

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xigris 20 mg прах за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 20 mg Дротрекогин алфа (активиран) (*Drotrecogin alfa (activated)*)

След разтваряне с 10 ml вода за инжекции всеки ml съдържа 2 mg Дротрекогин алфа (активиран). Дротрекогин алфа (активиран) е рекомбинантен вариант на ендогенния активиран протеин С и се получава от установена човешка клетъчна линия чрез методите на генното инженерство.

Помощни вещества: всеки флакон съдържа приблизително 68 mg натрий. За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор. Xigris се доставя като лиофилизиран, бял до почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Xigris е предназначен за лечение на възрастни пациенти с тежък сепсис полиорганна недостатъчност като допълнение към най-доброто стандартното медицинско лечение. Приложението на Xigris трябва да се обсъжда предимно в случаите, когато терапията може да започне до 24 часа след началото на органната недостатъчност (за допълнителна информация вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Xigris трябва да се прилага от лекари, имащи опит в лечението на пациенти с тежък сепсис.

Лечението трябва да започне в рамките на 48 часа, за предпочитане в рамките на 24 часа, от началото на първата доказана сепсис-индуцирана органна дисфункция (вж. точка 5.1).

Препоръчаната доза Xigris е 24 µg/kg/час (въз основа на действителното телесно тегло), приложена като непрекъсната интравенозна инфузия с обща продължителност 96 часа. Препоръчва се инфузията на Xigris да се осъществи с инфузионна помпа за по-точен контрол на скоростта на инфузия. Ако по някаква причина инфузията се прекъсне, тя трябва да се възобнови със скорост 24 µg/kg/час и да продължи до достигане на пълните препоръчани 96 часа инфузия. Не е необходимо дозата да се увеличава или да се прилагат болус дози от Xigris за компенсиране прекъсването на инфузията.

Не се налага адаптиране на дозата при възрастни с тежък сепсис в зависимост от пола, възрастта, чернодробната функция (преценена по нивата на трансаминазите), бъбречната функция, затлъстяване или съпътстващото профилактично приложение на хепарин. Фармакокинетиката на дротрекогин алфа (активиран) не е изследвана при пациенти с тежък сепсис и предходни бъбречна недостатъчност в терминален стадий и хронично заболяване на черния дроб.

Педиатрия: Данните от плацебо-контролирано клинично проучване, което е било спряно поради липса на успех след като 477 пациенти на възраст от 0 до 17 години са получавали проучваното лечение, не са показали ефикасност на Xigris при педиатрични пациенти и са показали по-висока честота на кръвоизливи в централната нервна система при Xigris спрямо плацебо групата. Xigris е противопоказан при деца под 18-годишна възраст (вж. точка 4.3 и точка 5.1).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, към някое от помощните вещества или към говежди тромбин (остатъчни следи от процеса на производство).

Дротрекогин алфа (активиран) е противопоказан при деца под 18-годишна възраст (вж. точка 5.1).

Дротрекогин алфа (активиран) може да увеличи риска от кървене, затова употребата на Xigris е противопоказана в следните ситуации:

- Активно вътрешно кървене
- Пациенти с вътречерепна патология, неоплазма или данни за образуване на мозъчна херния
- Едновременно лечение с хепарин в доза ≥ 15 UI/kg/час
- Известна хеморагична диатеза с изключение на острата коагулопатия, свързана със сепсиса
- Тежко хронично чернодробно заболяване
- Брой на тромбоцитите $< 30\,000 \times 10^6/l$, дори и в случаите, когато броят на тромбоцитите се е повишил вследствие на трансфузиите
- Пациенти с повишен риск от кървене (например):
 - а) голяма хирургична намеса, определена като хирургична интервенция, която изисква обща или спинална анестезия, извършена в рамките на 12-часовия период, непосредствено предшестващ началото на инфузията на лекарството или всеки пациент след операция с данни за активно кървене, или всеки пациент с планирана или очаквана операция по време периода на инфузия на лекарствения продукт.
 - б) анамнеза за тежка черепно-мозъчна травма, която изисква хоспитализация, интракраниална или гръбначномозъчна операция или хеморагичен инсулт в предишните 3 месеца, или всяка анамнеза за интрацеребрална артериовенозна малформация, мозъчна аневризма, или лезии на централната нервна система; пациенти с епидурален катетър или пациенти, при които се предвижда поставянето на епидурален катетър по време на инфузията на лекарствения продукт
 - в) анамнеза за вродени хеморагични диатези
 - г) кървене от стомашно-чревния тракт през последните 6 седмици, което е довело до лекарска намеса с изключение на пациентите, при които е извършена дефинитивна операция
 - д) пациенти с травма с повишен риск от кървене

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Никакво допълнително проучване не потвърждава резултатите за ефикасност на единственото основно проучване.

Пациенти с дисфункция на един орган и скорошна операция

Xigris не е разрешен за лечение на пациенти с дисфункция на един орган и не трябва да се прилага при тази специфична подгрупа пациенти, особено ако те наскоро са претърпели операция (през последните 30 дни). Във всяко от двете рандомизирани, плацебо контролирани клинични проучвания, PROWESS и ADDRESS (вж. точка 5.1) смъртността на 28-ия ден и вътреболничната смъртност са били по-високи при пациенти, лекувани с дротрекогин алфа (активиран), в сравнение с плацебо за субпопулацията пациенти с дисфункция на един орган и скорошна операция ($n = 98$ при PROWESS и $n = 636$ при ADDRESS).

Кървене

Дротрекогин алфа (активиран) увеличава риска от кървене. При следните състояния рисковете от приложението на Xigris трябва да бъдат преценени внимателно спрямо очакваните ползи. :

- Наскоро приложена (в последните 3 дни) тромболитична терапия
- Скорошен прием (в последните 7 дни) на перорални антикоагуланти

- Скорошен прием (в последните 7 дни) на ацетилсалицилова киселина или други тромбоцитни инхибитори
- Скорошен (в последните 3 месеца) исхемичен инсулт
- Всяко друго състояние, при което лекарят счита, че е възможно значимо кървене.

При процедури с присъщ висок риск от кървене прилагането на Xigris трябва да бъде прекъснато 2 часа преди началото на процедурата. Приложението на Xigris може да бъде възобновено 12 часа след големи инвазивни процедури или операции при условие, че е постигната адекватна хемостаза. Честотата на случаите на сериозно кървене с Xigris е по-висока при пациенти със скорошна (в последните 30 дни) операция, отколкото при пациенти на консервативно лечение без операция (вж. точка 4.8). Рискът от кървене трябва да се вземе под внимание, когато се обмисля съотношението полза/риск за отделните пациенти. След неусложнени по-малко инвазивни процедури приложението на Xigris може да бъде възобновено незабавно, при условие, че е постигната адекватна хемостаза.

По време на инфузията на Xigris трябва да бъдат направени изследвания на хемостазата (напр. активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT), протромбиново време (PT) и брой на тромбоцитите) като част от рутинните грижи. Ако резултатите от хемостазните тестове сочат неконтролирана или влошаваща се коагулопатия, която повишава значително риска от кървене, то трябва внимателно да се преценят ползите от продължаване на инфузията срещу потенциалния повишен риск от кървене при този пациент.

Лабораторни изследвания

Дротрекогин алфа (активиран) оказва минимално влияние върху PT. Удължаването на aPTT при пациентите с тежък сепсис, които са на лечение с Xigris, може да е последица от съпътстваща коагулопатия, от фармакодинамичния ефект на дротрекогин алфа (активиран) и/или от ефекта на други едновременно приемани лекарствени продукти. Фармакодинамичният ефект на дротрекогин алфа (активиран) върху резултата от анализа на aPTT зависи от използваните за измерване реактив и апарат, както и от времето, изминало от момента на вземане на кръвната проба до извършване на изследването. Наличният дротрекогин алфа (активиран) в кръвната проба или в серума на пациента, подложен на инфузия с лекарствения продукт, постепенно се неутрализира от ендогенните серумни протеазни инхибитори в пробата. Практически активността на дротрекогин алфа (активиран) не може да бъде измерена 2 часа след вземането на кръвната проба. Поради тези биологични и аналитични променливи величини aPTT не трябва да бъде използвано като индикатор за оценка на фармакодинамичния ефект на дротрекогин алфа (активиран). Нещо повече, около 2 часа след спиране на инфузията на лекарствения продукт в кръвообращението на пациента фактически няма останала активност на дротрекогин алфа (активиран), която би могла да бъде измерена; кръвните проби за определяне на aPTT, взети след този момент, повече не се повлияват от лекарството. Тези променливи величини трябва да се вземат под внимание при интерпретирането на последователно определени PT и/или aPTT.

Тъй като дротрекогин алфа (активиран) може да повлияе резултата от изследването на aPTT, то съдържащият се в серумните проби дротрекогин алфа (активиран) може да повлияе на едноетапните коагулационни тестове, базирани се на aPTT (като измерванията на факторите VIII, IX и XI). Наличието в плазмените проби на дротрекогин алфа (активиран) не повлиява едноетапните тестове на факторите, базирани се на PT (като измерванията на факторите II, V, VII и X).

Ако последователните оценки на коагулопатията (вкл. броя на тромбоцитите) показват влошена или тежка коагулопатия, то тогава трябва да се прецени добре дали рискът от продължаване на инфузията няма да надвиши очакваната полза.

Имуногенност

При възрастни пациенти при клинични проучвания на тежък сепсис честотата на IgA/IgG/IgM антителата срещу човешкия активиран протеин С или на неутрализиращите антитела е ниска и подобна между изследваните пациенти, лекувани с дротрекогин алфа (активиран) и плацебо.

При пациентите, образуващи антитела, нежеланите събития не са по-чести при пациентите на дротрекогин алфа (активиран), отколкото при пациентите на плацебо. Няма данни, че откритите антитела означават специфичен имунен отговор към лечението с дротрекогин алфа (активиран). Няма клинични проучвания при тежък сепсис, при които конкретно да е изследвано повторното прилагане на дротрекогин алфа (активиран). Все пак малък брой пациенти с тежък сепсис в контролирани клинични проучвания получават предшестваш курс на дротрекогин алфа (активиран). При тези пациенти не са съобщавани реакции на свръхчувствителност. Наличните проби впоследствие са изследвани и всички са били негативни за антителата срещу човешкия активиран протеин С. При здрави индивиди не е установено образуване на антитела срещу активирания протеин С, дори след многократно приложение.

Вероятността, обаче от алергични реакции към съставките на продукта при някои предразположени пациенти не може да се изключи напълно. Ако настъпят алергични или анафилактични реакции, трябва незабавно да се спре лечението и да се започне подходяща терапия. Ако Xigris се назначи повторно при пациенти, то трябва да се внимава особено много.

Този лекарствен продукт съдържа приблизително 68 mg натрий на флакон. Да се има предвид при пациенти, които са на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Трябва да се внимава, когато Xigris се използва заедно с други лекарствени продукти, повлияващи хемостазата (вж. точки 4.3 и 4.4), включително протеин С, тромболитици (напр. стрептокиназа, tPA, rPA и урокиназа), перорални антикоагуланти (напр. варфарин), хирудини, антитромбин, ацетилсалицилова киселина и други антитромбоцитни средства, напр. нестероидни противовъзпалителни средства, тиклопидин и клопидогрел, антагонисти на гликопротеин IIb/IIIa (като абциксимаб, ептифибатид, тирофибан) и простаглицлини като илопрост.

Едновременно приложение на ниска доза хепарин за профилактика на венозни тромботични събития (ВТС)

Ниска доза хепарин за профилактика на ВТС може да бъде прилаган едновременно с дротрекогин алфа (активиран). В рандомизирано проучване с хепарин срещу плацебо (XPRESS) при 1 935 възрастни пациенти с тежък сепсис, всички лекувани с дротрекогин алфа (активиран), профилактичното приложение на хепарин не е оказало нежелан ефект върху смъртността (хепарин 28,3% срещу плацебо 31,9% в цялата ITT популация, и хепарин 30,3% срещу плацебо 26,9% при пациенти с мултиорганна дисфункция, лекувани в рамките на 24 часа от появата на тяхната първа сепсис-индуцирана органна дисфункция (n=890)). В подгрупата от 885 пациенти, които вече са получавали профилактично хепарин при включването им в проучването, смъртността е била 26,9% в групата, рандомизирана да продължи хепарина, срещу 35,6% в групата, при която рандомизацията (на плацебо) води до прекъсване на хепарина. Все пак причините за тази разлика не са известни и могат да са свързани с други фактори. Освен това, не е наблюдавано повишение на риска от сериозно кървене, включително кървене от страна на централната нервна система (ЦНС). Профилактичното приложение на хепарин повишава риска от не-сериозно кървене (вж. точка 4.8). Не са наблюдавани статистически различия в честотата на ВТС между изследваните рамена.

4.6 Бременност и кърмене

Не са провеждани проучвания с Xigris върху животни по отношение ефектите върху бременността, върху ембрионалното/феталното развитие, раждането и постнаталното развитие. Затова потенциалният риск при хора не е известен. Xigris не трябва да се използва при бременност, освен, ако това не е несъмнено необходимо.

