIGRIS ne doit pas être utilisé chez eux.

Tableau 1 : Mortalité toutes causes confondues après 28 jours et mortalité à l'hôpital dans les essais PROWESS et ADDRESS chez les patients traités par chirurgie et ayant un seul dysfonctionnement organique

	Mortalité après 28 jours		Mortalité à l'hôpital	
	XIGRIS	Placebo	XIGRIS	Placebo
PROWESS	10/49	8/49	14/48	8/47
	p=0,60 †		p=0,16 †	
ADDRESS	67/323	44/313	76/325	62/314
	p=0,03 †		p=0,26 †	

† Test du chi-carré, sans ajustement pour les comparaisons multiples

Rénal

Chez les patients atteints de sepsis grave, la clairance plasmatique de XIGRIS était significativement réduite par l'insuffisance rénale, mais l'ampleur des différences de la clairance (<30 %) ne justifie pas l'ajustement de la posologie (voir Partie II : MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, sous-section Cas particuliers).

Fonction sexuelle/reproduction

On n'a pas déterminé si XIGRIS pouvait altérer la fertilité des animaux des deux sexes.

Cas particuliers

Femmes enceintes :

Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets de XIGRIS sur la reproduction animale. On ne sait pas si XIGRIS peut porter atteinte au fœtus ou entraver la reproduction chez l'humain. XIGRIS ne devrait être administré pendant la grossesse qu'en cas de nécessité évidente.

Femmes qui allaitent :

On ne sait pas si XIGRIS est excrété dans le lait humain ou s'il est absorbé dans la circulation générale après l'ingestion. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain et en raison du risque d'effets indésirables chez les nourrissons, il faut décider de cesser l'allaitement ou l'administration du médicament, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

Enfants (< 18 ans) :

Les données d'un essai clinique contrôlé par placebo mené auprès de 477 patients (âge médian des sujets : 2,6 ans) n'ont pas établi l'innocuité et l'efficacité de XIGRIS chez les enfants (voir Partie II : ESSAIS CLINIQUES). Par conséquent, l'emploi de XIGRIS n'est pas recommandé chez les enfants (voir les sections INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et EFFETS INDÉSIRABLES).

L'analyse de ces données a démontré que le taux d'hémorragies du système nerveux central (SNC) était plus élevé sous XIGRIS que sous placebo, même si le nombre de saignements graves (pendant la perfusion et les 28 jours de l'essai) était semblable dans les deux groupes. Pendant la perfusion (jours 0 à 6 de l'essai), il y a eu cinq cas d'hémorragies du SNC sous XIGRIS contre un cas sous placebo. Quatre des cinq cas de saignements dans le groupe XIGRIS sont survenus chez des sujets âgés de ≤ 60 jours ou pesant ≤ 3 kg. Le taux d'hémorragies mortelles du SNC, de mortalité globale à 28 jours, de réactions indésirables graves et d'amputations graves était semblable dans les deux groupes.

Gériatrie (> 65 ans) :

Environ 50 % des 1 821 patients adultes atteints de sepsis grave ayant participé aux études cliniques avaient au moins 65 ans. Dans l'ensemble, il n'y a eu aucune différence entre ces patients et des patients plus jeunes quant à l'innocuité et à l'efficacité du médicament (voir les sections INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE, EFFETS INDÉSIRABLES et ESSAIS CLINIQUES).

Surveillance et essais de laboratoire

XIGRIS a un effet minime sur le temps de prothrombine (TP). La prolongation du temps de céphaline activée (TCA) chez les patients atteints de sepsis grave traités par XIGRIS peut être attribuable à la coagulopathie sous-jacente, à l'effet pharmacodynamique de XIGRIS et/ou à l'effet des médicaments concomitants. L'effet pharmacodynamique de XIGRIS sur le TCA dépend du réactif et de l'appareil utilisé pour le test ainsi que du délai entre le prélèvement de l'échantillon et la réalisation du test. La quantité de XIGRIS présente dans un échantillon de plasma est graduellement neutralisée par les inhibiteurs endogènes. XIGRIS n'a pratiquement plus d'activité mesurable 2 heures après le prélèvement de l'échantillon de sang. Compte tenu de ces variables biologiques et analytiques, le TCA ne doit pas être utilisé pour évaluer l'effet pharmacodynamique de XIGRIS. De même, environ 2 heures après la fin de la perfusion, XIGRIS n'a pratiquement plus d'activité mesurable dans la circulation du patient; le médicament n'a plus d'effet sur les échantillons de sang prélevés pour la mesure du TCA après ce temps. Il faut tenir compte de ces variables dans l'interprétation du résultat de mesures successives du TP ou du TCA.

Comme XIGRIS peut modifier le TCA, la présence de XIGRIS dans les échantillons de plasma peut entraver les dosages en une étape des facteurs de coagulation fondés sur le TCA (p. ex., dosage des facteurs VIII, IX et XI). Cette interférence peut entraîner une concentration apparente des facteurs inférieure à la concentration réelle. La présence de XIGRIS dans les échantillons de plasma n'entrave pas les dosages en une étape des facteurs de coagulation fondés sur le TP (p. ex., dosage des facteurs II, V, VII et X).

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés dans les essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique. Les renseignements sur les effets indésirables liés à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et en calculer les taux approximatifs.

Dans deux essais contrôlés par placebo (l'essai de phase 2 sur l'établissement des doses et l'essai clé de phase 3 [PROWESS]), 1 821 patients adultes ayant un sepsis grave ont été évalués. Les patients avaient entre 18 et 96 ans (moyenne : 60,5 ans). Les femmes représentaient 42 % des patients et 82 % étaient de race blanche. Au total, 940 patients ont reçu XIGRIS (drotrécogine alfa [activée]) après une répartition aléatoire. La plupart des patients (80 %) ont reçu une perfusion administrée à une vitesse constante de 24 µg/kg/h pendant 96 heures.

Dans un essai ouvert de phase 3b comprenant un seul groupe et prenant place dans plusieurs pays (ENHANCE), 2 378 patients adultes ayant un sepsis grave ont reçu XIGRIS.

Les événements indésirables suivants sont survenus chez des patients atteints de sepsis grave qui ont reçu XIGRIS :

Saignements

Les saignements sont courants chez les patients atteints de sepsis grave. Dans les essais contrôlés par placebo de phase 2 et PROWESS, 23,9 % des patients du groupe XIGRIS et 17,3 % de ceux du groupe placebo ont eu au moins un saignement, respectivement. Dans les deux groupes de traitement, il s'agissait dans la plupart des cas d'une hémorragie gastro-intestinale ou d'une ecchymose. Les saignements ont été plus fréquents dans le groupe traité par XIGRIS, quelle qu'en soit la gravité (voir tableau 2).

Tableau 2 : Gravité maximale des saignements attribuables au traitement (une gravité par patient) survenus pendant la perfusion ou peu de temps après la perfusion

Gravité du saignement	XIGRIS (N=940)	Placebo (N=881)
Léger	95 (10,1 %)	65 (7,4 %)
Modéré	48 (5,1 %)	16 (1,8 %)
Grave	25 (2,7 %)	11 (1,2 %)

Le tableau 3 indique le pourcentage de patients dans les essais cliniques qui ont eu des saignements graves selon le site de l'hémorragie pendant la période de perfusion du médicament à l'étude et la période de 28 jours de l'étude. Dans les essais de phase 2, PROWESS et ENHANCE, les saignements graves comprenaient toute hémorragie intracrânienne (décrite aussi comme hémorragie du système nerveux central), tout saignement qui menaçait le pronostic vital ou causait la mort, tout saignement qui exigeait l'administration d'au moins 3 unités de culots globulaires par jour pendant 2 jours de suite ou tout saignement que le chercheur qualifiait de grave. La différence entre les deux groupes quant à l'incidence de saignements graves a surtout été observée pendant l'administration du médicament à l'étude.

Tableau 3 : Nombre de patients ayant eu un saignement grave selon le site de l'hémorragie pendant la perfusion du médicament à l'étude¹ et l'étude de 28 jours

Site de l'hémorragie	Période de perfusion			Période de l'étude de 28 jours		
	Essais de phase 2 et PROWESS (contrôlés par placebo)		ENHANCE (essai d'un seul groupe)	Essais de phase 2 et PROWESS (contrôlés par placebo)		ENHANCE (essai d'un seul groupe)
	XIGRIS (n=940)	Placebo (n=881)	XIGRIS (n=2 378)	XIGRIS (n=940)	Placebo (n=881)	XIGRIS (n=2 378)
Gastro-intestinale	7 (0,7 %)	4 (0,5 %)	19 (0,8 %)	12 (1,3 %)	10 (1,1 %)	37 (1,6 %)
Intra-abdominale	2 (0,2 %)	3 (0,3 %)	18 (0,8 %)	3 (0,3 %)	4 (0,5 %)	28 (1,2 %)
Intra-thoracique	4 (0,4 %)	0	11 (0,5 %)	6 (0,6 %)	1 (0,1 %)	20 (0,8 %)
Rétropéritonéale	3 (0,3 %)	0	4 (0,2 %)	4 (0,4 %)	0	5 (0,2 %)
SNC ²	2 (0,2 %)	0	15 (0,6 %)	2 (0,2 %)	1 (0,1 %)	35 (1,5 %)
Génito-urinaire	2 (0,2 %)	0	0	2 (0,2 %)	0	0
Peau/tissus mous	2 (0,2 %)	0	16 (0,7 %)	3 (0,3 %)	0	23 (1,0 %)
Naso-pharyngienne	0	0	4 (0,2 %)	0	0	5 (0,2 %)
Articulations/os	0	0	1 (0,04 %)	0	0	3 (0,1 %)
Site inconnu ³	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)	6 (0,3 %)	2 (0,2 %)	2 (0,2 %)	10 (0,4 %)
Total	23 (2,4 %)*	8 (0,9 %)	85 ⁴ (3,6 %)	34 (3,6 %)	18 (2,0 %)	155 (6,5 %)

¹La période de perfusion du médicament à l'étude est définie comme la date entre le début de l'administration de ce médicament et son arrêt plus le prochain jour civil.

²Les hémorragies du SNC incluent tout saignement du système nerveux central y compris les types suivants d'hémorragies – pétéchiales, parenchymateuses, sous-arachnoïdiennes, sous-durales et AVC avec transformation hémorragique.

³Patients ayant dû recevoir au moins 3 unités de culots globulaires par jour pendant 2 jours consécutifs et chez qui le site du saignement n'était pas connu.

⁴Dans l'essai ENHANCE, 6 patients ont eu des saignements graves multiples durant la période de perfusion du médicament à l'étude (94 saignements chez 85 patients).

* Statistiquement et significativement différent du placebo

Les hémorragies du SNC incluent tout saignement du système nerveux central, y compris les types suivants d'hémorragies – pétéchiales, parenchymateuses, sous-arachnoïdiennes, sous-durales et AVC avec transformation hémorragique. Dans l'essai PROWESS, il y a eu un taux d'incidence de 0,2 % d'hémorragies du SNC survenant pendant la période de perfusion de XIGRIS. Il n'y a eu aucune hémorragie du SNC dans le groupe placebo pendant la période de perfusion. L'incidence d'hémorragies du SNC pendant l'étude de 28 jours a été de 0,2 % et de 0,1 % chez les patients recevant XIGRIS et le placebo, respectivement. Tous les cas d'hémorragies du SNC qui se sont produits durant la perfusion et durant les 28 jours ont entraîné la mort. On n'a signalé aucune hémorragie du SNC pendant l'étude de phase 2.

Dans l'essai comprenant un seul groupe (ENHANCE), l'incidence d'hémorragies du SNC durant la période de perfusion a été de 0,6 % (0,2 % mortelles) et de 1,5 % (0,5 % mortelles) durant la période de l'étude de 28 jours.

