

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xigris 20 mg prášek pro přípravu infuzního roztoku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje 20 mg drotrecoginum alfa (activatum).

Po rozpuštění v 10 ml vody na injekci obsahuje jeden ml 2 mg drotrekoginu alfa (aktivovaného).

Drotrekogin alfa (aktivovaný) je rekombinantní verze endogenního aktivovaného Proteinu C získaná metodou genetického inženýrství z příslušné linie lidských buněk.

Pomocné látky: Jedna lahvička obsahuje přibližně 68 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu infuzního roztoku. Přípravek Xigris je dodáván jako lyofilizovaný, bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Xigris je určen k terapii dospělých pacientů s těžkou sepsí doprovázenou multiorgánovým selháním jako součást léčby nejvyššího standardu. O užití Xigrisu by se mělo uvažovat hlavně v případech, kdy je možné zahájit léčbu do 24 hodin od vzniku orgánového selhání (další informace viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Xigris by měl být podáván kvalifikovaným lékařem ve zdravotnickém zařízení se zkušenostmi v terapii závažných septických stavů.

Léčba by měla být zahájena v průběhu 48 hodin, nejlépe do 24 hodin od vypuknutí prvního dokumentovaného orgánového selhávání způsobeného sepsí (viz bod 5.1).

Xigris je doporučeno podávat v dávce 24 µg/kg/hod (na základě aktuální tělesné hmotnosti) ve formě kontinuální nitrožilní infúze po dobu 96 hodin. Pro zajištění přesné kontroly rychlosti infúze je doporučeno podávat Xigris pomocí infuzní pumpy. Bylo-li z jakéhokoli důvodu nezbytné infúzi přerušit, mělo by být podávání přípravku Xigris znovu zahájeno rychlostí 24 µg/kg/hod a léčba by měla pokračovat tak, aby celková délka podání dosáhla doporučených 96 hodin. Zvyšování dávky nebo bolusové podávání přípravku Xigris po přerušení infúze není nutné.

Dávku přípravku není třeba u dospělých pacientů v septickém stavu upravovat s ohledem na věk, pohlaví, jaterní funkce (podle hladiny transamináz), renální funkce, obezitu nebo současnou profylaktické podávání heparinu.

Farmakokinetika drotrekoginu alfa (aktivovaného) nebyla studována u pacientů s těžkou sepsí a preexistujícím pokročilým onemocněním ledvin a chronickým onemocněním jater.

Použití u dětí: Data získaná z placebem kontrolovaného klinického hodnocení, které bylo zastaveno pro bezúčelnost podávání studované léčby skupině 477 pacientů ve věkovém rozmezí 0 až 17 let nepotvrdila účinnost přípravku Xigris u pediatrických pacientů a prokázala vyšší poměr krvácení do

nervového systému u pacientů léčených přípravkem Xigris ve srovnání s placebem. Použití přípravku Xigris je kontraindikováno u dětí mladších 18 let (viz body 4.3 a 5.1).

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku nebo na bovinní trombin (stopová množství pocházející z výrobního procesu).

Drotrekogin alfa (aktivovaný) je kontraindikován u dětí mladších 18 let (viz bod 5.1).

Vzhledem k tomu, že drotrekogin alfa (aktivovaný) může zvyšovat riziko krvácení, je Xigris kontraindikován v následujících případech:

- aktivní vnitřní krvácení
- nitrolební onemocnění; novotvar nebo příznaky cerebrální herniace
- současná léčba heparinem ≥ 15 IU/kg/hod
- zjištěná krvácivá porucha kromě akutní koagulopatie při sepsi
- těžká chronická jaterní onemocnění
- počet trombocytů $< 30\,000 \times 10^6/l$, a to i tehdy, je-li počet trombocytů vyšší po transfúzích
- u pacientů ohrožených krvácením, například:
 - a) po větším chirurgickém výkonu-definovaném jako výkon vyžadující celkovou nebo spinální anestézii-uskutečněném v době kratší než 12 hodin před podáním přípravku nebo u jakéhokoli pacienta po operaci s příznaky aktivního krvácení, případně jakýkoli pacient, u kterého je plánován nebo předpokládán chirurgický výkon v době podávání přípravku.
 - b) s těžkým kranio cerebrálním poraněním v anamnéze vyžadujícím hospitalizaci, stav po intrakraniální, intraspinnální operaci nebo po hemoragické cévní mozkové příhodě během uplynulých 3 měsíců, arteriovenózní malformace mozku, mozkové aneurysma nebo organické léze centrálního nervového systému v anamnéze, pacienti se zavedeným epidurálním katetrem nebo ti, u kterých je jeho zavedení v průběhu podávání přípravku předpokládáno
 - c) s vrozenou krvácivou poruchou v anamnéze
 - d) s krvácením do trávicího ústrojí v období posledních 6 týdnů, které si vyžádalo lékařský zákrok, pokud nebyl proveden definitivní chirurgický výkon
 - e) se zvýšeným rizikem krvácení v důsledku úrazu

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Výsledky účinnosti jediné pivotalní studie nebyly potvrzeny žádnou další studií.

Pacienti s dysfunkcí jednoho orgánu a nedávno provedeným chirurgickým zákrokem.

Xigris není schválen k léčbě pacientů s dysfunkcí jednoho orgánu a jeho podávání není u této podskupiny pacientů doporučeno, zvláště tehdy, pokud pacient nedávno prodělal chirurgický zákrok (v posledních 30 dnech). V obou randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studiích PROWESS a ADDRESS (viz bod 5.1) byla 28denní úmrtnost a úmrtnost v nemocničním zařízení u pacientů léčených drotrekoginem alfa (aktivovaným) vyšší ve srovnání s placebem u podskupiny pacientů s dysfunkcí jednoho orgánu a nedávno provedeným chirurgickým zákrokem (n=98 ve studii PROWESS a n=636 ve studii ADDRESS).

Krvácení

Drotrekogin alfa (aktivovaný) zvyšuje riziko krvácení. V následujících případech je třeba očekávaný přínos jeho podávání zvážit proti případnému riziku:

- podání trombolytické terapie v posledních 3 dnech
- podání perorálních antikoagulancií v posledních 7 dnech
- podání aspirinu nebo jiných antiagregancií v posledních 7 dnech
- ischemická mozková cévní příhoda prodělaná během posledních 3 měsíců
- jakýkoli jiný stav, který lékař zhodnotí jako riskantní z hlediska hrozícího krvácení

Podávání přípravku Xigris je třeba přerušit 2 hodiny před výkony spojenými s rizikem krvácení. Xigris lze začít opět podávat 12 hodin po větších chirurgických výkonech, za předpokladu, že bylo dosaženo normálních hodnot hemokoagulace. Výskyt závažného krvácení při podávání přípravku Xigris byl vyšší u pacientů s nedávným (během posledních 30 dnů) chirurgickým zákrokem ve srovnání s pacienty bez chirurgického zákroku (viz bod 4.8). Při hodnocení poměru prospěchu a rizik by u jednotlivých pacientů mělo být riziko krvácení vzato do úvahy. Ihned lze Xigris začít podávat po nekomplikovaných méně invazivních výkonech při normálních hodnotách hemokoagulace.

V rámci rutinního sledování se během infuze přípravku Xigris doporučuje kontrolovat hodnoty hemokoagulace (aktivovaný parciální tromboplastinový čas (APTT), protrombinový čas (PT), počet trombocytů). V případě nežádoucích změn hemostázy nebo zhoršování koagulopatie významně zvyšujících riziko krvácení, je třeba zvážit případné riziko tohoto krvácení proti přínosu z dalšího podávání přípravku.

Laboratorní vyšetření

Drotrekogin alfa (aktivovaný) ovlivňuje hodnoty PT jen minimálně. Prodloužení APTT u pacientů v těžkém septickém stavu, kterým je podáván Xigris, může být způsobeno přítomnou koagulopatií, farmakodynamickým účinkem drotrekoginu alfa (aktivovaného), a/nebo působením jiných současně podávaných léčivých přípravků. Farmakodynamický účinek drotrekoginu alfa (aktivovaného) na hodnoty APTT závisí na laboratorních činidlech a přístrojích používaných ke stanovení APTT a časovém intervalu mezi odběrem vzorku a jeho zpracováním. Drotrekogin alfa (aktivovaný) ve vzorcích krve nebo plazmy pacienta léčeného tímto přípravkem je postupně neutralizován endogenními inhibitory plazmatických proteáz přítomnými ve vzorku. Již 2 hodiny po odběru není v krevním vzorku detekovatelná prakticky žádná aktivita drotrekoginu alfa (aktivovaného). Vzhledem k těmto biologickým a analytickým proměnlivostem by neměla být hodnota APTT používána ke stanovení farmakodynamického efektu drotrekoginu alfa (aktivovaného). Navíc přibližně 2 hodiny po ukončení infuze přípravku nezůstává v oběhu pacienta již prakticky žádná měřitelná aktivita drotrekoginu alfa (aktivovaného); krevní vzorky k určení hodnot APTT odebrané po této době nejsou přípravkem již nijak ovlivněny. K interpretaci opakovaně stanovených hodnot PT a/nebo APTT je třeba brát tyto proměnlivosti v úvahu.

Protože drotrekogin alfa (aktivovaný) má schopnost ovlivňovat hodnoty APTT, může ve vzorcích plazmy interferovat s jednostupňovými testy koagulace, které jsou založené na stanovení APTT (jako je stanovení faktorů VIII, IX, a XI). Drotrekogin alfa (aktivovaný) ve vzorcích plazmy neinterferuje s testy hemokoagulace souvisejícími s PT (stanovení faktorů II, V, VII a X).

V případě, že opakované kontroly hodnot koagulace (včetně počtu trombocytů) svědčí pro těžkou nebo zhoršující se koagulopatii, je třeba zvážit očekávaný přínos dalšího podávání přípravku proti případnému riziku.

Immunogenita

V klinických studiích je u dospělých pacientů se závažnou sepsí frekvence výskytu IgA/IgG/IgM protilátek nebo neutralizačních protilátek proti aktivovanému proteinu C nízká a je podobná u pacientů léčených drotrekoginem alfa (aktivovaným) a u pacientů ve skupině placebo. U pacientů, u kterých došlo ke tvorbě protilátek, nebyla ve skupině s drotrekoginem alfa (aktivovaným) zvýšena frekvence výskytu nežádoucích účinků oproti skupině pacientů s placebem. Nebyl nalezen důkaz, že zjištěné protilátky představovaly specifickou imunitní odpověď na léčbu drotrekoginem alfa (aktivovaným).

Klinické studie u závažných septických stavů specificky zkoumající opakované podání drotrekoginu alfa (aktivovaného) nebyly provedeny. Malé množství pacientů se závažnou sepsí v kontrolovaných klinických studiích nicméně již dříve terapii drotrekoginem alfa (aktivovaným) obdrželo. U těchto pacientů nebyly hlášeny reakce přecitlivělosti. Dostupné vzorky byly následně testovány a všechny byly negativní na přítomnost protilátek proti Aktivovanému proteinu C. Tvorba protilátek proti Aktivovanému Proteinu C nebyla u zdravých osob zaznamenána, a to ani v případě opakovaného podávání.

Nicméně možnost vzniku alergické reakce na součásti preparátu nelze zcela vyloučit u některých predisponovaných pacientů. V případě výskytu alergické nebo anafylaktické reakce je nezbytné

podávání přípravku ihned přerušit a bezprostředně zahájit příslušnou léčbu. V případě opakovaného podávání přípravku Xigris pacientům je zapotřebí zvýšené opatrnosti.

Tento léčivý přípravek obsahuje přibližně 68 mg sodíku v jedné lahvičce. Tato skutečnost by měla být vzata do úvahy u pacientů s dietou kontrolující množství sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Zvýšené opatrnosti je zapotřebí při podávání Xigris spolu s dalšími léky ovlivňujícími hemostázu (viz. bod 4.3 a 4.4) včetně Proteinu C, trombolitik (např. streptokinázy, tPA, rPA a urokinázy), perorálních antikoagulancií (např. warfarinu), hirudinů, antitrombinu, aspirinu a jiných antiagregancií, např. nesteroidních protizánětlivých léků, ticlopidinu, clopidogrelu, antagonistů glycoproteinu IIb/IIIa-blokátorů destičkových receptorů (jako jsou abciximab, eptifibatid, tirofiban) a prostacyklinů jako je např. iloprost.

Současné podávání nízkých dávek heparinu z důvodu profylaxe žilních trombotických příhod (VTE)

Nízké dávky heparinu k profylaxi VTE mohou být podávány současně s drotrekoginem alfa (aktivovaným). V randomizované studii (XPRESS), kde byl podáván heparin oproti placebu 1935 dospělým pacientům s vážnou sepsí, kteří byli všichni léčeni drotrekoginem alfa (aktivovaným), neovlivnilo profylaktické podávání heparinu nepříznivě mortalitu (heparin 28,3% oproti 31,9% u placeba u všech randomizovaných subjektů populace ITT a heparin 30,3% oproti 26,9% u placeba u pacientů s multiorgánovým selháváním léčených v průběhu 24 hodin od první orgánové dysfunkce způsobené sepsí (n=890)). V podskupině 885 pacientů, kterým byl již při zařazení do studie profylakticky podáván heparin, byla mortalita 26,9% při pokračování léčby heparinem, ve srovnání s 35,6% u pacientů, u nichž randomizace vedla k ukončení léčby heparinem (na placebo). Důvody pro tento rozdíl nejsou známy a mohou mít spojitost s jinými faktory.

Nedošlo ke zvýšení rizika závažného krvácení, včetně krvácení do centrálního nervového systému (CNS). Profylaktické podávání heparinu zvýšilo riziko méně závažného krvácení (viz bod 4.8). Mezi oběma studijními rameny nebyl statisticky významný rozdíl ve výskytu VTE.