Не е известно, дали Xigris се секретира в човешката кърма или, дали има потенциален ефект върху кърменото дете. Затова пациентът на лечение с Xigris не трябва да кърми.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е приложимо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Xigris увеличава риска от кървене.

Международното, фаза 3, мултицентрово, рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (PROWESS) включва 850 пациенти на лечение с дротрекогин алфа (активиран) и 840 пациенти на плацебо. Процентът на пациентите с поне един случай на кървене в двете изследвани групи е бил 24,9% и 17,7%, съответно. И в двете изследвани групи най-честите клинични прояви на кървене са били екхимози или кървене от стомашно-чревния тракт. Разликата в честотата на случаите на сериозно кървене между двете изследвани групи се наблюдава преди всичко по време на прилагането на лекарствения продукт.

В международно, фаза 3b, отворено клинично проучване с една изследвана група (ENHANCE) общо 2 378 възрастни пациенти с тежък сепсис са получили дротрекогин алфа (активиран).

По-долу е представена честотата на сериозните случаи на кървене в проучванията PROWESS и ENHANCE. В тези проучвания сериозните случаи на кървене включват всяко вътречерепно кървене, всякаво животозастрашаващо или фатално кървене, всякакъв случай на кървене, изискващ преливане на ≥ 3 единици еритроцитна маса дневно за 2 последователни дни, или какъвто и да е случай на кървене, преценен като сериозен от изследователя.

Фаза 3b международно, мултицентрово, рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано клинично проучване (ADDRESS) при възрастни пациенти с тежък сепсис и нисък риск от смърт включва 1 317 пациенти, лекувани с дротрекогин алфа (активиран), и 1 293 плацебо-третиранни пациенти. Процентът на пациентите, при които се развива поне един случай на кървене, в двете изследвани групи е 10,9% и 6,4%, съответно ($p < 0,001$). Случаите на кървене включват случаи на сериозно кървене, случаи на кървене, оценени от изследователя като вероятно свързани с изпитваното лекарство, случаи на кървене, свързани с необходимостта от трансфузия на еритроцитна маса и случаи на кървене, които водят до трайно прекъсване на изпитваното лекарство. В проучването ADDRESS, случаите на сериозно кървене включват всяко фатално кървене, всяко животозастрашаващо кървене, всяко кървене от страна на ЦНС или всеки случай на кървене, оценен от изследователя като сериозен.

Сериозни случаи на кървене по време на инфузиите

Таблицата по-долу представя процента на пациентите в PROWESS и ENHANCE със сериозни случаи на кървене посредством мястото на кървене за периода на инфузия на проучваното лекарство (дефиниран като продължителност на инфузията плюс пълния следващ календарен ден след края на инфузията).

Място на кървене	Дротрекогин алфа (активиран) [PROWESS] N = 850	Плацебо [PROWESS] N = 840	Дротрекогин алфа (активиран) [ENHANCE] N = 2 378
Гастроинтестинално	5 (0,6%)	4 (0,5%)	19 (0,8%)
Интраабдоминално	2 (0,2%)	3 (0,4%)	18 (0,8%)
Вътрегръдно	4 (0,5%)	0	11 (0,5%)
Ретроперитонеално	3 (0,4%)	0	4 (0,2%)
Централна нервна система (ЦНС) ¹	2 (0,2%)	0	15 (0,6%)
Пикочополова система	2 (0,2%)	0	0
Кожа/меки тъкани	1 (0,1%)	0	16 (0,7%)

Назофарингеално	0	0	4 (0,2%)
Стави/кости	0	0	1 (0,04%)
Неизвестно място ²	1 (0,1%)	1 (0,1%)	6 (0,3%)
Общо	20 (2,4%)	8 (1,0%)	85 ³ (3,6%)

¹ Кървене в ЦНС се определя като всяко кървене в централната нервна система, включително следните видове кръвотечения: петехиални, паренхимни, субарахноидални, субдурални и инсулт с хеморагична трансформация.

² Пациенти, при които се е наложило приложението на ≥ 3 единици еритроцитна маса дневно за 2 последователни дни без установено мястото на кървене

³ В проучването ENHANCE шест от пациентите са имали по няколко случая на сериозно кървене за периода на инфузиране на изследваното лекарство (94 случая, наблюдавани при 85 пациента).

В периода на инфузия при проучванията PROWESS и ENHANCE честотата на случаите на сериозно кървене при Xigris е числено по-висока при пациенти със скорошна (в рамките на 30 дни) операция, отколкото при пациенти без операция (PROWESS: съответно 3,3% срещу 2,0%; ENHANCE: съответно 5,0% срещу 3,1%. Честотата при плацебо при PROWESS е съответно 0,4% срещу 1,2%).

В проучването ADDRESS, процентът третиранни пациенти със случай на сериозно кървене според мястото на кръвоизлива е подобно на това, наблюдавано в проучването PROWESS. Честотата на случаите на сериозно кървене по време на инфузията (определени като ден на изследването 0 до ден на изследването 6-ти, включително) са били 31 (2,4%) и 15 (1,2%) при пациенти, третиранни с дротрекогин алфа (активиран) и плацебо, съответно ($p = 0,02$). Честотата на случаите на кървене в ЦНС по време на инфузията са били 4 (0,3%) и 3 (0,2%) за дротрекогин алфа (активиран)-третираните и плацебо-третираните пациенти, съответно. Скорошна операция (до 30 дни преди включване в проучването) се свързва с числено по-висок риск от сериозно кървене по време на инфузията и при Xigris-третиранни пациенти, и при плацебо-третиранни пациенти (Xigris: 3,6% при пациенти със скорошна операция срещу 1,6% при пациентите без скорошна операция; плацебо: 1,6% срещу 0,9%, съответно).

В XPRESS – рандомизирано проучване на профилактично приложение на хепарин срещу плацебо при възрастни пациенти с тежък сепсис, всички третиранни с дротрекогин алфа (активиран) - честотата на сериозно кървене е съответна на тази, наблюдавана в предишни проучвания за период на лечение от 0-6 дни, и профилактичното приложение на хепарин не повишава риска от сериозно кървене в сравнение с плацебо (съответно 2,3% срещу 2,5%), включително и кървене в ЦНС (0,3% при двете рамена). Все пак профилактичното приложение на хепарин повишава риска от не-сериозно кървене в сравнение с плацебо (съответно 8,7% срещу 5,7%; $p=0,0116$).

Сериозни случаи на кървене през 28-дневния период на проучването

Честотата на случаите на сериозно кървене по време на 28-дневния период на изследване в проучването PROWESS е била 3,5% при пациентите на дротрекогин алфа (активиран) и 2,0% при пациентите на плацебо. Честотата на хеморагиите в ЦНС по време на 28-дневния период на проучване е била 0,2% при пациентите на дротрекогин алфа (активиран) и 0,1% при пациентите на плацебо. Рискът от хеморагия в ЦНС може да се увеличи при наличие на тежка коагулопатия и тежка тромбоцитопения (вж. точка 4.3 и точка 4.4).

В отвореното проучване ENHANCE честотата на случаите на сериозно кървене по време на 28-дневния период на проучване е била 6,5%, а честотата на хеморагиите в ЦНС по време на 28-дневния период на проучване е била 1,5%.

В плацебо-контролираното проучване ADDRESS честотата на случаите на сериозно кървене по време на 28-дневния период на проучването е била 51 (3,9%) и 28 (2,2%) при пациентите, лекувани с дротрекогин алфа (активиран) и плацебо, съответно ($p = 0,01$). Честотата на кървене от ЦНС по време на 28-дневния период на проучването е била 6 (0,5%) и 5 (0,4%) при пациентите, лекувани с дротрекогин алфа (активиран) и плацебо, съответно.

При XPRESS честотата на сериозно кървене е съответна на тази, наблюдавана при предишни проучвания по време на 28-дневен предиод на изпитване (дни 0-28). Профилактичното приложение

на хепарин не повишава риска от сериозно кървене в сравнение с плацебо (съответно 3,9% срещу 5,2%,), включително кървене в ЦНС (съответно 1,0% срещу 0,7%).

В проучванията от фаза 1 нежеланите събития, чиято честота е била $\geq 5\%$ или повече, включват главоболие (30,9%), екхимози (23,0%) и болка (5,8%).

4.9 Предозиране

При клинични проучвания и при постмаркетинговия опит съществуват съобщения за случайно предозиране. В болшинството от случаите не са наблюдавани никакви реакции. В останалите съобщения наблюдаваните реакции съвпадат с известните нежелани ефекти на лекарствения продукт (вж. точка 4.8), с ефектите на лекарствения продукт върху лабораторните изследвания (вж. точка 4.4) или с последствията от подлежащото септично състояние.

Не е известен антидот на дротрекогин алфа (активиран). В случай на предозиране незабавно спрете инфузията (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антитромботични средства, ензими, АТС код: B01AD10

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при “Извънредни обстоятелства”. Това означава, че по научни съображения не е възможно да се получи пълна информация за този лекарствен продукт. Всяка година Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) ще извършва преглед на новата информация за продукта и тази КХП ще се актуализира според изискванията.

Механизъм на действие

Xigris е рекомбинантен вариант на получения от плазмата естествен активиран протеин С, от който се различава само по уникални олигозахариди във въглехидратната част на молекулата. Активираният протеин С е ключов регулатор на коагулацията. Той ограничава образуването на тромбин като инактивира факторите Va и VIIIa. Така се създава отрицателна обратна връзка, която регулира кръвосъсирването. Свърхактивирането на коагулацията в микроциркулаторното русло играе съществена роля в патофизиологията на тежкия сепсис. Нещо повече, активираният протеин С е важен модулатор на системния отговор към инфекцията и притежава антитромботични и профибринолитични свойства. Xigris притежава качества, сходни с тези на човешкия ендегенен активиран протеин С.

Фармакодинамични ефекти

В плацебо-контролирани клинични проучвания при пациенти с тежък сепсис Xigris е проявил антитромботичен ефект чрез ограничаване образуването на тромбин и е подобрил коагулопатията, дължаща се на сепсиса. Това е демонстрирано чрез по-бързото подобрене маркерите на коагулация и фибринолиза. Xigris води до по-бързо понижаване на маркерите за тромбоза като нивата на D-димер, протромбин F1.2 и нивата на тромбин-антиромбин, както и до по-бързо увеличение нивата на протеин С и на антиромбин. Xigris възстановява също така ендегенния фибринолитичен потенциал, както е доказано от по-бързата тенденция за нормализация нивата на плазминогена и по-бързото снижаване нивата на инхибитор-1 на плазминогенния активатор. Нещо повече, пациентите с тежък сепсис, третирани с Xigris, имат по-бързо намаление нивата на интерлевкин-6 (общ маркер на възпалението) с последваща логична редукция на възпалителния отговор.

Клинична ефективност

Xigris е изследван в едно международно, мултицентрово, рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано от фаза 3 проучване (PROWESS) при 1 690 пациенти с тежък сепсис. Като тежък е бил дефиниран сепсисът, свързан с остра органна дисфункция. Пациентите, които отговарят на клиничната диагноза „тежък сепсис“ са били с а) диагностицирана или подозирана инфекция; б)

клинични данни за системен отговор към инфекцията, което включва хипертермия или хипотермия, левкопения или левкоцитоза, тахикардия и тахипнея и в) остра органна дисфункция. Органната дисфункция е дефинирана като шок, хипотония или нужда от вазопресорна поддръжка, въпреки адекватното обемно заместване, относителна хипоксемия (отношение на парциалното налягане на кислорода в артериалната кръв, изразено в *mmHg*, към процента на кислорода във вдишвания въздух, представен като десетична дроб (отношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$), олигурия, въпреки адекватното обемно заместване, очевидно снижение броя на тромбоцитите в кръвта и/или повишени концентрации на млечната киселина.

Критериите за изключване обхващат пациенти с висок риск от кървене (вж. точка 4.3 и точка 4.4), пациенти, за които не се очаква да преживеят 28 дена, поради съществуващи преди това и несвързани със сепсиса заболявания, HIV позитивни пациенти, чийто най-скорошен брой на CD_4 е бил $\leq 50/\text{mm}^3$, пациенти на хронична диализа и пациенти, на които е била извършена трансплантация на костен мозък, бял дроб, черен дроб, панкреас или на тънко черво, както и пациенти с остър, клинично проявен панкреатит без доказан източник на инфекция.

В проучването PROWESS лечението е стартирало в първите 48 часа от началото на първата сепсис-индуцирана органна дисфункция. Средният интервал между началото на органната дисфункция и началото на лечението е бил 18 часа. Пациентите са получили инфузия с постоянна скорост на Xigris от $24 \mu\text{g/kg/час}$ ($n = 850$) или на плацебо ($n = 840$) за 96 часа. Xigris е бил добавен към най-доброто стандартно медицинско лечение. Най-доброто стандартно лечение включва прилагането на адекватно подбрани антибиотици, контрол над източниците и поддържащо лечение (течности, инотропни средства, вазопресори и при нужда, поддържащи мерки спрямо органната дисфункция).

Лекуваните с Xigris пациенти са били с по-висок процент на преживяемост през 28-дневния интервал в сравнение с пациентите, третирани с плацебо. Общата смъртност в края на 28-я ден е била 24,7% в групата пациенти на Xigris и 30,8% в групата пациенти, получавали плацебо ($p = 0,005$).