Bien que la plupart des hémorragies du SNC se soient produites chez des patients présentant des facteurs de risques de saignement comme une coagulopathie grave, une thrombocytopénie grave et/ou une méningite, le risque d'hémorragie du SNC chez **tous** les patients ayant ces facteurs de risques et traités par XIGRIS n'est pas connu (voir Partie II : MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Dans l'étude PROWESS de phase 3, le taux de mortalité chez les patients ayant une numération plaquettaire <30 000/mm³ avant ou pendant la perfusion du médicament était très élevé dans le groupe placebo (16 des 19 patients sont morts) alors qu'il était plus faible dans le groupe recevant XIGRIS (5 des 15 patients sont morts). On doit évaluer soigneusement les risques et les avantages chez les patients atteints de coagulopathie grave, de thrombocytopénie grave et/ou de méningite.

Saignements dans l'essai ADDRESS

Dans l'essai ADDRESS, un essai randomisé et contrôlé par placebo (voir Partie II : ESSAIS CLINIQUES), mené chez des patients adultes ayant un sepsis grave et jugés comme présentant un faible risque de décès (population de patients non indiquée), le pourcentage de patients ayant au moins un saignement et recevant XIGRIS ou le placebo était de 10,9 % et de 6,4 %, respectivement (p<0,001). Les saignements comprenaient des saignements graves¹, des saignements jugés comme possiblement liés au médicament à l'étude par le chercheur, des saignements nécessitant une transfusion de culots globulaires et des saignements ayant mené à l'arrêt permanent du médicament à l'étude.

Le tableau 4 énumère le pourcentage de patients ayant des saignements graves et des hémorragies du SNC dans l'essai ADDRESS. Les taux de saignements graves après répartition selon le site du saignement étaient similaires à ceux observés dans les essais de phase 2 et PROWESS.

Tableau 4 : Taux de saignements graves dans l'essai ADDRESS

	Période de perfusion du médicament à l'étude ²		Période de l'étude de 28 jours	
	XIGRIS n=1 317	Placebo n=1 293	XIGRIS n=1 317	Placebo n=1 293
Saignements graves¹	31 (2,4 %)*	15 (1,2 %)	51 (3,9 %)*	28 (2,2 %)
Hémorragies du SNC³	4 (0,3 %)	3 (0,2 %)	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)
Hémorragies du SNC entraînant la mort	0	1 (0,1 %)	2 (0,2 %)	1 (0,1 %)

¹ Les saignements graves comprenaient tout saignement mortel, tout saignement menaçant la vie, toute hémorragie du SNC, ou tout saignement jugé grave par le chercheur.

² La période de perfusion du médicament à l'étude est définie comme les jours 0 à 6 de l'étude.

³ Les hémorragies du SNC incluent tout saignement du système nerveux central, y compris les types suivants d'hémorragies – pétéchiales, parenchymateuses, sous-arachnoïdiennes, sous-durales et AVC avec transformation hémorragique.

* Statistiquement et significativement différent du placebo.

Saignements en pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de XIGRIS n'ont pas été établies chez les enfants. Dans une étude non contrôlée sur la pharmacocinétique et l'innocuité de XIGRIS, le pourcentage de patients pédiatriques atteints de sepsis grave ayant eu au moins un saignement était de 20,5 % (17 sur 83).

Les saignements les plus fréquents étaient les hémorragies, les ecchymoses, les hémoptysies, les hémorragies pulmonaires et les hématuries. De plus, 4,8 % des patients (4 sur 83) ont eu un saignement grave signalé comme une réaction indésirable grave. Ces 4 patients ont eu chacun un saignement grave (hémorragie du nasopharynx survenant après avoir tenté de mettre une sonde nasogastrique [première partie]; hémorragie cérébrale pétéchiale, saignement gastro-intestinal et hémorragie intracrânienne [deuxième partie]). Le chercheur a considéré que l'hémorragie intracrânienne pouvait être liée à l'administration du médicament à l'étude.

Le taux de mortalité pour cette étude était de 9,6 % (8 sur 83). Il n'y a eu aucun décès pendant la première partie de l'étude (0 sur 21 patients) et 8 pendant la deuxième partie (8 sur 62 patients).

Effets indésirables non hémorragiques en pédiatrie

Le profil d'innocuité pour les effets indésirables non hémorragiques dans la population pédiatrique est semblable à celui observé chez les adultes. Pratiquement tous les effets indésirables signalés étaient des manifestations cliniques prévues du sepsis grave (c.-à-d. agitation, œdème, oligurie, etc.).

Effets indésirables en fonction du système organique

Le tableau 5 résume les effets indésirables (à l'exclusion des hémorragies) qui sont survenus chez au moins 5 % des patients recevant XIGRIS pendant la période de perfusion et pendant les 28 jours de l'étude.

Tableau 5 : Effets indésirables survenus chez au moins 5 % des patients recevant XIGRIS^a

Système organique/effet indésirable	Période de perfusion du médicament à l'étude ^b		28 jours de l'étude	
	XIGRIS (n=940)	Placebo (n=881)	XIGRIS (n=940)	Placebo (n=881)
Organisme entier				
Infection	—	—	99 (10,5 %)	99 (11,2 %)
Sepsis	—	—	49 (5,2 %)	43 (4,9 %)
Douleur	—	—	50 (5,3 %)	40 (4,5 %)
Appareil cardiovasculaire				
Fibrillation auriculaire	54 (5,7 %)	56 (6,4 %)	75 (8,0 %)	75 (8,5 %)
Appareil digestif				
Diarrhée	69 (7,3 %)	54 (6,1 %)	140 (14,9 %)	115 (13,1 %)
Vomissements	—	—	52 (5,5 %)	41 (4,7 %)
Nausées	—	—	49 (5,2 %)	39 (4,4 %)
Sang et système lymphatique				
Anémie	53 (5,6 %)	42 (4,8 %)	70 (7,4 %)	61 (6,9 %)
Métabolisme				
Œdème généralisé	—	—	49 (5,2 %)	44 (5,0 %)
Hypokaliémie	—	—	47 (5,0 %)	43 (4,9 %)
Système nerveux				
Confusion	—	—	68 (7,2 %)	52 (5,9 %)

Agitation	—	—	51 (5,4 %)	68 (7,7 %)
Appareil respiratoire				
Épanchement pleural	—	—	72 (7,7 %)	84 (9,5 %)
Pneumonie	—	—	73 (7,8 %)	63 (7,2 %)
Peau et annexes				
Érythème	—	—	112 (11,9 %)	121 (13,7 %)
Ulcère cutané	—	—	68 (7,2 %)	54 (6,1 %)
Appareil génito-urinaire				
Infection des voies urinaires	—	—	51 (5,4 %)	52 (5,9 %)

^a Aucune des différences dans les taux d'effets indésirables de XIGRIS et du placebo n'était statistiquement significative.

^b Seuls trois effets indésirables non hémorragiques se sont produits chez plus de 5 % des patients sous XIGRIS pendant la période de perfusion du médicament à l'étude.

Sauf pour l'incidence plus élevée des hémorragies qui pourrait être attribuable à l'action pharmacologique de XIGRIS, l'incidence de tous les autres effets indésirables (voir le tableau 4) a été comparable dans le groupe XIGRIS et le groupe placebo. Aucun type d'effet indésirable non hémorragique ne suggérait de relation de cause à effet avec XIGRIS.

Effets indésirables post-commercialisation

Saignements lors de l'essai XPRESS

Au cours d'un essai randomisé comparant l'héparine au placebo chez 1 935 patients adultes atteints de sepsis grave recevant la drotrécogine alfa (activée), l'administration de faibles doses d'héparine en prophylaxie et de drotrécogine alfa (activée) n'a pas eu d'effet sur la mortalité ni sur l'efficacité de la drotrécogine alfa (activée) et n'a pas augmenté les risques d'hémorragies graves dont les risques d'hémorragies du système nerveux central. L'administration de faibles doses d'héparine a toutefois augmenté la fréquence des saignements non graves.

Les taux de saignements enregistrés dans un essai randomisé (XPRESS) comparant l'administration d'héparine à faible dose à celle de placebo chez 1 935 adultes atteints de sepsis grave recevant de la drotrécogine alfa (activée) figurent dans le tableau 6. Les taux de saignements graves correspondaient à ceux qui avaient été observés dans des études précédentes sur la drotrécogine alfa (activée). L'administration de faibles doses d'héparine n'a pas augmenté les risques d'hémorragies graves dont les risques d'hémorragies du système nerveux central. Elle a toutefois augmenté la fréquence des saignements non graves par rapport au placebo pendant les jours 0 à 6 de l'étude.

Tableau 6. Taux de saignements dans l'essai XPRESS

	Période de perfusion du médicament à l'étude		Période de l'étude de 28 jours	
	Héparine plus Xigris N=976	Placebo plus Xigris N=959	Héparine plus Xigris N=976	Placebo plus Xigris N=959
Ensemble des saignements (graves et non graves)	105 (10,8 %)*	78 (8,1 %)	121 (12,4 %)	105 (10,9 %)
Saignements graves¹	22 (2,3 %)	24 (2,5 %)	38 (3,9 %)	50 (5,2 %)
Saignements du SNC²	3 (0,3 %)	3 (0,3 %)	10 (1,0 %)	7 (0,7 %)

¹ Les saignements graves incluent les saignements entraînant la mort, les saignements menaçant la vie, les saignements du SNC et tout saignement jugé grave par le chercheur.

² Les saignements du SNC incluent tout saignement survenant dans le système nerveux central dont les types d'hémorragies suivants : hémorragies pétéchiales, parenchymateuses, sous-arachnoïdiennes, sous-durales et AVC avec transformation hémorragique.

* Différence par rapport au placebo significative sur le plan statistique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses

La prudence s'impose quand XIGRIS est associé à d'autres médicaments qui altèrent l'hémostase. On peut administrer de faibles doses d'héparine en concomitance avec la drotrécogine alfa (activée) pour prévenir une thromboembolie veineuse (TEV).

Au cours d'un essai randomisé comparant l'héparine au placebo chez 1 935 patients adultes atteints de sepsis grave recevant la drotrécogine alfa (activée), l'administration de faibles doses d'héparine en prophylaxie et de drotrécogine alfa (activée) n'a pas eu d'effet sur la mortalité ni sur l'efficacité de la drotrécogine alfa (activée) et n'a pas augmenté les risques d'hémorragies graves dont les risques d'hémorragies du système nerveux central. L'administration de faibles doses d'héparine a toutefois augmenté la fréquence des saignements non graves. Ainsi, l'administration de faibles doses d'héparine à titre prophylactique ne doit pas être interrompue lorsque XIGRIS (drotrécogine alfa [activée]) est ajouté au traitement des patients atteints de sepsis grave (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES et Effets indésirables du médicament observés dans les essais cliniques, ainsi que Partie II : ESSAIS CLINIQUES).

Interactions médicament-aliments

Les interactions avec les aliments n'ont pas été définies.

Interactions médicament-plantes médicinales

Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas été définies.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Pour les interactions entre XIGRIS et les examens de laboratoire, voir Partie II : MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, sous-section Surveillance et examens de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Chez les patients adultes atteints de sepsis grave, on a décelé des différences dans la clairance plasmatique de XIGRIS (drotrécogine alfa [activée]) en fonction de l'âge, du sexe, de l'obésité, de l'insuffisance hépatique et rénale ou de l'administration concomitante de faibles doses d'héparine. Toutefois, l'ampleur de ces changements n'est pas considérée comme cliniquement significative et ne justifie pas d'ajuster la dose en fonction de ces facteurs, qu'ils soient isolés ou en combinaison.
- La pharmacocinétique de XIGRIS n'a pas été étudiée chez les patients atteints de sepsis grave qui ont une insuffisance rénale terminale ou une hépatopathie chronique préexistante.
- Si la perfusion de XIGRIS est interrompue pour quelque raison que ce soit, il faut la reprendre au débit de 24 µg/kg/h et la poursuivre pendant la durée recommandée. Il n'est pas recommandé d'ajuster la posologie de XIGRIS ni de l'administrer en bolus.
- **En cas d'hémorragie grave, arrêter immédiatement la perfusion.**

Posologie recommandée et ajustement posologique

XIGRIS doit être administré par perfusion intraveineuse à raison de 24 µg/kg/h (d'après le poids réel) pendant une durée totale de 96 heures.