4.6 Těhotenství a kojení

Nebyly uskutečněny žádné studie na zvířatech, které by byly zaměřeny na vliv přípravku Xigris na těhotenství, embryonální a fetální vývoj plodu, porod a postnatální vývoj. Potenciální riziko pro člověka v tomto směru není proto známo. Xigris by neměl být podáván těhotným ženám, pokud jeho podávání není naprosto nezbytné.

Není známo, je-li Xigris vylučován do mateřského mléka ani není znám potenciální důsledek jeho podávání na zdraví kojení. V průběhu léčby přípravkem Xigris nelze proto kojení doporučit.

4.7 Možnost snížení pozornosti při řízení motorových vozidel a obsluhy strojů

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Xigris zvyšuje riziko krvácení.

Mezinárodní, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie fáze 3 kontrolovaná placebem (PROWESS) zahrnovala 850 pacientů léčených drotrekoginem (aktivovaným) a 840 pacientů léčených placebem. Alespoň jednou se známky krvácení v těchto dvou skupinách projevíly v 24,9%, resp. 17,7%. V obou léčených skupinách se krvácení projevilo převážně ve formě ekchymózy nebo krvácení do trávicího traktu. Rozdíly v incidenci výskytu závažných projevů krvácení mezi dvěma skupinami pacientů se objevily zejména v průběhu klinického hodnocení léčiva.

V mezinárodní otevřené jednoramenné studii fáze 3b (ENHANCE) obdrželo drotrekogin alfa (aktivovaný) celkem 2378 dospělých pacientů s závažnou sepsí.

Výskyt vážných krvácivých projevů ve studiích PROWESS a ENHANCE je zobrazen níže. V těchto studiích vážné krvácivé projevy zahrnovaly jakékoli intrakraniální krvácení, život ohrožující nebo fatální krvácení nebo jakékoli krvácení vyžadující podání ≥ 3 TU erytrocytární masy za den ve dvou po sobě následujících dnech nebo jakékoli jiné krvácení, které zkoušející lékař zhodnotil jako vážné.

Mezinárodní, multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované klinické hodnocení fáze 3b (ADDRESS) u pacientů s vážnou sepsí s nízkým rizikem úmrtí zahrnovalo skupinu 1317 pacientů léčených drotrekoginem alfa (aktivovaným) a 1293 pacientů, kteří obdrželi placebo. V těchto dvou skupinách došlo k minimálně jedné krvácivé příhodě u 10,9%, resp. 6, 4% pacientů ($p < 0,001$). Krvácivé příhody zahrnovaly závažná krvácení, krvácení hodnocená zkoušejícím jako potenciálně související s podáním studijního léku, krvácení vyžadující podání erytrocytární masy a krvácení vedoucí k ukončení podávání studijního léku. Ve studii ADDRESS závažná krvácení zahrnovala jakékoli smrtelné krvácení, život ohrožující krvácení, krvácení do CNS nebo jakékoli jiné krvácení, které zkoušející lékař zhodnotil jako vážné.

Vážné krvácivé projevy v průběhu infúze

Následující tabulka udává podle místa krvácení procento pacientů, u kterých se v průběhu studií PROWESS a ENHANCE při podávání infúze (definováno jako doba infúze plus den následující po ukončení infúze) objevily krvácivé projevy.

Místo krvácení	Drotrekogin alfa (aktivovaný) [PROWESS] N=850	Placebo [PROWESS] N=840	Drotrekogin alfa (aktivovaný) [ENHANCE] N=2378
Gastrointestinální	5 (0,6%)	4 (0,5%)	19 (0,8%)
Intraabdominální	2 (0,2%)	3 (0,4%)	18 (0,8%)
Intratorakální	4 (0,5%)	0	11 (0,5%)
Retroperitoneální	3 (0,4%)	0	4 (0,2%)
Centrální nervový systém (CNS) ¹	2 (0,2%)	0	15 (0,6%)
Urogenitální	2 (0,2%)	0	0
Kůže – měkké tkáně	1 (0,1%)	0	16 (0,7%)
Nazofaryngeální	0	0	4 (0,2%)
Klouby/kosti	0	0	1 (0,04%)
Neznámé místo ²	1 (0,1%)	1 (0,1%)	6 (0,3%)
Celkem	20 (2,4%)	8 (1,0%)	85³ (3,6%)

¹CNS krvácení je definováno jako jakékoli krvácení v centrálním nervovém systému zahrnující následující typy hemoragie: petechiální, parenchymální, subarachnoidální, subdurální a iktus se známky krvácení do léze.

²Pacienti vyžadující podání ≥ 3 jednotek erytrocytární masy za den ve dvou po sobě následujících dnech bez identifikovaného místa krvácení

³Ve studii ENHANCE došlo u šesti pacientů k vícenásobnému závažnému krvácení v průběhu podání infúze (94 příhod pozorovaných u 85 pacientů).

Během podávání infúze ve studiích PROWESS a ENHANCE byl výskyt závažného krvácení při podávání přípravku Xigris numericky vyšší u pacientů s nedávným (během posledních 30 dnů) chirurgickým zákrokem ve srovnání s pacienty bez chirurgického zákroku (PROWESS: 3,3% oproti 2,0%, ENHANCE: 5,0% oproti 3,1%. Četnost u placeba ve studii PROWESS byla 0,4% oproti 1,2%).

Při klasifikaci dle místa krvácení došlo ve studii ADDRESS k závažnému krvácení u podobného procenta pacientů jako ve studii PROWESS. Výskyt závažného krvácení v průběhu podávání infúze (definovaného jako Den 0 až Den 6 studie) byl 31 (2,4%) u skupiny na drotrekoginu alfa (aktivovaném), resp. 15 (1,2%) u placeba ($p=0,02$). Krvácení do CNS se vyskytlo ve 4 případech (0,3%) u drotrekoginu alfa (aktivovaného) a ve 3 případech (0,2%) ve skupině pacientů léčených placebem. Nedávno provedený chirurgický zákrok (v průběhu 30 dnů před zařazením do studie) byl

spojen s numericky vyšším rizikem závažného krvácení v průběhu infuze u obou skupin pacientů léčených přípravkem Xigris i placebem (Xigris: 3,6% u pacientů s předchozím chirurgickým zákrokem oproti 1,6% pacientů bez chirurgického zákroku; placebo: 1,6% oproti 0,9%).

V randomizované studii (XPRESS), kde byl profylakticky podáván heparin oproti placebu dospělým pacientům se závažnou sepsí, kteří byli všichni léčeni drotrekoginem alfa (aktivovaným), byl výskyt závažného krvácení shodný s výskytem pozorovaným v dřívějších studiích v průběhu 6-ti denního trvání léčby (den 0-6), a profylaktické podávání heparinu nezvýšilo oproti placebu riziko závažného krvácení (2,3% oproti 2,5%), včetně krvácení do CNS (0,3% v obou ramenech). Profylaktické podávání heparinu ve srovnání s placebem nicméně zvýšilo riziko méně závažného krvácení (8,7% oproti 5,7%, $p=0,0116$).

Vážné krvácivé projevy v průběhu 28denního období průběhu studie

Ve studii PROWESS byl výskyt vážných krvácivých projevů v průběhu 28denního období studie 3,5% u pacientů léčených drotrekoginem alfa (aktivovaným), resp. 2% u pacientů léčených placebem. Výskyt krvácení do CNS v průběhu 28denního období studie byl 0,2% u pacientů léčených drotrekoginem alfa (aktivovaným), resp. 0,1% u pacientů léčených placebem. Riziko intrakraniálního krvácení se může zvýšit při těžké koagulopatii a těžké trombocytopenii (viz. bod 4.3 a 4.4).

V otevřené studii ENHANCE byl výskyt vážných krvácivých projevů v průběhu 28denního období studie 6,5% a výskyt krvácení do CNS 1,5%.

V placebem kontrolovaném klinické studii ADDRESS se v průběhu 28denního období studie vyskytlo závažné krvácení v 51 případech (3,9%) u drotrekoginu alfa (aktivovaného), resp. ve 28 případech (2,2%) ve skupině placeba ($p=0,01$). Krvácení do CNS v průběhu 28denního období klinického hodnocení se vyskytlo v 6 případech (0,5%) u drotrekoginu alfa (aktivovaného) a v 5 případech (0,4%) ve skupině placeba.

Ve studii XPRESS byl výskyt závažného krvácení shodný s výskytem pozorovaným v předchozích studiích v průběhu 28-denního trvání léčby (den 0-28). Profylaktické podávání heparinu ve srovnání s placebem nezvýšilo riziko závažného krvácení (3,9% oproti 5,2%) včetně krvácení do CNS (1,0% oproti 0,7%).

V klinickém hodnocení I. fáze se vyskytovaly nežádoucí příhody s frekvencí $\geq 5\%$, patřily k nim bolesti hlavy (30,9%), ekchymóza (23,0%), a bolest (5,8%).

4.9 Předávkování

V klinických studiích a po uvedení na trh byly popsány případy náhodného předávkování. Ve většině případů nebyly pozorovány žádné reakce. V ostatních případech byly pozorované příhody shodné se známými nežádoucími účinky přípravku (viz bod 4.8), účinky přípravku v průběhu laboratorních testů (viz bod 4.4) nebo byly v souvislosti s existujícím stavem sepsy.

Antidotum proti drotrekoginu alfa (aktivovanému) není známo. V případě předávkování je třeba ihned zastavit podávání léku. (viz. bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotika, enzymy, ATC kód: B01AD10

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. "podmíněného souhlasu". Znamená to, že z vědeckých důvodů nebylo možné získat úplné informace o prospěšnosti a rizicích tohoto léčivého přípravku. Evropská léková agentura (EMA) každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace, které budou dostupné a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

Mechanismus účinku

Xigris je rekombinantní verze aktivovaného Proteinu C z lidské plazmy, od kterého se odlišuje pouze specifickými oligosacharidy v karbohydrátové části molekuly. Aktivovaný Protein C je významný regulátor koagulace. Omezuje tvorbu trombinu inaktivací faktorů Va a VIIIa, čímž zajišťuje negativní zpětnou vazbu v regulaci koagulace. Excesivní aktivace koagulace v mikrocirkulaci sehrává významnou roli v patofyziologii těžkých septických stavů. Aktivovaný Protein C je navíc důležitý modulátor systémové odezvy organismu na infekci a má antitrombotické a profibrinolytické vlastnosti. Xigris má vlastnosti podobné endogennímu humánnímu aktivovanému Proteinu C.

Farmakodynamické účinky

Ve studiích kontrolovaných placebem u pacientů v těžkém septickém stavu působí Xigris antitromboticky omezením tvorby trombinu a zlepšením koagulopatie vyvolané sepsí, což se projevuje rychlejším zlepšením markerů koagulace a fibrinolýzy. Xigris urychlil pokles trombotických markerů jako jsou D-dimery, protrombin F1,2, komplex trombin-antitrombin, rychlejší vzestup hladin Proteinu C a antitrombinu. Xigris rovněž obnovil endogenní fibrinolytický potenciál, o čemž svědčí rychlejší trend směřující k normalizaci hladin plasminogenu a rychlejší pokles hladin inhibitoru-1 aktivátoru plasminogenu. Navíc u pacientů v těžkém septickém stavu léčených přípravkem Xigris rychleji klesají hladiny interleukinu-6, globálního markeru zánětu, v souladu se snížením zánětlivé odpovědi.

Klinická účinnost

Xigris byl studován v jedné mezinárodní, multicentrické, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii III. fáze (PROWESS-Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis) u 1 690 pacientů v těžkém septickém stavu. Těžká seps byla definována jako septický stav spojený s akutní orgánovou dysfunkcí. Pacienti splňují kritéria pro klinickou diagnózu těžké sepse v případě že: a) trpí známou nebo předpokládanou infekcí, b) jeví klinické známky systémové odezvy organismu na infekci včetně horečky nebo hypotermie, leukopenie nebo leukocytózy, tachykardie a tachypnoe, c) mají akutní orgánovou dysfunkci. Orgánová dysfunkce byla definována jako šok, hypotenze nebo potřeba podpory oběhu vazopresory navzdory adekvátní volumoterapii, relativní hypoxémie (poměr parciálního tlaku kyslíku v arteriální krvi v mmHg k procentuelnímu zastoupení kyslíku ve vdechované směsi plynů ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ poměr = oxygenační index) < 250), oligurie navzdory adekvátní volumoterapii, výrazný pokles počtu krevních destiček, a/nebo zvýšená hladina laktátu.

Kritéria pro vyřazení ze studie zahrnovala pacienty s vysokým rizikem krvácení, (viz bod 4.3 a 4.4), pacienty s předpokládanou délkou přežití kratší než 28 dní, neboť trpěli preexistující chorobou nesouvisající se sepsí, HIV pozitivní pacienti s aktuálními hodnotami $\text{CD}_4 \leq 50/\text{mm}^3$, pacienti chronicky dialyzovaní, pacienti po transplantaci kostní dřeně, plic, jater, pankreatu nebo tenkého střeva a pacienti s akutní pankreatitidou bez prokázaného zdroje infekce.

Ve studii PROWESS byla léčba zahájena v průběhu 48 hodin od vypuknutí prvního, sepsí indukovaného, orgánového selhávání. Medián doby trvání orgánového selhávání do zahájení léčby byl 18 hodin. Pacientům byl podáván Xigris v dávce 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hod}$ konstantní rychlostí po dobu 96 hodin ($n=850$) nebo placebo ($n=840$). Xigris byl podáván k doplnění standardní terapie. Základní terapie zahrnuje adekvátní léčbu antibiotiky, ošetření zdroje infektu a podpurnou terapii (tekutiny, inotropika, vazopresory a podle stavu podpora selhávajících orgánových funkcí).

Pacienti léčení přípravkem Xigris vykazovali lepší hodnoty přežití po dobu 28 dní v porovnání s těmi, kterým bylo podáváno placebo. Celková mortalita za období 28 dní činila 24,7% ve skupině léčené přípravkem Xigris a 30,8% ve skupině léčené placebem ($p=0,005$).