Значима абсолютна редукция на смъртността е била ограничена в подгрупата пациентите с по-голяма тежест на заболяването, т.е. такива с първоначален резултат по APACHE II ≥ 25 или с остра дисфункция на поне 2 органа в началото. (Скалата APACHE II е предназначена да оцени риска от летален изход въз основа оценка на остри и хронични физиологични изменения - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation). В подгрупата на пациентите с първоначален резултат по APACHE II ≥ 25 смъртността е била 31% в групата пациенти, лекувани с Xigris (128 от 414) и 44% в групата пациенти на плацебо (176 от 403). Не е наблюдавана редукция на смъртността в подгрупата пациенти с по-ниска тежест на заболяването. В подгрупата пациенти с начална остра дисфункция на най-малко 2 органа смъртността е била 26,5% при пациентите на Xigris (168 от 634) и 33,9% в групата пациенти на плацебо (216 от 637). Не е отчетено значимо намаляване на смъртността в подгрупата пациенти с начална остра дисфункция на по-малко от 2 органа.

Наблюдаван е логичен ефект на лечението с Xigris върху смъртността в различните подгрупи пациенти, определен от възрастта, пола и вида инфекция.

Проучване PROWESS в период на последващо наблюдение

В проспективно проучване, проведено сред преживелите сепсиса участници в проучването PROWESS, е била оценена допълнително преживяемостта. Вътреболничната и 3-месечна преживяемост на 1 690-те участници в проучването PROWESS е била 98% и 94%, съответно. При общата популация вътреболничната смъртност е била значително по-ниска при пациентите на Xigris, в сравнение с пациентите на плацебо (29,4% срещу 34,6%; $p = 0,023$). Тримесечната преживяемост също така е била по-висока в групата пациенти на Xigris, в сравнение с групата на плацебо (log rank тест $p = 0,048$). Тези данни потвърждават, че ползата на Xigris е ограничена за по-тежко повлияните от сепсиса пациенти, като например пациентите с полиорганна недостатъчност и шок.

Допълнителни клинични данни

В международното отворено клинично проучване с една изследвана група от фаза 3b (ENHANCE) 2 378 възрастни пациенти с тежък сепсис са получили дротрекогин алфа (активиран). Критериите за включване са били подобни на тези в проучването PROWESS. Пациентите са получили дротрекогин алфа (активиран) в първите 48 часа след началото на първата сепсис-индуцирана органна дисфункция. Средната продължителност на органната недостатъчност преди да се започне лечението е била 25 часа. На 28-мия ден, процентът на смъртност във фаза 3b проучването е била 25,3%. Процентът на смъртност е бил по-нисък при пациенти, третирани в рамките на първите 24 часа на органната дисфункция, в сравнение с тези, третирани след 24 часа, дори и след коригиране на различията в тежестта на заболяването.

Общо 2 640 възрастни пациенти с тежък сепсис, които са били с нисък риск от смърт (например пациенти с резултат по APACHE II < 25 или само с едно сепсис-индуцирано органно увреждане) са били включени в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване (ADDRESS). Проучването е спряно поради липса на успех след междинния анализ.

Не е наблюдавана полза от дротрекогин алфа (активиран) в подгрупата на 872 пациенти с нисък риск за смърт и с полиорганна дисфункция, така че ADDRESS не потвърждава резултатите за ефикасност на проучването PROWESS.

В подгрупата с полиорганна дисфункция на ADDRESS смъртността на 28-я ден при плацебо групата е 21,9%, подобна на подгрупата с моноорганна дисфункция на PROWESS (21,2%), което потвърждава липсата на ефикасност при пациенти с тежък сепсис, които са с нисък риск за смърт.

Употреба в детска възраст

Xigris не се препоръчва при деца под 18-годишна възраст (вж. също точка 4.2 и точка 4.3).

Данни от плацебо-контролирано клинично проучване (RESOLVE) не са установили ефикасността на Xigris при пациенти в детска възраст, страдащи от тежък сепсис, остра инфекция, системно възпаление и дисфункция на органите на дихателната и сърдечносъдовата системи. Това проучване е спряно поради липса на успех, след като 477 пациенти (от планираните 600 пациенти) са получавали изпитваното лекарство. Планиран междинен анализ (при 400 включени пациенти) показва малка вероятност за проявяване на значима разлика в първичната крайна точка на „Съставно време за пълно разрешаване на органната недостатъчност“ („Composite Time to Complete Organ Failure Resolution“) (CTCOFR резултат средно 9,8 срещу 9,7 дни в продължение на 14 дни). Не е наблюдавана също разлика в смъртността на 28-я ден (17,1% срещу 17,3% при Xigris и плацебо групите, съответно). Изследователите определят 2 смъртни случая в групата на Xigris и 5 смъртни случая в плацебо групата като причинени от кървене. По-висок процент на кървене от страна на централната нервна система (ЦНС) има в групата на дротрекогин алфа (активиран) срещу плацебо групата. По време на инфузията (ден 0 – ден 6 на проучването) броят пациенти с поява на кървене в ЦНС са 5 срещу 1 (2,1% срещу 0,4%) за цялата популация (дротрекогин алфа (активиран) спрямо плацебо), като 4 от 5-те случая в групата на дротрекогин алфа (активиран) настъпват при пациенти на възраст ≤ 60 дни или с телесно тегло ≤ 3,5 kg. Сходни са фаталните събития на кървене в ЦНС, сериозните събития на кървене (по време на инфузията и през 28-дневния период на изследване), сериозните нежелани събития и големите ампутации в групите на дротрекогин алфа (активиран) и плацебо.

В плацебо контролирани клинични проучвания ефектът от лечението е по-убедителен в центровете, включили по-голям брой пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Дротрекогин алфа (активиран) и ендегенният човешки активиран протеин С се инактивират в плазмата от ендегенни протеазни инхибитори, но механизмът, чрез който става изчистването на тези две субстанции от плазмата, не е известен. Плазмените концентрации на ендегенния активиран протеин С при здрави хора и при пациенти с тежък сепсис обикновено са под границите, при които могат да бъдат открити (< 5 ng/ml) и не повлияват значимо фармакокинетичните свойства на дротрекогин алфа (активиран).

При здрави хора в рамките на 2 часа след началото на венозна инфузия на Xigris с постоянна скорост в над 90% е постигнато устойчиво състояние (steady-state). След завършването на инфузията се наблюдава двуфазен спад на плазмените концентрации на дротрекогин алфа (активиран), който се състои от бърза начална фаза ($t_{1/2\alpha} = 13$ минути) и втора по-бавна фаза ($t_{1/2\beta} = 1,6$ часа). Късият полуживот от 13 минути става причина за приблизително 80% от площта под кривата „плазмена концентрация – време“ и определя бързото първоначално нарастване плазмените концентрации на дротрекогин алфа (активиран) в посока на устойчиво състояние (steady-state). Плазмените концентрации на дротрекогин алфа (активиран) в устойчивото състояние са пропорционални на скоростта на инфузията в диапазона от 12 $\mu\text{g/kg/час}$ до 48 $\mu\text{g/kg/час}$. Средната плазмена концентрация на дротрекогин алфа (активиран) в устойчивото състояние при здрави възрастни индивиди, получаващи 24 $\mu\text{g/kg/час}$, е 72 ng/ml.

Инфузията на дротрекогин алфа (активиран) в диапазона от 12 $\mu\text{g/kg/час}$ до 30 $\mu\text{g/kg/час}$ при пациенти с тежък сепсис бързо довежда до достигане на устойчиво състояние на плазмените концентрации, пропорционални на инфузионните скорости. Фармакокинетиката на дротрекогин алфа (активиран) е била изследвана в проучване от фаза 3 при 342 пациенти с тежък сепсис, които са получили 96-часова постоянна инфузия със скорост 24 $\mu\text{g/kg/час}$. Характерно за фармакокинетиката на дротрекогин алфа (активиран) е било достигането на устойчиво състояние на плазмената концентрация в рамките на 2 часа след началото на инфузията. Измерванията на активирания протеин С повече от 2 часа след приключване на инфузията при болшинството пациенти са показали резултати под определяемата количествено граница. Това предполага бърза елиминация на дротрекогин алфа (активиран) от системното кръвообращение. Плазменият клирънс на дротрекогин алфа (активиран) е приблизително 41,8 l/час при септични пациенти спрямо 28,1 l/час при здрави индивиди.

При пациентите с тежък сепсис плазменият клирънс на дротрекогин алфа (активиран) е бил значимо намален от бъбречната недостатъчност и чернодробната дисфункция, но степента на разлики в клирънса (< 30 %) не дава основание за адаптиране на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Промените, наблюдавани при маймуни, получили максималната за хора доза или малко над нея при проучвания с многократно приложение на дозата, са изцяло свързани с фармакологичните ефекти на Xigris. Освен очакваното удължаване на aPTT, те включват и намаляване на хемоглобина, еритроцитите и хематокрита, както и увеличение броя на ретикулоцитите и увеличение на PT.

Не е отчетено мутагенно действие на дротрекогин алфа (активиран) в *in vivo* микронуклеарно проучване при мишки, както и в *in vitro* проучване за хромозомни аберации в лимфоцити от периферна кръв на хора със или без активиране на чернодробния метаболизъм при плъхове.

С Xigris не са провеждани проучвания за установяване на карциногенност и за влияние върху репродуктивната функция при животни. Все пак, съобразявайки се с последното и с невъзможността да се прецени потенциалният риск при хората, Xigris не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е несъмнено необходимо (вж. точка 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Натриев хлорид
Натриев цитрат
Лимонена киселина
Хлороводородна киселина
Натриев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

След разтваряне се препоръчва незабавна употреба. Възможно е, обаче, приготвеният разтвор да се остави за период до 3 часа във флакона при стайна температура (15°C-30°C).

След приготвяне разтворът за интравенозна инфузия може да бъде използван за период до 14 часа при стайна температура (15°C-30°C).

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Съхранявайте флакона в картонената кутия, за да предпазите от светлина.

6.5 Данни за опаковката

Прах в стъклен флакон тип I. Опаковка от 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

1. Спазвайте необходимите изисквания за асептика при подготовката на Xigris за интравенозно приложение.

2. Пресметнете дозата и необходимия брой флакони с Xigris.

Всеки флакон Xigris съдържа 20 mg от дротрекогин алфа (активиран).

Съдържанието на дротрекогин алфа (активиран) във флакона е по-голямо от отбелязаното. Това улеснява точното изтегляне на отбелязаното върху етикета количество.

3. Преди приложение флаконите от 20 mg Xigris трябва да се разтворят с 10 ml стерилна вода за инжекции. Така ще се получи разтвор с концентрация приблизително 2 mg/ml дротрекогин алфа (активиран).

Стерилната вода за инжекции трябва да се прибавя бавно във флакона. Избягвайте обръщането или разклащането на флакона. Внимателно завъртете всеки флакон, докато прахът в него се разтвори напълно.

4. Така приготвеният разтвор на Xigris трябва да бъде разреден допълнително с 0,9% стерилен разтвор на натриев хлорид за инжекции до крайна концентрация между 100 µg/ml и 200 µg/ml. Изтеглете бавно необходимото количество от разтворения дротрекогин алфа (активиран) от флакона. Прибавете разтворения дротрекогин алфа (активиран) в подготвена инфузионна банка със стерилен 0,9% разтвор на натриев хлорид за инжекции. Докато прибавяте разтворения дротрекогин алфа (активиран) в банката за инфузия, насочвайте струята към стените на банката, за да сведете до минимум разпенването на разтвора. Обърнете внимателно банката за инфузия, за да се получи хомогенен разтвор. Не транспортирайте банката за инфузия от едно място на друго с помощта на механични системи за доставка.

5. След разтваряне се препоръчва незабавна употреба. Възможно е, обаче, приготвеният разтвор да се остави за период до 3 часа във флакона при стайна температура (15 до 30°C).

След приготвяне разтворът за венозна инфузия може да бъде използван за период до 14 часа при стайна температура (15 до 30°C).

6. Лекарствените продукти за парентерална употреба трябва да бъдат внимателно разглеждани визуално за особени частици или за промяна в цвета преди приложението им.
7. **За точен контрол на инфузионната скорост се препоръчва инфузията на Xigris да се осъществи с инфузионна помпа.** Разтворът на разтворения Xigris трябва да се разрежда в банка за инфузия със стерилен 0,9%-ов разтвор на натриев хлорид за инжекции, за да се постигне крайна концентрация между 100 µg/ml и 200 µg/ml.
8. При прилагане на дротрекогин алфа (активиран) с бавни скорости (по-бавно от приблизително 5 ml/час) инфузионната система трябва да се запълни за около 15 минути със скорост на инфузията от около 5 ml/час.
9. Xigris трябва да бъде прилаган през отделен венозен път или през отделен лumen на многопътен централен венозен катетър. ЕДИНСТВЕНИТЕ други разтвори, които биха могли да бъдат прилагани през същия венозен източник, са 0,9% разтвор на натриев хлорид за инжекции, Рингер–лактат за инжекции, глюкоза или смеси на глюкоза и физиологичен разтвор.
10. Да се избягва излагането на разтворите на дротрекогин алфа (активиран) на топлина и/или директна слънчева светлина. Не са отбелязани несъвместимости между дротрекогин алфа (активиран) и инфузионните банки, изработени от стъкло, поливинилхлорид, полиетилен, полипропилен или полиолефин. Употребата на други видове комплекти за инфузия може да има негативно влияние върху количеството и ефективността на прилагания дротрекогин алфа (активиран).
11. Трябва да се внимава приложението на Xigris да се извършва с необходимата скорост, изчислена на базата на телесната маса в kg, и да се инфузира за определеното време. Препоръчва се банката да бъде съответно обозначена с етикет.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 4-5, 3991 RA, Houten, Холандия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/225/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 22 август 2002 г.