Administration

XIGRIS doit être administré au moyen d'une pompe à perfusion ou d'un pousse-seringue.

Administration répétée : Aucun essai clinique sur le sepsis grave parrainé par Lilly n'a spécifiquement été mené sur l'administration répétée de drotrécogine alfa (activée). Il existe très peu d'information sur l'administration répétée de drotrécogine alfa (activée) à des patients atteints de sepsis grave (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Reconstitution :

Avant d'être administré, XIGRIS doit être reconstitué avec de l'eau stérile pour préparations injectables. La solution obtenue doit être injectée dans un sac pour perfusion intraveineuse contenant du chlorure de sodium stérile injectable à 0,9 %.

L'administration concomitante de la solution de XIGRIS et d'autres solutés cristalloïdes (chlorure de sodium injectable à 0,9 % [solution saline isotonique], soluté injectable de Ringer au lactate ou mélanges de dextrose et de solution saline) est acceptable.

Tableau 7 : Tableau de dilution pour les pompes à perfusion

Format de la fiole (mg)	Volume d'eau stérile pour préparations injectables à ajouter à la fiole (mL)	Volume approximatif pouvant être prélevé de la fiole (mL)	Diluant à utiliser pour la reconstitution	Autres solutions pouvant être administrées par la même tubulure i.v.	*Concentration finale recommandée par mL
5	2,5	2,5	Eau stérile pour préparations	Chlorure de sodium pour injection à 0,9 %	100 à 200 µg/mL

20	10	10	injectables	soluté injectable de Ringer au lactate, dextrose, mélanges dextrose-solution saline	
----	----	----	-------------	---	--

* Voir les étapes 8 et 9 pour des directives détaillées.

Tableau 8 : Tableau de dilution pour les pousses-seringues

Format de la fiole (mg)	Volume d'eau stérile pour préparations injectables à ajouter à la fiole (mL)	Volume approximatif pouvant être prélevé de la fiole (mL)	Diluant à utiliser pour la reconstitution	Autres solutions pouvant être administrées par la même tubulure i.v.	*Concentration finale recommandée par mL
5	2,5	2,5	Eau stérile pour préparations injectables	Chlorure de sodium pour injection à 0,9 %, soluté injectable de Ringer au lactate, dextrose, mélanges dextrose-solution saline	100 à 1 000 µg/mL
20	10	10			

* Voir les étapes 11 et 12 pour des directives détaillées.

Préparation et administration : respecter les techniques d'asepsie.

1. Respecter les techniques d'asepsie lors de la préparation de XIGRIS en vue de l'administration intraveineuse.
2. Calculer la dose et le nombre de fioles de XIGRIS nécessaires. Une fiole fournit 5 mg ou 20 mg de XIGRIS. La fiole contient un peu plus de poudre que la quantité indiquée, ce qui permet de donner la quantité indiquée sur l'étiquette.
3. Avant l'administration, on doit reconstituer les fioles de 5 mg de XIGRIS avec 2,5 mL d'eau stérile pour préparations injectables, USP, et celles de 20 mg, avec 10 mL d'eau stérile pour préparations injectables, USP. La concentration de la solution est d'environ 2 mg/mL de XIGRIS. Injecter lentement l'eau stérile pour préparations injectables dans la fiole et éviter d'inverser ou de secouer la fiole. Pour dissoudre complètement la poudre, agiter doucement la fiole en faisant un mouvement de rotation.
4. Après la reconstitution, la solution de XIGRIS doit être diluée avec du chlorure de sodium pour injection à 0,9 %. Prélever lentement de la fiole la quantité voulue de solution de XIGRIS reconstituée et l'ajouter dans un sac pour perfusion intraveineuse contenant du chlorure de sodium stérile pour injection à 0,9 %, en dirigeant le jet sur la paroi du sac pour agiter le moins possible la solution. Inverser lentement le sac pour obtenir une solution homogène. Éviter d'utiliser des systèmes de transport mécaniques pour le transport du sac pour perfusion. Les tableaux 7 et 8 résument les directives de reconstitution et de dilution.
5. Comme XIGRIS ne contient pas d'agent de conservation antibactérien, la solution intraveineuse doit être préparée **immédiatement** après la reconstitution de XIGRIS dans la ou les fioles. Si la solution reconstituée n'est pas administrée sur-le-champ, elle peut être conservée à température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C) pendant une durée

maximale de 3 heures. Après la préparation dans un sac pour perfusion, la solution intraveineuse doit être utilisée à une température ambiante contrôlée dans les 12 heures. Si la solution intraveineuse n'est pas administrée immédiatement, elle doit être conservée au réfrigérateur pour une période allant jusqu'à 12 heures; la durée totale d'utilisation de la solution dans le sac pour perfusion, y compris la dissolution, la réfrigération et l'administration, ne doit pas dépasser 24 heures.

6. Avant d'administrer un médicament par voie parentérale, on doit l'examiner pour s'assurer qu'il ne contient pas de particules et qu'il n'est pas décoloré.
7. Si l'on utilise une pompe à perfusion, on doit en général diluer la solution de XIGRIS reconstituée dans un sac pour perfusion intraveineuse contenant du chlorure de sodium pour injection à 0,9 %, pour obtenir une concentration finale de 100 à 200 µg/mL.
8. Confirmer que le volume prévu du sac donnera une concentration finale acceptable.

Concentration finale, mg/mL = (quantité réelle de Xigris, mg) ÷ (volume du sac, mL)

Si la concentration finale ne se situe pas entre 0,1 mg/mL et 0,2 mg/mL, choisir un sac d'un autre volume et calculer de nouveau la concentration finale.

9. Calculer la durée réelle de la perfusion pour la solution de Xigris.

Durée de la perfusion, h = (quantité réelle de Xigris en mg) x 1 000 ÷ (poids du patient, kg) ÷ 24 µg/kg/h

Tenir compte volume ajouté de la solution reconstituée de Xigris (0,5 mL par mg de Xigris utilisé) et du volume du sac de solution saline enlevé (si la solution saline est enlevée avant l'ajout de la solution reconstituée de Xigris).

Volume final du sac, mL = volume du sac au départ, mL + volume de la solution reconstituée de Xigris, mL – volume de la solution saline enlevée, mL (le cas échéant)

Calculer la vitesse réelle de la perfusion pour la solution de Xigris.

Vitesse de perfusion, mL/h = volume final du sac, mL ÷ durée de la perfusion, h

Remarque : Après la préparation dans un sac pour perfusion, la solution intraveineuse doit être utilisée à une température ambiante contrôlée dans les 12 heures.

10. Si l'on utilise une pousse-seringue, on doit diluer la solution de XIGRIS reconstituée avec du chlorure de sodium stérile pour injection à 0,9 %, pour obtenir une concentration finale de 100 à 200 µg/mL. Inverser ou tourner doucement la seringue pour obtenir une solution homogène. Éviter d'agiter vigoureusement. Quand on administre une solution lentement (moins de 5 mL/h environ), on doit amorcer le dispositif pendant environ 15 minutes à un débit approximatif de 5 mL/h.
11. Confirmer que le volume prévu de la solution donnera une concentration finale acceptable.

Concentration finale, mg/mL = (quantité réelle de Xigris, mg) ÷ (volume de la solution, mL)

Si la concentration finale ne se situe pas entre 0,1 mg/mL et 0,2 mg/mL, choisir un volume et calculer de nouveau la concentration finale.

12. Calculer la durée réelle de la perfusion pour la solution de Xigris.

Durée de la perfusion, heures = (quantité réelle de Xigris en mg) x 1 000 ÷ (poids du patient en kg) ÷ 24 µg/kg/h

13. Après la préparation dans une seringue, la solution intraveineuse doit être utilisée à une température ambiante (entre 15° et 30 °C) dans les 12 heures. Si la solution intraveineuse n'est pas administrée immédiatement, elle doit être conservée au réfrigérateur à une température de 2° à 8 °C pour une période allant jusqu'à 12 heures. Si la solution intraveineuse est réfrigérée avant l'administration, la durée maximale d'utilisation de la solution intraveineuse, y compris la dissolution, la réfrigération et l'administration, est de 24 heures.
14. XIGRIS doit être administré par une tubulure intraveineuse ou par l'une des lumières d'un cathéter multilumière veineux central réservées à cette seule fin. Les SEULES autres solutions qui peuvent être administrées par la même tubulure sont le chlorure de sodium pour injection à 0,9 %, le soluté injectable de Ringer au lactate, le dextrose ou les mélanges de dextrose et de solution saline.
15. Ne pas exposer la solution de XIGRIS à la chaleur et/ou au soleil. Aucune incompatibilité n'a été observée entre XIGRIS et les flacons en verre pour perfusion ou les sacs pour perfusion et les seringues en chlorure de polyvinyle, en polyéthylène, en polypropylène ou en polyoléfine.

SURDOSAGE

Des surdosages accidentels ont été signalés après la commercialisation et ont été associés à des réactions indésirables. Celles-ci concordaient avec les effets connus du médicament ou les séquelles de l'affection sous-jacente du sepsis.

Il n'y a pas d'antidote connu à XIGRIS. En cas de surdosage, arrêter immédiatement la perfusion et surveiller attentivement l'apparition de complications hémorragiques (voir Partie II : MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La drotrécogine alfa (activée) est une version recombinante de la protéine C activée. Elle est produite par génie génétique à partir d'une lignée cellulaire humaine établie.

Le sepsis grave, soit un sepsis associé à un dysfonctionnement organique aigu, résulte de l'activation de diverses voies de l'inflammation, ce qu'on appelle en clinique le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS). Plus précisément, le sepsis a des effets procoagulants,

inflammatoires et antifibrinolytiques; les réponses tant procoagulantes qu'antifibrinolytiques à l'infection sont étroitement liées à l'inflammation; des cytokines pro-inflammatoires (p. ex., facteur de nécrose tumorale et interleukine 1) peuvent activer la coagulation et entraver la fibrinolyse.

Les mécanismes spécifiques selon lesquels la protéine C activée exerce son effet sur la survie des patients ayant un sepsis grave ne sont pas complètement compris. La microcirculation est tributaire d'un équilibre homéostatique entre les voies de la procoagulation et celles de l'anticoagulation, et des interactions entre les leucocytes et l'endothélium. Une hypothèse est que la protéine C activée ajuste cet équilibre en agissant sur plusieurs voies. *In vivo*, la thrombine se lie à la thrombomoduline endothéliale qui convertit la protéine C en protéine C activée. La thrombine est aussi l'un des nombreux facteurs qui peuvent activer diverses voies de l'inflammation et de l'antifibrinolyse. La protéine C activée exerce un effet antithrombotique en inhibant les facteurs Va et VIIIa, facteurs clés de la cascade de la coagulation. Des données *in vitro* indiquent aussi que les concentrations thérapeutiques de protéine C activée exercent un effet anti-inflammatoire en limitant la réponse chimiotactique des leucocytes aux cytokines inflammatoires, un processus inhibitoire facilité par le récepteur de la protéine C activée à la surface des cellules leucocytaires. En outre, les données *in vivo* sur des doses thérapeutiques de protéine C activée montrent des interactions réduites entre les leucocytes et l'endothélium microvasculaire alors que d'autres fonctions des leucocytes, telles que la phagocytose bactérienne, ne sont pas modifiées. À des concentrations supra-thérapeutiques, des données *in vitro* indiquent aussi que la protéine C activée exerce une activité profibrinolytique indirecte par sa capacité à bloquer l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1). En présence de sepsis, les concentrations de protéine C baissent rapidement; des études par observation ont montré que la baisse des concentrations de protéine C était associée à une hausse de la morbidité et de la mortalité.