Signifikantní absolutní snížení mortality bylo omezeno na skupinu pacientů s těžším stupněm sepse tj. vstupní APACHE II skóre ≥ 25 nebo vstupní stav charakterizovaný dysfunkcí nejméně dvou orgánů (APACHE II skóre je určeno ke stanovení rizika mortality na základě hodnocení akutních fyziologických parametrů a chronického zdravotního stavu). V podskupině pacientů se vstupním skóre APACHE II ≥ 25 na počátku hodnocení činila mortalita 31% léčených přípravkem Xigris (128 z 414) a 44% léčených placebem (176 z 403). V podskupině pacientů se sepsí lehčího stupně nebylo snížení mortality zaznamenáno. Ve skupině pacientů s akutní dysfunkcí nejméně 2 orgánů na počátku

hodnocení činila mortalita u pacientů, kterým byl podáván Xigris (168 z 634) 26,5% a ve skupině léčené placebem 33,9% (216 z 637). V podskupině pacientů ve vstupním stavu charakterizovaném dysfunkcí méně než 2 orgánů v počátku hodnocení nebylo pozorováno žádné signifikantní snížení mortality.

Shodný efekt podávání přípravku Xigris na snížení mortality byl pozorován v podskupinách pacientů definovaných věkem, pohlavím a typem infekce.

PROWESS pokračovací studie

V pokračovací studii bylo posuzováno přežívání u osob, které přežily ve studii PROWESS. Nemocniční přežívání bylo zaznamenáváno u 98% přeživších, resp. 3 měsíční u 94% přeživších, způvodně 1 690 osob zařazených do studie PROWESS. Z celého souboru zařazených osob byla nemocniční úmrtnost signifikantně nižší u pacientů dostávajících Xigris v porovnání s pacienty, kteří dostali placebo (29,4% vs. 34,6 %; $p = 0,023$). Přežívání po dobu 3 měsíců bylo rovněž vyšší ve skupině, která dostala Xigris v porovnání se skupinou na placebo (log rank $p = 0,048$). Tyto výsledky potvrdily výhradní přínos přípravku Xigris u závažněji postižených septických pacientů, což jsou pacienti s multiorgánovým selháním a šokem.

Další klinické zkušenosti

V mezinárodní otevřené jednoramenné studii fáze 3b (ENHANCE) obdrželo drotrekogin alfa (aktivovaný) 2378 dospělých pacientů s vážnou sepsí. Vstupní kritéria byla podobná jako u studie PROWESS. Léčba drotrekoginem alfa (aktivovaný) byla zahájena do 48 hodin od vypuknutí prvního, sepsí indukovaného, orgánového selhávání. Medián doby trvání orgánového selhávání do začátku léčby byl 25 hodin.

Po 28 dnech byla úmrtnost ve studii fáze 3b 25,3%. I po adjustaci rozdílů závažnosti onemocnění byla úmrtnost nižší u pacientů, kteří obdrželi léčbu do 24 hodin od začátku orgánového selhávání, ve srovnání s pacienty léčenými až po 24 hodinách.

Do randomizovaného, dvojitě zaslepeného klinického hodnocení kontrolovaného placebem (ADDRESS) bylo zařazeno celkem 2640 dospělých pacientů se závažnou sepsí a nízkým rizikem úmrtí (např. pacienti se skóre APACHE II < 25 nebo se sepsí indukovanou dysfunkcí pouze jednoho orgánu). Hodnocení bylo pro bezúčelnost zastaveno po interim analýze.

V podskupině 872 pacientů s nízkým rizikem úmrtí a mnohočetnou orgánovou dysfunkcí nebyl pozorován přínos drotrekoginu alfa (aktivovaného), studie ADDRESS tak nepotvrdila výsledky účinnosti studie PROWESS.

V podskupině s multiorgánovou dysfunkcí byla ve studii ADDRESS 28-denní mortalita v placebové skupině (21,9%) podobná mortalitě v podskupině s dysfunkcí jednoho orgánu (21,2%), což potvrzuje nedostatečnou účinnost u pacientů se závažnou sepsí, kteří mají nízké riziko úmrtí.

Dětsí pacienti

Xigris je kontraindikován u dětí mladších 18 let (viz také body 4.2 a 4.3).

Data získaná z placebem kontrolovaného klinického hodnocení (RESOLVE) neprokázala účinek přípravku Xigris u dětských pacientů se závažnou sepsí, akutní infekcí, systémovým zánětem a respirační a kardiovaskulární dysfunkcí. Toto klinické hodnocení bylo zastaveno z důvodu bezúčelnosti po podání studijního léku 477 pacientům (z plánovaných 600 pacientů).

Plánovaná interim analýza (po zařazení 400 pacientů) ukázala nízkou pravděpodobnost průkazu významného rozdílu v primárním hodnoceném parametru „Kombinovaný čas do úplné úpravy orgánového selhávání“ (CTCOFR skóre průměrně 9,8 oproti 9,7 dní během 14 dnů). Nebyl také nalezen rozdíl v 28-denní mortalitě (17,1% u skupiny Xigris oproti 17,3% u skupiny placebo).

Následkům krvácivých příhod přisoudili zkoušející 2 úmrtí ve skupině léčené Xigrisem a 5 úmrtí ve skupině placebo. Oproti placebo byl ve skupině drotrekoginu alfa (aktivovaného) vyšší výskyt krvácení do centrálního nervového systému. V průběhu podávání infuze (dny 0-6 ve studii) došlo ke krvácení do CNS u 5 pacientů ze skupiny drotrekoginu alfa (aktivovaného) a u 1 pacienta ze skupiny placebo (2,1% oproti 0,4%), přičemž 4 z 5 pacientů s krvácením ve skupině drotrekoginu alfa (aktivovaného) byli ve věku ≤ 60 dní nebo měli tělesnou hmotnost $\leq 3,5$ kg. Výskyt fatálního krvácení do CNS, závažných krvácivých příhod (v průběhu období infúze a 28-denního průběhu studie),

závažných nežádoucích příhod a velkých amputací byl podobný ve skupině drotrekoginu alfa (aktivovaného) i ve skupině placebo.

V placebem kontrolovaných klinických studiích byl účinek léčby průkaznější na pracovištích zařazujících velký počet pacientů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Drotrekogin alfa (aktivovaný) a endogenní humánní aktivovaný Protein C jsou v plazmě inaktivováni endogenními inhibitory proteáz, ale není znám mechanismus, kterým jsou z plazmy odstraňováni. Plazmatické koncentrace endogenního aktivovaného Proteinu C u zdravých jedinců a u pacientů v těžké sepsi jsou obvykle pod detekovatelnými limity (<5 ng/ml) a nemají signifikantní vliv na farmakokinetické vlastnosti drotrekoginu alfa (aktivovaného).

U zdravých jedinců je více než 90% ustáleného stavu dosaženo během 2 hodin od počátku nitrožilní infúze Xigris podávané konstantní rychlostí. Pokles plazmatických koncentrací drotrekoginu alfa (aktivovaného), který následuje po ukončení infúze, je bifázický a je tvořen rychlou úvodní fází ($t_{1/2\alpha}=13$ min) a pomalejší druhou fází ($t_{1/2\beta}=1,6$ hod). Krátký třináctiminutový poločas odpovídá za přibližně 80% plochy pod křivkou plazmatické koncentrace a určuje počáteční rychlý nárůst plazmatické koncentrace drotrekoginu alfa (aktivovaného) k ustálenému stavu. Plazmatické koncentrace drotrekoginu alfa (aktivovaného) v ustáleném stavu jsou úměrné rychlosti infúze v rozmezí 12 $\mu\text{g/kg/hod}$ až 48 $\mu\text{g/kg/hod}$. Přůměrná plazmatická koncentrace drotrekoginu alfa (aktivovaného) v ustáleném stavu u zdravých jedinců, kterým je podáván rychlostí 24 $\mu\text{g/kg/hod}$, činí 72 ng/ml.

Podání drotrekoginu alfa (aktivovaného) rychlostí 12 $\mu\text{g/kg/hod}$ až 30 $\mu\text{g/kg/hod}$ pacientům v těžké sepsi vedlo rychle k plazmatickým koncentracím ustáleného stavu úměrným rychlosti infúze. Ve klinickém hodnocení III. fáze byla hodnocena farmakokinetika drotrekoginu alfa (aktivovaného) u 342 pacientů v těžké sepsi, kterým byl podáván přípravek po dobu 96 hodin rychlostí 24 $\mu\text{g/kg/hod}$. Farmakokinetiku drotrekoginu alfa (aktivovaného) charakterizovalo dosažení plazmatické koncentrace ustáleného stavu během 2 hodin po zahájení infúze. Hladina aktivovaného Proteinu C u většiny pacientů po 2 hodinách od ukončení infúze byla pod detekovatelnými limity, což ukazuje na rychlou eliminaci drotrekoginu alfa (aktivovaného) ze systémového oběhu. Plazmatická clearance drotrekoginu alfa (aktivovaný) je u septických pacientů přibližně 41,8 l/hod ve srovnání s 28,1 l/hod u zdravých jedinců.

Plazmatická clearance drotrekoginu alfa (aktivovaného) byla signifikantně nižší u septických pacientů s poruchou funkce ledvin a jater, ale rozsah změn clearance (<30%) nevede k nutnosti jakékoli úpravy dávky léčiva.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Změny pozorované na opicích při studiu podávání opakovaných dávek stejných nebo mírně vyšších než je maximální doporučená dávka pro člověka byly všechny ve vztahu k farmakologickému účinku přípravku Xigris a zahrnovaly kromě předpokládaného prodloužení APTT také pokles hemoglobinu, erytrocytů, hematokritu a vzestup počtu retikulocytů a PT.

Drotrekogin alfa (aktivovaný) nevykazoval mutagenní vlastnosti v mikronukleární studii *in vivo* u myši nebo ve studii chromozomálních aberací *in vitro* na lymfocytech lidské periferní krve spolu s metabolickou aktivací krysích jater nebo bez ní.

Studie kancerogenity a studie reprodukční toxicity na zvířatech nebyly u přípravku Xigris uskutečněny. Nicméně, i s přihlédnutím k výše uvedenému, potenciální riziko pro člověka není známo a Xigris by neměl být podáván těhotným ženám, pokud to není naprosto nezbytné (viz. bod 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharosa
Chlorid sodný
Citronan sodný
Kyselina citronová
Kyselina chlorovodíková
Hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Přípravek se doporučuje podávat ihned po rozpuštění. Rozpuštěný přípravek však lze v lahvičce uchovávat až 3 hodiny při pokojové teplotě (15°C - 30°C).

Připravenou intravenózní infúzi lze používat za pokojové teploty (15°C - 30°C) po dobu až 14 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C-8°C). Lahvičku uchovávejte v papírové skládáče, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Prášek ve skleněné lahvičce typ I. Balení obsahuje 1 lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

1. Xigris musí být připravován k nitrožilnímu podání za přiměřených aseptických podmínek.
2. Vypočítejte si potřebnou dávku přípravku a počet potřebných balení.

Jedna lahvička Xigris obsahuje 20 mg drotrekoginu alfa (aktivovaného).

V lahvičce je dostatek drotrekoginu alfa (aktivovaného) umožňující odebrání na štítku deklarovaného množství přípravku

3. Obsah lahvičky Xigris 20 mg musí být před podáním rozpuštěn v 10 ml sterilní vody pro injekce, získaný roztok má koncentraci přibližně 2 mg/ml drotrekoginu alfa (aktivovaného).

Zvolna přidejte sterilní vodu pro injekce do lahvičky, lahvičku neobracejte a netřepejte s ní. Lehkým krouživým pohybem lahvičkou zamíchejte obsah do úplného rozpuštění prášku.

4. Připravený roztok Xigris musí být dále ředěn sterilním fyziologickým roztokem (0,9% vodný roztok chloridu sodného) na konečnou koncentraci mezi 100 µg/ml a 200 µg/ml. Pomalu odtáhněte příslušný objem rozpuštěného drotrekoginu alfa (aktivovaného) z lahvičky. Roztok drotrekoginu alfa (aktivovaného) přidejte do infúzního vaku se sterilním fyziologickým roztokem. Při aplikaci rekonstituovaného roztoku drotrekoginu alfa (aktivovaného) do infúzního vaku směřujte proud roztoku na stěnu vaku tak, aby tekutina vířila co nejméně. Infúzní vak

zvolna obračejte, aby byl roztok homogenní. Infúzní vak netransportujte z místa na místo mechanickými dopravními prostředky.

5. Přípravek se doporučuje podávat ihned po rozpuštění. Roztok však lze v lahvičce uchovávat až 3 hodiny při pokojové teplotě (od 15 do 30°C). Připravenou intravenózní infúzi lze používat za pokojové teploty (od 15 do 30°C) po dobu až 14 hodin.
6. Přípravky určené k parenterální aplikaci je třeba před podáním vizuálně kontrolovat na přítomnost volných částic a změnu zbarvení.
7. **Pro zajištění přesné kontroly rychlosti infúze je doporučeno podávat Xigris pomocí infúzní pumpy.** Rekonstituovaný roztok Xigris by měl být podáván v infúzním vaku ředěný sterilním roztokem 0,9 % chloridu sodného do výsledné koncentrace mezi 100 µg/ml a 200 µg/ml.
8. Při podávání drotrekoginu alfa (aktivovaného) nízkou rychlostí (méně než cca 5 ml/hod), musí nejprve roztok protékat infúzním setem po dobu přibližně 15 minut rychlostí cca 5 ml/hod.
9. Xigris by měl být podáván samostatným nitrožilním vstupem nebo samostatným lumen multiluminálního centrálního žilního katetru, vyhrazeným pouze pro tento přípravek. Stejnou linkou lze podávat POUZE fyziologický roztok, Ringer laktát, roztoky glukózy nebo směs glukózy a fyziologického roztoku.
10. Roztok drotrekoginu alfa (aktivovaného) nevystavujte teplu a nebo přímému slunečnímu záření. Nejsou známy žádné inkompatibility drotrekoginu alfa (aktivovaného) se skleněnými infúzními lahvemi nebo infúzními vaky vyrobenými z polyvinylchloridu, polyetylenu, polypropylenu nebo polyolefinu. Použití jiných typů infúzních setů by mohlo mít negativní vliv na množství a účinnost podávaného drotrekoginu alfa (aktivovaného).
11. Při podávání přípravku Xigris je zapotřebí opatrnosti odpovídající dávce, vypočtené na základě kg tělesné váhy a přesné doby infúze. Je doporučeno odpovídajícím způsobem označit infúzní vak.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/02/225/002

9. DATUM REGISTRACE/DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. srpna 2002

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xigris 5 mg prášek pro přípravu infuzního roztoku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje 5 mg drotrecoginum alfa (activatum).