Дата на последно подновяване на разрешението за употреба:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xigris 5 mg прах за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 5 mg Дротрекогин алфа (активиран) (*Drotrecogin alfa (activated)*).

Дротрекогин алфа (активиран) е рекомбинантен вариант на ендогенния активиран протеин С и се получава от установена човешка клетъчна линия чрез методите на генното инженерство.

Помощни вещества: всеки флакон съдържа приблизително 17 mg натрий. За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор. Xigris се доставя като лиофилизиран, бял до почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Xigris е предназначен за лечение на възрастни пациенти с тежък сепсис с полиорганна недостатъчност като допълнение към най-доброто стандартното медицинско лечение. Приложението на Xigris трябва да се обсъжда предимно в случаите, когато терапията може да започне до 24 часа след началото на органната недостатъчност (за допълнителна информация вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Xigris трябва да се прилага от лекари, имащи опит в лечението на пациенти с тежък сепсис.

Лечението трябва да започне в рамките на 48 часа, за предпочитане в рамките на 24 часа, от началото на първата доказана сепсис-индуцирана органна дисфункция (вж. точка 5.1).

Препоръчаната доза Xigris е 24 µg/kg/час (въз основа на действителното телесно тегло), приложена като непрекъсната интравенозна инфузия с обща продължителност 96 часа. Препоръчва се инфузията на Xigris да се осъществи с инфузионна помпа за по-точен контрол на скоростта на инфузия. Ако по някаква причина инфузията се прекъсне, тя трябва да се възобнови със скорост 24 µg/kg/час и да продължи до достигане на пълните препоръчани 96 часа инфузия. Не е необходимо дозата да се увеличава или да се прилагат болус дози от Xigris за компенсиране прекъсването на инфузията.

Не се налага адаптиране на дозата при възрастни пациенти с тежък сепсис в зависимост от пола, възрастта, чернодробната функция (преценена по нивата на трансаминазите), бъбречната функция, затлъстяване или съпътстващото профилактично приложение на хепарин. Фармакокинетиката на дротрекогин алфа (активиран) не е изследвана при пациенти с тежък сепсис и предходни бъбречна недостатъчност в терминален стадий и хронично заболяване на черния дроб.

Педиатрия: Данните от плацебо-контролирано клинично проучване, което е било спряно поради липса на успех след като 477 пациенти на възраст от 0 до 17 години са получавали проучваното лечение, не са показали ефикасност на Xigris при педиатрични пациенти и са показали по-висока честота на кръвоизливи в централната нервна система при Xigris спрямо плацебо групата. Xigris е противопоказан при деца под 18-годишна възраст (вж. точка 4.3 и точка 5.1).

).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, към някое от помощните вещества или към говежди тромбин (остатъчни следи от процеса на производство).

Дротрекогин алфа (активиран) е противопоказан при деца под 18-годишна възраст (вж. точка 5.1).

Дротрекогин алфа (активиран) може да увеличи риска от кървене, затова употребата на Xigris е противопоказана в следните ситуации:

- Активно вътрешно кървене
- Пациенти с вътречерепна патология, неоплазми или данни за образуване на мозъчна херния
- Съпътстваща терапия с хепарин в доза ≥ 15 IU/kg/час
- Известна хеморагична диатеза с изключение на острата коагулопатия, свързана със сепсиса
- Тежко хронично чернодробно заболяване
- Брой на тромбоцитите $< 30\,000 \times 10^6/L$, дори и в случаите, когато броят на тромбоцитите се е повишил вследствие на трансфузиите
- Пациенти с повишен риск от кървене (например):
 - а) голяма хирургична намеса, определена като хирургична интервенция, която изисква обща или спинална анестезия, извършена в рамките на 12-часовия период, непосредствено предшестваш началото на инфузията на лекарството или всеки пациент след операция с данни за активно кървене, или всеки пациент с планирана или очаквана операция по време на периода на инфузията на лекарствения продукт.
 - б) анамнеза за тежка черепномозъчна травма, която изисква хоспитализация, интракраниална или гръбначномозъчна операция или хеморагичен инсулт в предишните 3 месеца, или всяка анамнеза за интрацеребрална артериовенозна малформация, мозъчна аневризма, или лезии на централната нервна система; пациенти с епидурален катетър или пациенти, при които се предвижда поставянето на епидурален катетър по време на инфузията на лекарствения продукт
 - в) анамнеза за вродени хеморагични диатези
 - г) кървене от стомашно-чревния тракт през последните 6 седмици, което е довело до лекарска намеса с изключение на пациентите, при които е извършена дефинитивна операция
 - д) пациенти с травма с повишен риск от кървене

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Никакво допълнително проучване не потвърждава резултатите за ефикасност на единственото основно проучване.

Пациенти с дисфункция на един орган и скорошна операция

Xigris не е разрешен за лечение на пациенти с дисфункция на един орган и не трябва да се прилага при тази специфична подгрупа пациенти, особено ако те наскоро са претърпели операция (в последните 30 дни). Във всяко от двете рандомизирани, плацебо контролирани клинични изпитвания, PROWESS и ADDRESS (вж. точка 5.1) смъртността на 28-ия ден и вътреболничната смъртност са били по-високи при пациенти, лекувани с дротрекогин алфа (активиран) в сравнение с плацебо за субпопулацията пациенти с дисфункция на един орган и скорошна операция ($n = 98$ при PROWESS и $n = 636$ при ADDRESS).

Кървене

Дротрекогин алфа (активиран) увеличава риска от кървене. При следните състояния рисковете от приложението на Xigris трябва да бъдат преценени внимателно спрямо очакваните ползи:

- Наскоро приложена (в последните 3 дни) тромболитична терапия

- Скорошен прием (в последните 7 дни) на перорални антикоагуланти
- Скорошен прием (в последните 7 дни) на ацетилсалицилова киселина или други тромбоцитни инхибитори
- Скорошен (в последните 3 месеца) исхемичен инсулт
- Всяко друго състояние, при което лекарят счита, че е възможно значимо кървене.

При процедури с висок риск от кървене прилагането на Xigris трябва да бъде прекъснато 2 часа преди началото на процедурата. Приложението на Xigris може да бъде възобновено 12 часа след големи инвазивни процедури или операции при условие, че е постигната адекватна хемостаза. Честотата на случаите на сериозно кървене с Xigris е по-висока при пациенти със скорошна (в последните 30 дни) операция, отколкото при пациенти на консервативно лечение без операция (вж. точка. 4.8). Рискът от кървене трябва да се вземе под внимание, когато се обмисля съотношението полза/риск за отделните пациенти. След неусложнени по-малко инвазивни процедури приложението на Xigris може да бъде възобновено незабавно, при условие, че е постигната адекватна хемостаза.

По време на инфузията на Xigris трябва да бъдат направени изследвания на хемостазата (напр. активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT), протромбиново време (PT) и брой на тромбоцитите) като част от рутинните грижи. Ако резултатите от хемостазните тестове сочат неконтролирана или влошаваща се коагулопатия, която повишава значително риска от кървене, то трябва внимателно да се преценят ползите от продължаване на инфузията срещу потенциалния повишен риск от кървене при този пациент.

Лабораторни изследвания

Дротрекогин алфа (активиран) оказва минимално влияние върху PT. Удължаването на aPTT при пациентите с тежък сепсис, които са на лечение с Xigris, може да е последица от съпътстваща коагулопатия, от фармакодинамичния ефект на дротрекогин алфа (активиран) и/или от ефекта на други едновременно приемани лекарствени продукти. Фармакодинамичният ефект на дротрекогин алфа (активиран) върху резултата от анализа на aPTT зависи от използваните за измерване реактив и апарат, както и от времето, изминало от момента на вземане на кръвната проба до извършване на изследването. Наличният дротрекогин алфа (активиран) в кръвната проба или в серума на пациента, подложен на инфузия с лекарствения продукт, постепенно се неутрализира от ендогенните серумни протеазни инхибитори в пробата. Практически активността на дротрекогин алфа (активиран) не може да бъде измерена 2 часа след вземането на кръвната проба. Поради тези биологични и аналитични променливи величини aPTT не трябва да бъде използвано като индикатор за оценка на фармакодинамичния ефект на дротрекогин алфа (активиран). Нещо повече, около 2 часа след спиране на инфузията на лекарствения продукт, в кръвообращението на пациента фактически няма останала активност на дротрекогин алфа (активиран), която би могла да бъде измерена; кръвните проби за определяне на aPTT, взети след този момент, повече не се повлияват от лекарството. Тези променливи величини трябва да се вземат под внимание при интерпретирането на последователно определени PT и/или aPTT.

Тъй като дротрекогин алфа (активиран) може да повлияе резултата от изследването на aPTT, то съдържащият се в серумните проби дротрекогин алфа (активиран) може да повлияе на едноетапните коагулационни тестове, базирани се на aPTT (като измерванията на факторите VIII, IX и XI). Наличието в плазмените проби на дротрекогин алфа (активиран) не повлиява едноетапните тестове на факторите, базирани се на PT (като измерванията на факторите II, V, VII и X).

Ако последователните оценки на коагулопатията (вкл. броя на тромбоцитите) показват влошена или тежка коагулопатия, то тогава трябва да се прецени добре дали рискът от продължаване на инфузията няма да надвиши очакваната полза.

Имуногенност

При възрастни пациенти при клинични проучвания на тежък сепсис честотата на IgA/IgG/IgM антителата срещу човешкия активиран протеин С или на неутрализиращите антитела е ниска и подобна между изследваните пациенти, лекувани с дротрекогин алфа (активиран) и плацебо.

При пациентите, образуващи антитела, нежеланите събития не са по-чести при пациентите на дротрекогин алфа (активиран), отколкото при пациентите на плацебо. Няма данни, че откритите антитела означават специфичен имунен отговор към лечението с дротрекогин алфа (активиран). Няма клинични проучвания при тежък сепсис, при които конкретно да е изследвано повторното прилагане на дротрекогин алфа (активиран). Все пак малък брой пациенти с тежък сепсис в контролирани клинични проучвания получават предшестваш курс на дротрекогин алфа (активиран). При тези пациенти не са съобщавани реакции на свръхчувствителност. Наличните проби впоследствие са изследвани и всички са били негативни за антителата срещу човешкия активиран протеин С. При здрави индивиди не е установено образуване на антитела срещу активирания протеин С, дори след многократно приложение.

Вероятността, обаче от алергични реакции към съставките на продукта на препарата при някои предразположени пациенти, не може да се изключи напълно. Ако настъпят алергични или анафилактични реакции, трябва незабавно да се спре лечението и да се започне подходяща терапия. Ако Xigris се назначи повторно при пациенти, то трябва да се внимава особено много.

Този лекарствен продукт съдържа приблизително 17 mg натрий на флакон. Да се има предвид при пациенти, които са на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Трябва да се внимава, когато Xigris се използва заедно с други лекарствени продукти, повлияващи хемостазата (вж. точки 4.3 и 4.4), включително протеин С, тромболитици (напр. стрептокиназа, tPA, rPA и урокиназа), перорални антикоагуланти (напр. варфарин), хирудини, антитромбин, ацетилсалицилова киселина и други антитромбоцитни средства, напр. нестероидни противовъзпалителни средства, тиклопидин и клопидогрел, антагонисти на гликопротеин IIb/IIIa (като абциксимаб, ептифибатид, тирофибан) и простаглиндини като илопрост.

Едновременно приложение на ниска доза хепарин за профилактика на венозни тромботични събития (ВТС)

Ниска доза хепарин за профилактика на ВТС може да бъде прилаган едновременно с дротрекогин алфа (активиран). В рандомизирано проучване с хепарин срещу плацебо (XPRESS) при 1 935 възрастни пациенти с тежък сепсис, всички лекувани с дротрекогин алфа (активиран), профилактичното приложение на хепарин не е оказало нежелан ефект върху смъртността (хепарин 28,3% срещу плацебо 31,9% в цялата ITT популация и хепарин 30,3% срещу плацебо 26,9% при пациенти с мултиорганна дисфункция, лекувани в рамките на 24 часа от появата на тяхната първа сепсис-индуцирана органна дисфункция (n=890)). В подгрупата от 885 пациенти, които вече са получавали профилактично хепарин при включването им в проучването, смъртността е била 26,9% в групата, рандомизирана да продължи хепарина, срещу 35,6% в групата, при която рандомизацията (на плацебо) води до прекъсване на хепарина. Все пак причините за тази разлика не са известни и могат да са свързани с други фактори. Освен това, не е наблюдавано повишение на риска от сериозно кървене, включително кървене от страна на централната нервна система (ЦНС). Профилактичното приложение на хепарин повишава риска от не-сериозно кървене (вж. точка 4.8). Не са наблюдавани статистически различия в честотата на ВТС между изследваните рамена.