Pharmacodynamie

Dans deux essais contrôlés par placebo menés par Derhaschnig *et al.* et Kalil *et al.* (voir Partie II : RÉFÉRENCES), chez 42 sujets en santé recevant une dose unique d'endotoxine intraveineuse, la drotrécogine alfa (activée) n'a pas inhibé la réponse précoce des cytokines (selon les taux de TNF, IL-1, IL-6, IL-8) à l'endotoxine. Dans l'étude de Kalil *et al.* (n=17), la drotrécogine alfa (activée) a empêché la survenue d'hypotension induite par l'endotoxine. Dans un autre essai contrôlé par placebo mené par Nick *et al.* (voir Partie II : RÉFÉRENCES), chez 16 sujets en santé recevant une dose unique d'endotoxine intrapulmonaire, la drotrécogine alfa (activée) n'a pas inhibé la réponse précoce des cytokines à l'endotoxine, mais a réduit l'accumulation de neutrophiles dans l'espace alvéolaire. La drotrécogine alfa (activée) n'a pas réduit l'élévation induite par l'endotoxine des taux de PAI-1 dans ces trois études contrôlées par placebo chez des sujets sains.

Au cours d'essais cliniques contrôlés par placebo menés auprès de patients atteints de sepsis grave, la drotrécogine alfa (activée) a exercé un effet antithrombotique en limitant la production de thrombine et en atténuant la coagulopathie associée au sepsis, comme l'a démontré l'amélioration plus rapide des marqueurs de la coagulation et de la fibrinolyse. Par rapport au placebo, la drotrécogine alfa (activée) a entraîné une baisse plus rapide de la concentration des marqueurs de thrombose, comme les D-dimères et la prothrombine F1.2, et des taux de thrombine-antithrombine ainsi qu'une augmentation plus rapide de la concentration de protéine C et d'antithrombine. La drotrécogine alfa (activée) a aussi rétabli le pouvoir fibrinolytique

endogène, comme en témoigne la tendance à l'accélération de la normalisation des concentrations de plasminogène et la baisse plus rapide des taux de PAI-1. De plus, chez les patients atteints de sepsis grave traités par la drotrécogine alfa (activée), les concentrations d'IL-6 ont baissé plus vite, indiquant une baisse de la réponse inflammatoire. La drotrécogine alfa (activée) n'a pas eu d'effet sur les taux de TNF, IL-1, IL-8 et IL-10 par rapport au placebo.

Chez des sujets sains, l'administration de drotrécogine alfa (activée) a produit une hausse proportionnelle à la dose du temps de céphaline activée (TCA) mesuré à partir de sang entier au chevet des patients. Suivant la fin d'une perfusion de drotrécogine alfa (activée) administrée à raison de 24 µg/kg/h, il a fallu en moyenne 53 minutes pour que le TCA revienne dans des limites de 25 % de la valeur initiale (avant la perfusion). L'administration de drotrécogine alfa (activée) à des sujets sains a été associée à une prolongation inférieure à 3 secondes du temps de prothrombine mesuré à partir de sang entier au chevet des patients.

Pharmacocinétique

La drotrécogine alfa (activée) et la protéine C activée humaine endogène sont inactivées dans le plasma par les inhibiteurs de la protéase endogènes; le mécanisme selon lequel ces inhibiteurs sont éliminés du plasma est inconnu chez l'humain. Les concentrations plasmatiques de protéine C activée endogène chez les sujets sains et chez les patients atteints de sepsis grave sont en général sous le seuil de détection et n'influencent pas la pharmacocinétique de la drotrécogine alfa (activée).

Absorption et distribution :

Chez les sujets sains, plus de 90 % de la concentration plasmatique à l'état d'équilibre est atteinte dans les 2 heures qui suivent le début de la perfusion intraveineuse à débit constant de drotrécogine alfa (activée). Les concentrations plasmatiques de la protéine C activée (C_{ss}) à l'état d'équilibre sont proportionnelles à la vitesse de perfusion, pour des vitesses allant de 12 µg/kg/h à 48 µg/kg/h. La concentration plasmatique moyenne à l'état d'équilibre de drotrécogine alfa (activée) chez les sujets sains recevant 24 µg/kg/h est de 72 ng/mL.

Chez les patients atteints de sepsis grave, des perfusions de drotrécogine alfa (activée) à raison de 12 µg/kg/h à 30 µg/kg/h entraînent rapidement des concentrations à l'état d'équilibre proportionnelles aux vitesses de perfusion. La C_{ss} médiane de 45 ng/mL (écart interquartile : 35 à 62 ng/mL) était atteinte dans les 2 heures suivant l'instauration de la perfusion. La C_{ss} moyenne (\pm déviation standard), après avoir censuré les données pour enlever les valeurs anormalement élevées, était de $53,7 \pm 34,1$ ng/mL.

Métabolisme :

Pour les patients en santé, après une perfusion de protéine C activée, la baisse de la concentration plasmatique est biphasique : une phase initiale rapide ($t_{1/2\alpha}=13$ minutes) et une deuxième phase plus lente ($t_{1/2\beta}=1,6$ heure). La courte demi-vie de 13 minutes est responsable d'environ 80 % de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique et explique la hausse initiale rapide des concentrations plasmatiques de protéine C activée vers l'état d'équilibre.

Élimination :

Dans l'essai de phase 3, chez les patients ayant un sepsis grave (voir Partie II : ESSAIS CLINIQUES), la clairance médiane de la drotrécogine alfa (activée) était de 40 L/h (écart

interquartile : 27 à 52 L/h). Chez la plupart des patients, les concentrations plasmatiques de drotrécogine alfa (activée) étaient inférieures à la limite décelable de 10 ng/mL dans les 2 heures suivant l'arrêt de la perfusion. La clairance plasmatique de la drotrécogine alfa (activée) chez les patients atteints de sepsis grave est environ 50 % plus élevée que chez les sujets sains. Cela pourrait refléter les taux plus élevés d'inhibiteurs de la protéase plasmatiques endogènes associés au sepsis, mais cette hypothèse n'a pas été confirmée.

Renseignements supplémentaires sur l'immunogénicité

Dans les essais cliniques menés chez des adultes atteints de sepsis grave, la fréquence des anticorps IgA/IgG/IgM anti-protéine C activée humaine ou d'anticorps neutralisants était faible et semblable dans les deux groupes de traitement (drotrécogine alfa [activée] et placebo). On n'a observé aucun lien apparent entre la formation d'anticorps et la survenue de réactions indésirables. Il n'y a pas lieu de croire que les anticorps détectés traduisent une réaction immunitaire spécifique à la drotrécogine alfa (activée).

Les échantillons prélevés de six adultes atteints de sepsis grave qui avaient déjà reçu de la drotrécogine alfa (activée) ont été testés de nouveau. Ils étaient tous négatifs pour la présence d'anticorps anti-protéine C activée humaine (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Cas particuliers et états pathologiques

Chez des patients adultes atteints de sepsis grave, on a décelé des différences dans la clairance plasmatique de la drotrécogine alfa (activée) en fonction de l'âge, du sexe, de l'obésité et de l'insuffisance hépatique et rénale. Toutefois, l'ampleur de ces changements n'est pas considérée comme cliniquement significative et il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la dose en fonction de ces facteurs, qu'ils soient isolés ou en combinaison (voir Partie II : POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Pédiatrie :

L'innocuité et l'efficacité de la drotrécogine alfa (activée) n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, l'emploi de XIGRIS n'est pas recommandé chez ces patients. Le peu de données disponibles indique que la pharmacocinétique d'une perfusion de drotrécogine alfa (activée) administrée à raison de 24 µg/kg/h semble être similaire chez les patients pédiatriques et adultes atteints de sepsis grave (voir les sections INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE, PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES et Partie II : ESSAIS CLINIQUES).

Gériatrie :

Environ 50 % des 1 821 patients adultes atteints de sepsis grave ayant participé aux études cliniques avaient au moins 65 ans. Dans l'ensemble, il n'y a eu aucune différence entre ces patients et des patients plus jeunes quant à l'innocuité et à l'efficacité du médicament (voir les sections EFFETS INDÉSIRABLES et Partie II : ESSAIS CLINIQUES).

Insuffisance hépatique :

La pharmacocinétique de la drotrécogine alfa (activée) n'a pas été étudiée chez les patients atteints de sepsis grave ayant une hépatopathie chronique terminale préexistante (voir Partie II : MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, sous-section Hépatique).

Insuffisance rénale :

La pharmacocinétique de la drotrécogine alfa (activée) n'a pas été étudiée chez les patients atteints de sepsis grave ayant une insuffisance rénale terminale pré-existante (voir Partie II : MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, sous-section Rénal).

Les patients présentant une insuffisance rénale en phase terminale et qui nécessitaient un traitement de substitution rénale chronique étaient exclus de l'étude de phase 3. Chez les patients hémodialysés n'ayant pas de sepsis (n=6), la clairance plasmatique (moyenne \pm écart-type) de la drotrécogine alfa (activée) administrée les jours sans dialyse était 30 ± 8 L/h. La clairance plasmatique de la drotrécogine alfa (activée) était de 23 ± 4 L/h chez les patients sans sepsis qui subissaient une dialyse péritonéale (n=5). Ces taux de clairance ne différaient pas significativement de ceux relevés chez des sujets sains normaux (28 ± 9 L/h) (n=190).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

XIGRIS (drotrécogine alfa [activée]) doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Ne pas congeler. Ne pas exposer les fioles de XIGRIS non reconstitué à la lumière. Laisser les fioles dans leur boîte jusqu'à l'utilisation.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Éviter d'exposer la solution de XIGRIS (drotrécogine alfa [activée]) à la chaleur et/ou au soleil. Comme XIGRIS ne contient pas d'agent de conservation antibactérien, la solution intraveineuse doit être préparée **immédiatement** après la reconstitution de XIGRIS dans la ou les fioles. Si la fiole de XIGRIS reconstitué n'est pas utilisée sur-le-champ, elle peut être conservée à une température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C) pendant une durée maximale de 3 heures. Après la préparation dans un sac pour perfusion, la solution intraveineuse doit être utilisée à une température ambiante contrôlée dans les 12 heures. Si la solution intraveineuse n'est pas administrée immédiatement, elle doit être conservée au réfrigérateur pour une période allant jusqu'à 12 heures; la durée totale d'utilisation de la solution dans le sac pour perfusion, y compris la dissolution, la réfrigération et l'administration, ne doit pas dépasser 24 heures. Après la préparation dans une seringue, la solution intraveineuse doit être utilisée à une température ambiante contrôlée dans les 12 heures.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

XIGRIS (drotrécogine alfa [activée]) est une poudre lyophilisée stérile blanche ou presque blanche pour perfusion intraveineuse, et elle est franchement soluble dans l'eau pour préparations injectables, USP, et dans le chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP.

XIGRIS est présenté dans des fioles à usage unique de 5 mg et de 20 mg contenant de la drotrécogine alfa (activée) lyophilisée, stérile, sans agent de conservation. Une fiole de XIGRIS fournit 5 mg ou 20 mg de drotrécogine alfa (activée). Autres ingrédients : saccharose, chlorure de sodium, citrate (système tampon composé d'acide citrique, de citrate de sodium, d'acide chlorhydrique et d'hydroxyde de sodium), acide chlorhydrique au besoin et hydroxyde de sodium au besoin.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : drotrécogine alfa (activée)

Nom propre : La drotrécogine alfa (activée) est une forme recombinante de la protéine C activée humaine possédant la même séquence d'acides aminés que la protéine C activée humaine dérivée du plasma.