Po rozpuštění v 2,5 ml vody na injekci obsahuje jeden ml 2 mg drotrekoginu alfa (aktivovaného).

Drotrekogin alfa (aktivovaný) je rekombinantní verze endogenního aktivovaného Proteinu C získaná metodou genetického inženýrství z příslušné linie lidských buněk.

Pomocné látky: Jedna lahvička obsahuje přibližně 17 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek pomocné látky viz. bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu infúzního roztoku. Přípravek Xigris je dodáván jako lyofilizovaný, bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Xigris je určen k terapii dospělých pacientů s těžkou sepsí doprovázenou multiorgánovým selháním jako součást léčby nejvyššího standardu. O užití Xigrisu by se mělo uvažovat hlavně v případech, kdy je možné zahájit léčbu do 24 hodin od vzniku orgánového selhání (další informace viz. bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Xigris by měl být podáván kvalifikovaným lékařem ve zdravotnickém zařízení se zkušenostmi v terapii závažných septických stavů.

Léčba by měla být zahájena v průběhu 48 hodin, nejlépe do 24 hodin od vypuknutí prvního dokumentovaného orgánového selhávání způsobeného sepsí (viz bod 5.1).

Xigris je doporučeno podávat v dávce 24 µg/kg/hod (na základě aktuální tělesné hmotnosti) ve formě kontinuální nitrožilní infuze po dobu 96 hodin. Pro zajištění přesné kontroly rychlosti infuze je doporučeno podávat Xigris pomocí infúzní pumpy. Bylo-li z jakéhokoli důvodu nezbytné infúzi přerušit, mělo by být podávání přípravku Xigris znovu zahájeno rychlostí 24 µg/kg/hod a léčba by měla pokračovat tak, aby celková délka podání dosáhla doporučených 96 hodin. Zvyšování dávky nebo bolusové podávání přípravku Xigris po přerušení infuze není nutné.

Dávku přípravku není třeba u dospělých pacientů v septickém stavu upravovat s ohledem na věk, pohlaví, jaterní funkce (podle hladiny transamináz), renální funkce, obezitu nebo současně profylaktické podávání heparinu.

Farmakokinetika drotrekoginu alfa (aktivovaného) nebyla studována u pacientů s těžkou sepsí a preexistujícím pokročilým onemocněním ledvin a chronickým onemocněním jater.

Použití u dětí: Data získaná z placebem kontrolovaného klinického hodnocení, které bylo zastaveno pro bezúčelnost podání studované léčby skupině 477 pacientů ve věkovém rozmezí 0 až 17 let, nepotvrdila účinnost přípravku Xigris u pediatrických pacientů a prokázala vyšší poměr krvácení do nervového systému u pacientů léčených přípravkem Xigris ve srovnání s placebem. Použití přípravku Xigris je kontraindikováno u dětí mladších 18 let (viz body 4.3 a 5.1).

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku nebo na bovinní trombin (stopová množství pocházející z výrobního procesu).

Drotrekogin alfa (aktivovaný) je kontraindikován u dětí mladších 18 let (viz bod 5.1).

Vzhledem k tomu, že drotrekogin alfa (aktivovaný) může zvyšovat riziko krvácení, je Xigris kontraindikován v následujících případech:

- aktivní vnitřní krvácení
- nitrolební onemocnění; novotvar nebo příznaky cerebrální herniace
- současná léčba heparinem ≥ 15 IU/kg/hod
- zjištěná krvácivá porucha kromě akutní koagulopatie při sepsi
- těžká chronická jaterní onemocnění
- počet trombocytů $< 30\,000 \times 10^6/l$, a to i tehdy, je-li počet trombocytů vyšší po transfuzích
- u pacientů ohrožených krvácením, například:
 - a) po větším chirurgickém výkonu-definovaném jako výkon vyžadující celkovou nebo spinální anestézii-uskutečněném v době kratší než 12 hodin před podáním přípravku nebo u jakéhokoli pacienta po operaci s příznaky aktivního krvácení, případně jakýkoli pacient, u kterého je plánován nebo předpokládán chirurgický výkon v době podávání přípravku.
 - b) s těžkým kranio cerebrálním poraněním v anamnéze vyžadujícím hospitalizaci, stav po intrakraniální, intraspinální operaci nebo po hemoragické cévní mozkové příhodě během uplynulých 3 měsíců, arteriovenózní malformace mozku, mozkové aneurysma nebo organické léze centrálního nervového systému v anamnéze, pacienti se zavedeným epidurálním katetrem nebo ti, u kterých je jeho zavedení v průběhu podávání přípravku předpokládáno
 - c) s vrozenou krvácivou poruchou v anamnéze
 - d) s krvácením do trávicího ústrojí v období posledních 6 týdnů, které si vyžádalo lékařský zákrok, pokud nebyl proveden definitivní chirurgický výkon
 - e) se zvýšeným rizikem krvácení v důsledku úrazu

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Výsledky účinnosti jediné pivotalní studie nebyly potvrzeny žádnou další studií.

Pacienti s dysfunkcí jednoho orgánu a nedávno provedeným chirurgickým zákrokem.

Xigris není schválen k léčbě pacientů s dysfunkcí jednoho orgánu a jeho podávání není u této podskupiny pacientů doporučeno, obzvláště po nedávno provedeném chirurgickým zákrokem (v průběhu 30 dnů). V obou randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studiích PROWESS a ADDRESS (viz bod 5.1) byla 28denní úmrtnost a úmrtnost v nemocničním zařízení u pacientů léčených drotrekoginem alfa (aktivovaným) vyšší ve srovnání s placebem u podskupiny pacientů s dysfunkcí jednoho orgánu a nedávno provedeným chirurgickým zákrokem (n=98 ve studii PROWESS a n=636 ve studii ADDRESS).

Krvácení

Drotrekogin alfa (aktivovaný) zvyšuje riziko krvácení. V následujících případech je třeba očekávaný přínos jeho podávání zvážit proti případnému riziku:

- podání trombolytické terapie v posledních 3 dnech
- podání perorálních antikoagulancií v posledních 7 dnech
- podání aspirinu nebo jiných antiagregancií v posledních 7 dnech
- ischemická mozková cévní příhoda prodělaná během posledních 3 měsíců
- jakýkoli jiný stav, který lékař zhodnotí jako riskantní z hlediska hrozícího krvácení

Podávání přípravku Xigris je třeba přerušit 2 hodiny před výkonem spojenými s rizikem krvácení. Xigris lze začít opět podávat 12 hodin po větších chirurgických výkonech, za předpokladu, že bylo

dosaženo normálních hodnot hemokoagulace. Výskyt závažného krvácení při podávání přípravku Xigris byl vyšší u pacientů s nedávným (během posledních 30 dnů) chirurgickým zákrokem ve srovnání s pacienty bez chirurgického zákroku (viz část 4.8). Při hodnocení poměru prospěchu a rizik by u jednotlivých pacientů mělo být riziko krvácení vzato do úvahy. Ihned lze Xigris začít podávat po nekomplikovaných méně invazivních výkonech při normálních hodnotách hemokoagulace.

V rámci rutinního sledování se během infuze přípravku Xigris doporučuje kontrolovat hodnoty hemokoagulace (aktivovaný parciální tromboplastinový čas (APTT), protrombinový čas (PT), počet trombocytů). V případě nežádoucích změn hemostázy nebo zhoršování koagulopatie významně zvyšujících riziko krvácení, je třeba zvážit případné riziko tohoto krvácení proti přínosu z dalšího podávání přípravku.

Laboratorní vyšetření

Drotrekogin alfa (aktivovaný) ovlivňuje hodnoty PT jen minimálně. Prodloužení APTT u pacientů v těžkém septickém stavu, kterým je podáván Xigris, může být způsobeno přítomnou koagulopatií, farmakodynamickým účinkem drotrekoginu alfa (aktivovaného), a/nebo působením jiných současně podávaných léků. Farmakodynamický účinek drotrekoginu alfa (aktivovaného) na hodnoty APTT závisí na laboratorních činidlech a přístrojích používaných ke stanovení APTT a časovém intervalu mezi odběrem vzorku a jeho zpracováním. Drotrekogin alfa (aktivovaný) ve vzorcích krve nebo plazmy pacienta léčeného tímto přípravkem je postupně neutralizován endogenními inhibitory plazmatických proteáz přítomnými ve vzorku. Již 2 hodiny po odběru není v krevním vzorku detekovatelná prakticky žádná aktivita drotrekoginu alfa (aktivovaného). Vzhledem k těmto biologickým a analytickým proměnlivostem by neměla být hodnota APTT používána ke stanovení farmakodynamického efektu drotrekoginu alfa (aktivovaného). Navíc přibližně 2 hodiny po ukončení infuze přípravku nezůstává v oběhu pacienta již prakticky žádná měřitelná aktivita drotrekoginu alfa (aktivovaného); krevní vzorky k určení hodnot APTT odebrané po této době nejsou přípravkem již nijak ovlivněny. K interpretaci opakovaně stanovených hodnot PT a/nebo APTT je třeba brát tyto proměnlivosti v úvahu.

Protože drotrekogin alfa (aktivovaný) má schopnost ovlivňovat hodnoty APTT, může ve vzorcích plazmy interferovat s jednoduchými testy koagulace, které jsou založené na stanovení APTT (jako je stanovení faktorů VIII, IX, a XI). Drotrekogin alfa (aktivovaný) ve vzorcích plazmy neinterferuje s testy hemokoagulace souvisejícími s PT (stanovení faktorů II, V, VII a X).

V případě, že opakované kontroly hodnot koagulace (včetně počtu trombocytů) svědčí pro těžkou nebo zhoršující se koagulopatii, je třeba zvážit očekávaný přínos dalšího podávání přípravku proti případnému riziku.

Immunogenita

V klinických studiích je u dospělých pacientů se závažnou sepsí frekvence výskytu IgA/IgG/IgM protilátek nebo neutralizačních protilátek proti aktivovanému proteinu C nízká a je podobná u pacientů léčených drotrekoginem alfa (aktivovaným) a u pacientů ve skupině placebo. U pacientů, u kterých došlo ke tvorbě protilátek, nebyla ve skupině s drotrekoginem alfa (aktivovaným) zvýšena frekvence výskytu nežádoucích účinků oproti skupině pacientů s placebem. Nebyl nalezen důkaz, že zjištěné protilátky představovaly specifickou imunitní odpověď na léčbu drotrekoginem alfa (aktivovaným).

Klinické studie u závažných septických stavů specificky zkoumající opakované podání drotrekoginu alfa (aktivovaného) nebyly provedeny. Malé množství pacientů se závažnou sepsí v kontrolovaných klinických studiích nicméně již dříve terapii drotrekoginem alfa (aktivovaným) obdrželo. U těchto pacientů nebyly hlášeny reakce přecitlivělosti. Dostupné vzorky byly následně testovány a všechny byly negativní na přítomnost protilátek proti Aktivovanému proteinu C. Tvorba protilátek proti Aktivovanému Proteinu C nebyla u zdravých osob zaznamenána, a to ani v případě opakovaného podávání. Nicméně možnost vzniku alergické reakce na součásti preparátu nelze zcela vyloučit u některých predisponovaných pacientů. V případě výskytu alergické nebo anafylaktické reakce je nezbytné podávání přípravku ihned přerušit a bezprostředně zahájit příslušnou léčbu. V případě opakovaného podávání přípravku Xigris pacientům je zapotřebí zvýšené opatrnosti.

Tento léčivý přípravek obsahuje přibližně 17 mg sodíku v jedné lahvičce. Tato skutečnost by měla být vzata do úvahy u pacientů s dietou kontrolující množství sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Zvýšené opatrnosti je zapotřebí při podávání Xigris spolu s dalšími léky ovlivňujícími hemostázu (viz. bod 4.3 a 4.4) včetně Proteinu C, trombolitik (např. streptokinázy, tPA, rPA a urokinázy), perorálních antikoagulancií (např. warfarinu), hirudinů, antitrombinu, aspirinu a jiných antiagregancií, např. nesteroidních protizánětlivých léků, ticlopidinu, clopidogrelu, antagonistů glycoproteinu IIb/IIIa-blokátorů destičkových receptorů (jako jsou abciximab, eptifibatid, tirofiban) a prostacyklinů jako je např. iloprost.

Současné podávání nízkých dávek heparinu z důvodu profylaxe žilních trombotických příhod (VTE)
Nízké dávky heparinu k profylaxi VTE mohou být podávány současně s drotrekoginem alfa (aktivovaným). V randomizované studii (XPRESS), kde byl podáván heparin oproti placebu 1935 dospělým pacientům s vážnou sepsí, kteří byli všichni léčeni drotrekoginem alfa (aktivovaným), neovlivnilo profylaktické podávání heparinu nepříznivě mortalitu (heparin 28,3% oproti 31,9% u placeba u všech randomizovaných subjektů populace ITT a heparin 30,3% oproti 26,9% u placeba u pacientů s multiorgánovým selháváním léčených v průběhu 24 hodin od první orgánové dysfunkce způsobené sepsí (n=890)). V podskupině 885 pacientů, kterým byl již při zařazení do studie profylakticky podáván heparin, byla mortalita 26,9% při pokračování léčby heparinem, ve srovnání s 35,6% u pacientů, u nichž randomizace vedla k ukončení léčby heparinem (na placebo). Důvody pro tento rozdíl nejsou známy a mohou mít spojitost s jinými faktory. Nedošlo ke zvýšení rizika závažného krvácení, včetně krvácení do centrálního nervového systému (CNS). Profylaktické podávání heparinu zvýšilo riziko méně závažného krvácení (viz bod 4.8). Mezi oběma studijními rameny nebyl statisticky významný rozdíl ve výskytu VTE.