4.6 Бременност и кърмене

Не са провеждани проучвания с Xigris върху животни по отношение на ефектите върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането и постнаталното развитие. Затова потенциалният риск при хора не е известен. Xigris не трябва да се използва при бременност, освен ако това не е несъмнено необходимо.

Не е известно, дали Xigris се секретира в човешката кърма или, дали има потенциален ефект върху кърменото дете. Затова пациентът на лечение с Xigris не трябва да кърми.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е приложимо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Xigris увеличава риска от кървене.

Международното, фаза 3b, мултицентрово, рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване (PROWESS) включва 850 пациенти на лечение с дротрекогин алфа (активиран) и 840 пациенти на плацебо. Процентът на пациентите с поне един случай на кървене в двете изследвани групи е бил 24,9% и 17,7%, съответно. И в двете изследвани групи най-честите клинични прояви на кървене са били екхимози или кървене от стомашно-чревния тракт. Разликата в честотата на случаите на сериозно кървене между двете изследвани групи се наблюдава преди всичко по време на прилагането на лекарствения продукт.

В международното отворено фаза 3b клинично проучване с една изследвана група (ENHANCE) общо 2 378 възрастни пациенти с тежък сепсис са получили дротрекогин алфа (активиран).

По-долу е представена честотата на сериозните случаи на кървене в проучванията PROWESS и ENHANCE. В тези проучвания сериозните случаи на кървене включват всяко вътречерепно кървене, всякаво животозастрашаващо или фатално кървене, всякакъв случай на кървене, изискващ преливане на ≥ 3 единици еритроцитна маса дневно за 2 последователни дни или какъвто и да е случай на кървене, преценен като сериозен от изследователя.

Фаза 3b международно, мултицентрово, рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано клинично проучване (ADDRESS) при възрастни пациенти с тежък сепсис и нисък риск от смърт включва 1 317 пациенти, лекувани с дротрекогин алфа (активиран), и 1 293 плацебо-третиранни пациенти. Процентът на пациентите, при които се развива поне един случай на кървене, в двете изследвани групи е 10,9% и 6,4%, съответно ($p < 0,001$). Случаите на кървене включват случаи на сериозно кървене, случаи на кървене, оценени от изследователя като вероятно свързани с изпитваното лекарство, случаи на кървене, свързани с необходимостта от трансфузия на еритроцитна маса и случаи на кървене, които водят до трайно прекъсване на изпитваното лекарство. В проучването ADDRESS случаите на сериозно кървене включват всяко фатално кървене, всяко животозастрашаващо кървене, всяко кървене от страна на ЦНС или всеки случай на кървене, оценен от изследователя като сериозен.

Сериозни случаи на кървене по време на инфузиите

Таблицата по-долу представя процента на пациентите в PROWESS и ENHANCE със сериозни случаи на кървене посредством мястото на кървене за периода на инфузия на проучваното лекарство (дефиниран като продължителност на инфузията плюс пълния следващ календарен ден след края на инфузията).

Място на кървене	Дротрекогин алфа (активиран) [PROWESS] N = 850	Плацебо [PROWESS] N = 840	Дротрекогин алфа (активиран) [ENHANCE] N = 2 378
Гастроинтестинално	5 (0,6%)	4 (0,5%)	19 (0,8%)
Интраабдоминално	2 (0,2%)	3 (0,4%)	18 (0,8%)
Вътрегърдно	4 (0,5%)	0	11 (0,5%)
Ретроперитонеално	3 (0,4%)	0	4 (0,2%)
Централна нервна система (ЦНС) ¹	2 (0,2%)	0	15 (0,6%)
Пикочополова система	2 (0,2%)	0	0
Кожа/меки тъкани	1 (0,1%)	0	16 (0,7%)

Назофарингеално	0	0	4 (0,2%)
Стави/кости	0	0	1 (0,04%)
Неизвестно място ²	1 (0,1%)	1 (0,1%)	6 (0,3%)
Общо	20 (2,4%)	8 (1,0%)	85 ³ (3,6%)

¹ Кървене в ЦНС се определя като всяко кървене в централната нервна система, включително следните видове кръвотечения: петехиални, паренхимни, субарахноидални, субдурални и инсулт с хеморагична трансформация.

² Пациенти, при които се е наложило приложението на ≥ 3 единици еритроцитна маса дневно за 2 последователни дни без установено мястото на кървене

³ В проучването ENHANCE шест от пациентите са имали по няколко случая на сериозно кървене за периода на инфузиране на изследваното лекарство (94 случая, наблюдавани при 85 пациента).

В периода на инфузия при проучванията PROWESS и ENHANCE честотата на случаите на сериозно кървене при Xigris е числено по-висока при пациенти със скорошна (в рамките на 30 дни) операция, отколкото при пациенти без операция (PROWESS: 3,3% съответно 2,0%; ENHANCE: 5,0% съответно 3,1%, съответно. Честота при плацебо при PROWESS е съответно 0,4% срещу 1,2%).

В проучването ADDRESS, процентът третиращи пациенти със случай на сериозно кървене според мястото на кръвоизлива е подобно на това, наблюдавано в проучването PROWESS. Честотата на случаите на сериозно кървене по време на инфузията (определени като ден на изследването 0 до ден на изследването 6-ти, включително) са били 31 (2,4%) и 15 (1,2%) при пациенти, третиращи с дротрекогин алфа (активиран) и плацебо, съответно ($p = 0.02$). Честотата на случаите на кървене в ЦНС по време на инфузията са били 4 (0,3%) и 3 (0,2%) за третиращите с дротрекогин алфа (активиран) и с плацебо пациенти, съответно. Скорошна операция (до 30 дни преди включване в проучването) се свързва с числено по-висок риск от сериозно кървене по време на инфузията и при Xigris-третиращи пациенти, и при плацебо-третиращи пациенти (Xigris: 3,6% при пациенти със скорошна операция срещу 1,6% при пациентите без скорошна операция; плацебо: 1,6% срещу 0,9%, съответно).

В XPRESS – рандомизирано проучване на профилактично приложение на хепарин срещу плацебо при възрастни пациенти с тежък сепсис, всичките третиращи с дротрекогин алфа (активиран) - честотата на сериозно кървене е съответна на тези, наблюдавана в предишни проучвания за период на лечение от 0-6 дни, и профилактичното приложение на хепарин не повишава риска от сериозно кървене в сравнение с плацебо (2,3% срещу 2,5%, съответно), включително и кървене в ЦНС (0,3% при двете рамена). Все пак профилактичното приложение на хепарин повишава риска от не-сериозно кървене в сравнение с плацебо (съответно 8,7% срещу 5,7%, съответно; $p=0,0116$).

Сериозни случаи на кървене през 28-дневния период на проучването

Честотата на случаите на сериозно кървене по време на 28-дневния период на проучване в проучването PROWESS е била 3,5% при пациентите на дротрекогин алфа (активиран) и 2,0% при пациентите на плацебо. Честотата на хеморагиите в ЦНС по време на 28-дневния период на проучване е била 0,2% при пациентите на дротрекогин алфа (активиран) и 0,1% при пациентите на плацебо. Рискът от хеморагия в ЦНС може да се увеличи при наличие на тежка коагулопатия и тежка тромбоцитопения (.вж. точка 4.3 и точка 4.4).

В отвореното проучване ENHANCE честотата на случаите на сериозно кървене по време на 28-дневния период на проучване е била 6,5%, а честотата на хеморагиите в ЦНС по време на 28-дневния период на проучване е била 1,5%.

В плацебо-контролираното проучване ADDRESS честотата на случаите на сериозно кървене по време на 28-дневния период на проучването е била 51 (3,9%) и 28 (2,2%) при пациентите, лекувани с дротрекогин алфа (активиран) и плацебо, съответно ($p = 0,01$). Честотата на кървене от ЦНС по време на 28-дневния период на проучването е била 6 (0,5%) и 5 (0,4%) при пациентите, лекувани с дротрекогин алфа (активиран) и плацебо, съответно.

При XPRESS честотата на сериозно кървене е съответна на тази, наблюдавана при предишни проучвания по време на 28-дневен предиод на изпитване (дни 0-28). Профилактичното приложение на хепарин не повишава риска от сериозно кървене в сравнение с плацебо (съответно 3,9% срещу 5,2%), включително кървене в ЦНС (съответно 1,0% срещу 0,7%).

В проучванията от фаза 1 нежеланите събития, чиято честота е била $\geq 5\%$ или повече, включват главоболие (30,9%), екхимози (23,0%) и болка (5,8%).

4.9 Предозиране

При клинични проучвания и при постмаркетинговия опит съществуват съобщения за случайно предозиране. В болшинството от случаите не са наблюдавани никакви реакции. В останалите съобщения наблюдаваните реакции съвпадат с известните нежелани ефекти на лекарствения продукт (вж. точка 4.8), с ефектите на лекарствения продукт върху лабораторните изследвания (вж. точка 4.4) или с последствията от подлежащото септично състояние.

Не е известен антидот на дротрекогин алфа (активиран). В случай на предозиране незабавно спрете инфузията (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антитромботични средства, ензими, АТС код: B01AD10

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при "Извънредни обстоятелства". Това означава, че по научни съображения не е възможно да се получи пълна информация за този лекарствен продукт. Всяка година Европейската агенция по лекарствата (EMA) ще извършва преглед на новата информация за продукта и тази КХП ще се актуализира според изискванията.

Механизъм на действие

Xigris е рекомбинантен вариант на получения от плазмата естествен активиран протеин С, от който се различава само по уникални олигозахариди във въглехидратната част на молекулата. Активираният протеин С е ключов регулатор на коагулацията. Той ограничава образуването на тромбин като инактивира факторите Va и VIIIa. Така се създава отрицателна обратна връзка, която регулира кръвосъсирването. Свърхактивирането на коагулацията в микроциркулаторното русло играе съществена роля в патофизиологията на тежкия сепсис. Нещо повече, активираният протеин С е важен модулатор на системния отговор към инфекцията и притежава антитромботични и профибринолитични свойства. Xigris притежава качества, сходни с тези на човешкия ендегенен активиран протеин С.

Фармакодинамични ефекти

В плацебо-контролирани клинични проучвания при пациенти с тежък сепсис Xigris е проявил антитромботичен ефект чрез ограничаване образуването на тромбин и е подобрил коагулопатията, дължаща се на сепсиса. Това е демонстрирано чрез по-бързото подобрене маркерите на коагулация и фибринолиза. Xigris води до по-бързо понижаване на маркерите за тромбоза като D-димер, протромбин F1.2 и нивата на тромбин-антиромбин, както и до по-бързо увеличение нивата на протеин С и антиромбин. Xigris възстановява също така ендегенния фибринолитичен потенциал, както е доказано от по-бързата тенденция за нормализация нивата на плазминогена и по-бързото снижаване нивата на инхибитор-1 на плазминогенния активатор. Нещо повече, нивата на интерлевкин-6 (общ маркер на възпалението) са спадали по-бързо при пациентите с тежък сепсис, лекувани с Xigris с последваща логична редукция на възпалителния отговор.

Клинична ефективност

Xigris е изследван в едно международно, мултицентрово, рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано от фаза 3 проучване (PROWESS) при 1 690 пациенти с тежък сепсис. Като тежък е бил

дефиниран сепсисът, свързан с остра органна дисфункция. Пациентите, които отговарят на клиничната диагноза „тежък сепсис“ са били с а) диагностицирана или подозирана инфекция; б) клинични данни за системен отговор към инфекцията, което включва хипертермия или хипотермия, левкопения или левкоцитоза, тахикардия и тахипнея и в) остра органна дисфункция. Органната дисфункция е дефинирана като шок, хипотония или нужда от вазопресорна поддръжка, въпреки адекватното обемно заместване, относителна хипоксемия (отношение на парциалното налягане на кислорода в артериалната кръв, изразено в *mmHg*, към процента на кислорода във вдишвания въздух, представен като десетична дроб (отношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$), олигурия, въпреки адекватното обемно заместване, очевидно снижение броя на тромбоцитите в кръвта и/или повишени концентрации на млечната киселина.

Критериите за изключване обхващат пациенти с висок риск от кървене (вж. точка 4.3 и точка 4.4), пациенти, за които не се очаква да преживеят 28 дена, поради съществуващи преди това и несвързани със сепсиса заболявания, HIV позитивни пациенти, чийто най-скорошен брой на CD_4 е бил $\leq 50/\text{mm}^3$, пациенти на хронична диализа и пациенти, на които е била извършена трансплантация на костен мозък, бял дроб, черен дроб, панкреас или на тънко черво, както и пациенти с остър, клинично проявен панкреатит без доказан източник на инфекция.