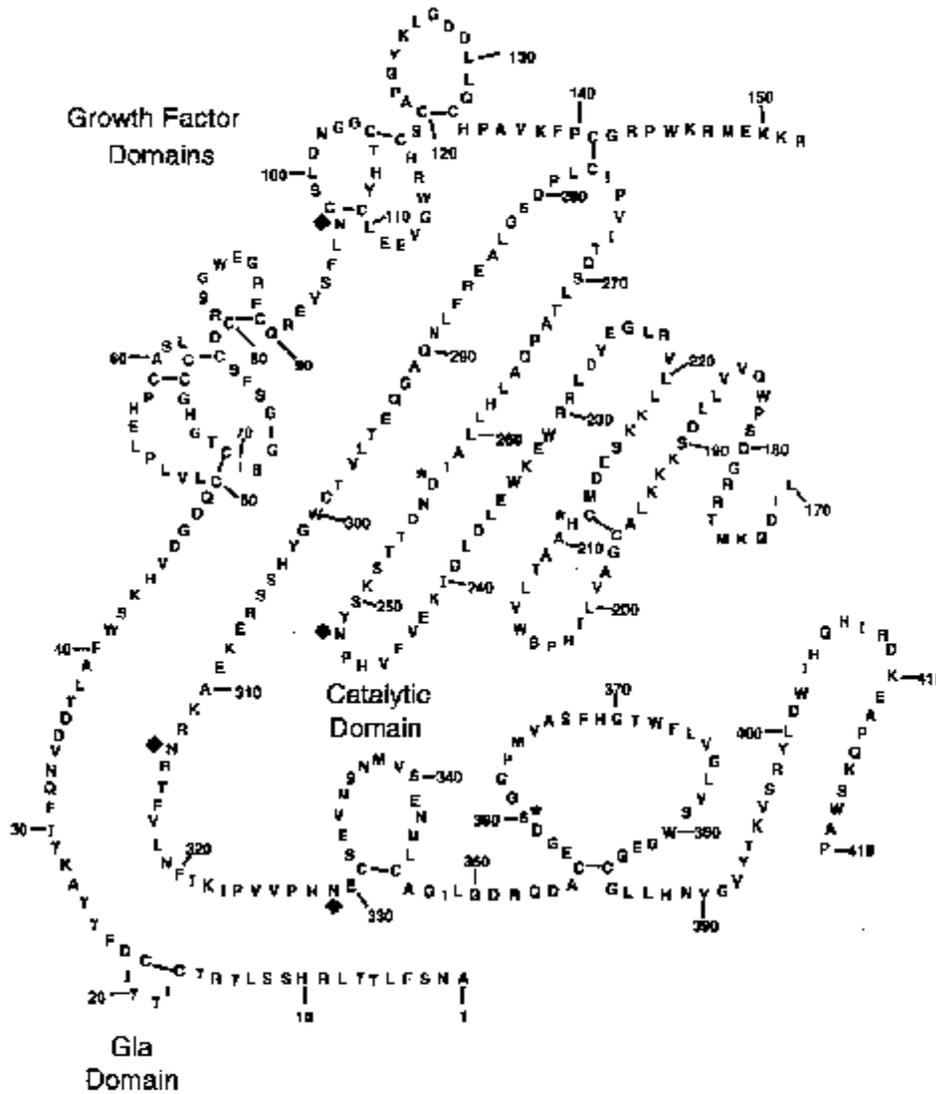
Formule moléculaire et poids moléculaire :

La drotrécogine alfa (activée) contient diverses glycoformes et trois grandes formes protéiques variantes qui sont attribuables à l'hétérogénéité de l'extrémité C-terminale de la chaîne légère. Les formules moléculaires de la portion protéique des trois formes protéiques variantes de la drotrécogine alfa (activée) sont comme suit :

Chaîne légère 1-150/ chaîne lourde 170-419	$C_{1988}H_{3035}N_{553}O_{608}S_{31}$
Chaîne légère 1-151/ chaîne lourde 170-419	$C_{1994}H_{3047}N_{555}O_{609}S_{31}$
Chaîne légère 1-152/ chaîne lourde 170-419	$C_{2000}H_{3059}N_{559}O_{610}S_{31}$

Poids moléculaire : Environ 46 kD sans l'hydrate de carbone et environ 55 kD avec l'hydrate de carbone.

Formule développée :



Growth

factor domains = Domaines des facteurs de croissance

Catalytic domain = Domaine catalytique

Gla domain = Domaine Gla

Glycosylation sites = Sites de glycosylation

Catalytic triad = Triade catalytique

β-hydroxyaspartic acid = Acide β hydroxy-aspartique

γ-carboxyglutamic acid = Acide γ carboxy-glutamique

Propriétés physicochimiques :

Description :	La substance pharmaceutique est une solution congelée en vrac contenant environ 10 mg de drotrécogine alfa (activée) par mL dans 20 mM de tampon citrate (~ pH 6,0) et 350 mM de chlorure de sodium.
pH :	La solution de la substance pharmaceutique a un pH d'environ 6,0 dans 20 mM de tampon citrate.
Point iso-électrique :	De 4,5 à 5,2 (varie étant donné la quantité variable d'acide sialique).
Profil de solubilité :	La solubilité de la drotrécogine alfa (activée) est d'au moins 25 mg/mL dans 20 mM de tampon citrate avec 350 mM de chlorure de sodium à un pH d'environ 6,0.
Impuretés liées au processus :	Les impuretés liées au processus comprennent les protéines de la cellule hôte HEK293, la protéine S surtout humaine et la thrombine de source bovine. Les taux sont mesurés par des tests sur le produit et si des impuretés sont décelées, elles le sont en petites quantités.

Caractéristiques du produit

La drotrécogine alfa (activée) est sécrétée dans le milieu de fermentation par une lignée cellulaire humaine établie modifiée par la technologie de recombinaison de l'ADN. La protéine C humaine est activée par clivage enzymatique avec la thrombine et purifiée par la suite.

ESSAIS CLINIQUES

Les effets de XIGRIS chez les patients atteints de sepsis grave ont été étudiés au cours de cinq études cliniques. Trois de ces essais (un de phase 2 et deux de phase 3, PROWESS et ENHANCE) évaluaient l'effet de XIGRIS chez des adultes atteints de sepsis associé à un dysfonctionnement organique aigu (sepsis grave) alors qu'un autre essai de phase 3 (ADDRESS) a été effectué auprès d'une population non visée par les indications du produit, soit des adultes ayant un sepsis grave exposés à un plus faible risque de décès. Un essai de phase 1B évaluait les effets de XIGRIS chez les patients pédiatriques ayant un sepsis grave. Comme spécifié dans les critères d'inclusion des études mentionnées ci-haut, la présence d'un ou de plusieurs dysfonctionnements organiques aigus causés par le sepsis était définie comme suit : besoin d'agents vasoactifs ou oligurie malgré une réanimation liquidienne suffisante; hypoxémie relative (rapport $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 250$); réduction marquée de la numération plaquettaire ou (chez les adultes seulement) acidose métabolique inexplicée ($\text{pH} \leq 7,30$ ou déficit basique $\geq 5,0$ mEq/L et élévation des concentrations plasmatiques d'acide lactique).

L'essai clinique de phase 2 était un essai multicentrique, à double insu, contrôlé par placebo et randomisé qui évaluait diverses vitesses et durées de perfusion de XIGRIS. On a administré un placebo ou XIGRIS à 131 patients atteints de sepsis grave pendant 48 ou 96 heures à des vitesses allant de 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ à 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Les vitesses de perfusion de XIGRIS de 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ à

30 µg/kg/h ont rapidement produit des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre proportionnelles aux vitesses de perfusion. XIGRIS a entraîné des réductions liées à la dose des concentrations de D-dimères et d'IL-6, ce qui témoigne d'une atténuation de la coagulopathie et de l'inflammation provoquées par le sepsis, respectivement. En fonction des résultats de l'étude de phase 2 visant à déterminer la posologie, on a administré XIGRIS à raison de 24 µg/kg/h pendant 96 heures au cours de l'essai de phase 3.

Au cours d'un essai de phase 3 international, multicentrique, à double insu, contrôlé par placebo et randomisé, 1 690 patients atteints de sepsis grave ont reçu XIGRIS (n=850) ou un placebo (n=840). Cet essai a été désigné par l'acronyme PROWESS (*recombinant human activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis*). Les patients ont reçu XIGRIS ou un placebo dans les 48 heures suivant le début du premier dysfonctionnement organique causé par le sepsis. La période moyenne entre le premier dysfonctionnement organique et le traitement était de 17,4 heures. Au cours de l'essai, la pharmacocinétique de XIGRIS a été évaluée chez 342 patients atteints de sepsis grave recevant 24 µg/kg/h de XIGRIS en perfusion continue pendant 96 heures. La concentration plasmatique à l'état d'équilibre a été atteinte dans les 2 heures ayant suivi le début de la perfusion. Chez la majorité des patients, plus de 2 heures après la fin de la perfusion, la concentration de protéine C activée était trop faible pour être quantifiée (<10 ng/mL), ce qui donne à penser que XIGRIS est éliminé rapidement de la circulation générale.

Chez les patients traités par XIGRIS dans l'essai PROWESS, le taux de survie après 28 jours était supérieur à celui des patients recevant le placebo. Après 28 jours, les taux de mortalité globaux étaient de 24,7 % chez les patients traités par XIGRIS et de 30,8 % dans le groupe placebo, une réduction absolue de la mortalité de 6,1 % (p=0,005; voir figure 1).

Dans un essai ouvert de phase 3b avec un seul groupe, mené dans plusieurs pays, ENHANCE (*Extended Evaluation of Recombinant Human Activated Protein C*), 2 378 patients adultes ayant un sepsis grave ont reçu XIGRIS. Les critères d'admission étaient semblables à ceux utilisés dans PROWESS, y compris le fait que les patients ont reçu XIGRIS dans les 48 heures suivant le début du premier dysfonctionnement organique causé par le sepsis. La période moyenne entre le premier dysfonctionnement organique et le traitement était de 26 heures. À 28 jours, le taux global de mortalité était de 25,3 % (voir la figure 1). Le taux de mortalité était plus faible chez les patients traités dans les 24 heures suivant la première insuffisance organique causée par le sepsis que chez les patients traités après 24 heures (23,0 % contre 27,4 % (P=0,014), respectivement) même après ajustement pour tenir compte des différences dans la gravité de la maladie.

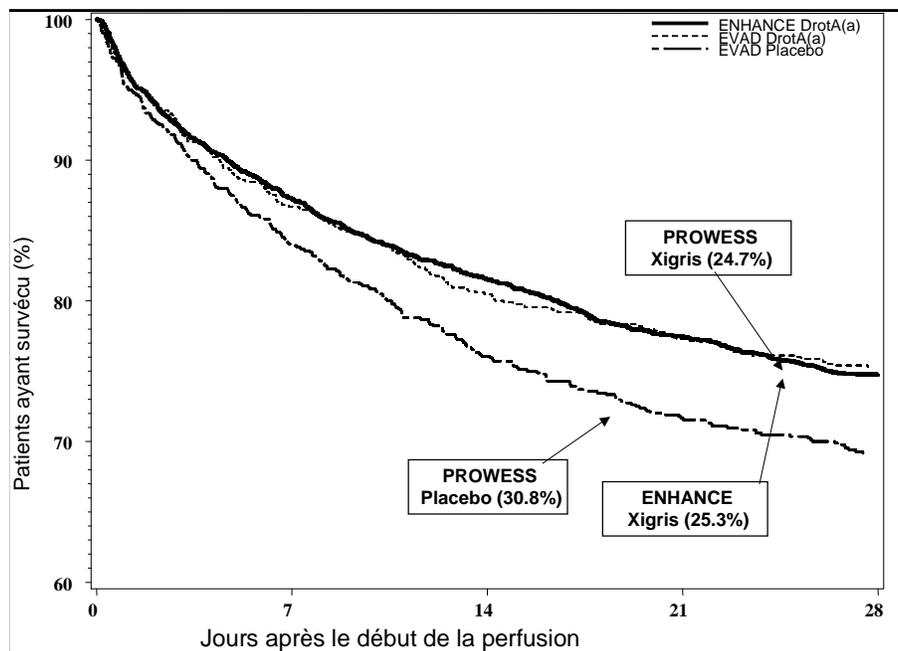


Figure 1 : Courbe de survie de Kaplan-Meier pour les patients de la population en intention de traiter dans les essais PROWESS et ENHANCE)

Comparativement au placebo, on a observé une réduction statistiquement significative de la mortalité avec XIGRIS chez les patients adultes gravement malades, tel que défini par un score APACHE II >24 (voir tableau 8). Une interaction statistiquement significative traitement/score APACHE II/quartile a été observée selon le test de Breslow-Day quant à l'homogénéité des ratios d'incidence rapprochés des strates ($p=0,0899$).