4.6 Těhotenství a kojení

Nebyly uskutečněny žádné studie na zvířatech, které by byly zaměřeny na vliv přípravku Xigris na těhotenství, embryonální a fetální vývoj plodu, porod a postnatální vývoj. Potenciální riziko pro člověka v tomto směru není proto známo. Xigris by neměl být podáván těhotným ženám, pokud jeho podávání není naprosto nezbytné.

Není známo, je-li Xigris vylučován do mateřského mléka ani není znám potenciální důsledek jeho podávání na zdraví kojenice. V průběhu léčby přípravkem Xigris nelze proto kojení doporučit.

4.7 Možnost snížení pozornosti při řízení motorových vozidel a obsluze strojů

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Xigris zvyšuje riziko krvácení.

Mezinárodní, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie fáze 3 kontrolovaná placebem (PROWESS) zahrnovala 850 pacientů léčených drotrekoginem alfa (aktivovaným) a 840 pacientů léčených placebem. Alespoň jednou se známky krvácení projevíly v těchto dvou skupinách v 24,9%, resp. 17,7% pacientů léčených drotrekoginem alfa (aktivovaným) a u 17,7% pacientů léčených placebem. V obou léčených skupinách se krvácení projevilo převážně ve formě ekchymózy nebo krvácení do trávicího traktu. Rozdíly v incidenci výskytu závažných projevů krvácení mezi dvěma skupinami pacientů se objevily zejména v průběhu klinického hodnocení léčiva.

V mezinárodní otevřené jednoramenné studii fáze 3b (ENHANCE) obdrželo drotrekogin alfa (aktivovaný) celkem 2378 dospělých pacientů s závažnou sepsí.

Výskyt vážných krvácivých projevů ve studiích PROWESS a ENHANCE je zobrazen níže. V těchto studiích vážné krvácivé projevy zahrnovaly jakékoli intrakraniální krvácení, život ohrožující krvácení nebo jakékoli krvácení vyžadující podání ≥ 3 TU erytrocytární masy za den ve dvou po sobě následujících dnech nebo jakékoli jiné krvácení, které zkoušející lékař zhodnotil jako vážné.

Mezinárodní, multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované klinické hodnocení fáze 3b (ADDRESS) u pacientů s vážnou sepsí s nízkým rizikem úmrtí zahrnovalo skupinu 1317 pacientů léčených drotrekoginem alfa (aktivovaným) a 1293 pacientů, kteří obdrželi placebo. V těchto dvou skupinách došlo k minimálně jedné krvácivé příhodě u 10,9%, resp. 6, 4% pacientů ($p < 0,001$). Krvácivé příhody zahrnovaly závažná krvácení, krvácení hodnocené zkoušejícím jako potenciálně související s podáním studijního léku, krvácení vyžadující podání erytrocytární masy a krvácení vedoucí k ukončení podávání studijního léku. Ve studii ADDRESS závažná krvácení zahrnovala jakékoliv smrtelné krvácení, život ohrožující krvácení, krvácení do CNS nebo jakékoliv jiné krvácení, které zkoušející lékař zhodnotil jako vážné.

Vážné krvácivé projevy v průběhu infuze

Následující tabulka udává podle místa krvácení procento pacientů, u kterých se v průběhu studií PROWESS a ENHANCE při podávání infuze (definováno jako doba infuze plus den následující po ukončení infuze) objevily krvácivé projevy.

Místo krvácení	Drotrekogin alfa (aktivovaný) [PROWESS] N=850	Placebo [PROWESS] N=840	Drotrekogin alfa (aktivovaný) [ENHANCE] N=2378
Gastrointestinální	5 (0,6%)	4 (0,5%)	19 (0,8%)
Intraabdominální	2 (0,2%)	3 (0,4%)	18 (0,8%)
Intratorakální	4 (0,5%)	0	11 (0,5%)
Retroperitoneální	3 (0,4%)	0	4 (0,2%)
Centrální nervový systém (CNS) ¹	2 (0,2%)	0	15 (0,6%)
Urogenitální	2 (0,2%)	0	0
Kůže – měkké tkáně	1 (0,1%)	0	16 (0,7%)
Nazofaryngeální	0	0	4 (0,2%)
Klouby/kosti	0	0	1 (0,04%)
Neznámé místo ²	1 (0,1%)	1 (0,1%)	6 (0,3%)
Celkem	20 (2,4%)	8 (1,0%)	85 ³ (3,6%)

¹CNS krvácení je definováno jako jakékoliv krvácení v centrálním nervovém systému zahrnující následující typy hemoragie: petechiální, parenchymální, subarachnoidální, subdurální a iktus se známkami krvácení do léze.

²Pacienti vyžadující podání ≥ 3 jednotek erytrocytární masy za den ve dvou po sobě následujících dnech bez identifikovaného místa krvácení

³ Ve studii ENHANCE došlo u šesti pacientů k vícenásobnému závažnému krvácení v průběhu podání infuze (94 příhod pozorovaných u 85 pacientů).

Během podávání infuze ve studiích PROWESS a ENHANCE byl výskyt závažného krvácení při podávání přípravku Xigris numericky vyšší u pacientů s nedávným (během posledních 30 dnů) chirurgickým zákrokem ve srovnání s pacienty bez chirurgického zákroku (PROWESS: 3,3% oproti 2,0%, ENHANCE: 5,0% oproti 3,1%. Četnost u placeba ve studii PROWESS byla 0,4% oproti 1,2%).

Při klasifikaci dle místa krvácení došlo ve studii ADDRESS k závažnému krvácení u podobného procenta pacientů jako ve studii PROWESS. Výskyt závažného krvácení v průběhu podávání infuze (definovaného jako Den 0 až Den 6 studie) byl 31 (2,4%) u skupiny na drotrekoginu alfa (aktivovaném), resp. 15 (1,2%) u placeba ($p=0,02$). Krvácení do CNS se vyskytlo ve 4 případech (0,3%) u drotrekoginu alfa (aktivovaného) a ve 3 případech (0,2%) ve skupině pacientů léčených placebem. Nedávno provedený chirurgický zákrok (v průběhu 30 dnů před zařazením do studie) byl spojen s numericky vyšším rizikem závažného krvácení v průběhu infuze u obou skupin pacientů

lčených přípravkem Xigris i placebem (Xigris: 3,6% u pacientů s předchozím chirurgickým zákrokem oproti 1,6% pacientů bez chirurgického zákroku; placebo: 1,6% oproti 0,9%).

V randomizované studii (XPRESS), kde byl profylakticky podáván heparin oproti placebu dospělým pacientům s závažnou sepsí, kteří byli všichni léčeni drotrekoginem alfa (aktivovaným), byl výskyt závažného krvácení shodný s výskytem pozorovaným v dřívějších studiích v průběhu 6-ti denního trvání léčby (den 0-6), a profylaktické podávání heparinu nezvýšilo oproti placebu riziko závažného krvácení (2,3% oproti 2,5%), včetně krvácení do CNS (0,3% v obou ramenech). Profylaktické podávání heparinu ve srovnání s placebem nicméně zvýšilo riziko méně závažného krvácení (8,7% oproti 5,7%, $p=0,0116$).

Vážné krvácivé projevy v průběhu 28denního období průběhu studie

Ve studii PROWESS byl výskyt vážných krvácivých projevů v průběhu 28denního období studie 3,5% u pacientů léčených drotrekoginem alfa (aktivovaným), resp. 2% u pacientů léčených placebem. Výskyt krvácení do CNS v průběhu 28denního období studie byl 0,2% u pacientů léčených drotrekoginem alfa (aktivovaným), resp. 0,1% u pacientů léčených placebem. Riziko intrakraniálního krvácení se může zvýšit při těžké koagulopatii a těžké trombocytopenii (viz. bod 4.3 a 4.4).

V otevřené studii ENHANCE byl výskyt vážných krvácivých projevů v průběhu 28denního období studie 6,5% a výskyt krvácení do CNS 1,5%.

V placebem kontrolovaném klinické studii ADDRESS se v průběhu 28denního období studie vyskytlo závažné krvácení v 51 případech (3,9%) u drotrekoginu alfa (aktivovaného), resp. ve 28 případech (2,2%) ve skupině placeba ($p=0,01$). Krvácení do CNS v průběhu 28denního období klinického hodnocení se vyskytlo v 6 případech (0,5%) u drotrekoginu alfa (aktivovaného) a v 5 případech (0,4%) ve skupině placeba.

Ve studii XPRESS byl výskyt závažného krvácení shodný s výskytem pozorovaným v předchozích studiích v průběhu 28-denního trvání léčby (den 0-28). Profylaktické podávání heparinu ve srovnání s placebem nezvýšilo riziko závažného krvácení (3,9% oproti 5,2%) včetně krvácení do CNS (1,0% oproti 0,7%).

V klinickém hodnocení I. fáze se vyskytovaly nežádoucí příhody s frekvencí $\geq 5\%$, patřily k nim bolesti hlavy (30,9%), ekchymóza (23,0%), a bolest (5,8%).

4.9 Předávkování

V klinických studiích a po uvedení na trh byly popsány případy náhodného předávkování. Ve většině případů nebyly pozorovány žádné reakce. V ostatních případech byly pozorované příhody shodné se známými nežádoucími účinky přípravku (viz bod 4.8), účinky přípravku v průběhu laboratorních testů (viz bod 4.4) nebo byly v souvislosti s existujícím stavem sepsé.

Antidotum proti drotrekoginu alfa (aktivovanému) není známo. V případě předávkování je třeba ihned zastavit podávání léku. (viz. bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antitrombotika, enzymy, ATC kód: B01AD10

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. "podmíněného souhlasu". Znamená to, že z vědeckých důvodů nebylo možné získat úplné informace o prospěšnosti a rizicích tohoto léčivého přípravku. Evropská léková agentura (EMA) každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace, které budou dostupné a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

Mechanismus účinku

Xigris je rekombinantní verze aktivovaného Proteinu C z lidské plazmy, od kterého se odlišuje pouze specifickými oligosacharidy v karbohydrátové části molekuly. Aktivovaný Protein C je významný regulátor koagulace. Omezuje tvorbu trombinu inaktivací faktorů Va a VIIIa, čímž zajišťuje negativní zpětnou vazbu v regulaci koagulace. Excesivní aktivace koagulace v mikrocirkulaci sehrává významnou roli v patofyziologii těžkých septických stavů. Aktivovaný Protein C je navíc důležitý modulátor systémové odezvy organismu na infekci a má antitrombotické a profibrinolytické vlastnosti. Xigris má vlastnosti podobné endogennímu humánnímu aktivovanému Proteinu C.

Farmakodynamické účinky

Ve studiích kontrolovaných placebem u pacientů v těžkém septickém stavu působí Xigris antitromboticky omezením tvorby trombinu a zlepšením koagulopatie vyvolané sepsí, což se projevuje rychlejším zlepšením markerů koagulace a fibrinolýzy. Xigris urychlil pokles trombotických markerů jako jsou D-dimery, protrombin F1,2, komplex trombin-antitrombin, rychlejší vzestup hladin Proteinu C a antitrombinu. Xigris rovněž obnovil endogenní fibrinolytický potenciál, o čemž svědčí rychlejší trend směřující k normalizaci hladin plasminogenu a rychlejší pokles hladin inhibitoru-1 aktivátoru plasminogenu. Navíc u pacientů v těžkém septickém stavu léčených přípravkem Xigris rychleji klesají hladiny interleukinu-6, globálního markeru zánětu, v souladu se snížením zánětlivé odpovědi.

Klinická účinnost

Xigris byl studován v jedné mezinárodní, multicentrické, randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studii III. fáze (PROWESS-Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis) u 1 690 pacientů v těžkém septickém stavu. Těžká seps byla definována jako septický stav spojený s akutní orgánovou dysfunkcí. Pacienti splňují kritéria pro klinickou diagnózu těžké sepse v případě že: a) trpí známou nebo předpokládanou infekcí, b) jeví klinické známky systémové odezvy organismu na infekci včetně horečky nebo hypotermie, leukopenie nebo leukocytózy, tachykardie a tachypnoe, c) mají akutní orgánovou dysfunkci. Orgánová dysfunkce byla definována jako šok, hypotenze nebo potřeba podpory oběhu vazopresory navzdory adekvátní volumoterapii, relativní hypoxémie (poměr parciálního tlaku kyslíku v arteriální krvi v mmHg k procentuelnímu zastoupení kyslíku ve vdechované směsi plynů ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ poměr = oxygenační index) < 250), oligurie navzdory adekvátní volumoterapii, výrazný pokles počtu krevních destiček, a/nebo zvýšená hladina laktátu.

Kritéria pro vyřazení ze studie zahrnovala pacienty s vysokým rizikem krvácení, (viz. bod 4.3 a 4.4), pacienty s předpokládanou délkou přežití kratší než 28 dní, neboť trpěli preexistující chorobou nesouvisající se sepsí, HIV pozitivní pacienti s aktuálními hodnotami $\text{CD}_4 \leq 50/\text{mm}^3$, pacienti chronicky dialyzovaní, pacienti po transplantaci kostní dřeně, plic, jater, pankreatu nebo tenkého střeva a pacienti s akutní pankreatitidou bez prokázaného zdroje infekce.