В проучването PROWESS лечението е стартирало в първите 48 часа от началото на първата сепсис-индуцирана органна дисфункция. Средният интервал между началото на органната дисфункция и началото на лечението е бил 18 часа. Пациентите са получили инфузия с постоянна скорост на Xigris от $24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{час}$ ($n = 850$) или на плацебо ($n = 840$) за 96 часа. Xigris е бил добавен към най-доброто стандартно медицинско лечение. Най-доброто стандартно лечение включва прилагането на адекватно подбрани антибиотици, контрол над източниците и поддържащо лечение (течности, инотропни средства, вазопресори и при нужда, поддържащи мерки спрямо органната дисфункция).

Лекуваните с Xigris пациенти са били с по-висок процент на преживяемост през 28-дневния интервал, в сравнение с пациентите, третирани с плацебо. Общата смъртност в края на 28-ия ден е била 24,7% в групата пациенти на Xigris и 30,8% в групата пациенти, получавали плацебо ($p = 0,005$).

Значима абсолютна редукция на смъртността е била отбелязана само в подгрупата пациентите с по-голяма тежест на заболяването, т.е. такива с първоначален резултат по APACHE II ≥ 25 или с остра дисфункция на поне 2 органа в началото. (Скалата APACHE II е предназначена да оцени риска от летален изход въз основа оценка на острите и хронични физиологични изменения - **Acute Physiology and Chronic Health Evaluation**). В подгрупата на пациентите с първоначален резултат по APACHE II ≥ 25 смъртността е била 31% в групата пациенти, лекувани с Xigris (128 от 414) и 44% в групата пациенти на плацебо (176 от 403). Не е наблюдавана редукция на смъртността в подгрупата пациентите с по-ниска тежест на заболяването. В подгрупата на пациентите с начална остра дисфункция на най-малкото 2 органа смъртността е била 26,5% при пациентите на Xigris (168 от 634) и 33,9% в групата пациенти на плацебо (216 от 637). Не е отчетено значимо намаляване на смъртността в подгрупата пациенти с начална остра дисфункция на по-малко от 2 органа.

Наблюдаван е логичен ефект на лечението с Xigris върху смъртността в различните подгрупи пациенти, определен от възрастта, пола и вида инфекция.

Проучване PROWESS в период на последващо наблюдение

В проспективно проучване, проведено сред преживелите сепсиса участници в проучването PROWESS, е била оценена допълнително преживяемостта. Вътреболничната и 3-месечна преживяемост на 1 690-те участници в проучването PROWESS е била 98% и 94%, съответно. При общата популация вътреболничната смъртност е била значително по-ниска при пациентите на Xigris, в сравнение с пациентите на плацебо (29,4% срещу 34,6%; $p = 0,023$). Тримесечната преживяемост също така е била по-висока в групата пациенти на Xigris, в сравнение с групата на плацебо (log rank тест $p = 0,048$). Тези данни потвърждават, че ползата на Xigris е ограничена за по-тежко повлияните от сепсиса пациенти, като например пациентите с полиорганна недостатъчност и шок.

Допълнителни клинични данни

В международното отворено клинично проучване с една изследвана група от фаза 3b (ENHANCE) 2 378 възрастни пациенти с тежък сепсис са получили дротрекогин алфа (активиран). Критериите за включване са били подобни на тези в проучването PROWESS. Пациентите са получили дротрекогин алфа (активиран) в първите 48 часа след началото на първата сепсис-индуцирана органна дисфункция. Средната продължителност на органната дисфункция преди да се започне лечението е била 25 часа. На 28-мия ден процентът на смъртност във фаза 3b проучването е бил 25,3%. Процентът на смъртност е бил по-нисък при пациенти, третирани в рамките на първите 24 часа на органната дисфункция, в сравнение с тези, третирани след 24 часа, дори и след коригиране на различията в тежестта на заболяването.

Общо 2 640 възрастни пациенти с тежък сепсис, които са били с нисък риск от смърт (например пациенти с резултат по APACHE II < 25 или само с едно сепсис-индуцирано органно увреждане) са били включени в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване (ADDRESS). Проучването е спряно поради липса на успех след междинния анализ.

Не е наблюдавана полза от дротрекогин алфа (активиран) в подгрупата на 872 пациенти с нисък риск за смърт и с полиорганна дисфункция, така че ADDRESS не потвърждава резултатите за ефикасност на проучването PROWESS.

В подгрупата с полиорганна дисфункция на ADDRESS смъртността на 28-ия ден при плацебо групата е 21,9%, подобна на подгрупата с моноорганна дисфункция на PROWESS (21,2%), което потвърждава липсата на ефикасност при пациенти с тежък сепсис, които са с нисък риск за смърт.

Употреба в детска възраст

Xigris не се препоръчва при деца под 18-годишна възраст (вж. също точка 4.2 и точка 4.3). Данни от плацебо-контролирано клинично проучване (RESOLVE) не са установили ефикасността на Xigris при пациенти в детска възраст, страдащи от тежък сепсис, остра инфекция, системно възпаление и дисфункция на органите на дихателната и сърдечносъдовата системи. Това проучване е спряно поради липса на успех, след като 477 пациенти (от планираните 600 пациенти) са получавали изпитваното лекарство. Планиран междинен анализ (при 400 включени пациенти) показва малка вероятност за проявяване на значима разлика в първичната крайна точка на „Съставно време за пълно разрешаване на органната недостатъчност“ („Composite Time to Complete Organ Failure Resolution“) (CTCOFR резултат средно 9,8 срещу 9,7 дни в продължение на 14 дни). Не е наблюдавана също разлика в смъртността на 28-ия ден (17,1% срещу 17,3% при Xigris и плацебо групите, съответно). Изследователите определят 2 смъртни случая в групата на Xigris и 5 смъртни случая в плацебо групата като причинени от кървене. По-висок процент на кървене от страна на централната нервна система (ЦНС) има в групата на дротрекогин алфа (активиран) срещу плацебо групата. По време на инфузията (ден 0 – ден 6-ти на проучването) броят пациенти с проява на кървене в ЦНС са 5 срещу 1 (2,1% срещу 0,4%) за цялата популация (дротрекогин алфа (активиран) спрямо плацебо), като 4 от 5-те случая в групата на дротрекогин алфа (активиран) настъпват при пациенти на възраст ≤ 60 дни или с телесно тегло ≤ 3,5 kg. Сходни са фаталните събития на кървене в ЦНС, сериозните събития на кървене (по време на инфузията и през 28-дневния период на изследване), сериозните нежелани събития и големите ампутации в групите на дротрекогин алфа (активиран) и плацебо.

В плацебо контролирани клинични проучвания ефектът от лечението е по-убедителен в центровете, включили по-голям брой пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Дротрекогин алфа (активиран) и ендегенният човешки активиран протеин С се инактивират в плазмата от ендегенни протеазни инхибитори, но механизмът, чрез който става изчистването на тези две субстанции от плазмата, не е известен. Плазмените концентрации на ендегенния активиран протеин С при здрави хора и при пациенти с тежък сепсис обикновено са под границите, при които могат да бъдат открити (< 5 ng/ml) и не повлияват значимо фармакокинетичните свойства на дротрекогин алфа (активиран).

При здрави хора в рамките на 2 часа след началото на венозна инфузия на Xigris с постоянна скорост в над 90% е постигнато устойчиво състояние (steady state). След завършването на инфузията се наблюдава двуфазен спад на плазмените концентрации на дротрекогин алфа (активиран), който се състои от бърза начална фаза ($t_{1/2\alpha} = 13$ минути) и втора по-бавна фаза ($t_{1/2\beta} = 1,6$ часа). Късият полуживот от 13 минути става причина за приблизително 80% от площта под кривата „плазмена концентрация – време“ и определя бързото първоначално нарастване плазмените концентрации на дротрекогин алфа (активиран) в посока на устойчиво състояние (steady state). Плазмените концентрации на дротрекогин алфа (активиран) в устойчивото състояние са пропорционални на скоростта на инфузията в диапазона от 12 $\mu\text{g/kg/час}$ до 48 $\mu\text{g/kg/час}$. Средната плазмена концентрация на дротрекогин алфа (активиран) в устойчивото състояние при здрави възрастни индивиди, получаващи 24 $\mu\text{g/kg/час}$, е 72 ng/ml.

Инфузията на дротрекогин алфа (активиран) в диапазона от 12 $\mu\text{g/kg/час}$ до 30 $\mu\text{g/kg/час}$ при пациенти с тежък сепсис бързо довежда до достигане на устойчиво състояние на плазмените концентрации, пропорционални на инфузионните скорости. Фармакокинетиката на дротрекогин алфа (активиран) е била изследвана в проучване от фаза 3 при 342 пациенти с тежък сепсис, които са получили 96-часова постоянна инфузия със скорост 24 $\mu\text{g/kg/час}$. Характерно за фармакокинетиката на дротрекогин алфа (активиран) е било достигането на устойчиво състояние на плазмената концентрация в рамките на 2 часа след началото на инфузията. Измерванията на активирания протеин С повече от 2 часа след приключване на инфузията при болшинството пациенти са показали резултати под определяемата количествено граница. Това предполага бърза елиминация на дротрекогин алфа (активиран) от системното кръвообращение. Плазменият клирънс на дротрекогин алфа (активиран) е приблизително 41,8 l/час при септични пациенти спрямо 28,1 l/час при здрави индивиди.

При пациенти с тежък сепсис плазменият клирънс на дротрекогин алфа (активиран) е бил значимо намален от бъбречната недостатъчност и чернодробната дисфункция, но степента на разлики в клирънса (< 30%) не дава основание за адаптиране на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Промените, наблюдавани при маймуни, получили максималната за хора доза или малко над нея при проучвания с многократно приложение на дозата, са изцяло свързани с фармакологичните ефекти на Xigris. Освен очакваното удължаване на aPTT, те включват и намаляване на хемоглобина, еритроцитите и хематокрита, както и увеличение броя на ретикулоцитите и увеличение на PT.

Не е отчетено мутагенно действие на дротрекогин алфа (активиран) в *in vivo* микронуклеарно проучване при мишки, както и в *in vitro* проучване за хромозомни аберации в лимфоцити от периферна кръв на хора със или без активиране на чернодробния метаболизъм при плъхове.

С Xigris не са провеждани проучвания за установяване на карциногенност и за влияние върху размножаването при животните. Все пак, съобразявайки се с последното и с невъзможността да се прецени потенциалният риск при хората, Xigris не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е несъмнено необходимо (вж. точка 4,6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Натриев хлорид
Натриев цитрат
Лимонена киселина
Хлороводородна киселина
Натриев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

След разтваряне се препоръчва незабавна употреба. Възможно е, обаче, приготвеният разтвор да се остави за период до 3 часа във флакона при стайна температура (15°C - 30°C).

След приготвяне разтворът за интравенозна инфузия може да бъде използван за период до 14 часа при стайна температура (15°C - 30°C).

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Съхранявайте флакона в картонената кутия, за да го предпазите от светлина.

6.5 Данни за опаковката

Прах в стъклен флакон тип I. Опаковка от 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

1. Спазвайте необходимите изисквания за асептика при подготвяне на Xigris за интравенозно приложение.
2. Пресметнете дозата и необходимия брой флакони с Xigris.

Всеки флакон Xigris съдържа 5 mg от дротрекогин алфа (активиран).

Съдържанието на дротрекогин алфа (активиран) във флакона е по-голямо от отбелязаното. Това улеснява точното изтегляне на отбелязаното върху етикета количество.

3. Преди приложение флаконите от 5 mg Xigris трябва да се разтворят с 2,5 ml стерилна вода за инжекции. Така ще се получи разтвор с концентрация приблизително 2 mg/ml дротрекогин алфа (активиран).

Стерилната вода за инжекции трябва да се прибавя бавно във флакона. Избягвайте обръщането или разклащането на флакона. Внимателно завъртете всеки флакон, докато прахът в него се разтвори напълно.

4. Така приготвеният разтвор на Xigris трябва да бъде разреден допълнително с 0,9% стерилен разтвор на натриев хлорид за инжекции до крайна концентрация между 100 µg/ml и 200 µg/ml. Изтеглете бавно необходимото количество от разтворения дротрекогин алфа (активиран) от флакона. Прибавете разтворения дротрекогин алфа (активиран) в подготвена банка със стерилен 0,9% разтвор на натриев хлорид за инжекции. Докато прибавяте разтворения дротрекогин алфа (активиран) в банката за инфузия, насочвайте струята към стените на банката, за да сведете до минимум разпенването на разтвора. Обърнете внимателно банката за инфузия, за да се получи хомогенен разтвор. Не транспортирайте банката за инфузия от едно място на друго с помощта на механични системи за доставка.
5. След разтваряне се препоръчва незабавна употреба. Възможно е, обаче, приготвеният разтвор да се остави за период до 3 часа във флакона при стайна температура (15 до 30°C).

След приготвяне разтворът за венозна инфузия може да бъде използван за период до 14 часа при стайна температура (15 до 30°C).