D'autres indicateurs importants ont confirmé un lien entre la gravité de la maladie et la vraisemblance des bénéfices de XIGRIS, notamment le nombre de dysfonctionnements organiques et la présence de pneumonie acquise dans la communauté (PAC) grave. Des réductions absolues de la mortalité de 2 %, 5 %, 8 % et 11 % avec XIGRIS ont été observées chez les patients ayant 1, 2, 3 et 4 ou plus dysfonctionnements organiques, respectivement. La mortalité dans les groupes placebo avec 1, 2, 3 et 4 ou plus dysfonctionnements organiques était de 21 %, 26 %, 34 % et 47 %, respectivement. Dans le sous-groupe de patients ayant au moins 2 dysfonctionnements organiques aigus au départ, la mortalité était de 26,5 % dans le groupe XIGRIS (168 sur 634) et 33,9 % dans le groupe placebo (216 sur 637). Aucune réduction significative de la mortalité n'a été observée dans le sous-groupe de patients ayant moins de 2 dysfonctionnements organiques aigus au départ (voir tableau 8).

Un pourcentage élevé des patients atteints de sepsis grave dans l'étude PROWESS présentait une pneumonie acquise dans la communauté (PAC) grave. En effet, les poumons étaient le site d'infection le plus fréquent. Par rapport au placebo, on a observé une réduction de 0,72 (de 0,55 à 0,94) du risque relatif de mortalité chez les patients sous XIGRIS, ce qui correspond à une réduction de 9 % du risque absolu. Bon nombre de ces patients présentaient des troubles liés à un risque accru de décès, dont une PAC associée à un score élevé à l'échelle *Pneumonia Severity Index*, une bactériémie ou une coagulation et une réaction inflammatoire aiguës nécessitant des

soins intensifs. La réduction du risque relatif dans le sous-groupe présentant une PAC grave concordait avec celle de la population générale atteinte de PAC¹⁹.

Tableau 9 : Mortalité toutes causes confondues après 28 jours pour l'ensemble des patients et pour les sous-groupes définis en fonction du score APACHE II ou du nombre de dysfonctionnements organiques au départ

	XIGRIS Total N ^a N ^b (%)		Placebo Total N ^a N ^b (%)		Différence absolue de mortalité (%)	Risque relatif (RR)	IC à 95 % pour le RR
Globale	850	210 (24,7)	840	259 (30,8)	-6,1	0,81	0,70, 0,93
Quartile de scores APACHE II							
1^{er} (3-19)	218	33 (15)	215	26 (12)	3	1,25	0,78, 2,02
2^e (20-24)	218	49 (23)	222	57 (26)	-3	0,88	0,63, 1,22
3^e (25-29)	204	48 (24)	162	58 (36)	-12	0,66	0,48, 0,91
4^e (30-53)	210	80 (38)	241	118 (49)	-11	0,78	0,63, 0,97
Nombre de dysfonctionnements organiques							
≤1	216	42 (19)	203	43 (21)	-2	0,92	0,63, 1,35
2	270	56 (21)	273	71 (26)	-5	0,79	0,59, 1,08
3	214	56 (26)	218	75 (34)	-8	0,76	0,57, 1,02
4	119	46 (39)	116	54 (47)	-8	0,83	0,62, 1,12
5	31	10 (32)	30	16 (53)	-21	0,60	0,33, 1,11

^aTotal N=Nombre total de patients dans le groupe

^bN=Nombre de décès dans le groupe

La plupart des patients (55 %) ayant un seul dysfonctionnement organique au départ ont présenté une défaillance respiratoire. Certains dysfonctionnements organiques ont été sous représentés, en particulier l'échec hématologique qui a été identifié au départ chez seulement 16 % de tous les patients, par rapport à 75 % pour les défaillances respiratoires et à 72 % pour les défaillances cardiovasculaires (voir tableau 10).

Tableau 10 : Population de patients selon le type de dysfonctionnement organique au départ

Nombre de dysfonctionnements organiques	XIGRIS		Placebo		Tous les patients
	1	2 ou plus	1	2 ou plus	
Patients évaluable :	215	635	203	637	1 690
Dysfonctionnement organique	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Respiratoire	113 (53)	519 (82)	118 (58)	522 (82)	1 272 (75)
Cardiovasculaire	66 (31)	536 (84)	58 (29)	554 (87)	1 214 (72)
Rénal	19 (9)	338 (53)	14 (7)	339 (53)	710 (42)
Acidose métabolique	11 (5)	288 (45)	7 (3)	275 (43)	581 (34)
Hématologie	6 (3)	132 (21)	6 (3)	124 (19)	268 (16)

Le traitement par XIGRIS a eu un effet systématique sur la mortalité chez les patients ayant des taux normaux de protéine C et chez ceux qui avaient de faibles taux de protéine C au début de l'étude. Les patients ont été classés comme ayant un déficit en protéine C au départ si leur niveau d'activité de la protéine C, mesuré dans les 24 heures précédant le début de la perfusion du médicament à l'étude, était au-dessous de la limite inférieure de la normale (81 %). Il n'y a eu

aucune interaction statistiquement significative dans les effets du traitement par XIGRIS entre les sous-groupes de patients définis en fonction du statut du déficit en protéine C au départ ($p=0,3338$).

Chez les patients traités par XIGRIS, non seulement le risque relatif de décès a été réduit, mais il y a aussi eu une hausse significative, par rapport aux patients du groupe placebo, du nombre de jours pendant lesquels il n'était pas nécessaire d'avoir recours à un vasopresseur ni à une ventilation mécanique. Le séjour à l'unité des soins intensifs ou à l'hôpital n'a pas été plus long pour les patients traités par XIGRIS ayant survécu que pour ceux du groupe placebo ayant survécu, et la capacité fonctionnelle était semblable entre les deux groupes.

Une analyse ultérieure des données de PROWESS a montré que la réduction de la mortalité à l'hôpital dans la majorité des sous-groupes de PROWESS est semblable à la réduction de la mortalité à 28 jours et à l'hôpital observée dans la population globale de PROWESS. Avec un traitement par XIGRIS, significativement plus de sujets ayant un sepsis grave ont survécu et ont quitté l'hôpital et un plus grand nombre de ces survivants sont rentrés à la maison²⁰.

Même si PROWESS n'était pas été conçu à cette fin, la mortalité à long terme a été évaluée jusqu'à un maximum de 3,6 ans. Le bienfait de survie aiguë observé chez les sujets ayant un sepsis grave qui ont reçu XIGRIS persiste jusqu'au congé de l'hôpital. Ce bienfait n'a plus de signification statistique après ce temps. Une analyse ultérieure suggère que l'effet de XIGRIS varie selon le score APACHE II et que la survie à long terme est améliorée chez les sujets ayant des scores APACHE II ≥ 25 , mais non chez ceux ayant des scores plus bas³.

Étude ADDRESS

L'étude ADDRESS a été conçue et menée pour définir le profil bienfait/risque de XIGRIS, en association avec les meilleurs soins, comme traitement des patients ayant un sepsis grave et considérés comme étant à plus faible risque de décès (par exemple, selon le score APACHE II ou en présence d'un seul dysfonctionnement organique). D'après la revue intérimaire des données provenant d'environ 13 % des patients inscrits, le Comité indépendant de surveillance des données a recommandé d'arrêter l'étude vu la faible probabilité que l'essai réponde à l'objectif défini de façon prospective, soit de démontrer une réduction significative du risque de mortalité toutes causes confondues à 28 jours avec XIGRIS. Par conséquent, l'étude ne comprenait pas suffisamment de patients pour donner une estimation précise de l'effet de XIGRIS dans cette population. Toutefois, l'administration de XIGRIS n'a eu aucun effet bénéfique chez les patients inscrits². Alors qu'il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les caractéristiques de base des groupes de traitement, les patients traités par XIGRIS avaient des valeurs numériquement plus élevées pour plusieurs caractéristiques de base associées à la gravité de la maladie (par exemple, score APACHE II, défaillance de plusieurs organes et dysfonctionnement respiratoire).

Dans l'ensemble des patients inscrits à l'étude ADDRESS (N=2 640), le taux de mortalité global à 28 jours était de 18,5 % pour les patients sous XIGRIS et de 17,0 % pour le groupe placebo ($p=0,34$). La mortalité hospitalière était de 20,6 % sous XIGRIS et de 20,5% sous placebo ($p=0,98$). Le nombre de décès liés aux hémorragies était faible; toutefois un plus grand nombre de patients sous XIGRIS sont décédés d'hémorragies par rapport aux patients sous placebo (9 patients contre 3 patients, respectivement). Dans le sous-groupe de patients ayant un score de base APACHE II <25 , aucune différence entre les patients sous XIGRIS et sous placebo n'a été

observée quant à la mortalité à 28 jours (16,9 % contre 16,0 %, respectivement) et à la mortalité hospitalière (18,9 % contre 18,8 %, respectivement).

Essais chez des enfants

Une étude ouverte de phase 1B a été menée afin d'évaluer l'innocuité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de XIGRIS chez des enfants atteints de sepsis grave. L'étude comportait deux parties. La première était une étude ouverte avec augmentation de la dose évaluant l'innocuité et la pharmacocinétique de XIGRIS; elle était menée dans trois groupes d'âge différents (naissance à < 1 an [n=6], 1 an à < 8 ans [n=8] et 8 ans à < 18 ans [n=7]). La deuxième partie était une étude ouverte évaluant l'innocuité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de XIGRIS dans les trois groupes d'âge (naissance à < 1 an [n=19], 1 an à < 8 ans [n=26] et 8 ans à < 18 ans [n=17]).

Dans la première partie de l'étude, les patients ont reçu une fois par jour pendant 4 jours consécutifs une perfusion de XIGRIS administrée à vitesse constante pendant 6 heures. Quatre doses ont été étudiées : 6, 12, 24 et 36 µg/kg/h. Les données pharmacocinétiques limitées tirées de la première partie de l'étude dans cette population de patients ont suggéré qu'une vitesse de perfusion de 24 µg/kg/h était appropriée pour la deuxième partie de l'étude.

Dans la deuxième partie de l'étude, XIGRIS était administré en perfusion intraveineuse continue à raison de 24 µg/kg/h pendant 96 heures ± 1 heure aux patients des trois groupes d'âge. La demi-vie d'élimination moyenne ($t_{1/2}$) pour la deuxième partie était d'environ 30 minutes, et la durée moyenne d'échantillonnage de la dernière concentration plasmatique quantifiable (t_{last}) était d'environ 45 minutes. Le $t_{1/2}$ et le t_{last} moyens augmentaient dans les groupes d'âge supérieurs, mais étaient inférieurs, respectivement, à 45 minutes et à 1,5 heure dans tous les groupes d'âge. Ces estimations révèlent une élimination rapide de XIGRIS, ce qui confirme les résultats observés chez les sujets sains adultes et les patients adultes atteints de sepsis grave.

Les données pharmacocinétiques limitées que l'on possède sur les patients pédiatriques indiquent que la clairance plasmatique (CL_p) et la concentration à l'état d'équilibre (C_{ss}) chez ces patients sont comparables à celles observées chez les patients adultes atteints de sepsis.

L'étude pédiatrique F1K-MC- EVBP est un essai clinique international de phase 3, contrôlé par placebo, à double insu et à répartition aléatoire visant à déterminer l'efficacité et l'innocuité de la drotrécogine alfa (activée) chez les patients pédiatriques atteints de sepsis grave. L'étude a été arrêtée pour cause d'inutilité lorsqu'une analyse intérimaire prévue a permis de conclure que l'administration de drotrécogine alfa (activée) pendant 14 jours n'améliorerait probablement pas le critère d'évaluation principal, soit le délai composite jusqu'à la résolution complète des dysfonctionnements organiques, par rapport au placebo. Au moment de l'arrêt, 477 des 600 patients visés avaient été inscrits. L'âge médian des patients était de 2,6 ans.