Ve studii PROWESS byla léčba zahájena v průběhu 48 hodin od vypuknutí prvního, sepsí indukovaného, orgánového selhávání. Medián doby trvání orgánového selhávání do zahájení léčby byl 18 hodin. Pacientům byl podáván Xigris v dávce 24 $\mu\text{g/kg/hod}$ konstantní rychlostí po dobu 96 hodin ($n=850$) nebo placebo ($n=840$). Xigris byl podáván k doplnění standardní terapie. Základní terapie zahrnuje adekvátní léčbu antibiotiky, ošetření zdroje infektu a podpůrnou terapii (tekutiny, inotropika, vazopresory a podle stavu podpora selhávajících orgánových funkcí).

Pacienti léčení přípravkem Xigris vykazovali lepší hodnoty přežití po dobu 28 dní v porovnání s těmi, kterým bylo podáváno placebo. Celková mortalita za období 28 dní činila 24,7% ve skupině léčené přípravkem Xigris a 30,8% ve skupině léčené placebem ($p=0,005$).

Signifikantní absolutní snížení mortality bylo omezeno na skupinu pacientů s těžším stupněm sepse tj. vstupní APACHE II skóre ≥ 25 nebo vstupní stav charakterizovaný dysfunkcí nejméně dvou orgánů (APACHE II skóre je určeno ke stanovení rizika mortality na základě hodnocení akutních fyziologických parametrů a chronického zdravotního stavu). V podskupině pacientů se vstupním skóre APACHE II ≥ 25 na počátku hodnocení činila mortalita 31% léčených přípravkem Xigris (128 z 414) a 44% léčených placebem (176 z 403). V podskupině pacientů se sepsí lehčího stupně nebylo snížení mortality zaznamenáno. Ve skupině pacientů s akutní dysfunkcí nejméně 2 orgánů na počátku

hodnocení činila mortalita u pacientů, kterým byl podáván Xigris (168 z 634) 26,5% a ve skupině léčené placebem 33,9% (216 z 637). V podskupině pacientů ve vstupním stavu charakterizovaném dysfunkcí méně než 2 orgánů v počátku hodnocení nebylo pozorováno žádné signifikantní snížení mortality.

Shodný efekt podávání přípravku Xigris na snížení mortality byl pozorován v podskupinách pacientů definovaných věkem, pohlavím a typem infekce.

PROWESS pokračovací studie

V pokračovací studii bylo posuzováno přežívání u osob, které přežily ve studii PROWESS. Nemocniční přežívání bylo zaznamenáváno u 98% přeživších, resp. 3 měsíční u 94% přeživších, z původně 1 690 osob zařazených do studie PROWESS. Z celého souboru zařazených osob byla nemocniční úmrtnost signifikantně nižší u pacientů dostávajících Xigris v porovnání s pacienty, kteří dostali placebo (29,4% vs. 34,6 %; $p = 0,023$). Přežívání po dobu 3 měsíců bylo rovněž vyšší ve skupině, která dostala Xigris v porovnání se skupinou na placebo (log rank $p = 0,048$). Tyto výsledky potvrdily výhradní přínos přípravku Xigris u závažněji postižených septických pacientů, což jsou pacienti s multiorgánovým selháním a šokem.

Další klinické zkušenosti

V mezinárodní otevřené jednoramenné studii fáze 3b (ENHANCE) obdrželo drotrekogin alfa (aktivovaný) 2378 dospělých pacientů s vážnou sepsí. Vstupní kritéria byla podobná jako u studie PROWESS. Léčba drotrekoginem alfa (aktivovaný) byla zahájena do 48 hodin od vypuknutí prvního, sepsí indukovaného, orgánového selhávání. Medián doby trvání orgánového selhávání do začátku léčby byl 25 hodin.

Po 28 dnech byla úmrtnost ve studii fáze 3b 25,3%. I po adjustaci rozdílů závažnosti onemocnění byla úmrtnost nižší u pacientů, kteří obdrželi léčbu do 24 hodin od začátku orgánového selhávání, ve srovnání s pacienty léčenými až po 24 hodinách.

Do randomizovaného, dvojitě zaslepeného klinického hodnocení kontrolovaného placebem (ADDRESS) bylo zařazeno celkem 2640 dospělých pacientů se závažnou sepsí a nízkým rizikem úmrtí (např. pacienti se skóre APACHE II < 25 nebo se sepsí indukovanou dysfunkcí pouze jednoho orgánu). Hodnocení bylo pro bezúčelnost zastaveno po interim.

V podskupině 872 pacientů s nízkým rizikem úmrtí mnohočetnou orgánovou dysfunkcí nebyl pozorován přínos drotrekoginu alfa (aktivovaného), studie ADDRESS tak nepotvrdila výsledky účinnosti studie PROWESS.

V podskupině s multiorgánovou dysfunkcí byla ve studii ADDRESS 28-denní mortalita v placebové skupině (21,9%) podobná mortalitě v podskupině s dysfunkcí jednoho orgánu (21,2%), což potvrzuje nedostatečnou účinnost u pacientů se závažnou sepsí, kteří mají nízké riziko úmrtí.

Dětsí pacienti

Xigris je kontraindikován u dětí mladších 18 let (viz také body 4.2 a 4.3).

Data získaná z placebem kontrolovaného klinického hodnocení (RESOLVE) neprokázala účinek přípravku Xigris u dětských pacientů se závažnou sepsí, akutní infekcí, systémovým zánětem a respirační a kardiovaskulární dysfunkcí. Toto klinické hodnocení bylo zastaveno z důvodu bezúčelnosti po podání studijního léku 477 pacientům (z plánovaných 600 pacientů).

Plánovaná interim analýza (po zařazení 400 pacientů) ukázala nízkou pravděpodobnost průkazu významného rozdílu v primárním hodnoceném parametru „Kombinovaný čas do úplné úpravy orgánového selhávání“ (CTCOFR skóre průměrně 9,8 oproti 9,7 dní během 14 dnů). Nebyl také nalezen rozdíl v 28-denní mortalitě (17,1% u skupiny Xigris oproti 17,3% u skupiny placebo).

Následkům krvácivých příhod přisoudili zkoušející 2 úmrtí ve skupině léčené Xigrisem a 5 úmrtí ve skupině placebo. Oproti placebo byl ve skupině drotrekoginu alfa (aktivovaného) vyšší výskyt krvácení do centrálního nervového systému. V průběhu podávání infuze (dny 0-6 ve studii) došlo ke krvácení do CNS u 5 pacientů ze skupiny drotrekoginu alfa (aktivovaného) a u 1 pacienta ze skupiny placebo (2,1% oproti 0,4%), přičemž 4 z 5 pacientů s krvácením ve skupině drotrekoginu alfa (aktivovaného) byli ve věku ≤ 60 dní nebo měli tělesnou hmotnost $\leq 3,5$ kg. Výskyt fatálního krvácení do CNS, závažných krvácivých příhod (v průběhu období infuze a 28-denního průběhu studie),

závažných nežádoucích příhod a velkých amputací byl podobný ve skupině drotrekoginu alfa (aktivovaného) i ve skupině placebo.

V placebem kontrolovaných klinických studiích byl účinek léčby průkaznější na pracovištích zařazujících velký počet pacientů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Drotrekogin alfa (aktivovaný) a endogenní humánní aktivovaný Protein C jsou v plazmě inaktivováni endogenními inhibitory proteáz, ale není znám mechanismus, kterým jsou z plazmy odstraňováni. Plazmatické koncentrace endogenního aktivovaného Proteinu C u zdravých jedinců a u pacientů v těžké sepsi jsou obvykle pod detekovatelnými limity (<5 ng/ml) a nemají signifikantní vliv na farmakokinetické vlastnosti drotrekoginu alfa (aktivovaného).

U zdravých jedinců je více než 90% ustáleného stavu dosaženo během 2 hodin od počátku nitrožilní infúze Xigris podávané konstantní rychlostí. Pokles plazmatických koncentrací drotrekoginu alfa (aktivovaného), který následuje po ukončení infúze, je bifázický a je tvořen rychlou úvodní fází ($t_{1/2\alpha}=13$ min) a pomalejší druhou fází ($t_{1/2\beta}=1,6$ hod). Krátký třináctiminutový poločas odpovídá za přibližně 80% plochy pod křivkou plazmatické koncentrace a určuje počáteční rychlý nárůst plazmatické koncentrace drotrekoginu alfa (aktivovaného) k ustálenému stavu. Plazmatické koncentrace drotrekoginu alfa (aktivovaného) v ustáleném stavu jsou úměrné rychlosti infúze v rozmezí 12 $\mu\text{g/kg/hod}$ až 48 $\mu\text{g/kg/hod}$. Půměrná plazmatická koncentrace drotrekoginu alfa (aktivovaného) v ustáleném stavu u zdravých jedinců, kterým je podáván rychlostí 24 $\mu\text{g/kg/hod}$, činí 72 ng/ml.

Podání drotrekoginu alfa (aktivovaného) rychlostí 12 $\mu\text{g/kg/hod}$ až 30 $\mu\text{g/kg/hod}$ pacientům v těžké sepsi vedlo rychle k plazmatickým koncentracím ustáleného stavu úměrným rychlosti infúze. Ve klinickém hodnocení III. fáze byla hodnocena farmakokinetika drotrekoginu alfa (aktivovaného) u 342 pacientů v těžké sepsi, kterým byl podáván přípravek po dobu 96 hodin rychlostí 24 $\mu\text{g/kg/hod}$. Farmakokinetiku drotrekoginu alfa (aktivovaného) charakterizovalo dosažení plazmatické koncentrace ustáleného stavu během 2 hodin po zahájení infúze. Hladina aktivovaného Proteinu C u většiny pacientů po 2 hodinách od ukončení infúze byla pod detekovatelnými limity, což ukazuje na rychlou eliminaci drotrekoginu alfa (aktivovaného) ze systémového oběhu. Plazmatická clearance drotrekoginu alfa (aktivovaný) je u septických pacientů přibližně 41,8 l/hod ve srovnání s 28,1 l/hod u zdravých jedinců.

Plazmatická clearance drotrekoginu alfa (aktivovaného) byla signifikantně nižší u septických pacientů s poruchou funkce ledvin a jater, ale rozsah změn clearance ($<30\%$) nevede k nutnosti jakékoli úpravy dávky léčiva.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Změny pozorované na opicích při studiu podávání opakovaných dávek stejných nebo mírně vyšších než je maximální doporučená dávka pro člověka byly všechny ve vztahu k farmakologickému účinku přípravku Xigris a zahrnovaly kromě předpokládaného prodloužení APTT také pokles hemoglobinu, erytrocytů, hematokritu a vzestup počtu retikulocytů a PT.

Drotrekogin alfa (aktivovaný) nevykazoval mutagenní vlastnosti v mikronukleární studii *in vivo* u myši nebo ve studii chromozomálních aberací *in vitro* na lymfocytech lidské periferní krve spolu s metabolickou aktivací krysích jater nebo bez ní.

Studie kancerogenity a studie reprodukční toxicity na zvířatech nebyly u přípravku Xigris uskutečněny. Nicméně, i s přihlédnutím k výše uvedenému, potenciální riziko pro člověka není známo a Xigris by neměl být podáván těhotným ženám, pokud to není naprosto nezbytné (viz. bod 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharosa
Chlorid sodný
Citronan sodný
Kyselina citronová
Kyselina chlorovodíková
Hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Přípravek se doporučuje podávat ihned po rozpuštění. Rozpuštěný přípravek však lze v lahvičce uchovávat až 3 hodiny při pokojové teplotě (15°C - 30°C).

Připravenou intravenózní infúzi lze používat za pokojové teploty (15°C - 30°C) po dobu až 14 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C-8°C). Lahvičku uchovávejte v papírové skládáče, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Prášek ve skleněné lahvičce typ I. Balení obsahuje 1 lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

1. Xigris musí být připravován k nitrožilnímu podání za přiměřených aseptických podmínek.
2. Vypočítejte si potřebnou dávku přípravku a počet potřebných balení.

Jedna lahvička Xigris obsahuje 5 mg drotrekoginu alfa (aktivovaného).

V lahvičce je dostatek drotrekoginu alfa (aktivovaného) umožňující odebrání na štítku deklarovaného množství přípravku

3. Obsah lahvičky Xigris 5 mg musí být před podáním rozpuštěn v 2,5 ml sterilní vody pro injekce, získaný roztok má koncentraci přibližně 2 mg/ml drotrekoginu alfa (aktivovaného).

Zvolna přidejte sterilní vodu pro injekce do lahvičky, lahvičku neobracejte a netřepejte s ní. Lehkým krouživým pohybem lahvičkou zamíchejte obsah do úplného rozpuštění prášku.

4. Připravený roztok Xigris musí být dále ředěn sterilním fyziologickým roztokem (0,9% vodný roztok chloridu sodného) na konečnou koncentraci mezi 100 µg/ml a 200 µg/ml. Pomalu odtáhněte příslušný objem rozpuštěného drotrekoginu alfa (aktivovaného) z lahvičky. Roztok drotrekoginu alfa (aktivovaného) přidejte do infúzního vaku se sterilním fyziologickým roztokem. Při aplikaci rekonstituovaného roztoku drotrekoginu alfa (aktivovaného) do infúzního vaku směřujte proud roztoku na stěnu vaku tak, aby tekutina vířila co nejméně. Infúzní vak

zvolna obračejte, aby byl roztok homogenní. Infúzní vak netransportujte z místa na místo mechanickými dopravními prostředky.