6. Лекарствените продукти за парентерална употреба трябва да бъдат внимателно разглеждани визуално за особени частици или за промяна в цвета преди приложението им.
7. **За точен контрол на инфузионната скорост се препоръчва инфузията на Xigris да се осъществи с инфузионна помпа.** Разтворът на разтворения Xigris трябва да се разрежда в банка за инфузия със стерилен 0,9%-ов разтвор на натриев хлорид за инжекции, за да се постигне крайна концентрация между 100 µg/ml и 200 µg/ml.
8. При прилагане на дротрекогин алфа (активиран) с бавна скорост (по-бавно от приблизително 5 ml/час) инфузионната система трябва да се запълни за около 15 минути със скорост на инфузията от около 5 ml/час.
- 9.. Xigris трябва да бъде прилаган през отделен венозен път или през отделен лumen на многопътен централен венозен катетър. ЕДИНСТВЕНИТЕ други разтвори, които биха могли да бъдат прилагани през същия венозен източник, са 0,9% разтвор на натриев хлорид за инжекции, Рингер–лактат за инжекции, глюкоза или смеси на глюкоза и физиологичен разтвор.
10. Да се избягва излагането на разтворите на дротрекогин алфа (активиран) на топлина и/или директна слънчева светлина. Не са отбелязани несъвместимости между дротрекогин алфа (активиран) и инфузионните банки, изработени от стъкло, поливинилхлорид, полиетилен, полипропилен или полиолефин. Употребата на други видове комплекти за инфузия може да има негативно влияние върху количеството и ефективността на прилагания дротрекогин алфа (активиран).
11. Трябва да се внимава приложението на Xigris да се извършва с необходимата скорост, изчислена на базата на телесната маса в kg, и да се инфузира за определеното време. Препоръчва се банката да бъде съответно обозначена с етикет.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 4-5, 3991 RA, Houten, Холандия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/225/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 22 август 2002 г.

Дата на последно подновяване на разрешението за употреба:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- В. КОНКРЕТНИ ЗАДЪЛЖЕНИЯ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт, отпускан по лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да уведоми Европейската комисия за плановете си за маркетинг на продукта, разрешен за употреба с това решение.

План за управление на риска

Притежателят на разрешението за употреба се задължава да извърши проучвания и допълнителни дейности по лекарствената безопасност, описани подробно в Плана за лекарствена безопасност, в съответствие с версията от 18 април 2006 на Плана за управление на риска (ПУР), представен в Модул I.8.2. на Заявлението за разрешение за употреба, както и във всички последващи актуализации на ПУР, в съответствие с изискванията на CHMP.

Според указанията на CHMP за системите за управление на риска при лекарствени продукти за хуманна употреба, актуализираният ПУР трябва да бъде подаден едновременно със следващия периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това, актуализиран ПУР трябва да се подаде

- Когато е получена нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация на безопасността, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска
- В рамките на 60 дни след постигане на важно събитие (по отношение на лекарствена безопасност или минимизиране на риска)
- По искане на Европейската агенция по лекарствата (EMA)

Притежателят на разрешението за употреба ще продължава да подава ежегодно периодични доклади за безопасност (ПДБ).

В. КОНКРЕТНИ ЗАДЪЛЖЕНИЯ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Притежателят на разрешението за употреба трябва да изпълни следната програма за изследвания в рамките на конкретен период, резултатите от която служат за основа на годишната преценка на профила полза/риск.

Клинични аспекти

1. “В допълнение към некатегоричните резултати от клиничното проучване XPRESS, изследващо възможното взаимодействие между Xigris и хепарин, се изискват допълнителни пояснения за съотношението полза/риск при Xigris. По тази причина ПРУ поема ангажимент да проведе плацебо контролирано проучване при пациенти (които или са на ниски дози хепарин, или не получават никаква анти тромботична профилактика) с тежък сепсис и доказана органна недостатъчност (напр., МОД (мултиорганна дисфункция) или септичен шок, зависим от вазопресори), когато се третират за строго определен период от време за определяне на профила полза/риск на Xigris”.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xigris 20 mg прах за инфузионен разтвор
дротрекогин алфа (активиран)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всеки флакон съдържа 20 mg дротрекогин алфа (активиран).
След разтваряне с 10 ml вода за инжекции всеки ml съдържа 2 mg дротрекогин алфа (активиран).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, натриев хлорид, натриев цитрат, лимонена киселина, хлороводородна киселина и натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон, прах за инфузионен разтвор.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩЕ НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозна инфузия след разтваряне и разреждане.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ
СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГОИ СПЕЦИАЛНО/И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ/Я, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Съхранявайте флаконите в картонената кутия, с цел предпазване от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/225/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида № {номер}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ
ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Xigris 20 mg прах за инфузия

За интравенозна инфузия след разтваряне и разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида № {номер}

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

20 mg

6. ДРУГО

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ТЕКСТ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА КУТИЯ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xigris 5 mg прах за инфузионен разтвор
дротрекогин алфа (активиран)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всеки флакон съдържа 5 mg дротрекогин алфа (активиран).
След разтваряне с 2,5 ml вода за инжекции всеки ml съдържа 2 mg дротрекогин алфа (активиран).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, натриев хлорид, натриев цитрат, лимонена киселина, хлороводородна киселина и натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон, прах за инфузионен разтвор.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩЕ НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозна инфузия след разтваряне и разреждане.
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ
СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Съхранявайте флаконите в картонената кутия с цел предпазване от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/02/225/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида № {номер}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ
ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Xigris 5 mg прах за инфузия

За интравенозна инфузия след разтваряне и разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида № {номер}

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 mg

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Xigris 20 mg прах за инфузионен разтвор Дротрекогин алфа (активиран) (Drotrecogin alfa (activated))

Моля, прочетете внимателно цялата листовка. Моля, запомнете, че Вие не може да приемате сами Xigris, както поради естеството на Вашето заболяване, така и поради факта, че употребата на това лекарство изисква постоянни медицински грижи.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, дори ако техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някой от нежеланите лекарствени ефекти стане сериозен или забележите други, неописани в тази листовка нежелани ефекти, моля, уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Xigris и за какво се използва
2. Преди да Ви се приложи Xigris
3. Как се прилага Xigris
4. Възможни нежелани лекарствени реакции
5. Как да съхранявате Xigris
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА XIGRIS И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Xigris е много сходен на един протеин, намиращ се естествено във Вашата кръв. Този протеин помага при контрола на кръвосъсирването и възпалението. Когато Вашият организъм е поразен от тежка инфекция, е възможно образуването на кръвни съсиреци (тромби). Това може да блокира кръвоснабдяването на важни части от Вашия организъм като бъбреци или бели дробове. Това води до едно заболяване, известно като тежък сепсис, което може да влоши много Вашето състояние. При някои хора може да настъпи смърт от това заболяване. Xigris помага на Вашия организъм да се избави от тромбите, като също така намалява причиненото от инфекцията възпаление.

Xigris се използва за лечение на възрастни пациенти с тежък сепсис.

2. ПРЕДИ ДА ВИ СЕ ПРИЛОЖИ XIGRIS

Вие не трябва да приемате Xigris:

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към дротрекогин алфа (активиран) или към някоя от другите съставки на Xigris или говежди (получен от едър рогат добитък) тромбин (протеин)
- ако сте дете под 18-годишна възраст
- ако имате вътрешен кръвоизлив
- ако имате мозъчен тумор или натиск върху мозъка
- ако в същото време Ви е прилаган хепарин (≥ 15 IU/kg/час)
- ако имате склонност към кървене, несвързано със сепсиса
- ако имате продължаващ от дълго време тежък проблем с Вашия черен дроб
- ако броят на Вашите тромбоцити (вид клетки, намиращи се в кръвта Ви) е нисък, независимо от това, че той е бил повишен с помощта на трансфузия
- ако сте с висок риск от кървене (например):
 - а) сте претърпели операция в рамките на последните дванадесет часа преди приема на Xigris или имате кървене от предишна операция, или има възможност да бъдете оперирани, докато получавате Xigris

- б) сте били настанени в болнично заведение с тежка травма на главата или сте претърпели операция на мозъка или гръбначния стълб, или сте имали мозъчно кървене (хеморагичен инсулт) през последните три месеца, или имате анормални кръвоносни съдове в мозъка, или някакво образуване в главата; имате епидурален катетър (тръбичка, поставена във Вашия гръбначен стълб)
- в) имате склонност към кървене по рождение
- г) имали сте кървене от червата в рамките на последните шест седмици, освен ако не Ви е приложено съответно лечение
- д) претърпели сте голяма злополука и сте с повишен риск от кървене

Специално внимание е необходимо при лечение с Xigris в случай, че сте с риск от кървене, например:

- ако приемате други лекарства, които влияят върху Вашето кръвосъсирване (напр., лекарства, които разтварят кръвните съсиреци, разреждат кръвта или лекарства, които потискат тромбоцитите, като ацетилсалицилова киселина)
- ако през последните три месеца сте претърпели инсулт, причинен от кръвен тромб
- ако имате известен проблем с кървенето

Xigris не трябва да се прилага, ако имате не толкова тежка форма на сепсис (недостатъчност само на един орган) и неотдавна сте претърпели хирургична операция.

Прием на други лекарства:

Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато Xigris се прилага с други лекарства, които влияят върху съсирването на кръвта Ви (напр., лекарства, които разтварят кръвните съсиреци, разреждат кръвта или лекарства, които потискат тромбоцитите, като ацетилсалицилова киселина, нестероидни противовъзпалителни лекарства или клопидогрел).

Бременност и кърмене

Не е известно, дали дротрекогин алфа (активиран) води до увреждане на нероденото дете или повлиява Вашата способност да имате деца. Ако сте бременна, само Вашият лекар може да Ви приложи Xigris в случай, че е необходимо.

Не е известно, дали дротрекогин алфа (активиран) преминава в кърмата, поради което не трябва да кърмите, докато сте на лечение с Xigris.

Важна информация относно някои съставки на Xigris

Този лекарствен продукт съдържа приблизително 68 mg натрий за флакон. Да се има предвид при пациенти, които са на диета с контролиран прием на натрий.

3. КАК СЕ ПРИЛАГА XIGRIS

Препоръчителната доза Xigris е 24 микрограма (μg) на килограм (kg) телесно тегло всеки час в продължение на 96 часа.

Болничен фармацевт, медицинска сестра или лекар ще разтворят намиращия се под формата на прах Xigris с вода за инжекции и разтвор на натриев хлорид. След това тази течност преминава от специален сак с помощта на система в една от Вашите вени за период от 96 часа.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Xigris може да причини нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Xigris повишава риска от кървене, което може да бъде сериозно или животозастрашаващо. Сериозно кървене по време на инфузионния период настъпва при 1% (1 от 100) от пациентите с тежък сепсис и

при 2,4% (приблизително 1 от 40) от пациентите, лекувани с Xigris, като най-често и при двете групи, кървене настъпва в стомаха и червата. Кървенето в мозъка е нечесто, настъпващо при 0,2% (1 от 500) от пациентите, лекувани с Xigris.

Ако някоя от нежеланите реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ XIGRIS

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да не се използва след изтичане срока на годност, отбелязан върху етикета.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Съхранявайте флаконите в картонената кутия, с цел предпазване от светлина.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Xigris

- Активното вещество е 20 mg дротрекогин алфа (активиран) във всеки флакон. Дротрекогин алфа (активиран) е вариант на един естествен протеин в кръвта, известен като активиран протеин С, и е произведен чрез рекомбинантна технология.
- Другите съставки са захароза, натриев хлорид, натриев цитрат, лимонена киселина, хлороводородна киселина и натриев хидроксид.

Как изглежда Xigris и какво съдържа опаковката

Xigris се предлага като прах за инфузионен разтвор във флакон.

Флаконът съдържа 20 mg дротрекогин алфа (активиран). След разтваряне с 10 ml вода за инжекции всеки ml съдържа 2 mg Дротрекогин алфа (активиран).

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба: Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Холандия

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +3726441100

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7364000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Дата на последно одобрение на листовката {мм/гггг}

Това лекарство е разрешено за употреба при "Извънредни обстоятелства". Това означава, че по научни съображения до момента не е възможно да се разполага с пълната информация за този продукт. Всяка година Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) ще извършва преглед на новата информация за продукта и тази листовка ще се актуализира според изискванията.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Представената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти или за специалисти по здравни грижи:

Указания за приготвяне и приложение на продукта

1. Спазвайте необходимите изисквания за асептика при подготовката на Xigris за интравенозно приложение.
2. Пресметнете дозата и необходимия брой флакони с Xigris.

Всеки флакон Xigris съдържа 20 mg от дротрекогин алфа (активиран).

Съдържанието на дротрекогин алфа (активиран) във флакона е по-голямо от отбелязаното. Това улеснява точното изтегляне на отбелязаното върху етикета количество.

3. Преди приложение флаконите от 20 mg Xigris трябва да се разтворят с 10 ml стерилна вода за инжекции. Така ще се получи разтвор с концентрация приблизително 2 mg/ml дротрекогин алфа (активиран).

Стерилната вода за инжекции трябва да се прибавя бавно във флакона. Избягвайте обръщането или разклащането на флакона. Внимателно завъртете всеки флакон, докато прахът в него се разтвори напълно.