Le nombre d'hémorragies du système nerveux central (SNC) était plus élevé sous drotrécogine alfa (activée) que sous placebo. Pendant la perfusion (jours 0 à 6 de l'essai), il y a eu cinq cas d'hémorragies du SNC sous drotrécogine alfa (activée) comparativement à un cas sous placebo. Quatre des cinq cas de saignements dans le groupe drotrécogine alfa (activée) sont survenus chez des sujets âgés de ≤ 60 jours ou pesant ≤ 3 kg.

En général, la mortalité globale à 28 jours était semblable dans les deux groupes de traitement

(41 contre 41). Il y a eu deux décès associés à des saignements sous drotrécogine alfa (activée) et cinq sous placebo. La fréquence des hémorragies mortelles du SCN, des saignements graves (pendant la perfusion et les 28 jours de l'essai), des réactions indésirables graves et des amputations graves était semblable dans les deux groupes.

Essai XPRESS

Dans un essai randomisé, à double insu, contrôlé par placebo (XPRESS), on a étudié l'innocuité de l'héparine administrée à titre prophylactique en concomitance avec Xigris (perfusion de 24 µg/kg/heure pendant 96 heures) chez des adultes atteints de sepsis grave présentant un risque élevé de mortalité (n=1 935).

Les patients étaient répartis de façon aléatoire selon un rapport 1:1:2 sous héparine/enoxaparine à faible poids moléculaire (40 mg toutes les 24 heures), sous héparine non fractionnée (5 000 U toutes les 12 heures) ou sous placebo en concomitance avec une perfusion de Xigris. Avant le début de l'étude et après la période de perfusion par Xigris, l'emploi d'héparine commerciale était laissé à la discrétion du chercheur.

Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les groupes de traitement pour ce qui est de la mortalité toute cause confondue à 28 jours (ensemble des groupes sous héparine : 28,3 %; placebo : 31,9 %, p=0,081). Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les groupes héparine et placebo pour ce qui est des taux de thromboembolie veineuse ou de saignements graves, y compris les saignements intracrâniens. Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les patients sous héparine et ceux sous placebo pour ce qui est de la fréquence des saignements entraînant la mort, des saignements graves non mortels et de thrombocytopénie provoquée par l'héparine pendant les jours 0 à 6 et 0 à 28 de l'étude. L'administration de faibles doses d'héparine en prophylaxie a toutefois augmenté les risques de saignements non graves par rapport au placebo pendant les jours 0 à 6 de l'étude.

La fréquence des AVC ischémiques était significativement plus faible chez les patients traités par héparine au cours des jours 0 à 6 (héparine 0,3 % contre placebo 1,3 %; p=0,018) et des jours 0 à 28 (héparine 0,5 % contre placebo 1,8 %, p=0,009).

Dans le sous-groupe des 889 patients recevant de l'héparine commerciale au début de l'étude, les risques de mortalité (35,6 % contre 26,9 %, p=0,05) et de saignements graves (18,0 % contre 11,6 %, p=0,008) étaient plus élevés chez les patients répartis aléatoirement sous placebo par rapport aux patients chez qui l'héparine commerciale a été remplacée par l'héparine à l'étude (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES et Effets indésirables du médicament observés dans les essais cliniques). Les effets indésirables graves survenus plus fréquemment dans ce sous-groupe comprenaient les effets cardiaques, gastro-intestinaux et les thromboembolies veineuses. Il n'y avait pas de différence quant aux taux mortalité et d'effets indésirables graves entre chez les patients des groupes héparine et placebo qui ne recevaient pas d'héparine commerciale au début de l'étude.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La drotrécogine alfa (activée), obtenue par la technique de l'ADN recombinant, est un homologue de la protéine C activée endogène dérivée du plasma humain. La molécule recombinante est identique à la protéine C activée dérivée du plasma pour ce qui est de la séquence primaire des acides aminés. Elle se distingue seulement par des oligosaccharides

uniques dans la partie glucidique de la molécule. Bien que les oligosaccharides uniques de la drotrécogine alfa (activée) ne se retrouvent pas sur la protéine C activée endogène, ils sont présents dans d'autres protéines humaines endogènes.

On a constaté que la protéine C activée dérivée du plasma avait une remarquable spécificité d'espèce. Au cours des études de pharmacologie non cliniques, on a constaté que la molécule recombinante, la drotrécogine alfa (activée), avait aussi cette spécificité.

L'ordre d'activité de la protéine C activée dérivée du plasma humain dans diverses espèces est le suivant : humain>singes>chien> lapin>cobaye>souris>rat. Une spécificité d'espèce semblable a aussi été observée *in vitro* pour la drotrécogine alfa (activée). La concentration de drotrécogine alfa (activée) nécessaire pour prolonger le temps de céphaline activée de 50 % a été environ quatre fois plus élevée dans le plasma du cobaye et près de douze fois plus élevée dans le plasma du rat que dans le plasma humain. La protéine C activée dérivée du plasma humain et la drotrécogine alfa (activée) ont toutes deux l'activité la plus marquée dans le plasma de primates humains et non humains. Comme les effets varient d'une espèce à l'autre, des doses croissantes de drotrécogine alfa (activée) ont été nécessaires pour obtenir les effets voulus dans la gamme des espèces, des primates non humains aux rats.

Dans des modèles antithrombotiques, les doses efficaces (comparaison de perfusions) ont par exemple été, au cours des études de pharmacologie non cliniques, de 15 µg/kg/h chez le singe rhésus à 5000 µg/kg/h chez le cobaye. Pour produire un effet antithrombotique chez le rat, un bolus i.v. de 10 000 µg/kg a été nécessaire.

En raison des différences constatées entre les espèces, il n'est pas possible de déterminer avec précision la dose de drotrécogine alfa (activée) qui est efficace ou sans danger en se fondant sur les études expérimentales chez les animaux. Toutefois, les données issues de ces études donnent d'importants renseignements sur le mécanisme d'action de la drotrécogine alfa (activée) et l'éclaircissent en partie (voir Partie II : MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

TOXICOLOGIE

Des études sur la toxicité aiguë, subchronique et oculaire, ainsi que sur la génotoxicité, l'immunogénicité et la compatibilité sanguine ont été effectuées avec la drotrécogine alfa (activée).

Selon des études sur la toxicité aiguë et subchronique menées chez des singes rhésus, la drotrécogine alfa (activée) ne semble pas avoir d'effets toxiques autres que ceux découlant de ses propriétés antithrombotiques. Les effets résultant de l'activité pharmacologique comprennent la prolongation du temps de céphaline activée et du temps de prothrombine; les effets généraux chez les animaux découlent des propriétés antithrombotiques du médicament. Aux doses plus élevées, une hémorragie et une inflammation vasculaire accompagnées d'une thrombose et d'une embolie au point de piqûre sont survenues et ont parfois évolué vers la mort. Des anticorps IgG anti-drotrécogine alfa (activée) ont été produits chez des singes rhésus par suite de l'administration initiale et de la réadministration de la drotrécogine alfa (activée); aucune réaction d'hypersensibilité n'a été associée à la production d'anticorps. L'ajout de drotrécogine alfa (activée) au sang entier de singes rhésus ou d'humains n'a pas causé d'hémolyse. La dose de drotrécogine alfa (activée) sous laquelle aucun effet indésirable n'a été observé chez les singes

au cours d'une perfusion de 96 heures a été de 2 mg/m²/h (ce qui équivaut à environ 48 µg/kg/h chez l'humain). Au cours d'une évaluation de son pouvoir génotoxique, la drotrécogine alfa (activée) n'a pas produit d'aberrations chromosomiques dans des lymphocytes du sang périphérique humain ni dans les micronoyaux des érythrocytes de la moelle osseuse des souris.

La préparation commerciale de drotrécogine alfa (activée) n'a pas causé d'irritation oculaire chez des lapins.

RÉFÉRENCES

1. Abraham E, Glauser MP, et al. 1997. p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein in the treatment of patients with severe sepsis and septic shock: a randomized, controlled multicenter trial. *JAMA* 277:1531-1538.
2. Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al. 2005. Drotrecogin Alfa (Activated) for adults with Severe Sepsis and Low risk of Death. *New Eng J Med* 353: 1332-1341.
3. Angus DC, Laterre P-F, Helterbrand J, Ely EW, Ball DE, Garg R, et al. 2004. The effect of drotrecogin alfa (activated) on long-term survival after severe sepsis. *Crit Care Med* 32:2199-2206.
4. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. 2001. Efficacy and Safety of Recombinant Human Activated Protein C for Severe Sepsis. *New Eng J Med* 344: 699-709.
5. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al. 1995. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults: a multicenter prospective study in intensive care units. *JAMA* 274:968-974.
6. Derhaschnig U, Reiter R, Knobl P, Baumgartner M, Keen P, Jilma B. 2003. Recombinant human activated protein C (rhAPC, drotrecogin alfa activated) has minimal effect on markers of coagulation, fibrinolysis and inflammation in acute human endotoxemia. *Blood* 102(6): 2093-2098.
7. Ely EW, Angus DC, Williams MD, Bates B, Qualy R, Bernard GR. Drotrecogin Alfa (Activated) Treatment of Older Patients with Severe Sepsis. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 37:187–195
8. Esmon CT. 1998. Inflammation and thrombosis: mutual regulation by protein C. *Immunologist* 6:84-89.
9. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, et al. 1992. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation: compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest* 101:816-823.
10. Friedman G, Silva E, Vincent J-L. 1998. Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med* 26:2078-2086.
11. Grinnell BW, Hermann RB, Yan SB. 1994. Human protein C inhibits selectin-mediated cell adhesion: role of unique fucosylated oligosaccharide. *Glycobiology* 4:221-225.
12. Hancock WW, Bach FH. 1997. Immunobiology and therapeutic applications of protein C/protein S/thrombomodulin in human and experimental allotransplantation and xenotransplantation. *Trends Cardiovasc Med* 7:174-183.
13. Hartman DL, Bernard GR, Helterbrand JD et al. 1998b. Recombinant activated protein C (rhAPC) improves coagulation abnormalities associated with severe sepsis [abstract].

Intensive Care Med 24:S77.

14. Hartman DL, Bernard GR, Stacek JE, et al. 1998a. Protein C activity at baseline predicts development of shock and 28-day mortality in patients with severe sepsis [abstract]. Intensive Care Med 24:S138.
15. Hesselvik JF, Malm J, Dählback B, et al. 1991. Protein C, protein S and C4b-binding protein in severe infection and septic shock. Thromb Haemost 65:126-129.
16. Iba T, Kidokoro A, Yagi Y. 1998. The role of the endothelium in changes in procoagulant activity in sepsis. J Am Coll Surg 187:321-329.
17. Kalil A, Coyle SM, Um JY, Larosa SP, Turlo MA, Calvano SE, et al. 2004. Effects of drotrecogin alfa (activated) in human endotoxemia. Shock 21(3): 222-229.
18. Kidokoro A, Iba T, Fukunaga M, et al. 1996. Alterations in coagulation and fibrinolysis during sepsis. Shock 5:223-228.
19. Laterre PF, Garber G, Levy H, et al. Severe community-acquired pneumonia as a cause of severe sepsis: Data from the PROWESS study. Critical Care Medicine 2005; 33(5): 952-961.
20. Laterre PF, Levy H, Clermont G, Ball DE, Garg R, Nelson DR, Dhainaut JF, Angus DC. Hospital mortality and resource use in subgroups of the Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) trial. Critical Care Medicine 2004; 23(11): 2207-2218.
21. Levi M, Ten Cate H. 1999. Disseminated intravascular coagulation. N Engl J Med 341:586-592.
22. Linde-Zwirble WT, Angus DC, Carcillo J, et al. 1999. Age-specific incidence and outcome of sepsis in the US [abstract]. Crit Care Med 27:A33.
23. Lorente JA, Garcia-Frade LJ, Landin L, et al. 1993. Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. Chest 103:1536-1542.
24. Lynn WA, Cohen J. 1995. Adjunctive therapy for septic shock: a review of experimental approaches. Clin Infect Dis 20:143-158.
25. Macias WL, Dhainaut JF, Yan SCB, et al. 2002. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis. Clin Pharmacol Ther 72:391-402.
26. Marlar RA, Endros-Brooks J, Miller C. 1985. Serial studies of protein C and its plasma inhibitor in patients with disseminated intravascular coagulation. Blood 66:59-63.
27. McGilvray ID, Rotstein OD. 1998. Role of the coagulation system in the local and systemic inflammatory response. World J Surg 22:179-186.

28. Natanson C, Esposito CJ, Banks SM. 1998. The sirens' songs of confirmatory sepsis trials: selection bias and sampling error. *Crit Care Med* 26:1927-1931.
29. Nick JA, Coldren C, Geraci M, Poch KR, Fouty B, O'Brien J, et al. 2004. Recombinant human activated protein C reduces human endotoxin-induced pulmonary inflammation via inhibition of neutrophil chemotaxis. *Blood* 104(13):3878-3885.
30. Opal SM. 1998. The uncertain value of the definition of SIRS [editorial]. *Chest* 113:1442-1443.
31. Opal SM, Cohen J. 1999. Clinical gram-positive sepsis: does it fundamentally differ from gram-negative bacterial sepsis? *Crit Care Med* 27:1608-1616.
32. Rivard GE, David M, Farrell C, Schwarz HP. 1995. Treatment of purpura fulminans in meningococemia with protein C concentrate. *J. Pediatr* 126:646-652.
33. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, et al. 1997. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centres. *JAMA* 278:234-240.
34. Smith OP, White B, Vaughan D, et al. 1997. Use of protein-C concentrate, heparin, and haemodiafiltration in meningococcus-induced purpura fulminans. *Lancet* 350:1590-1593.
35. Vervloet MG, Thijs LG, Hack CE. 1998. Derangements of coagulation and fibrinolysis in critically ill patients with sepsis and septic shock. *Semin Thromb Hemost* 24:33-44.
36. Vincent JL, Angus DC, Artigas A, Kalil A, Basson BR, Jamal HH, Johnson G, Bernard GR. Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. *Critical Care Medicine* 2003; 31(3): 834-840
37. Zeni F, Freeman B, Natanson C. 1997. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. *Crit Care Med* 25:1095-1100
38. Kanji Salmaan, et al. 2007. Evaluating the use of Drotrecogin alfa (activated) in adult severe sepsis: a Canadian multicenter observational study. *Intensive Care Med, Brief Report*.
39. Gentry Chris A., et al. 2009. Adverse outcomes associated with the use of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis and baseline bleeding precautions. *Crit Care Med* 37:1-7.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr XIGRIS®
drotrécogine alfa (activée)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de XIGRIS et s'adresse tout particulièrement aux patients et/ou à leur famille élargie. Ce dépliant est un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents sur XIGRIS. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Usage de XIGRIS :

XIGRIS est utilisé pour traiter les patients adultes atteints de sepsis grave chez qui les risques de décès sont élevés.

Lorsqu'un patient a une infection grave, il peut y avoir une formation anormale de caillots dans son sang. Ces caillots peuvent bloquer l'apport sanguin à des parties importantes de l'organisme, comme les reins et les poumons. Cela entraîne une maladie appelée sepsis grave, qui peut rendre le patient très malade. Certains patients décéderont de cette maladie.

Effet de XIGRIS :

XIGRIS aide à contrôler la coagulation du sang et l'inflammation. Lorsqu'un patient a une infection grave, il peut y avoir une formation anormale de caillots dans son sang. Ces caillots peuvent bloquer l'apport sanguin à des parties importantes du corps, comme les reins et les poumons. Cela entraîne une maladie appelée sepsis grave, qui peut rendre le patient très malade. Certains patients décéderont de cette maladie. XIGRIS aide l'organisme du patient atteint de sepsis grave à arrêter la formation de caillots, à se débarrasser des caillots existants et à réduire l'inflammation causée par l'infection.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Un patient ne devrait pas être traité par XIGRIS s'il a une allergie à la drotrécogine alfa (activée) ou à tout autre ingrédient de XIGRIS, cités dans la section Ingrédients non médicinaux de ce dépliant, ou à la thrombine bovine (protéine dérivée de la vache).

Un patient ne doit pas prendre XIGRIS dans les cas suivants :

- il a un saignement interne
- il a eu un saignement dans le cerveau appelé AVC hémorragique au cours des 3 derniers mois
- il a subi une chirurgie du cerveau ou de la colonne vertébrale ou a été hospitalisé pour blessure grave à la tête au cours des 2 derniers mois

- il a eu un accident grave et pourrait mourir d'une hémorragie
- il a un cathéter épidural (tube dans la colonne vertébrale)
- il a une tumeur au cerveau ou une masse semblable dans la tête

Ingrédient médicinal :

L'ingrédient actif de XIGRIS est la drotrécogine alfa (activée), substance très semblable à une protéine qui se trouve à l'état naturel dans le sang.

Ingrédients non médicinaux importants :

XIGRIS contient les ingrédients inactifs suivants : saccharose, chlorure de sodium, citrate (système tampon composé d'acide citrique, de citrate de sodium, d'acide chlorhydrique et d'hydroxyde de sodium). Il peut aussi contenir de l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium, au besoin.

Formes posologiques :

XIGRIS est fourni à l'hôpital sous forme de poudre dans des fioles de 5 mg et de 20 mg. Un pharmacien hospitalier, une infirmière ou un médecin dissoudra la poudre de XIGRIS dans de l'eau pour injection et dans une solution de chlorure de sodium.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Tous les médicaments sont associés à des risques et à des bienfaits. Si un médecin envisage d'administrer XIGRIS à un patient, il évaluera avec soin les bienfaits potentiels par rapport aux risques éventuels associés à ce traitement. XIGRIS pourrait ne pas être bénéfique ou pourrait nuire à des patients présentant certaines caractéristiques. Quelques affections accroissent le risque de saignement en cas de traitement par XIGRIS. Par conséquent, avant de commencer à administrer XIGRIS, le médecin examinera et évaluera le besoin pour un patient d'être traité par XIGRIS.

Lorsque de faibles doses d'héparine sont administrées en concomitance avec Xigris pour prévenir une thromboembolie veineuse (TEV), l'administration d'héparine ne doit pas être interrompue sauf si un trouble médical rend l'arrêt nécessaire.

Il faut aviser le médecin si un patient a un risque accru de saignement, par exemple :

- s'il a un problème connu de saignement ou une affection dans laquelle un saignement important pourrait se produire ou serait difficile à contrôler
- s'il prend d'autres médicaments qui modifient la façon dont le sang coagule
- s'il a un nombre réduit de plaquettes (cellules dans le sang)
- s'il a eu un saignement dans l'estomac ou les intestins au cours des 6 dernières semaines
- s'il a eu un AVC provoqué par un caillot sanguin au cours des 3 derniers mois
- s'il a des vaisseaux sanguins anormaux dans le cerveau ou une pression accrue dans le cerveau
- s'il a depuis longtemps un problème grave au foie

Femmes enceintes : Indiquez au médecin ou au professionnel de la santé si la patiente est enceinte ou si elle prévoyait devenir enceinte ou si elle allaite. Il n'est pas recommandé d'utiliser XIGRIS pendant la grossesse. Le médecin peut discuter des risques et des bienfaits qui s'y rattachent.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez le médecin ou le professionnel de la santé de tout autre médicament que prend déjà le patient, y compris tout médicament acheté sans ordonnance à la pharmacie, au supermarché ou dans un magasin d'alimentation santé. Les médicaments qui pourraient interagir avec XIGRIS sont :

- Les médicaments qui altèrent la coagulation du sang, comme la warfarine, l'héparine et l'aspirine

Lorsque de faibles doses d'héparine sont administrées en concomitance avec Xigris pour prévenir une thromboembolie veineuse (TEV), l'administration d'héparine ne doit pas être interrompue sauf si un trouble médical rend l'arrêt nécessaire.

L'effet de ces médicaments peut être modifié par XIGRIS ou ils peuvent nuire à son action. Le patient pourrait avoir besoin de quantités différentes de ses médicaments ou devoir prendre d'autres médicaments.

Le professionnel de la santé a plus de renseignements sur les médicaments avec lesquels il faut être prudent ou qu'il faut éviter pendant le traitement par XIGRIS.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

La dose recommandée de XIGRIS est de 24 microgrammes par kilogramme de poids corporel toutes les heures pendant 96 heures.

Mode d'administration :

Un pharmacien hospitalier, une infirmière ou un médecin dissoudra la poudre de XIGRIS dans de l'eau pour injection et dans une solution de chlorure de sodium. Ce liquide sera ensuite injecté dans les veines à partir d'un sac ou d'une pompe.

XIGRIS sera administré pendant 96 heures. Si l'administration de XIGRIS doit être interrompue, elle peut être reprise afin d'atteindre un total de 96 heures.

Le médecin pourrait vouloir arrêter le traitement du fait des risques associés à certaines procédures ou interventions chirurgicales. Dans la plupart des cas, le traitement peut être repris en toute sécurité, à la discrétion du médecin.

Surdose :

Comme XIGRIS sera administré sous la supervision d'un médecin, il est peu probable qu'une trop grande quantité soit administrée. Toutefois, si un patient a un effet indésirable, quel qu'il soit, après avoir reçu XIGRIS, il faut le dire immédiatement au médecin ou à l'infirmière. Il n'y a pas d'antidote connu à XIGRIS. En cas de surdosage, la perfusion doit être arrêtée immédiatement, et le médecin doit surveiller attentivement le patient.

EFFETS INDÉSIRABLES ET DIRECTIVES

Comme tous les médicaments, XIGRIS peut avoir des effets indésirables. Tel qu'indiqué précédemment, XIGRIS peut augmenter le risque de saignements, ce qui peut être grave ou menacer la vie.

Si on observe un effet indésirable qui n'est pas indiqué dans ce dépliant, il faut en aviser immédiatement le médecin.

Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. En cas d'effet inattendu pendant le traitement par XIGRIS, communiquez avec le médecin ou le professionnel de la santé.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

XIGRIS est entreposé à l'hôpital dans les conditions suivantes :

- Il doit être conservé au réfrigérateur, entre 2° et 8 °C, dans son emballage original (non reconstitué).
- Il ne doit pas être congelé ni utilisé s'il a été congelé.
- Il faut protéger les fioles non reconstituées de la lumière en les conservant dans la boîte jusqu'à leur utilisation.
- Il doit être gardé hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets graves et inattendus des médicaments par l'entremise du Programme Canada Vigilance. Si vous croyez avoir eu une réaction grave ou inattendue à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Canada Vigilance :

par téléphone (sans frais) : 866-234-2345
par télécopieur (sans frais) : 866-678-6789
en ligne : www.healthcanada.gc.ca/medeffect
par courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

par la poste :
Bureau national de Canada Vigilance
Bureau de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Santé Canada
Pré Tunney, Indice postal : 0701C
Direction générale des produits de santé et des aliments
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : *Pour obtenir de l'information sur la prise en charge d'un effet indésirable, contactez votre fournisseur de soins de santé avant de communiquer avec Canada Vigilance. Le Programme Canada Vigilance ne prodigue pas des conseils médicaux.*

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous désirez obtenir plus de renseignements, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien en premier lieu, ou à Eli Lilly Canada Inc. au 1 888 545-5972 ou visitez le site Web www.lilly.ca

Ce dépliant a été préparé par Eli Lilly Canada Inc., Toronto,
Ontario, M1N 2E8.
Dernière révision : 20 août 2009