5. Přípravek se doporučuje podávat ihned po rozpuštění. Roztok však lze v lahvičce uchovávat až 3 hodiny při pokojové teplotě (od 15 do 30°C). Připravenou intravenózní infúzi lze používat za pokojové teploty (od 15 do 30°C) po dobu až 14 hodin.
6. Přípravky určené k parenterální aplikaci je třeba před podáním vizuálně kontrolovat na přítomnost volných částic a změnu zbarvení.
7. **Pro zajištění přesné kontroly rychlosti infúze je doporučeno podávat Xigris pomocí infúzní pumpy.** Rekonstituovaný roztok Xigris by měl být podáván v infúzním vaku ředěný sterilním roztokem 0,9 % chloridu sodného do výsledné koncentrace mezi 100 µg/ml a 200 µg/ml.
8. Při podávání drotrekoginu alfa (aktivovaného) nízkou rychlostí (méně než cca 5 ml/hod), musí nejprve roztok protékat infúzním setem po dobu přibližně 15 minut rychlostí cca 5 ml/hod.
9. Xigris by měl být podáván samostatným nitrožilním vstupem nebo samostatným lumen multiluminálního centrálního žilního katetru, vyhrazeným pouze pro tento přípravek. Stejnou linkou lze podávat POUZE fyziologický roztok, Ringer laktát, roztoky glukózy nebo směs glukózy a fyziologického roztoku.
10. Roztok drotrekoginu alfa (aktivovaného) nevystavujte teplu a nebo přímému slunečnímu záření. Nejsou známy žádné inkompatibility drotrekoginu alfa (aktivovaného) se skleněnými infúzními lahvemi nebo infúzními vaky vyrobenými z polyvinylchloridu, polyetylenu, polypropylenu nebo polyolefinu. Použití jiných typů infúzních setů by mohlo mít negativní vliv na množství a účinnost podávaného drotrekoginu alfa (aktivovaného).
11. Při podávání přípravku Xigris je zapotřebí opatrnosti odpovídající dávce, vypočtené na základě kg tělesné váhy a přesné doby infúze. Je doporučeno odpovídajícím způsobem označit infúzní vak.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

EU/1/02/225/001

9. DATUM REGISTRACE/DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. srpna 2002

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A
VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**
- C. ZVLÁŠTNÍ POVINNOSTI DRŽITELE
ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY (LÁTEK) A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky (látek)

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY REGISTRACE

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neuplatňuje se.

- **DALŠÍ PODMÍNKY**

Držitel rozhodnutí o registraci je povinen informovat Evropskou komisi o plánu uvádění léčivého přípravku registrovaného tímto rozhodnutím na trh.

Plán řízení rizik

Držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje provést studie a další farmakovigilační aktivity upřesněné ve Farmakovigilačním plánu, jak bylo dohodnuto v Plánu řízení rizik, datum verze 18.dubna 2006, předloženém v Modulu 1.8.2. Rozhodnutí o registraci a v dalších následujících aktualizacích Plánu odsouhlasených CHMP.

V souladu s pokynem Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) k systémům řízení rizik pro humánní léčivé přípravky se předloží upřesněný Plán řízení rizik ve stejnou dobu jako Periodicky aktualizovaná zpráva o bezpečnosti.

Kromě toho, aktualizovaný Plán řízení rizik by měl být předložen:

- při získání nových informací, které by mohly mít vliv na současnou bezpečnostní specifikaci, farmakovigilační plán nebo aktivity minimalizující rizika.
- v průběhu 60 dnů od dosažení důležitých (farmakovigilační nebo minimalizace rizik) mezníků
- na žádost EMEA

Držitel registračního rozhodnutí bude pokračovat v předkládání PSUR v ročních intervalech.

C. ZVLÁŠTNÍ POVINNOSTI DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Držitel rozhodnutí o registraci je povinen ve stanoveném termínu dokončit následující program studií, jehož výsledky budou tvořit základ každoročního hodnocení poměru prospěchu a rizik.

Klinické aspekty

1. Vzhledem k nejednoznačným závěrům studie XPRESS, která zkoumala možné interakce mezi přípravkem Xigris a heparinem, je nutné další vyjasnění poměru přínosu a rizika použití přípravku Xigris. Z tohoto důvodu se držitel registračního rozhodnutí zavázal provést u pacientů se závažnou sepsí (u kterých je profylakticky použit heparin v nízkých dávkách nebo jsou bez jakékoli profylaxe trombózy), dokumentovaným orgánovým selháváním (např. multiorgánové selhávání nebo septický šok vyžadující vasopresory) a léčených v jasně definovaném časovém intervalu, placebem kontrolovanou studii k potvrzení profilu výhod a rizik přípravku Xigris.

Přípavek již není registrován

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM**TEXT NA SKLÁDAČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xigris 20 mg prášek pro přípravu infuzního roztoku
Drotrecoginum alfa (activatum)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna lahvička obsahuje 20 mg drotrekoginu alfa (aktivovaný).
Po rozpuštění v 10 ml vody pro injekce obsahuje jeden ml 2 mg drotrekoginu alfa (aktivovaného).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharosa, chlorid sodný, citrónan sodný, kyselina citronová, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekční lahvička, prášek pro přípravu infuzního roztoku

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

K intravenózní infuzi po rozpuštění a naředění.
Před použitím čtěte příbalový leták.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP {MM/RRRR}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2°C-8°C).
Uchovávejte lahvičku v papírové skládáče, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/02/225/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot: {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Přípavek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ETIKETA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

Xigris 20 mg prášek pro přípravu infuzního roztoku

K intravenózní infuzi po rozpuštění a naředění.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POŽITELNOST**

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot: {číslo}

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

20 mg

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM**TEXT NA SKLÁDAČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Xigris 5 mg prášek pro přípravu infuzního roztoku
Drotrecoginum alfa (activatum)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna lahvička obsahuje 5 mg drotrekoginu alfa (aktivovaný).
Po rozpuštění ve 2,5 ml vody pro injekce obsahuje jeden ml 2 mg drotrekoginu alfa (aktivovaného).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharosa, chlorid sodný, citrónan sodný, kyselina citrónová, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekční lahvička, prášek pro přípravu infuzního roztoku

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

K intravenózní infuzi po rozpuštění a naředění.
Před použitím čtěte příbalový leták.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP {MM/RRRR}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2°C-8°C).
Uchovávejte lahvičku v papírové skládáče, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/02/225/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot: {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Přípavek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ETIKETA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA(Y) PODÁNÍ**

Xigris 5 mg prášek pro přípravu infuzního roztoku

K intravenózní infuzi po rozpuštění a naředění.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POŽITELNOST**

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot: {číslo}

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET DÁVEK

5 mg

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE - INFORMACE PRO UŽIVATELE

Xigris 20 mg prášek pro přípravu infuzního roztoku Drotrecoginum alfa (activatum)

Přečtěte si prosím pozorně celou příbalovou informaci. Mějte na paměti, že přípravek Xigris nelze užívat volně bez doporučení lékaře, neboť Vaše onemocnění i užívání tohoto léčiva vyžaduje soustavnou lékařskou péči.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Xigris a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Xigris užívat
3. Jak se Xigris užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Xigris uchovávat
6. Další informace

1. CO JE XIGRIS A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Xigris je velmi podobný bílkovině, která je přirozeně přítomna v krvi. Tato bílkovina se podílí na mechanismu srážení krve a zánětlivých procesech. V případě, že trpíte těžkou infekcí, mohou se ve Vaší krvi vyskytnout krevní sraženiny, které mohou bránit přístupu krve do důležitých orgánů, například ledvin nebo plic. Tento stav může vést k závažnému onemocnění zvanému těžká seps, která může mít i smrtelný průběh. Xigris napomáhá Vašemu tělu zbavit se krevních sraženin a rovněž zmírnit zánět vyvolaný infekcí.

Xigris je určen k léčbě těžkých septických stavů u dospělých.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE XIGRIS UŽÍVAT

Přípravek Xigris by vám neměl být podán:

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na drotrekogin alfa (aktivovaný) nebo na kteroukoli další složku přípravku nebo na bovinní trombin (bílkovina hovězího původu).
- jestliže jste mladší 18 let
- jestliže máte vnitřní krvácení.
- jestliže trpíte nádorem mozku nebo zvýšeným nitrolebním tlakem.
- jestliže je Vám současně podáván heparin (v dávce ≥ 15 mezinárodních jednotek/kg/hod).
- jestliže máte projevy krvácení, které nebyly vyvolány sepsí (těžká celková infekce).
- jestliže trpíte vleklym onemocněním jater.
- jestliže máte nízký počet krevních destiček (druh krevních buněk), i když byl jejich počet zvýšen podáním transfuse
- jestliže jste vysoce ohrožen/a krvácením (např.):
 - a) prodělal/a jste operační výkon během posledních 12 hodin před plánovaným podáním přípravku Xigris nebo krvácíte po předchozí operaci nebo by si Váš zdravotní stav mohl vyžádat operační výkon v průběhu podávání lék

- b) jste hospitalizován/a v nemocnici pro úraz hlavy nebo jste po operaci mozku či páteře nebo jste prodělal/a v posledních 3 měsících krvácení do mozku (krvácivou mozkovou cévní příhodu) nebo máte zjištěnou abnormalitu mozkových cév, nitrolební nádor nebo zavedený epidurální katétr (hadička zavedená k páteři a určená k podání léků).
- c) trpíte vrozeným krvácivým onemocněním.
- d) měl/a jste projevy krvácení z trávicího traktu v průběhu posledních šesti týdnů, které nebyly odpovídajícím způsobem léčeny.
- e) jste po vážnějším úraze, a proto více ohrožen/a krvácením.

Zvláštní opatrnosti je třeba věnovat podávání přípravku Xigris v případě, jste-li ohroženi krvácením, např.:

- užíváte přípravky, které ovlivňují srážení krve (např. přípravky, které rozpouštějí krevní sraženiny, ředí krev nebo přípravky, které blokují krevní destičky jako je aspirin).
- v průběhu posledních 3 měsíců jste prodělal/a mozkovou cévní příhodu způsobenou krevní sraženinou.
- trpíte známými problémy s krvácením.

Přípravek Xigris by neměl být použit, pokud trpíte méně závažnou formou sepse (selhávání pouze jednoho orgánu) a nedávno jste podstoupil/a chirurgický zákrok.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Přípravek Xigris by měl být užíván se zvýšenou opatrností pokud je užíván společně s dalšími přípravky, které ovlivňují srážlivost krve (například přípravky které rozpouštějí krevní sraženiny, ředí krev nebo přípravky, které blokují krevní destičky jako je aspirin, nesteroidní protizánětlivé přípravky nebo klopidoogrel).

Těhotenství a kojení

Není známo, může-li drotrekogin alfa (aktivovaný) poškodit nenarozené dítě nebo ovlivnit plodnost. Jste-li těhotná, bude Vám podán Xigris pouze tehdy, bude-li to zcela nezbytné. Není známo, zda drotrekogin alfa (aktivovaný) přechází do mateřského mléka, a proto při léčbě přípravkem Xigris nekojte.

Důležité informace o některých složkách přípravku Xigris

Tento léčivý přípravek obsahuje přibližně 68 mg sodíku v jedné lahvičce. Tato skutečnost by měla být vzata do úvahy u pacientů s dietou s kontrolovaným množstvím sodíku.

3. JAK SE XIGRIS UŽÍVÁ

Doporučená dávka přípravku Xigris je 24 mikrogramů (μg) na kilogram (kg) tělesné hmotnosti za hodinu po dobu 96 hodin.

Nemocniční lékárník, zdravotní sestra nebo lékař připraví z práškové formy léku Xigris roztok rozpuštěním přípravku ve sterilní vodě na injekci a jeho ředěním izotonickým roztokem chloridu sodného (fyziologický roztok). Tento roztok je poté podáván do žíly po dobu 96 hodin formou infúze.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Xigris nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.. Xigris zvyšuje riziko krvácení, které by mohlo být vážné až život ohrožující. K závažnému krvácení v průběhu infúze došlo u 1% pacientů (1 ze 100) se závažnou sepsí a u 2,4% pacientů (zhruba 1 ze 40) léčených přípravkem Xigris, v obou skupinách došlo nejčastěji ke krvácení

do žaludku a střev. Krvácení do mozku bylo méně časté, přihodilo se u 0,2% (1 z 500) pacientů léčených přípravkem Xigris.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. UCHOVÁVÁNÍ PŘÍPRAVKU XIGRIS

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek Xigris nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na etiketě.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Lahvičku uchovávejte v původním papírovém obalu k ochraně před světlem.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek Xigris obsahuje

- léčivou látkou je 20 mg drotrekoginu alfa (aktivovaný) v jedné lahvičce
Drotrekogin alfa (aktivovaný) je forma přirozené krevní bílkoviny zvané aktivovaný protein C, vyráběná technologií genového inženýrství
- pomocné látky: sacharóza, chlorid sodný, citronan sodný, kyselina citronová, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný

Jak přípravek Xigris vypadá a co obsahuje toto balení

Xigris je dodáván v injekční lahvičce ve formě prášku pro přípravu infuzního roztoku.

Jedna lahvička obsahuje 20 mg drotrekoginu alfa (aktivovaného). Po rozpuštění s 10 ml vody na injekci jeden ml obsahuje 2 mg drotrekoginu alfa (aktivovaného).

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel registračního rozhodnutí:

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

Výrobce:

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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- 91749 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

Romania

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

Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.

Tento přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“.

Znamená to, že z vědeckých důvodů nebylo možné získat úplné informace o tomto přípravku.

Evropská léková agentura (EMA) každoročně vyhodnotí všechny nové informace týkající se tohoto přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.ema.eu.int/>.

Následující informace jsou určeny pouze pro lékaře a zdravotnický personál:

Pokyny pro zacházení s přípravkem a jeho podávání

1. Xigris musí být připravován k nitrožilnímu podání za přiměřených aseptických podmínek
2. Vypočítejte si potřebnou dávku přípravku a počet potřebných balení.

Jedna lahvička Xigris obsahuje 20 mg drotrekoginu alfa (aktivovaného).

V lahvičce je dostatek drotrekoginu alfa (aktivovaného) umožňující odebrání na štítku deklarovaného množství přípravku.

3. Obsah lahvičky Xigris 20 mg musí být před podáním rozpuštěn v 10 ml sterilní vody na injekci, získaný roztok má koncentraci přibližně 2 mg/ml drotrekoginu alfa (aktivovaného).

Zvolna přidejte sterilní vodu na injekci do lahvičky, lahvičku neobracejte a netřepte s ní. Lehkým krouživým pohybem lahvičkou zamíchejte obsah do úplného rozpuštění prášku.

4. Připravený roztok Xigris musí být dále ředěn sterilním fyziologickým roztokem (0,9% vodný roztok chloridu sodného). Pomalu odtáhněte příslušný objem rozpuštěného drotrekoginu alfa (aktivovaného) z lahvičky. Rostok drotrekoginu alfa (aktivovaného) přidejte do infúzního vaku se sterilním fyziologickým roztokem. Při aplikaci rekonstituovaného roztoku drotrekoginu alfa (aktivovaného) do infúzního vaku směrujte proud roztoku na stěnu vaku tak, aby tekutina vířila co nejméně. Infúzní vak zvolna obračejte, aby byl roztok homogenní. Infúzní vak netransportujte z místa na místo mechanickými dopravními prostředky.
5. Přípravek se doporučuje podávat ihned po rozpuštění. Rostok však lze v lahvičce uchovávat až 3 hodiny při pokojové teplotě (od 15 do 30°C). Připravenou intravenózní infúzi lze používat za pokojové teploty (od 15 do 30°C) po dobu až 14 hodin.
6. Přípravky určené k parenterální aplikaci je třeba před podáním vizuálně kontrolovat na přítomnost volných částic a změnu zbarvení.
7. **Pro zajištění přesné kontroly rychlosti infúze je doporučeno podávat Xigris pomocí infúzní pumpy.** Rekonstituovaný roztok Xigris by měl být podáván v infúzním vaku ředěný sterilním fyziologickým roztokem do výsledné koncentrace mezi 100 µg/ml a 200 µg/ml.
8. Při podávání drotrekoginu alfa (aktivovaného) nízkou rychlostí (méně než cca 5 ml/hod), musí nejprve roztok protékat infúzním setem po dobu přibližně 15 minut rychlostí cca 5 ml/hod.
9. Xigris by měl být podáván samostatným nitrožilním vstupem nebo samostatným lumen multiluminálního centrálního žilního katétru, vyhrazeným pouze pro tento přípravek. Stejnou linkou lze podávat POUZE fyziologický roztok, Ringer laktát, roztoky glukózy nebo směs glukózy a fyziologického roztoku.
10. Rostok drotrekoginu alfa (aktivovaného) nevystavujte teplu a/nebo přímému slunečnímu záření. Nejsou známy žádné inkompatibility drotrekoginu alfa (aktivovaného) se skleněnými infúzními lahvemi nebo infúzními vaky vyrobenými z polyvinylchloridu, polyetylenu, polypropylenu nebo polyolefinu. Použití jiných typů infúzních setů by mohlo mít negativní vliv na množství a účinnost podávaného drotrekoginu alfa (aktivovaného).
11. Při podávání přípravku Xigris je zapotřebí opatrnosti odpovídající dávce, vypočtené na základě kg tělesné váhy a přesné doby infúze. Je doporučeno odpovídajícím způsobem označit infúzní vak.

PŘÍBALOVÁ INFORMACE – INFORMACE PRO UŽIVATELE

Xigris 5 mg prášek pro přípravu infuzního roztoku Drotrecoginum alfa (activatum)

Přečtěte si prosím pozorně celou příbalovou informaci. Mějte na paměti, že přípravek Xigris nelze užívat volně bez doporučení lékaře, neboť Vaše onemocnění i užívání tohoto léčiva vyžaduje soustavnou lékařskou péči.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Xigris a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Xigris užívat
3. Jak se Xigris užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Xigris uchovávat
6. Další informace

1. CO JE XIGRIS A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Xigris je velmi podobný bílkovině, která je přirozeně přítomna v krvi. Tato bílkovina se podílí na mechanismu srážení krve a zánětlivých procesech. V případě, že trpíte těžkou infekcí, mohou se ve Vaší krvi vyskytnout krevní sraženiny, které mohou bránit přístupu krve do důležitých orgánů, například ledvin nebo plic. Tento stav může vést k závažnému onemocnění zvanému těžká seps, která může mít i smrtelný průběh. Xigris napomáhá Vašemu tělu zbavit se krevních sraženin a rovněž zmírnit zánět vyvolaný infekcí.

Xigris je určen k léčbě těžkých septických stavů u dospělých.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE XIGRIS UŽÍVAT

Přípravek Xigris by vám neměl být podán:

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na drotrekogin alfa (aktivovaný) nebo na kteroukoli další složku přípravku nebo na bovinní trombin (bílkovina hovězího původu).
- jestliže jste mladší 18 let
- jestliže máte vnitřní krvácení.
- jestliže trpíte nádorem mozku nebo zvýšeným nitrolebním tlakem.
- jestliže je Vám současně podáván heparin (v dávce ≥ 15 mezinárodních jednotek/kg/hod).
- jestliže máte projevy krvácení, které nebyly vyvolány sepsí (těžká celková infekce).
- jestliže trpíte vleklým onemocněním jater.
- jestliže máte nízký počet krevních destiček (druh krevních buněk), i když byl jejich počet zvýšen podáním transfuse.
- jestliže jste vysoce ohrožen/a krvácením (např.):
 - a) prodělal/a jste operační výkon během posledních 12 hodin před plánovaným podáním přípravku Xigris nebo krvácíte po předchozí operaci nebo by si Váš zdravotní stav mohl vyžádat operační výkon v průběhu podávání léku

- b) jste hospitalizován/a v nemocnici pro úraz hlavy nebo jste po operaci mozku či páteře nebo jste prodělal/a v posledních 3 měsících krvácení do mozku (krvácivou mozkovou cévní příhodu) nebo máte zjištěnou abnormalitu mozkových cév, nitrolební nádor nebo zavedený epidurální katétr (hadička zavedená k páteři a určená k podání léků).
- c) trpíte vrozeným krvácivým onemocněním
- d) měl/a jste projevy krvácení z trávicího traktu v průběhu posledních šesti týdnů, které nebyly odpovídajícím způsobem léčeny.
- e) jste po vážnějším úraze, a proto více ohrožen/a krvácením.

Zvláštní opatrnost je třeba věnovat podávání přípravku Xigris v případě, jste-li ohroženi krvácením, např.:

- užíváte přípravky, které ovlivňují srážení krve (např. přípravky, které rozpouštějí krevní sraženiny, ředí krev nebo přípravky, které blokují krevní destičky jako je aspirin).
- v průběhu posledních 3 měsíců jste prodělal/a mozkovou cévní příhodu způsobenou krevní sraženinou.
- trpíte známými problémy s krvácením.

Přípravek Xigris by neměl být použit, pokud trpíte méně závažnou formou sepse (selhávání pouze jednoho orgánu) a nedávno jste podstoupil/a chirurgický zákrok.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Přípravek Xigris by měl být užíván se zvýšenou opatrností, pokud je užíván společně s dalšími přípravky, které ovlivňují srážlivost krve (například přípravky, které rozpouštějí krevní sraženiny, ředí krev nebo přípravky, které blokují krevní destičky jako je aspirin, nesteroidní protizánětlivé přípravky nebo klopidoogrel).

Těhotenství a kojení

Není známo, může-li drotrekogin alfa (aktivovaný) poškodit nenarozené dítě nebo ovlivnit plodnost. Jste-li těhotná, bude Vám podán Xigris pouze tehdy, bude-li to zcela nezbytné. Není známo, zda drotrekogin alfa (aktivovaný) přechází do mateřského mléka, a proto při léčbě přípravkem Xigris nekojte.

Důležité informace o některých složkách přípravku Xigris

Tento léčivý přípravek obsahuje přibližně 17 mg sodíku v jedné lahvičce. Tato skutečnost by měla být vzata do úvahy u pacientů s dietou s kontrolovaným množstvím sodíku.

3. JAK SE XIGRIS UŽÍVÁ

Doporučená dávka přípravku Xigris je 24 mikrogramů (µg) na kilogram (kg) tělesné hmotnosti za hodinu po dobu 96 hodin.

Nemocniční lékárník, zdravotní sestra nebo lékař připraví z práškové formy léku Xigris roztok rozpouštěním přípravku ve sterilní vodě na injekci a jeho ředěním izotonickým roztokem chloridu sodného (fyziologický roztok). Tento roztok je poté podáván do žíly po dobu 96 hodin formou infúze.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek Xigris nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Xigris zvyšuje riziko krvácení, které by mohlo být vážné až život ohrožující. K závažnému krvácení v průběhu infúze došlo u 1% pacientů (1 ze 100) se závažnou sepsí a u 2,4% pacientů (zhruba 1 ze 40) léčených přípravkem Xigris, v obou skupinách došlo nejčastěji ke krvácení

do žaludku a střev. Krvácení do mozku bylo méně časté, přihodilo se u 0,2% (1 z 500) pacientů léčených přípravkem Xigris.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. UCHOVÁVÁNÍ PŘÍPRAVKU XIGRIS

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek Xigris nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na etiketě.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Lahvičku uchovávejte v původním papírovém obalu k ochraně před světlem.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek Xigris obsahuje

- léčivou látkou je 5 mg drotrekoginu alfa (aktivovaný) v jedné lahvičce
Drotrekogin alfa (aktivovaný) je forma přirozené krevní bílkoviny zvané aktivovaný protein C, vyráběná technologií genového inženýrství
- pomocné látky: sacharóza, chlorid sodný, citronan sodný, kyselina citronová, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný

Jak přípravek Xigris vypadá a co obsahuje toto balení

Xigris je dodáván v injekční lahvičce ve formě prášku pro přípravu infuzního roztoku.

Jedna lahvička obsahuje 5 mg drotrekoginu alfa (aktivovaného). Po rozpuštění s 2,5 ml vody na injekci jeden ml obsahuje 2 mg drotrekoginu alfa (aktivovaného).

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel registračního rozhodnutí:

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

Výrobce:

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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- 91749 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

Romania

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

Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.

Tento přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“.

Znamená to, že z vědeckých důvodů nebylo možné získat úplné informace o tomto přípravku.

Evropská léková agentura (EMA) každoročně vyhodnotí všechny nové informace týkající se tohoto přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.ema.eu.int/>.

Následující informace jsou určeny pouze pro lékaře a zdravotnický personál:

Pokyny pro zacházení s přípravkem a jeho podávání

1. Xigris musí být připravován k nitrožilnímu podání za přiměřených aseptických podmínek
2. Vypočítejte si potřebnou dávku přípravku a počet potřebných balení.

Jedna lahvička Xigris obsahuje 5 mg drotrekoginu alfa (aktivovaného).

V lahvičce je dostatek drotrekoginu alfa (aktivovaného) umožňující odebrání na štítku deklarovaného množství přípravku.

3. Obsah lahvičky Xigris 5 mg musí být před podáním rozpuštěn v 2,5 ml sterilní vody na injekci, získaný roztok má koncentraci přibližně 2 mg/ml drotrekoginu alfa (aktivovaného).

Zvolna přidejte sterilní vodu na injekci do lahvičky, lahvičku neobracejte a netřepte s ní. Lehkým krouživým pohybem lahvičkou zamíchejte obsah do úplného rozpuštění prášku.

4. Připravený roztok Xigris musí být dále ředěn sterilním fyziologickým roztokem (0,9% vodný roztok chloridu sodného). Pomalu odtáhněte příslušný objem rozpuštěného drotrekoginu alfa (aktivovaného) z lahvičky. Roztok drotrekoginu alfa (aktivovaného) přidejte do infúzního vaku se sterilním fyziologickým roztokem. Při aplikaci rekonstituovaného roztoku drotrekoginu alfa (aktivovaného) do infúzního vaku směřujte proud roztoku na stěnu vaku tak, aby tekutina vířila co nejméně. Infúzní vak zvolna obračejte, aby byl roztok homogenní. Infúzní vak netransportujte z místa na místo mechanickými dopravními prostředky.
5. Přípravek se doporučuje podávat ihned po rozpuštění. Roztok však lze v lahvičce uchovávat až 3 hodiny při pokojové teplotě (od 15 do 30°C). Připravenou intravenózní infúzi lze používat za pokojové teploty (od 15 do 30°C) po dobu až 14 hodin.
6. Přípravky určené k parenterální aplikaci je třeba před podáním vizuálně kontrolovat na přítomnost volných částic a změnu zbarvení.
7. **Pro zajištění přesné kontroly rychlosti infúze je doporučeno podávat Xigris pomocí infúzní pumpy.** Rekonstituovaný roztok Xigris by měl být podáván v infúzním vaku ředěný sterilním fyziologickým roztokem do výsledné koncentrace mezi 100 µg/ml a 200 µg/ml.
8. Při podávání drotrekoginu alfa (aktivovaného) nízkou rychlostí (méně než cca 5 ml/hod), musí nejprve roztok protékat infúzním setem po dobu přibližně 15 minut rychlostí cca 5 ml/hod.
9. Xigris by měl být podáván samostatným nitrožilním vstupem nebo samostatným lumen multiluminálního centrálního žilního katétru, vyhrazeným pouze pro tento přípravek. Stejnou linkou lze podávat POUZE fyziologický roztok, Ringer laktát, roztoky glukózy nebo směs glukózy a fyziologického roztoku.
10. Roztok drotrekoginu alfa (aktivovaného) nevystavujte teplu a/nebo přímému slunečnímu záření. Nejsou známy žádné inkompatibility drotrekoginu alfa (aktivovaného) se skleněnými infúzními lahvemi nebo infúzními vaky vyrobenými z polyvinylchloridu, polyetylénu, polypropylénu nebo polyolefinu. Použití jiných typů infúzních setů by mohlo mít negativní vliv na množství a účinnost podávaného drotrekoginu alfa (aktivovaného).
11. Při podávání přípravku Xigris je zapotřebí opatrnosti odpovídající dávce, vypočtené na základě kg tělesné váhy a přesné doby infúze. Je doporučeno odpovídajícím způsobem označit infúzní vak.