4. Така приготвеният разтвор на Xigris трябва да бъде разреден допълнително с 0,9%-ов стерилен разтвор на натриев хлорид за инжекции. Изтеглете бавно необходимото количество от разтворения дротрекогин алфа (активиран) от флакона. Прибавете разтворения дротрекогин алфа (активиран) в подготвена инфузионна банка със стерилен 0,9%-ов разтвор на натриев хлорид за инжекции. Докато прибавяте разтворения дротрекогин алфа (активиран) в банката за инфузия, насочвайте струята към стените на банката, за да сведете до минимум разпенването на разтвора. Обърнете внимателно банката за инфузия, за да се получи хомогенен разтвор. Не транспортирайте банката за инфузия от едно място на друго с помощта на механични системи за доставка.
5. След разтваряне се препоръчва незабавна употреба. Възможно е, обаче, приготвеният разтвор да се остави за период до 3 часа във флакона при стайна температура (15 до 30°C). След приготвяне разтворът за венозна инфузия може да бъде използван за период до 14 часа при стайна температура (15 до 30°C).
6. Лекарствените продукти за парентерална употреба трябва да бъдат разглеждани внимателно визуално за особени частици или за промяна в цвета преди да бъдат приложени.
7. **За точен контрол на инфузионната скорост се препоръчва инфузията на Xigris да се осъществи с инфузионна помпа.** Разтворът на разтворения Xigris трябва да се разрежи в инфузионна банка със стерилен 0,9%-ов разтвор на натриев хлорид за инжекции, за да се постигне крайна концентрация между 100 µg/ml и 200 µg/ml.
8. При прилагане на дротрекогин алфа (активиран) с бавни скорости (по-бавно от приблизително 5 ml/час) инфузионната система трябва да се запълни за около 15 минути със скорост на инфузията от около 5 ml/час.
9. Xigris трябва да бъде прилаган през отделен венозен път или през отделен лумен на многопътен централен венозен катетър. ЕДИНСТВЕНИТЕ други разтвори, които биха могли да бъдат прилагани през същия венозен източник са 0,9% разтвор на натриев хлорид за инжекции, Рингер–лактат за инжекции, глюкоза или смеси на глюкоза и физиологичен разтвор.

10. Да се избягва излагането на разтворите на дротрекогин алфа (активиран) на топлина и/или директна слънчева светлина. Не са отбелязани несъвместимости между дротрекогин алфа (активиран) и инфузионните банки, изработени от стъкло, поливинилхлорид, полиетилен, полипропилен или полиолефин. Употребата на други видове комплекти за инфузия може да има негативно влияние върху количеството и ефективността на прилагания дротрекогин алфа (активиран).
11. Трябва да се внимава приложението на Xigris да се извършва с необходимата скорост, изчислена на базата на телесната маса в kg, и да се инфузира за определеното време. Препоръчва се банката да бъде съответно обозначена с етикет.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Xigris 5 mg прах за инфузионен разтвор Дротрекогин алфа (активиран) (Drotrecogin alfa (activated))

Моля, прочетете внимателно цялата листовка. Моля, запомнете, че Вие не може да приемате сами Xigris, както поради естеството на Вашето заболяване, така и поради факта, че употребата на това лекарство изисква постоянни медицински грижи.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. Той може да им навреди, дори ако техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някой от нежеланите лекарствени ефекти стане сериозен или забележите други, неописани в тази листовка нежелани ефекти, моля, уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Xigris и за какво се използва
2. Преди да Ви се приложи Xigris
3. Как се прилага Xigris
4. Възможни нежелани лекарствени реакции
5. Как да съхранявате Xigris
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА XIGRIS И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Xigris е много сходен с един протеин, намиращ се естествено във Вашата кръв. Този протеин помага при контрола на кръвосъсирването и възпалението. Когато Вашият организъм е поразен от тежка инфекция, е възможно образуването на кръвни съсиреци (тромби). Това може да блокира кръвоснабдяването на важни части от Вашия организъм като бъбреци или бели дробове. Това води до едно заболяване, известно като тежък сепсис, което може да влоши много Вашето състояние. При някои хора може да настъпи смърт от това заболяване. Xigris помага на Вашия организъм да се избави от тромбите, като също така намалява причиненото от инфекцията възпаление.

Xigris се използва за лечение на възрастни пациенти с тежък сепсис.

2. ПРЕДИ ДА ВИ СЕ ПРИЛОЖИ XIGRIS

Вие не трябва да приемате Xigris:

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към дротрекогин алфа (активиран) или някоя от другите съставки на Xigris или говежди (получен от едър рогат добитък) тромбин (протеин)
- ако сте дете под 18-годишна възраст
- ако имате вътрешен кръвоизлив
- ако имате мозъчен тумор или натиск върху мозъка
- ако в същото време Ви е прилаган хепарин (≥ 15 IU/kg/час)
- ако имате склонност към кървене, несвързано със сепсиса
- ако имате продължаващ от дълго време тежък проблем с Вашия черен дроб
- ако броят на Вашите тромбоцити (вид клетки, намиращи се в кръвта Ви) е нисък, независимо от това, че той е бил повишен с помощта на трансфузия
- ако сте с висок риск от кървене (например):
 - а) сте претърпели операция в рамките на последните дванадесет часа преди приема на Xigris или имате кървене от предишна операция, или има възможност да бъдете оперирани, докато получавате Xigris

- б) сте били настанени в болнично заведение с тежка травма на главата или сте претърпели операция на мозъка или гръбначния стълб, или сте имали мозъчно кървене (хеморагичен инсулт) през последните три месеца, или имате анормални кръвоносни съдове в мозъка или някакво образуване в главата; имате епидурален катетър (тръбичка, поставена във Вашия гръбначен стълб)
- в) имате склонност към кървене по рождение
- г) имали сте кървене от червата в рамките на последните шест седмици, освен ако не Ви е приложено съответното лечение
- д) претърпели сте голяма злополука и сте с повишен риск от кървене

Специално внимание е необходимо при лечение с Xigris в случай, че сте с риск от кървене, например:

- ако приемате други лекарства, които влияят върху Вашето кръвосъсирване (напр., лекарства, които разтварят кръвните съсиреци, разреждат кръвта или лекарства, които потискат тромбоцитите, като ацетилсалицилова киселина)
- ако през последните три месеца сте претърпели инсулт, причинен от кръвен тромб
- ако имате известен проблем с кървенето

Xigris не трябва да се прилага, ако Вие имате не толкова тежка форма на сепсис (недостатъчност само на един орган) и неотдавна сте претърпели хирургична операция.

Прием на други лекарства:

Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато Xigris се прилага с други лекарства, които влияят върху съсирването на кръвта Ви (напр., лекарства, които разтварят кръвните съсиреци, разреждат кръвта или лекарства, които потискат тромбоцитите, като ацетилсалицилова киселина, нестероидни противовъзпалителни лекарства или клопидогрел).

Бременност и кърмене

Не е известно, дали дротрекогин алфа (активиран) води до увреждане на нероденото дете или повлиява Вашата способност да имате деца. Ако сте бременна, само Вашият лекар може да Ви приложи Xigris в случай, че е необходимо.

Не е известно, дали дротрекогин алфа (активиран) преминава в кърмата, поради което не трябва да кърмите, докато сте на лечение с Xigris.

Важна информация относно някои съставки на Xigris

Този лекарствен продукт съдържа приблизително 17 mg натрий за флакон. Да се има предвид при пациенти, които са на диета с контролиран прием на натрий.

3. КАК СЕ ПРИЛАГА XIGRIS

Препоръчителната доза Xigris е 24 микрограма (μg) на килограм (kg) телесно тегло всеки час в продължение на 96 часа.

Болничен фармацевт, медицинска сестра или лекар ще разтворят намиращия се под формата на прах Xigris с вода за инжекции и разтвор на натриев хлорид. След това тази течност преминава от специален сак с помощта на система в една от Вашите вени за период от 96 часа.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Xigris може да причини нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Xigris повишава риска от кървене, което може да бъде сериозно или животозастрашаващо. Сериозно кървене по време на инфузионния период настъпва при 1% (1 от 100) от пациентите с тежък сепсис и при 2,4% (приблизително 1 от 40) от пациентите, лекувани с Xigris, като най-често и при двете групи, кървене настъпва в стомаха и червата. Кървенето в мозъка е нечесто, настъпващо при 0,2% (1 от 500) от пациентите, лекувани с Xigris.

Ако някоя от нежеланите реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ XIGRIS

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да не се използва след изтичане срока на годност, отбелязан върху етикета.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Съхранявайте флаконите в картонената кутия, с цел предпазване от светлина.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Xigris

- Активното вещество е 5 mg дротрекогин алфа (активиран) във всеки флакон. Дротрекогин алфа (активиран) е вариант на един естествен протеин в кръвта, известен като активиран протеин С, и е произведен чрез рекомбинантна технология.
- Другите съставки са захароза, натриев хлорид, натриев цитрат, лимонена киселина, хлороводородна киселина и натриев хидроксид.

Как изглежда Xigris и какво съдържа опаковката

Xigris се предлага като прах за инфузионен разтвор във флакон.

Флаконът съдържа 5 mg дротрекогин алфа (активиран). След разтваряне с 2,5 ml вода за инжекции всеки ml съдържа 2 mg Дротрекогин алфа (активиран).

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба: Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Холандия

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +3726441100

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7364000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Дата на последно одобрение на листовката {мм/гггг}

Това лекарство е разрешено за употреба при "Извънредни обстоятелства". Това означава, че по научни съображения до момента не е възможно да се разполага с пълната информация за този продукт. Всяка година Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) ще извършва преглед на новата информация за продукта и тази листовка ще се актуализира според изискванията.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Представената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти или за специалисти по здравни грижи:

Указания за приготвяне и приложение на продукта

1. Спазвайте необходимите изисквания за асептика при подготовката на Xigris за интравенозно приложение.
2. Пресметнете дозата и необходимия брой флакони с Xigris.

Всеки флакон Xigris съдържа 5 mg от дротрекогин алфа (активиран).

Съдържанието на дротрекогин алфа (активиран) във флакона е по-голямо от отбелязаното. Това улеснява точното изтегляне на отбелязаното върху етикета количество.

3. Преди приложение флаконите от 5 mg Xigris трябва да се разтворят с 2,5 ml стерилна вода за инжекции. Така ще се получи разтвор с концентрация приблизително 2 mg/ml дротрекогин алфа (активиран).

Стерилната вода за инжекции трябва да се прибавя бавно във флакона. Избягвайте обръщането или разклащането на флакона. Внимателно завъртете всеки флакон, докато прахът в него се разтвори напълно.

4. Така приготвеният разтвор на Xigris трябва да бъде разреден допълнително с 0,9% стерилен разтвор на натриев хлорид за инжекции. Изтеглете бавно необходимото количество от разтворения дротрекогин алфа (активиран) от флакона. Прибавете разтворения дротрекогин алфа (активиран) в подготвена банка със стерилен 0,9% разтвор на натриев хлорид за инжекции. Докато прибавяте разтворения дротрекогин алфа (активиран) в банката за инфузия, насочвайте струята към стените на банката, за да сведете до минимум разпенването на разтвора. Обърнете внимателно банката за инфузия, за да се получи хомогенен разтвор. Не транспортирайте банката за инфузия от едно място на друго с помощта на механични системи за доставка.

5. След разтваряне се препоръчва незабавна употреба. Възможно е, обаче, приготвеният разтвор да се остави за период до 3 часа във флакона при стайна температура (15 до 30°C). След приготвяне разтворът за венозна инфузия може да бъде използван за период до 14 часа при стайна температура (15 до 30°C).

6. Лекарствените продукти за парентерална употреба трябва да бъдат разглеждани внимателно визуално за особени частици или за промяна в цвета преди да бъдат приложени.

7. **За точен контрол на инфузионната скорост се препоръчва инфузията на Xigris да се осъществи с инфузионна помпа.** Разтворът на разтворения Xigris трябва да се разрежи в инфузионна банка със стерилен 0,9%-ов разтвор на натриев хлорид за инжекции, за да се постигне крайна концентрация между 100 µg/ml и 200 µg/ml.

8. При прилагане на дротрекогин алфа (активиран) с бавни скорости (по-бавно от приблизително 5 ml/час) инфузионната система трябва да се запълни за около 15 минути със скорост на инфузията от около 5 ml/час.

9. Xigris трябва да бъде прилаган през отделен венозен път или през отделен лумен на многопътен централен венозен катетър. ЕДИНСТВЕНИТЕ други разтвори, които биха могли да бъдат прилагани през същия венозен източник са 0,9%-ов разтвор на натриев хлорид за инжекции, Рингер–лактат за инжекции, глюкоза или смеси на глюкоза и физиологичен разтвор.

10. Да се избягва излагането на разтворите на дротрекогин алфа (активиран) на топлина и/или директна слънчева светлина. Не са отбелязани несъвместимости между дротрекогин алфа (активиран) и инфузионните банки, изработени от стъкло, поливинилхлорид, полиетилен, полипропилен или полиолефин. Употребата на други видове комплекти за инфузия може да има негативно влияние върху количеството и ефективността на прилагания дротрекогин алфа (активиран).
11. Трябва да се внимава приложението на Xigris да се извършва с необходимата скорост, изчислена на базата на телесната маса в kg, и да се инфузира за определеното време. Препоръчва се банката да бъде съответно обозначена с етикет.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба