

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xigris 20 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 20 mg Δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη).

Μετά την ανασύσταση με 10 ml Αποστειρωμένου Ενέσιμου Ύδατος προκύπτει διάλυμα 2 mg Δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης).

Η δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) είναι μία ανασυνδυασμένη μορφή της ενδογενούς ενεργοποιημένης Πρωτεΐνης C και παράγεται με τεχνικές γενετικής μηχανικής από μια καθιερωμένη ανθρώπινη κυτταρική σειρά.

Έκδοχα: Κάθε φιαλίδιο περιέχει περίπου 68 mg νατρίου. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση. Το Xigris διατίθεται ως λυόφιλη, λευκή ως υπόλευκη σκόνη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Xigris ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με σοβαρή σήψη με ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων, όταν προστίθεται στη συνήθη θεραπευτική αντιμετώπιση. Η θεραπευτική αγωγή με Xigris θα πρέπει να επιλέγεται κυρίως στις περιπτώσεις ασθενών όπου η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει εντός 24 ωρών από την έναρξη της ανεπάρκειας οργάνων (για περαιτέρω πληροφορίες βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Xigris θα πρέπει να χορηγείται από έμπειρους ιατρούς, σε νοσοκομειακές μονάδες εξειδικευμένες στην θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με σοβαρή σήψη.

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά εντός 48 ωρών, κατά προτίμηση εντός 24 ωρών, από την εμφάνιση της πρώτης επιβεβαιωμένης ανεπάρκειας οργάνου λόγω της σήψης (βλέπε παράγραφο 5.1)

Η συνιστώμενη δόση του Xigris είναι 24 μg/kg/hr (ανάλογα με το πραγματικό βάρος σώματος) και χορηγείται με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση για συνολική διάρκεια 96 ωρών. Συνιστάται το Xigris να χορηγείται με μία αντλία έγχυσης, ώστε να ελέγχεται, με ακρίβεια, ο ρυθμός έγχυσης του φαρμάκου. Εάν η έγχυση διακοπεί για οποιοδήποτε λόγο, η αγωγή με Xigris θα πρέπει να ξαναρχίσει με ρυθμό έγχυσης των 24 μg/kg/hr και να συνεχισθεί μέχρι την ολοκλήρωση των 96 ωρών συνολικά. Τίτλοποίηση της δόσης ή εφάπαξ (bolus) δόσεις του Xigris δεν απαιτούνται μετά τη διακοπή της έγχυσης.

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρή σήψη που να σχετίζεται με την ηπατική λειτουργία (βάση των μετρήσεων των τρανσαμινασών), τη νεφρική λειτουργία, τη παχυσαρκία ή τη συγχρόνηση προφυλακτικής δόσης ηπαρίνης την ηλικία, ή το φύλο των ασθενών. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή σήψη και με προϋπάρχουσα τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια καθώς και με χρόνια ηπατική νόσο.

Παιδιατρικοί ασθενείς: Τα δεδομένα από μια κλινική μελέτη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο-placebo, η οποία διακόπηκε μετά τη λήψη της υπό μελέτη θεραπείας από 477 ασθενείς, ηλικίας 0 έως 17 ετών, δεν τεκμηρίωσαν την αποτελεσματικότητα του Xigris σε παιδιατρικούς ασθενείς, ενώ παρατηρήθηκε ένα υψηλότερο ποσοστό αιμορραγίας του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) στην ομάδα ασθενών που έλαβαν Xigris συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου-placebo. Το Xigris δεν ενδείκνυται για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 18 ετών (βλέπε παράγραφο 4.3 και 5.1).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη), ή σε κάποιο από τα έκδοχα ή στη θρομβίνη βοειδών (ίχνη εκδόχου από τη παραγωγική διαδικασία).

Η δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) δεν ενδείκνυται για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 18 ετών (βλέπε παράγραφο 5.1).

Επειδή η δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας, το Xigris αντενδείκνυται στις παρακάτω καταστάσεις:

- Ενεργός εσωτερική αιμορραγία
- Ασθενείς με ενδοκρανιακή πάθηση, νεοπλασία ή ενδείξεις εγκεφαλισμού του εγκεφάλου.
- Ταυτόχρονη χορήγηση θεραπείας ηπαρίνης σε δόση ≥ 15 International Units/kg/hr
- Γνωστή αιμορραγική διάθεση, εκτός από την οξεία διαταραχή του μηχανισμού πήξης σχετιζόμενη με την σήψη.
- Χρόνια σοβαρή ηπατική νόσος
- Αριθμός αιμοπεταλίων $<30.000 \times 10^6/l$, ακόμα και εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων έχει αυξηθεί με μεταγίσεις.
- Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας (όπως για παράδειγμα):
 - α) σε σοβαρή χειρουργική επέμβαση, περιλαμβανομένης χειρουργικής επέμβασης η οποία απαιτεί γενική ή ενδορραχιαία αναισθησία ή οποία πραγματοποιήθηκε εντός των τελευταίων 12-ωρών πριν την έγχυση του φαρμάκου, ή σε οποιονδήποτε μετεγχειρητικό ασθενή που εκδηλώνει σημεία ενεργούς αιμορραγίας, ή σε ασθενή με προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση κατά την διάρκεια της έγχυσης του φαρμάκου.
 - β) με ιστορικό σοβαρού κρανιακού τραύματος που απαιτήσε νοσοκομειακή νοσηλεία, με ενδοκρανιακή ή ενδορραχιαία επέμβαση ή με αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο εντός των τελευταίων 3 μηνών, ή με ιστορικό ενδοκρανιακής αρτηριοφλεβικής δυσπλασίας, εγκεφαλικού ανευρύσματος, ή χωροκατακτητικής επεξεργασίας του ΚΝΣ, σε ασθενείς με επισκληρίδιο καθετήρα ή που προγραμματίζεται να λάβουν επισκληρίδιο καθετήρα κατά την διάρκεια της έγχυσης του φαρμάκου.
 - γ) με ιστορικό συγγενούς αιμορραγικής διάθεσης
 - δ) με γαστρεντερική αιμορραγία εντός των τελευταίων 6 εβδομάδων, που απαιτήσε ιατρική παρέμβαση εκτός εάν έχει πραγματοποιηθεί χειρουργική επέμβαση οριστικής θεραπείας της αιμορραγίας
 - ε) σε ασθενείς που έχουν υποστεί τραυματισμό και είναι σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καμία άλλη μελέτη δεν έχει επιβεβαιώσει την αποτελεσματικότητα της αρχικής μελέτης θεμελίωσης.

Ασθενείς με δυσλειτουργία ενός οργάνου και πρόσφατη χειρουργική επέμβαση

Το Xigris δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με δυσλειτουργία ενός οργάνου και επομένως δεν θα πρέπει να χορηγείται σε αυτή τη συγκεκριμένη υπομάδα ασθενών, ιδιαίτερα σε όσους εξ' αυτών είχαν υποβληθεί σε πρόσφατη χειρουργική επέμβαση (εντός των τελευταίων 30 ημερών). Σε κάθε μία από τις δύο τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) κλινικές μελέτες, PROWESS και ADDRESS (βλέπε παράγραφο 5.1), η εντός 28-ημερών και η ενδο-νοσοκομειακή

θνητότητα ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo) για την υπομάδα των ασθενών με δυσλειτουργία ενός οργάνου και πρόσφατη χειρουργική επέμβαση (n= 98 στη κλινική μελέτη PROWESS και n= 636 στην κλινική μελέτη ADDRESS).

Αιμορραγία

Η δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας. Στις ακόλουθες καταστάσεις, οι πιθανοί κίνδυνοι από τη χορήγηση του Xigris θα πρέπει να αντισταθμιστούν με τα προσδοκώμενα οφέλη της χορήγησης του φαρμάκου:

- Πρόσφατη χορήγηση (εντός των τελευταίων 3 ημερών) θρομβολυτικής αγωγής
- Πρόσφατη χορήγηση (εντός των τελευταίων 7 ημερών) από του στόματος αντιπηκτικών φαρμάκων
- Πρόσφατη χορήγηση (εντός των τελευταίων 7 ημερών) ασπιρίνης ή άλλων αναστολέων των αιμοπεταλίων
- Πρόσφατο (εντός των τελευταίων 3 μηνών) ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο
- Οποιαδήποτε άλλη κατάσταση όπου ο θεράπων ιατρός θεωρεί πιθανή την εμφάνιση σοβαρής αιμορραγίας

Αν χρειαστεί επεμβατική διαδικασία με ενδεχόμενο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας, η αγωγή με Xigris πρέπει να διακόπτεται επί 2 ώρες πριν από την έναρξη αυτής της διαδικασίας. Η αγωγή με Xigris μπορεί να ξαναρχίσει μετά από 12 ώρες από την εφαρμογή των κύριων επεμβατικών διαδικασιών ή τη χειρουργική επέμβαση και εφόσον έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων κατά την αγωγή με Xigris ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με πρόσφατη (εντός των τελευταίων 30 ημερών) χειρουργική επέμβαση απ'ό,τι στους "παθολογικούς" ασθενείς χωρίς χειρουργική επέμβαση (βλέπε παράγραφο 4.8). Ο κίνδυνος αιμορραγίας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την εκτίμηση του οφέλους και του κινδύνου σε μεμονωμένους ασθενείς. Η αγωγή με Xigris μπορεί να ξαναρχίσει αμέσως μετά την εφαρμογή μη επιπλεγμένων επεμβάσεων μικρότερης βαρύτητας και εφόσον έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση.

Ως μέρος της συνήθους κλινικής πρακτικής, θα πρέπει να αξιολογείται εργαστηριακά η αιμόσταση (π.χ., ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT), ο χρόνος προθρομβίνης (PT) και ο αριθμός των αιμοπεταλίων) κατά τη διάρκεια της έγχυσης του Xigris. Εάν οι διαδοχικές δοκιμασίες της αιμόστασης, υποδεικνύουν μη ελεγχόμενη ή επιδεινούμενη διαταραχή της πήξης, που αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας, τα οφέλη της συνέχισης της έγχυσης θα πρέπει να αντισταθμιστούν από τον κίνδυνο ενδεχόμενης εμφάνισης αιμορραγίας, στον εκάστοτε ασθενή.

Εργαστηριακές εξετάσεις

Η δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) έχει ελάχιστη επίδραση στο PT. Παράταση του APTT σε ασθενείς με σοβαρή σήψη, οι οποίοι λαμβάνουν Xigris, μπορεί να οφείλεται σε υποκείμενη διαταραχή της πήξης, σε φαρμακοδυναμική επίδραση της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) ή/και σε συγχορηγούμενα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Η φαρμακοδυναμική επίδραση της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) στη μέτρηση του APTT εξαρτάται από το αντιδραστήριο και τη συσκευή που χρησιμοποιείται για την πραγματοποίηση της εξέτασης, καθώς και το χρόνο που μεσολαβεί μεταξύ της λήψης του δείγματος και της πραγματοποίησης της μέτρησης. Η δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) σε ένα δείγμα αίματος ή πλάσματος, από ασθενή στον οποίο έχει χορηγηθεί το φάρμακο, θα εξουδετερωθεί σταδιακά από τους ενδογενείς αναστολείς της πρωτεάσης, που βρίσκονται στο δείγμα. Ουσιαστικά, μετά από 2 ώρες από τη λήψη του δείγματος αίματος δεν παρατηρείται ανιχνεύσιμη δραστηριότητα της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης). Λόγω αυτών των βιολογικών και αναλυτικών διακυμάνσεων, ο APTT δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της φαρμακοδυναμικής επίδρασης της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης). Επιπλέον, περίπου 2 ώρες μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης του φαρμάκου, δεν παρατηρείται ανιχνεύσιμη δραστηριότητα της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) στην κυκλοφορία αίματος του ασθενούς. Επομένως τα δείγματα αίματος που λαμβάνονται, για μετρήσεις του APTT, μετά το χρονικό αυτό διάστημα, δεν επηρεάζονται από το φάρμακο. Στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των διαδοχικών μετρήσεων του PT και/ή του APTT πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και οι μεταβλητές αυτές.

Επειδή η δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) μπορεί να επηρεάσει τις μετρήσεις του APTT, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) που βρίσκεται στα δείγματα πλάσματος μπορεί να αλληλεπιδράσει με τις μετρήσεις του ενός σταδίου της πήξης που βασίζονται στον APTT (όπως οι μετρήσεις των παραγόντων VIII, IX, και XI). Η δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) που βρίσκεται στα δείγματα πλάσματος, δεν επηρεάζει τις μετρήσεις του ενός σταδίου των παραγόντων που βασίζονται στον PT (όπως οι μετρήσεις των παραγόντων II, V, VII και X).

Εάν οι διαδοχικές μετρήσεις του μηχανισμού πήξης (συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των αιμοπεταλίων) δηλώνουν σοβαρή ή επιδεινούμενη διαταραχή της πήξης, οι πιθανοί κίνδυνοι της συνέχισης της έγχυσης του φαρμάκου θα πρέπει να αντισταθμιστούν με τα προσδοκώμενα οφέλη.

Ανοσογονικότητα

Σε κλινικές μελέτες ενήλικων ασθενών με σοβαρή σήψη, η συχνότητα των αντισωμάτων IgA/IgG/IgM έναντι της ανθρώπινης Ενεργοποιημένης Πρωτεΐνης C ή των ουδετεροποιημένων αντισωμάτων είναι χαμηλή και παρόμοια μεταξύ των ασθενών που έλαβαν δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) και των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Στους ασθενείς που σχημάτισαν αντισώματα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν ήταν πιο συχνές σε εκείνους που έλαβαν δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) έναντι εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Δεν υπήρξαν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι τα αντισώματα που ανιχνεύθηκαν αντιπροσωπεύουν μια ειδική ανοσοποιητική απάντηση στη θεραπεία με δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη). Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή σήψη, που να μελετούν συγκεκριμένα την επαναχορήγηση της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένη). Παρόλα αυτά, σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, ένας μικρός αριθμός ασθενών με σοβαρή σήψη, είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη). Δεν αναφέρθηκαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε αυτούς τους ασθενείς. Τα διαθέσιμα δείγματα στη συνέχεια εξετάστηκαν και ήταν όλα αρνητικά για αντισώματα έναντι της ανθρώπινης Ενεργοποιημένης Πρωτεΐνης C. Δεν ανιχνεύθηκαν αντισώματα έναντι της Ενεργοποιημένης Πρωτεΐνης C σε υγιείς εθελοντές, ακόμη και μετά από την επαναλαμβανόμενη χορήγηση του φαρμάκου. Ωστόσο, η πιθανότητα εμφάνισης αλλεργικών αντιδράσεων στα συστατικά του φαρμάκου αυτού, δεν μπορεί να αποκλειστεί εντελώς σε ασθενείς που είχε επαναχορηγηθεί. Σε περίπτωση εμφάνισης αλλεργικής ή αναφυλακτικής αντίδρασης, η αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και θα πρέπει να δίδεται η κατάλληλη θεραπεία. Απαιτείται προσοχή όταν το Xigris επαναχορηγείται στους ασθενείς.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει περίπου 68 mg νατρίου ανά φιαλίδιο. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη για ασθενείς σε ελεγχόμενη διατροφή νατρίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Απαιτείται προσοχή όταν το Xigris συγχωρηγείται με άλλα φάρμακα που επιδρούν στην αιμόσταση (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4), συμπεριλαμβανομένης της Πρωτεΐνης C, των θρομβολυτικών (π.χ της στρεπτοκινάσης, του tPA, του rPA και της ουροκινάσης), των από του στόματος αντιπηκτικών (π.χ της βαρφαρίνης), των ηρουδινών, της αντιθρομβίνης, της ασπιρίνης και άλλων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, π.χ. των μη-στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, της τικλοπιδίνης και της κλοπιδογρέλης, των ανταγωνιστών της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa (π.χ της αμποιξιμάμπης, της επιτιφιματίδης, της τιροφιμπάνης) και των προστακυκλινών όπως της ιλοπρόστης.

Συγχορήγηση χαμηλής δόσης ηπαρίνης για την προφύλαξη από φλεβικά θρομβωτικά επεισόδια (VTE)

Χαμηλή δόση ηπαρίνης για την προφύλαξη από επεισόδια φλεβικής θρόμβωσης μπορεί να συγχωρηγηθεί με δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη). Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη ηπαρίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου (placebo) (XPRESS) σε 1935 ενήλικες ασθενείς με σοβαρή σήψη, οι οποίοι λάμβαναν δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη), η προφυλακτική δόση ηπαρίνης δεν είχε σημαντικές επιπτώσεις στη θνητότητα (ηπαρίνη 28,3 % έναντι του εικονικού φαρμάκου 31,9 % στο συνολικό πληθυσμό ITT, και ηπαρίνη 30,3 % έναντι του εικονικού φαρμάκου 26,9 % σε ασθενείς με πολλαπλή οργανική ανεπάρκεια που έλαβαν το φάρμακο μέσα σε 24 ώρες από την πρώτη οργανική ανεπάρκεια προκληθείσα από σήψη (n=890). Σε υποομάδα 885 ασθενών που λάμβαναν ήδη

προφυλαχτική δόση ηπαρίνης κατά την είσοδο τους στη μελέτη, η θνητότητα ήταν 26,9 % στην ομάδα των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν να συνεχίσουν την αγωγή με ηπαρίνη έναντι 35,6 % στην ομάδα που η τυχαιοποίηση (σε εικονικό φάρμακο) οδήγησε σε διακοπή της συγχορήγησης με ηπαρίνη. Παρόλα αυτά, η αιτία αυτής της διαφοροποίησης παραμένει άγνωστη και μπορεί πιθανά να σχετίζεται με άλλους παράγοντες.

Επιπλέον, δεν υπήρξε αυξανόμενος κίνδυνος σοβαρής αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Η προφυλακτική δόση ηπαρίνης αύξησε τον κίνδυνο μη-σοβαρής αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.8).

Δεν υπήρξε καμία στατιστική διαφορά στα ποσοστά επίπτωσης του VTE μεταξύ των υποομάδων της μελέτης.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Μελέτες σε ζώα σχετικά με τις επιδράσεις στην κύηση, στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, στο τοκετό και στην ανάπτυξη του νεογνού, δεν έχουν διεξαχθεί με Xigris. Επομένως, οι πιθανοί κίνδυνοι για τον άνθρωπο είναι άγνωστοι. Το Xigris δεν θα πρέπει να χορηγείται σε εγκύους παρά μόνο εάν υπάρχει απόλυτη ανάγκη.

Δεν είναι γνωστό εάν το Xigris απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα ή εάν υπάρχει κάποιος ενδεχόμενος κίνδυνος για το βρέφος που θηλάζει. Επομένως, η ασθενής δεν θα πρέπει να θηλάζει ενώ θεραπεύεται με Xigris.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δε σχετίζεται.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η χορήγηση του Xigris αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας.

Η Φάσης 3, διεθνής, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) κλινική μελέτη (PROWESS), περιελάμβανε 850 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) και 840 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (placebo).

Το ποσοστό των ασθενών, οι οποίοι εμφάνισαν ένα τουλάχιστον αιμορραγικό επεισόδιο, στις δύο συγκριτικές ομάδες, ήταν 24,9 % και 17,7 %, αντίστοιχα. Και στις δύο ομάδες ασθενών, η πλειονότητα των αιμορραγικών επεισοδίων αφορούσαν εκχύμωση ή αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα. Η διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης των σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων μεταξύ των δύο ομάδων εμφανίστηκε κυρίως κατά τη διάρκεια της χορήγησης του φαρμάκου της μελέτης.

Ένα σύνολο 2.378 ενηλίκων ασθενών με σοβαρή σήψη έλαβαν δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) σε μία Φάσης 3b, διεθνή, μονήρους θεραπευτικού σκέλους, ανοικτού-σχεδιασμού, κλινική μελέτη (ENHANCE).

Η συχνότητα εμφάνισης των σοβαρών αιμορραγικών συμβαμάτων, στις κλινικές μελέτες PROWESS και ENHANCE, αναφέρεται κατωτέρω. Στις κλινικές αυτές μελέτες στα σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια περιλαμβάνονται οποιαδήποτε ενδοκρανιακή αιμορραγία, απειλητική για τη ζωή του ασθενούς αιμορραγία ή αιμορραγία με μοιραία κατάληξη ή το αιμορραγικό επεισόδιο για το οποίο απαιτήθηκε η χορήγηση ≥ 3 μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων ημερησίως επί 2 συνεχόμενες ημέρες, ή σοβαρή αιμορραγία σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή-θεράποντα ιατρού.

Μία φάσης 3b διεθνής, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) κλινική μελέτη (ADDRESS), με ενήλικες ασθενείς με σοβαρή σήψη και με μικρό κίνδυνο έλευσης θανάτου, περιελάμβανε 1.317 ασθενείς που έλαβαν δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) και 1.293 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Το ποσοστό (%) των

ασθενών που εμφάνισαν τουλάχιστον ένα αιμορραγικό επεισόδιο στις δύο αυτές ομάδες ασθενών ήταν 10,9 % και 6,4 %, αντίστοιχα ($p < 0,001$). Στα αιμορραγικά επεισόδια συμπεριλαμβάνονταν τα σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια, τα αιμορραγικά επεισόδια που ενδεχομένως σχετίζονταν με το χορηγούμενο φάρμακο σύμφωνα με την εκτίμηση του ερευνητή-θεράποντα ιατρού, τα αιμορραγικά επεισόδια για τα οποία απαιτήθηκε μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων και τα αιμορραγικά επεισόδια που οδήγησαν σε οριστική διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου στην κλινική μελέτη. Στην κλινική μελέτη ADDRESS, σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια συμπεριλάμβαναν οποιαδήποτε αιμορραγία με μοιραία κατάληξη του ασθενούς, απειλητική για τη ζωή του ασθενούς αιμορραγία, αιμορραγία του ΚΝΣ ή οποιαδήποτε σοβαρή αιμορραγία σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή-θεράποντα ιατρού.

Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια κατά τη περίοδο έγχυσης του φαρμάκου

Ο ακόλουθος πίνακας περιλαμβάνει τα ποσοστά των ασθενών στις μελέτες PROWESS και ENHANCE στους οποίους εκδηλώθηκαν σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια, ανάλογα με τη θέση της αιμορραγίας, κατά τη διάρκεια της περιόδου έγχυσης του φαρμάκου, στις κλινικές μελέτες ως περίοδο έγχυσης του φαρμάκου, ορίζεται η χρονική διάρκεια της έγχυσης του φαρμάκου και επιπλέον η επόμενη ημερολογιακή ημέρα μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης του φαρμάκου).

Θέση αιμορραγίας	Δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) [PROWESS] N=850	Εικονικό Φάρμακο (Placebo) [PROWESS] N=850	Δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) [ENHANCE] N=2378
Γαστρεντερική	5 (0,6 %)	4 (0,5 %)	19 (0,8 %)
Ενδοκοιλιακή	2 (0,2 %)	3 (0,4 %)	18 (0,8 %)
Ενδοθωρακική	4 (0,5 %)	0	11 (0,5 %)
Οπισθοπεριτοναϊκή	3 (0,4 %)	0	4 (0,2 %)
Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) ¹	2 (0,2 %)	0	15 (0,6 %)
Ουροποιογεννητική	2 (0,2 %)	0	0
Δέρματος/μαλακών ιστών	1 (0,1 %)	0	16 (0,7 %)
Ρινοφαρυγγική	0	0	4 (0,2 %)
Αρθρώσεων/Οστών	0	0	1 (0,04 %)
Μη-εντοπισμένη ²	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)	6 (0,3 %)
Συνολικά	20 (2,4 %)	8 (1,0 %)	85 ³ (3,6 %)

¹ Αιμορραγία ΚΝΣ ορίζεται οποιαδήποτε αιμορραγία στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων τύπων αιμορραγίας: Πετεχειώδης, παρεγχυματική, υπαραχνοειδής, υποσκληρίδια και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο με αιμορραγική μετατροπή.

² Οι ασθενείς στους οποίους απαιτήθηκε η χορήγηση ≥ 3 μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων, ημερησίως, επί 2 συνεχόμενες ημέρες, χωρίς εντοπισμό της θέσης της αιμορραγίας.

³ Στη μελέτη ENHANCE, έξι (6) ασθενείς εμφάνισαν περισσότερα του ενός (1) σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια, κατά τη διάρκεια της περιόδου έγχυσης του φαρμάκου (συνολικά σε 85 ασθενείς εμφανίστηκαν 94 επεισόδια).

Κατά τη διάρκεια της περιόδου έγχυσης, στις μελέτες PROWESS και ENHANCE, η επίπτωση των σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων κατά την αγωγή με Xigris ήταν αριθμητικά υψηλότερη στους ασθενείς με πρόσφατη (εντός των τελευταίων 30 ημερών) χειρουργική επέμβαση απ' ό,τι στους ασθενείς χωρίς χειρουργική επέμβαση (PROWESS: 3,3% έναντι 2,0 % ENHANCE: 5,0 % έναντι 3,1 % αντίστοιχα. Τα αντίστοιχα ποσοστά για το εικονικό φάρμακο (placebo) ήταν στην PROWESS 0,4 % έναντι 1,2 %).

Στη μελέτη ADDRESS, το ποσοστό (%) των ασθενών που εμφάνισαν ένα σοβαρό αιμορραγικό επεισόδιο ανά θέση αιμορραγίας, ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στη μελέτη PROWESS. Η επίπτωση των σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων κατά τη διάρκεια έγχυσης του φαρμάκου (οριζόμενη από την Ημέρα 0 έως την Ημέρα 6 της μελέτης) ήταν 31 (2,4 %) και 15 (1,2 %) στους ασθενείς που έλαβαν δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) και στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo), αντίστοιχα ($p = 0,02$). Η επίπτωση των αιμορραγιών του ΚΝΣ κατά τη διάρκεια

έγχυσης του φαρμάκου ήταν 4 (0,3 %) και 3 (0,2 %) στους ασθενείς υπό δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) και στους ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο (placebo), αντίστοιχα. Η πρόσφατη χειρουργική επέμβαση (εντός 30 ημερών πριν την έναρξη της μελέτης) σχετίστηκε με ένα αριθμητικά μεγαλύτερο κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας κατά τη διάρκεια έγχυσης στην ομάδα ασθενών υπό Xigris και στην ομάδα υπό εικονικό φάρμακο (Xigris: 3,6 % στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πρόσφατη χειρουργική επέμβαση έναντι 1,6 % στους ασθενείς χωρίς πρόσφατη χειρουργική επέμβαση. Εικονικό φάρμακο (placebo): 1,6 % έναντι 0,9 % αντίστοιχα).

Στη μελέτη XPRESS, μια τυχαιοποιημένη μελέτη της προφυλακτικής αγωγής με ηπαρίνη έναντι του εικονικού φαρμάκου (placebo) σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρή σήψη, οι οποίοι λάμβαναν δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη), τα ποσοστά σοβαρής αιμορραγίας ήταν σύμφωνα με αυτά που παρατηρήθηκαν σε προηγούμενες μελέτες κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας 0-6 ημερών και η προφυλακτική δόση ηπαρίνης δεν αύξησε τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo) (2,3 % έναντι 2,5 %, αντίστοιχα), συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του ΚΝΣ (0,3 % και στις δύο υποομάδες). Παρόλα αυτά η προφυλακτική δόση ηπαρίνης αύξησε τον κίνδυνο της μη-σοβαρής αιμορραγίας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo) (8,7 % έναντι 5,7 %, αντίστοιχα, $p = 0,0116$).

Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια κατά τη διάρκεια των 28-ημερών της μελέτης

Στη μελέτη PROWESS, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων κατά τη διάρκεια των 28-ημερών της μελέτης, ήταν 3,5 % και 2,0 % των ασθενών που έλαβαν δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) και εικονικό φάρμακο (placebo), αντίστοιχα. Η συχνότητα των αιμορραγιών στο ΚΝΣ, κατά τη διάρκεια των 28-ημερών της μελέτης, ήταν 0,2 % και 0,1 %, των ασθενών που έλαβαν δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) και εικονικό φάρμακο (placebo), αντίστοιχα. Ο κίνδυνος της αιμορραγίας στο ΚΝΣ ενδέχεται να αυξάνει σε περιπτώσεις σοβαρής διαταραχής της πήξης και σοβαρής θρομβοπενίας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Στη κλινική μελέτη, ανοικτού σχεδιασμού ENHANCE, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων, κατά τη διάρκεια των 28-ημερών της μελέτης, ήταν 6,5 % και η συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας στο ΚΝΣ, κατά τη διάρκεια των 28-ημερών της μελέτης, ήταν 1,5 %.

Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτη ADDRESS, η επίπτωση των σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων στο διάστημα των 28-ημερών της μελέτης ήταν 51 (3,9 %) και 28 (2,2 %) στους ασθενείς υπό δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) και στους ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο (placebo), αντίστοιχα ($p = 0,01$). Η επίπτωση των αιμορραγιών του ΚΝΣ στο διάστημα των 28 ημερών της μελέτης ήταν 6 (0,5 %) και 5 (0,4 %) στους ασθενείς υπό δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) και στους ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο (placebo), αντίστοιχα.

Στη μελέτη XPRESS τα ποσοστά σοβαρής αιμορραγίας ήταν σύμφωνα με εκείνα που παρατηρήθηκαν σε προηγούμενες μελέτες κατά τη διάρκεια των 28-ημερών της μελέτης (ημέρες 0-28). Η προφυλακτική δόση ηπαρίνης δεν αύξησε τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (3,9 % έναντι 5,2 %, αντίστοιχα), συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του ΚΝΣ (1,0 % έναντι 0,7 %, αντίστοιχα).

Σε κλινικές μελέτες φάσης 1, αναφέρθηκαν ανεπιθύμητα συμβάματα με συχνότητα ≥ 5 % περιλαμβανομένης της κεφαλαλγίας (30,9 %), της εκχύμωσης (23,0 %) και του πόνου (5,8 %).

4.9 Υπερδοσολογία

Από κλινικές μελέτες και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ατυχηματικής υπερδοσολόγησης. Στην πλειονότητα αυτών, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητα συμβάματα. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις, τα κλινικά συμβάματα, ήταν παρόμοια με τις γνωστές, ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (βλέπε παράγραφο 4.8), επιδράσεις του φαρμάκου επί των εργαστηριακών εξετάσεων (βλέπε παράγραφο 4.4), ή συνέπειες της υποκείμενης κατάστασης της σήψης.

Δεν υπάρχει κανένα γνωστό αντίδοτο για τη δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη). Σε περίπτωση υπερδοσολόγησης, θα πρέπει να σταματά αμέσως η έγχυση (βλέπε παράγραφο 5.2).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: αντιθρομβωτικοί παράγοντες, ένζυμα, κωδικός ATC: B01AD10

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται ‘Εξαιρετικών Περιστάσεων’. Αυτό σημαίνει ότι για επιστημονικούς λόγους δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) θα αξιολογήσει ετησίως κάθε νέο πληροφοριακό στοιχείο που θα είναι διαθέσιμο και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα ενημερώνεται αναλόγως.

Μηχανισμός Δράσης

Το Xigris είναι μία ανασυνδυασμένη μορφή της φυσικής ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C του ανθρώπινου πλάσματος, από την οποία διαφέρει μόνο ως προς τους μοναδικούς ολιγοσακχαρίτες στο υδατανθρακικό τμήμα του μορίου. Η Ενεργοποιημένη Πρωτεΐνη C είναι ένας καθοριστικός ρυθμιστικός παράγοντας της διαδικασίας της πήξης. Επιδρά στον περιορισμό της παραγωγής της θρομβίνης, μέσω απενεργοποίησης των παραγόντων Va και VIIa, επομένως προκαλώντας αρνητική (ανασταλτική) ρύθμιση στον μηχανισμό ενεργοποίησης της πήξης. Η ανεξέλεκτη ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης στα αιμοφόρα αγγεία διαδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο στην παθοφυσιολογία της σοβαρής σήψης. Περαιτέρω, η Ενεργοποιημένη Πρωτεΐνη C είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής της συστηματικής ανταπόκρισης σε λοίμωξη και έχει αντιθρομβωτικές και προϊνωδολυτικές ιδιότητες. Το Xigris έχει όμοιες ιδιότητες με την ενδογενή ανθρώπινη Ενεργοποιημένη Πρωτεΐνη C.

Φαρμακοδυναμικές Επιδράσεις

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή σήψη, το Xigris εμφάνισε αντιθρομβωτική δράση περιορίζοντας την παραγωγή της θρομβίνης και βελτιώνοντας τη διαταραχή της πήξης της σχετιζόμενης με τη σήψη, όπως αποδείχτηκε από την ταχύτερη βελτίωση των δεικτών της πήξης και της ινωδόλυσης. Το Xigris προκάλεσε ταχύτερη μείωση των δεικτών θρόμβωσης όπως του D-διμερούς, της προθρομβίνης F1.2, και των επιπέδων θρομβίνης-αντιθρομβίνης καθώς και ταχύτερη αύξηση των επιπέδων της Πρωτεΐνης C και της αντιθρομβίνης. Το Xigris επίσης αποκατέστησε την ενδογενή ινωδολυτική διαδικασία, γεγονός το οποίο αποδείχτηκε από την ταχύτερη αύξηση του πλασμινογόνου προς τα φυσιολογικά επίπεδα καθώς και την ταχύτερη μείωση του αναστολέα-1 του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου. Επιπλέον, ασθενείς με σοβαρή σήψη οι οποίοι έλαβαν Xigris εμφάνισαν ταχύτερη μείωση των επιπέδων ιντερλευκίνης-6, ενός διεθνώς χρησιμοποιούμενου δείκτη φλεγμονώδους αντίδρασης, η οποία μείωση δηλώνει την ελάττωση της φλεγμονώδους απάντησης.

Κλινική Αποτελεσματικότητα

Το Xigris μελετήθηκε σε μία Φάσης 3, διεθνή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) κλινική μελέτη (PROWESS) με 1.690 ασθενείς με σοβαρή σήψη. Η σοβαρή σήψη ορίζεται ως η σήψη, η οποία συνοδεύεται από οξεία οργανική ανεπάρκεια.

Οι ασθενείς με την κλινική διάγνωση σοβαρής σήψης, είχαν: α) επιβεβαιωμένη σήψη ή υποψία σήψης, β) κλινικές εκδηλώσεις συστηματικής ανταπόκρισης σε λοίμωξη, όπως πυρετός ή υποθερμία, λευκοπενία ή λευκοκυττάρωση, ταχυκαρδία και ταχύπνοια και γ) οξεία οργανική ανεπάρκεια.

Ως οργανική ανεπάρκεια ορίστηκε: το σοκ, η υπόταση ή η ανάγκη χορήγησης αγγειοσυσταλτικών παραγόντων παρά την επαρκή διόρθωση των υγρών του σώματος, η σχετική υποξαιμία (ο λόγος της μερικής πίεσης του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα σε mmHg, προς το ποσοστό του οξυγόνου στον εισπνεόμενο αέρα εκφραζόμενο στο δεκαδικό σύστημα (λόγος PaO₂/FiO₂) < 250), η ολιγουρία παρά την επαρκή αποκατάσταση των υγρών του σώματος, η εκσεσημασμένη μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων του αίματος και/ή αυξημένες συγκεντρώσεις γαλακτικού οξέος.

Στα κριτήρια αποκλεισμού είχαν συμπεριληφθεί ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4), ασθενείς οι οποίοι δεν αναμένεται να επιβιώσουν για 28 ημέρες λόγω προϋπάρχουσας, μη-σχετιζόμενης με τη σήψη, ιατρικής κατάστασης, ασθενείς HIV-θετικοί στους οποίους πρόσφατες μετρήσεις των CD₄ ήταν $\leq 50/\text{mm}^3$, ασθενείς σε χρόνια αιμοδιάλυση, ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση του μυελού των οστών, του πνεύμονα, του ήπατος, του παγκρέατος, ή του λεπτού εντέρου και ασθενείς με οξεία κλινική πανκρεατίτιδα χωρίς επιβεβαίωση της προέλευσης της λοίμωξης.

Στη μελέτη PROWESS, η θεραπεία ξεκίνησε εντός 48 ωρών από την εμφάνιση της πρώτης επιβεβαιωμένης ανεπάρκειας οργάνου λόγω της σήψης. Η μέση διάρκεια της ανεπάρκειας οργάνου έως την έναρξη της θεραπείας ήταν 18 ώρες. Στους ασθενείς χορηγήθηκε για διάστημα 96-ωρών σε σταθερό ρυθμό συνεχούς έγχυσης 24 $\mu\text{g/kg/hr}$ Xigris (n= 850) ή εικονικό φάρμακο (placebo) (n= 840). Το Xigris προστέθηκε στη συνήθη θεραπευτική αντιμετώπιση. Η συνήθης θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει την χορήγηση κατάλληλων αντιβιοτικών, τον έλεγχο της αιτίας της λοίμωξης και την υποστηρικτική θεραπεία (υγρά, ινóτροπα και αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες καθώς και υποστήριξη της λειτουργίας των ζωτικών οργάνων που ανεπαρκούν, όπου απαιτείται).

Οι ασθενείς που έλαβαν Xigris είχαν μεγαλύτερη επιβίωση στο διάστημα των 28-ημερών της μελέτης συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Στο διάστημα των 28-ημερών, το συνολικό ποσοστό θνητότητας ήταν 24,7 % για την ομάδα που έλαβε Xigris και 30,8 % για την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (placebo) (p= 0,005).

Στατιστικά σημαντική απόλυτη μείωση στην έλευση θανάτου αναφέρθηκε στην υποομάδα των ασθενών με σοβαρότερη μορφή της νόσου, π.χ. με αρχική βαθμολογία κατά APACHE II ≥ 25 ή με ανεπάρκεια τουλάχιστον 2 οργάνων στην αρχική κατάσταση. Η κλίμακα APACHE II έχει σχεδιαστεί για την εκτίμηση του κινδύνου θνητότητας με βάση την κλινική και εργαστηριακή εκτίμηση των φυσιολογικών λειτουργιών του οργανισμού και την αξιολόγηση της μακροχρόνιας έκβασης της υγείας). Στην υποομάδα των ασθενών με βαθμολογία κατά APACHE II ≥ 25 στην αρχική κατάσταση, το ποσοστό θνητότητας ήταν 31 % για την ομάδα που έλαβε Xigris (128 από 414 ασθενείς) και 44 % για την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (placebo) (176 από 403 ασθενείς). Δεν παρατηρήθηκε μείωση της θνητότητας στην υποομάδα των ασθενών με ηπιότερη μορφή της νόσου. Στην υποομάδα των ασθενών με ανεπάρκεια τουλάχιστον 2 οργάνων στην αρχική κατάσταση, το ποσοστό θνητότητας ήταν 26,5 % για την ομάδα που έλαβε Xigris (168 από 634 ασθενείς) και 33,9 % για την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (placebo) (216 από 637 ασθενείς). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της θνητότητας στην υποομάδα των ασθενών με ανεπάρκεια λιγότερο των 2 οργάνων, στην αρχική κατάσταση.

Με τη χορήγηση του Xigris παρατηρήθηκε σταθερή επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στην θνητότητα των ασθενών, σε όλες τις υποομάδες ασθενών, που ορίστηκαν ανά ηλικία, γένος και είδος λοίμωξης.

Μελέτη παρακολούθησης των ασθενών της PROWESS (PROWESS follow up study)

Η επιβίωση (survival status) των ασθενών εκτιμήθηκε, περαιτέρω, σε μελέτη παρακολούθησης, μετά το πέρας της μελέτης PROWESS. Η ενδο-νοσοκομειακή και η 3-μηνών επιβίωση μελετήθηκαν, στο 98 % και 94 %, των 1.690 ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη PROWESS, αντίστοιχα. Στο συνολικό πληθυσμό των ασθενών, η ενδο-νοσοκομειακή θνητότητα ήταν σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν Xigris, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo) (σε ποσοστό 29,4 % έναντι 34,6 %, p= 0,023). Η 3-μηνών επιβίωση ήταν σημαντικά ανώτερη στους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν Xigris, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo) (log rank p= 0,048). Τα δεδομένα της μελέτης αυτής, επιβεβαιώνουν ότι τα οφέλη της χορήγησης του Xigris αφορούν κυρίως τους ασθενείς με τη σοβαρότερη μορφή της νόσου όπως ασθενείς με ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων και με σηπτικό σοκ (shock).

Περαιτέρω Κλινική Εμπειρία

Σε μια Φάσης 3b, διεθνή, μονήρους θεραπευτικού σκέλους, ανοικτού σχεδιασμού, κλινική μελέτη (ENHANCE), 2.378 ενήλικες ασθενείς με σοβαρή σήψη έλαβαν δροτρεκογίνη άλφα

(ενεργοποιημένη). Τα κριτήρια εισαγωγής των ασθενών στην κλινική μελέτη ήταν παρόμοια με τα αντίστοιχα κριτήρια της μελέτης PROWESS. Οι ασθενείς έλαβαν δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) εντός 48 ωρών, από την εμφάνιση της πρώτης ανεπάρκειας οργάνου λόγω της σήψης. Η μέση διάρκεια της ανεπάρκειας οργάνου έως την έναρξη της θεραπείας ήταν 25 ώρες. Στις 28-ημέρες, η θνησιμότητα στη κλινική μελέτη Φάσης 3b ήταν 25,3 %. Η θνησιμότητα ήταν μικρότερη στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία εντός 24-ώρου από την ανεπάρκεια οργάνου συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν θεραπεία μετά από 24 ώρες, ακόμη και μετά την προσαρμογή για τις διαφορές ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου.

Ένα σύνολο 2.640 ενηλίκων ασθενών με σοβαρή σήψη και με μικρό κίνδυνο έλευσης θανάτου (π.χ. ασθενείς με βαθμολογία κατά APACHE II < 25 ή με οργανική ανεπάρκεια ενός μόνον οργάνου λόγω σήψης), συμμετείχε σε μια τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) κλινική μελέτη (ADDRESS). Η κλινική αυτή μελέτη τερματίστηκε μετά από ενδιάμεση ανάλυση αποτελεσμάτων, καθώς κρίθηκε μη σκόπιμη η συνέχιση της.

Δεν παρατηρήθηκε όφελος από τη δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) στην υποομάδα των 872 ασθενών με μικρό κίνδυνο έλευσης θανάτου, με ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων. Επομένως η κλινική μελέτη ADDRESS δεν επιβεβαίωσε την αποτελεσματικότητα της κλινικής μελέτης PROWESS.

Στην υποομάδα των ασθενών με δυσλειτουργία πολλαπλών οργάνων της μελέτης ADDRESS, στο διάστημα των 28-ημερών της μελέτης, το ποσοστό θνητότητας της ομάδας του εικονικού φαρμάκου ήταν 21,9 % παρόμοιο με την υποομάδα ασθενών με δυσλειτουργία ενός οργάνου της μελέτης PROWESS (21,2 %), επιβεβαιώνοντας την έλλειψη αποτελεσματικότητας στους ασθενείς με σοβαρή σήψη, οι οποίοι έχουν μικρό κίνδυνο έλευσης θανάτου.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Το Xigris αντενδείκνυται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών (βλέπε επίσης παραγράφους 4.2 και 4.3).

Τα δεδομένα από μια κλινική μελέτη (RESOLVE) ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο-placebo, δεν τεκμηρίωσαν την αποτελεσματικότητα του Xigris σε παιδιατρικούς ασθενείς που έπασχαν από σοβαρή σήψη, οξεία λοίμωξη, συστηματική φλεγμονή και αναπνευστική και καρδιαγγειακή δυσλειτουργία. Αυτή η κλινική μελέτη διακόπηκε αφού έλαβαν το υπό μελέτη φάρμακο 477 ασθενείς (αρχικός σχεδιασμός της μελέτης ήταν να συμμετάσχουν 600 ασθενείς). Η προγραμματισμένη ενδιάμεση ανάλυση των δεδομένων (400 ασθενών της κλινικής μελέτης) έδειξε μια μικρή πιθανότητα εμφάνισης στατιστικά σημαντικής διαφοράς στο κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης “Μικτός Χρόνος μέχρι την Πλήρη Αποκατάσταση της Οργανικής Ανεπάρκειας” (CTCOFR-score ήταν 9,8 έναντι 9,7 μέση τιμή ημερών στο διάστημα των 14-ημερών). Επίσης, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη θνητότητα στο διάστημα των 28-ημερών της μελέτης (17,1 % έναντι 17,3 %, στις ομάδες που έλαβαν Xigris και εικονικό φάρμακο (placebo), αντίστοιχα).

Οι ερευνητές απέδωσαν 2 θανάτους στην ομάδα υπό Xigris και 5 θανάτους στην ομάδα υπό εικονικό φάρμακο-placebo, σε αιμορραγικά επεισόδια. Παρατηρήθηκε ένα υψηλότερο ποσοστό αιμορραγίας του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) στην ομάδα ασθενών με χορήγηση δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) έναντι της ομάδας με εικονικό φάρμακο (placebo). Κατά την περίοδο έγχυσης (ημέρες 0-6 της μελέτης) ο αριθμός των ασθενών που εμφάνισαν αιμορραγία στο ΚΝΣ ήταν 5 έναντι 1 (2,1 % έναντι 0,4 %) στο συνολικό πληθυσμό των ασθενών (δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) έναντι εικονικού φαρμάκου-placebo). Τα 4 από τα 5 επεισόδια στην ομάδα ασθενών υπό δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) εμφανίστηκαν σε ασθενείς ηλικίας ≤ 60 ημερών ή $\leq 3,5$ κιλών βάρους σώματος. Αιμορραγίες του ΚΝΣ με μοιραία έκβαση, σοβαρές αιμορραγίες (κατά την περίοδο έγχυσης και στο διάστημα των 28-ημερών της μελέτης), σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάματα και σοβαροί ακρωτηριασμοί, ήταν όμοια στις ομάδες που έλαβαν δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) και εικονικό φάρμακο (placebo).

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) κλινικές μελέτες, η επίδραση της θεραπείας ήταν περισσότερο εμφανής στις νοσοκομειακές μονάδες όπου συμμετείχε μεγαλύτερος αριθμός ασθενών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) και η ενδογενής ανθρώπινη Ενεργοποιημένη Πρωτεΐνη C απενεργοποιούνται στο πλάσμα από τους ενδογενείς αναστολείς της πρωτεάσης. Ο μηχανισμός με τον οποίο πραγματοποιείται η κάθαρση στο πλάσμα παραμένει άγνωστος. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ενδογενούς ανθρώπινης Ενεργοποιημένης Πρωτεΐνης C σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς με σοβαρή σήψη δεν είναι συνήθως ανιχνεύσιμες ($< 5 \text{ ng/ml}$) και δεν επηρεάζουν σημαντικά τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης).

Σε υγιείς εθελοντές, ποσοστό μεγαλύτερο από 90 % της σταθερής κατάστασης (steady state) επιτυγχάνεται εντός 2 ωρών από την έναρξη της ενδοφλέβιας έγχυσης του Xigris, με σταθερό ρυθμό έγχυσης. Μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης, η μείωση των συγκεντρώσεων της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) στο πλάσμα είναι διφασική και αποτελείται από μια ταχεία αρχική φάση ($t_{1/2\alpha} = 13$ λεπτά) και μια βραδύτερη δεύτερη φάση ($t_{1/2\beta} = 1,6$ ώρες). Ο βραχύς χρόνος ημιζωής των 13 λεπτών αντιπροσωπεύει περίπου το 80 % της περιοχής κάτω από την καμπύλη των συγκεντρώσεων στο πλάσμα και καθορίζει την αρχική ταχεία αύξηση των συγκεντρώσεων της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) στο πλάσμα προς τη σταθερή κατάσταση. Οι συγκεντρώσεις της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) σε σταθερή κατάσταση είναι ανάλογες με το ρυθμό της ενδοφλέβιας έγχυσης για το εύρος ρυθμού εγχύσεων από 12 μg/kg/hr έως 48 μg/kg/hr . Η μέση συγκέντρωση πλάσματος της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) σε σταθερή κατάσταση σε υγιείς εθελοντές με ρυθμό έγχυσης 24 μg/kg/hr είναι 72 ng/ml .

Σε ασθενείς με σοβαρή σήψη, εγχύσεις της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) από 12 μg/kg/hr έως 30 μg/kg/hr προκάλεσαν ταχέως συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα, οι οποίες ήταν ανάλογες με το ρυθμό έγχυσης. Στην κλινική μελέτη Φάσης 3, οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) μελετήθηκαν σε 342 ασθενείς με σοβαρή σήψη, όπου χορηγήθηκε για διάστημα 96 ωρών σε συνεχή έγχυση με ρυθμό 24 μg/kg/hr . Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) χαρακτηρίστηκαν από ταχεία επίτευξη της σταθερής κατάστασης εντός 2 ωρών από την έναρξη της έγχυσης. Στην πλειονότητα των ασθενών, οι μετρήσεις της Ενεργοποιημένης Πρωτεΐνης C, πέραν των 2 ωρών μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης, ήταν κάτω από το μετρήσιμο όριο, γεγονός που δηλώνει την ταχεία αποβολή της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) από τη συστηματική κυκλοφορία. Η κάθαρση πλάσματος της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) είναι περίπου $41,8 \text{ l/hr}$ σε ασθενείς με σήψη συγκριτικά με την τιμή των $28,1 \text{ l/hr}$ σε υγιείς εθελοντές.

Σε ασθενείς με σοβαρή σήψη, η κάθαρση πλάσματος της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) μειώθηκε σημαντικά σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και/ή ηπατική δυσλειτουργία. Εντούτοις, οι διαφορές αυτές ($< 30 \%$) στην κάθαρση πλάσματος της δροτρεκογίνης άλφα, δεν καθιστούν αναγκαία την αναπροσαρμογή της δοσολογίας στους ασθενείς αυτούς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν σε πιθήκους με χορήγηση ανώτερων δόσεων της μέγιστης ανθρώπινης δόσης σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων, ήταν όλες ανάλογες με τις φαρμακολογικές επιδράσεις του Xigris και περιλαμβάνουν αναμενόμενη παράταση του APTT, μείωση της αιμοσφαιρίνης, των ερυθρών αιμοσφαιρίων και του αιματοκρίτη και αύξηση του αριθμού των δικτυοερυθροκυττάρων και του PT.

Η δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) δεν προκάλεσε μεταλλάξεις σε *in vivo* μικροπυρηνικές δοκιμές σε ποντικούς καθώς και σε *in vitro* δοκιμές χρωμοσωματικής παρέκκλισης σε ανθρώπινα περιφερικά λεμφοκύτταρα αίματος με ή χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση στο ήπαρ αρουραίων.

Μελέτες καρκινογένεσης και μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα δεν έχουν πραγματοποιηθεί με το Xigris. Κατά συνέπεια, επειδή οι κίνδυνοι για τον άνθρωπο παραμένουν άγνωστοι, το Xigris δεν θα πρέπει να χορηγείται σε εγκύους παρά μόνο εάν υπάρχει απόλυτη ανάγκη (βλέπε παράγραφο 4.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Σακχαρόζη
Χλωριούχο νάτριο
Κιτρικό νάτριο
Κιτρικό οξύ
Υδροχλωρικό οξύ
Υδροξείδιο του νατρίου

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από εκείνα που αναφέρονται στη παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Παρόλα αυτά, εάν το διάλυμα στα φιαλίδια μετά την ανασύσταση δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, μπορεί να διατηρηθεί έως 3 ώρες, σε θερμοκρασία δωματίου (15° C - 30° C).

Μετά την προετοιμασία του διαλύματος για την ενδοφλέβια έγχυση, μπορεί να διατηρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου (15° C - 30° C), για χρονική περίοδο έως 14 ώρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2° C – 8° C). Το φιαλίδιο να φυλάσσεται εντός του εξωτερικού κουτιού, ώστε να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Σκόνη σε Τύπου I γυάλινο φιαλίδιο. Συσκευασία ενός (1) φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

1. Χρησιμοποιήστε την κατάλληλη άσηπτη τεχνική κατά την προετοιμασία του Xigris για την ενδοφλέβια χορήγηση.
2. Υπολογίστε την δόση και τον αριθμό των φιαλιδίων Xigris που απαιτούνται.

Κάθε Xigris φιαλίδιο περιέχει 20 mg δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης).

Κάθε φιαλίδιο περιέχει υπολογισμένη περίσσεια δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) ώστε να διευκολύνεται η παροχή και απελευθέρωση της ποσότητας που αναγράφεται στην συσκευασία του φιαλιδίου.

3. Πριν την χορήγηση, τα φιαλίδια Xigris των 20 mg θα πρέπει να ανασυσταθούν με 10 ml Αποστειρωμένο Ενέσιμο Ύδωρ, ώστε να παραχθεί διάλυμα συγκέντρωσης περίπου 2 mg/ml δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης).

Θα πρέπει να προσθέσετε αργά το Αποστειρωμένο Ενέσιμο Ύδωρ στο φιαλίδιο και να αποφύγετε να αναποδογυρίσετε ή να ανακινήσετε έντονα το φιαλίδιο. Θα πρέπει να ανακινήσετε κάθε φιαλίδιο απαλά έως ότου η περιεχόμενη σκόνη διαλυθεί πλήρως.

4. Το ανασυσταμένο διάλυμα Xigris θα πρέπει να διαλυθεί περαιτέρω σε διάλυμα Ενέσιμου Χλωριούχου Νατρίου 0,9 % και η τελική συγκέντρωση του διαλύματος έγχυσης να είναι 100 µg/ml έως 200 µg/ml. Αναρροφήστε αργά την απαραίτητη ποσότητα ανασυσταμένου διαλύματος δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) από το φιαλίδιο. Ενέσατέ την, εντός κατάλληλου σάκου έγχυσης, που περιέχει διάλυμα Ενέσιμου Χλωριούχου Νατρίου 0,9 %. Καθώς ενίετε το ανασυσταμένο διάλυμα δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) στον σάκο έγχυσης, κατευθύνετε το ρεύμα του υγρού προς την πλευρά του σάκου, ώστε να ελαχιστοποιήσετε την ανατάραξη του διαλύματος. Αναποδογυρίστε απαλά τον σάκο έγχυσης, ώστε να επιτύχετε την ομογενοποίηση του διαλύματος. Να μη μεταφέρετε τον σάκο έγχυσης, χρησιμοποιώντας μηχανικά συστήματα.
5. Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Παρόλα αυτά, εάν το διάλυμα στα φιαλίδια μετά την ανασύσταση δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, μπορεί να διατηρηθεί έως 3 ώρες, σε θερμοκρασία δωματίου (15° C έως 30° C). Μετά την προετοιμασία του διαλύματος για την ενδοφλέβια έγχυση, μπορεί να διατηρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου (15° C έως 30° C), για χρονική περίοδο έως 14 ώρες.
6. Όπως όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται παρεντερικά, το Xigris πρέπει να επιθεωρείται οπτικά πριν τη χορήγηση για τυχόν ύπαρξη αιωρούμενων σωματιδίων στο διάλυμα ή αποχρωματισμό.
7. **Συνιστάται το Xigris να χορηγείται με αντλία έγχυσης ώστε να ελέγχεται με ακρίβεια ο ρυθμός έγχυσης του φαρμάκου.** Το διάλυμα του ανασυσταμένου Xigris θα πρέπει να έχει διαλυθεί σε σάκο έγχυσης που περιέχει διάλυμα Ενέσιμου Χλωριούχου Νατρίου 0,9 % και η τελική συγκέντρωση του διαλύματος έγχυσης να είναι 100 µg/ml έως 200 µg/ml.
8. Όταν χορηγείται η δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) σε χαμηλούς ρυθμούς έγχυσης (μικρότερους από 5 ml/hr περίπου), οι συσκευές χορήγησης θα πρέπει να δοκιμάζονται επί 15 λεπτά περίπου, με ρυθμό έγχυσης περίπου 5 ml/hr.
9. Το Xigris θα πρέπει να χορηγείται είτε μέσω ενδοφλέβιας γραμμής είτε ενός αυλού πολυαυλικού καθετήρα κεντρικής φλέβας. Τα MONA διαλύματα, τα οποία μπορούν να συγχωρηγηθούν μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας γραμμής, είναι Ενέσιμο Χλωριούχο Νάτριο 0,9 %, διάλυμα Ringer's Lactated, Δεξτρόζη ή Μίγμα Δεξτρόζης και Αλάτων.
10. Αποφύγετε την έκθεση των διαλυμάτων της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) σε θερμότητα και/ή απευθείας στο ηλιακό φως. Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες μεταξύ της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) και των γυάλινων φιαλών έγχυσης ή των σάκων έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο, πολυαιθυλένιο, πολυπροπυλένιο ή πολυολεφίνη. Η χρήση άλλων φιαλών έγχυσης μπορεί να επιδράσει αρνητικά στην χορηγούμενη ποσότητα και την δραστικότητα της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης).
11. Απαιτείται προσοχή ώστε το Xigris να χορηγείται με τον ενδεικνυόμενο ρυθμό έγχυσης, όπως υπολογίζεται βάση του βάρους (kg) σώματος του ασθενούς και, επίσης, η έγχυση να έχει την ενδεικνυόμενη συνολική χρονική διάρκεια. Συνιστάται, ο σάκος έγχυσης να φέρει την κατάλληλη επισήμανση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/225/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Αυγούστου 2002

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xigris 5 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 5 mg Δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη).

Μετά την ανασύσταση με 2,5 ml Αποστειρωμένου Ενέσιμου Ύδατος προκύπτει διάλυμα 2 mg Δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης).

Η δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) είναι μία ανασυνδυασμένη μορφή της ενδογενούς ενεργοποιημένης Πρωτεΐνης C και παράγεται με τεχνικές γενετικής μηχανικής από μια καθιερωμένη ανθρώπινη κυτταρική σειρά.

Έκδοχα: Κάθε φιαλίδιο περιέχει περίπου 17 mg νατρίου.
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση. Το Xigris διατίθεται ως λυόφιλη, λευκή ως υπόλευκη σκόνη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Xigris ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με σοβαρή σήψη με ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων, όταν προστίθεται στη συνήθη θεραπευτική αντιμετώπιση. Η θεραπευτική αγωγή με Xigris θα πρέπει να επιλέγεται κυρίως στις περιπτώσεις ασθενών όπου η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει εντός 24 ωρών από την έναρξη της ανεπάρκειας οργάνων (για περαιτέρω πληροφορίες βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Xigris θα πρέπει να χορηγείται από έμπειρους ιατρούς, σε νοσοκομειακές μονάδες εξειδικευμένες στην θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με σοβαρή σήψη.

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά εντός 48 ωρών, κατά προτίμηση εντός 24 ωρών, από την εμφάνιση της πρώτης επιβεβαιωμένης ανεπάρκειας οργάνου λόγω της σήψης (βλέπε παράγραφο 5.1)

Η συνιστώμενη δόση του Xigris είναι 24 μg/kg/hr (ανάλογα με το πραγματικό βάρος σώματος) και χορηγείται με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση για συνολική διάρκεια 96 ωρών. Συνιστάται το Xigris να χορηγείται με μία αντλία έγχυσης, ώστε να ελέγχεται, με ακρίβεια, ο ρυθμός έγχυσης του φαρμάκου. Εάν η έγχυση διακοπεί για οποιοδήποτε λόγο, η αγωγή με Xigris θα πρέπει να ξαναρχίσει με ρυθμό έγχυσης των 24 μg/kg/hr και να συνεχισθεί μέχρι την ολοκλήρωση των 96 ωρών συνολικά. Τίτλοποίηση της δόσης ή εφάπαξ (bolus) δόσεις του Xigris δεν απαιτούνται μετά τη διακοπή της έγχυσης.

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρή σήψη που να σχετίζεται με την ηπατική λειτουργία (βάση των μετρήσεων των τρανσαμινασών), τη νεφρική λειτουργία, τη παχυσαρκία ή τη συγχρόνηση προφυλακτικής δόσης ηπαρίνης, την ηλικία, ή το φύλο των ασθενών. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή σήψη και με προϋπάρχουσα τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια καθώς και με χρόνια ηπατική νόσο.

Παιδιατρικοί ασθενείς: Τα δεδομένα από μια κλινική μελέτη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο-placebo, η οποία διακόπηκε μετά τη λήψη της υπό μελέτη θεραπείας από 477 ασθενείς, ηλικίας 0 έως 17 ετών, δεν τεκμηρίωσαν την αποτελεσματικότητα του Xigris σε παιδιατρικούς ασθενείς, ενώ παρατηρήθηκε ένα υψηλότερο ποσοστό αιμορραγίας του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) στην ομάδα ασθενών που έλαβαν Xigris συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου-placebo. Το Xigris δεν ενδείκνυται για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 18 ετών (βλέπε παράγραφο 4.3 και 5.1).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη), ή σε κάποιο από τα έκδοχα ή στη θρομβίνη βοειδών (ίχνη εκδόχου από τη παραγωγική διαδικασία).

Η δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) δεν ενδείκνυται για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 18 ετών (βλέπε παράγραφο 5.1).

Επειδή η δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας, το Xigris αντενδείκνυται στις παρακάτω καταστάσεις:

- Ενεργός εσωτερική αιμορραγία
- Ασθενείς με ενδοκρανιακή πάθηση, νεοπλασία ή ενδείξεις εγκεφαλισμού του εγκεφάλου.
- Ταυτόχρονη χορήγηση θεραπείας ηπαρίνης σε δόση ≥ 15 International Units/kg/hr
- Γνωστή αιμορραγική διάθεση, εκτός από την οξεία διαταραχή του μηχανισμού πήξης σχετιζόμενη με την σήψη.
- Χρόνια σοβαρή ηπατική νόσος
- Αριθμός αιμοπεταλίων $< 30.000 \times 10^6/l$, ακόμα και εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων έχει αυξηθεί με μεταγίσεις.
- Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας (όπως για παράδειγμα):
 - α) σε σοβαρή χειρουργική επέμβαση, περιλαμβανομένης ως χειρουργική επέμβαση η οποία απαιτεί γενική ή ενδορραχιαία αναισθησία ή οποία πραγματοποιήθηκε εντός των τελευταίων 12-ωρών πριν την έγχυση του φαρμάκου, ή σε οποιονδήποτε μετεγχειρητικό ασθενή που εκδηλώνει σημεία ενεργούς αιμορραγίας, ή σε ασθενή με προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση κατά την διάρκεια της έγχυσης του φαρμάκου.
 - β) με ιστορικό σοβαρού κρανιακού τραύματος που απαιτήσε νοσοκομειακή νοσηλεία, με ενδοκρανιακή ή ενδορραχιαία επέμβαση ή με αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο εντός των τελευταίων 3 μηνών, ή με ιστορικό ενδοκρανιακής αρτηριοφλεβικής δυσπλασίας, εγκεφαλικού ανευρύσματος, ή χωροκατακτητικής επεξεργασίας του ΚΝΣ, σε ασθενείς με επισκληρίδιο καθετήρα ή που προγραμματίζεται να λάβουν επισκληρίδιο καθετήρα κατά την διάρκεια της έγχυσης του φαρμάκου.
 - γ) με ιστορικό συγγενούς αιμορραγικής διάθεσης
 - δ) με γαστρεντερική αιμορραγία εντός των τελευταίων 6 εβδομάδων, που απαιτήσε ιατρική παρέμβαση εκτός εάν έχει πραγματοποιηθεί χειρουργική επέμβαση οριστικής θεραπείας της αιμορραγίας
 - ε) σε ασθενείς που έχουν υποστεί τραυματισμό και είναι σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Καμία άλλη μελέτη δεν έχει επιβεβαιώσει την αποτελεσματικότητα της αρχικής μελέτης θεμελίωσης.

Ασθενείς με δυσλειτουργία ενός οργάνου και πρόσφατη χειρουργική επέμβαση

Το Xigris δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με δυσλειτουργία ενός οργάνου και επομένως δεν θα πρέπει να χορηγείται σε αυτή τη συγκεκριμένη υπομάδα ασθενών, ιδιαίτερα σε όσους εξ' αυτών είχαν υποβληθεί σε πρόσφατη χειρουργική επέμβαση (εντός των τελευταίων 30 ημερών). Σε κάθε μία από τις δύο τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) κλινικές μελέτες, PROWESS και ADDRESS (επίσης βλέπε παράγραφο 5.1), η εντός 28-ημερών και η ενδο-

νοσοκομειακή θνητότητα ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo) για την υπομάδα των ασθενών με δυσλειτουργία ενός οργάνου και πρόσφατη χειρουργική επέμβαση (n= 98 στη κλινική μελέτη PROWESS και n= 636 στην κλινική μελέτη ADDRESS).

Αιμορραγία

Η δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας. Στις ακόλουθες καταστάσεις, οι πιθανοί κίνδυνοι από τη χορήγηση του Xigris θα πρέπει να αντισταθμιστούν με τα προσδοκώμενα οφέλη της χορήγησης του φαρμάκου:

- Πρόσφατη χορήγηση (εντός των τελευταίων 3 ημερών) θρομβολυτικής αγωγής
- Πρόσφατη χορήγηση (εντός των τελευταίων 7 ημερών) από του στόματος αντιπηκτικών φαρμάκων
- Πρόσφατη χορήγηση (εντός των τελευταίων 7 ημερών) ασπιρίνης ή άλλων αναστολέων των αιμοπεταλίων
- Πρόσφατο (εντός των τελευταίων 3 μηνών) ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο
- Οποιαδήποτε άλλη κατάσταση όπου ο θεράπων ιατρός θεωρεί πιθανή την εμφάνιση σοβαρής αιμορραγίας

Αν χρειαστεί επεμβατική διαδικασία με ενδεχόμενο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας, η αγωγή με Xigris πρέπει να διακόπτεται επί 2 ώρες πριν από την έναρξη αυτής της διαδικασίας. Η αγωγή με Xigris μπορεί να ξαναρχίσει μετά από 12 ώρες από την εφαρμογή των κύριων επεμβατικών διαδικασιών ή τη χειρουργική επέμβαση και εφόσον έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων κατά την αγωγή με Xigris ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με πρόσφατη (εντός των τελευταίων 30 ημερών) χειρουργική επέμβαση απ' ό,τι στους "παθολογικούς" ασθενείς χωρίς χειρουργική επέμβαση (βλέπε παράγραφο 4.8). Ο κίνδυνος αιμορραγίας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την εκτίμηση του οφέλους και του κινδύνου σε μεμονωμένους ασθενείς. Η αγωγή με Xigris μπορεί να ξαναρχίσει αμέσως μετά την εφαρμογή μη επιπλεγμένων επεμβάσεων μικρότερης βαρύτητας και εφόσον έχει επιτευχθεί επαρκής αιμόσταση.

Ως μέρος της συνήθους κλινικής πρακτικής, θα πρέπει να αξιολογείται εργαστηριακά η αιμόσταση (π.χ., ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT), ο χρόνος προθρομβίνης (PT) και ο αριθμός των αιμοπεταλίων) κατά τη διάρκεια της έγχυσης του Xigris. Εάν οι διαδοχικές δοκιμασίες της αιμόστασης, υποδεικνύουν μη ελεγχόμενη ή επιδεινούμενη διαταραχή της πήξης, που αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας, τα οφέλη της συνέχισης της έγχυσης θα πρέπει να αντισταθμιστούν από τον κίνδυνο ενδεχόμενης εμφάνισης αιμορραγίας, στον εκάστοτε ασθενή.

Εργαστηριακές εξετάσεις

Η δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) έχει ελάχιστη επίδραση στο PT. Παράταση του APTT σε ασθενείς με σοβαρή πήξη, οι οποίοι λαμβάνουν Xigris, μπορεί να οφείλεται σε υποκείμενη διαταραχή της πήξης, σε φαρμακοδυναμική επίδραση της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) ή/και σε συγχορηγούμενα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Η φαρμακοδυναμική επίδραση της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) στη μέτρηση του APTT εξαρτάται από το αντιδραστήριο και τη συσκευή που χρησιμοποιείται για την πραγματοποίηση της εξέτασης, καθώς και το χρόνο που μεσολαβεί μεταξύ της λήψης του δείγματος και της πραγματοποίησης της μέτρησης. Η δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) σε ένα δείγμα αίματος ή πλάσματος, από ασθενή στον οποίο έχει χορηγηθεί το φάρμακο, θα εξουδετερωθεί σταδιακά από τους ενδογενείς αναστολείς της πρωτεάσης, που βρίσκονται στο δείγμα. Ουσιαστικά, μετά από 2 ώρες από τη λήψη του δείγματος αίματος δεν παρατηρείται ανιχνεύσιμη δραστηριότητα της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης). Λόγω αυτών των βιολογικών και αναλυτικών διακυμάνσεων, ο APTT δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της φαρμακοδυναμικής επίδρασης της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης). Επιπλέον, περίπου 2 ώρες μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης του φαρμάκου, δεν παρατηρείται ανιχνεύσιμη δραστηριότητα της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) στην κυκλοφορία αίματος του ασθενούς. Επομένως τα δείγματα αίματος που λαμβάνονται, για μετρήσεις του APTT, μετά το χρονικό αυτό διάστημα, δεν επηρεάζονται από το φάρμακο. Στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των διαδοχικών μετρήσεων του PT και/ή του APTT πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και οι μεταβλητές αυτές.

Επειδή η δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) μπορεί να επηρεάσει τις μετρήσεις του APTT, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) που βρίσκεται στα δείγματα πλάσματος μπορεί να αλληλεπιδράσει με τις μετρήσεις του ενός σταδίου της πήξης που βασίζονται στον APTT (όπως οι μετρήσεις των παραγόντων VIII, IX, και XI). Η δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) που βρίσκεται στα δείγματα πλάσματος, δεν επηρεάζει τις μετρήσεις του ενός σταδίου των παραγόντων που βασίζονται στον PT (όπως οι μετρήσεις των παραγόντων II, V, VII και X).

Εάν οι διαδοχικές μετρήσεις του μηχανισμού πήξης (συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των αιμοπεταλίων) δηλώνουν σοβαρή ή επιδεινούμενη διαταραχή της πήξης, οι πιθανοί κίνδυνοι της συνέχισης της έγχυσης του φαρμάκου θα πρέπει να αντισταθμιστούν με τα προσδοκώμενα οφέλη.

Ανοσογονικότητα

Σε κλινικές μελέτες ενήλικων ασθενών με σοβαρή σήψη, η συχνότητα των αντισωμάτων IgA/IgG/IgM έναντι της ανθρώπινης Ενεργοποιημένης Πρωτεΐνης C ή των ουδετεροποιημένων αντισωμάτων είναι χαμηλή και παρόμοια μεταξύ των ασθενών που έλαβαν δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) και των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Στους ασθενείς που σχημάτισαν αντισώματα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν ήταν πιο συχνές σε εκείνους που έλαβαν δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) έναντι εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Δεν υπήρξαν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι τα αντισώματα που ανιχνεύθηκαν αντιπροσωπεύουν μια ειδική ανοσοποιητική απάντηση στη θεραπεία με δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη). Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή σήψη, που να μελετούν συγκεκριμένα την επαναχορήγηση της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένη). Παρόλα αυτά, σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, ένας μικρός αριθμός ασθενών με σοβαρή σήψη, είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη). Δεν αναφέρθηκαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε αυτούς τους ασθενείς. Τα διαθέσιμα δείγματα στη συνέχεια εξετάστηκαν και ήταν όλα αρνητικά για αντισώματα έναντι της ανθρώπινης Ενεργοποιημένης Πρωτεΐνης C. Δεν ανιχνεύθηκαν αντισώματα έναντι της Ενεργοποιημένης Πρωτεΐνης C σε υγιείς εθελοντές, ακόμη και μετά από την επαναλαμβανόμενη χορήγηση του φαρμάκου. Ωστόσο, η πιθανότητα εμφάνισης αλλεργικών αντιδράσεων στα συστατικά του φαρμάκου αυτού, δεν μπορεί να αποκλεισθεί εντελώς σε ασθενείς που είχε επαναχορηγηθεί. Σε περίπτωση εμφάνισης αλλεργικής ή αναφυλακτικής αντίδρασης, η αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και θα πρέπει να δίδεται η κατάλληλη θεραπεία. Απαιτείται προσοχή όταν το Xigris επαναχορηγείται στους ασθενείς.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει περίπου 17 mg νατρίου ανά φιαλίδιο. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη για ασθενείς σε ελεγχόμενη διατροφή νατρίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Απαιτείται προσοχή όταν το Xigris συγχωρηγείται με άλλα φάρμακα που επιδρούν στην αιμόσταση (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4), συμπεριλαμβανομένης της Πρωτεΐνης C, των θρομβολυτικών (π.χ της στρεπτοκινάσης, του tPA, του rPA και της ουροκινάσης), των από του στόματος αντιπηκτικών (π.χ της βαρφαρίνης), των ινιδινών, της αντιθρομβίνης, της ασπιρίνης και άλλων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων, π.χ. των μη-στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, της τικλοπιδίνης και της κλοπιδογρέλης, των ανταγωνιστών της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa (π.χ της αμπσιξιμάμπης, της επιφιμπατίδης, της τιροφιμπάνης) και των προστακυκλινών όπως της ιλοπρόστιης.

Συγχορήγηση χαμηλής δόσης ηπαρίνης για την προφύλαξη από φλεβικά θρομβωτικά επεισόδια (VTE)

Χαμηλή δόση ηπαρίνης για την προφύλαξη από επεισόδια φλεβικής θρόμβωσης μπορεί να συγχωρηγηθεί με δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη). Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη ηπαρίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου (placebo) (XPRESS) σε 1935 ενήλικες ασθενείς με σοβαρή σήψη, οι οποίοι λάμβαναν δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη), η προφυλακτική δόση ηπαρίνης δεν είχε σημαντικές επιπτώσεις στη θνητότητα (ηπαρίνη 28,3 % έναντι του εικονικού φαρμάκου 31,9 % στο συνολικό πληθυσμό ITT, και ηπαρίνη 30,3 % έναντι του εικονικού φαρμάκου 26,9 % σε ασθενείς με πολλαπλή οργανική ανεπάρκεια που έλαβαν το φάρμακο μέσα σε 24 ώρες από την πρώτη οργανική

ανεπάρκεια προκληθείσα από σήψη (n=890)). Σε υποομάδα 885 ασθενών που λάμβαναν ήδη προφυλακτική δόση ηπαρίνης κατά την είσοδο τους στη μελέτη, η θνητότητα ήταν 26,9 % στην ομάδα των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν να συνεχίσουν την αγωγή με ηπαρίνη έναντι 35,6 % στην ομάδα που η τυχαιοποίηση (σε εικονικό φάρμακο) οδήγησε σε διακοπή της συγχορήγησης με ηπαρίνη. Παρόλα αυτά, η αιτία αυτής της διαφοροποίησης παραμένει άγνωστη και μπορεί πιθανά να σχετίζεται με άλλους παράγοντες.

Επιπλέον δεν υπήρξε αυξανόμενος κίνδυνος σοβαρής αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Η προφυλακτική δόση ηπαρίνης αύξησε τον κίνδυνο μη-σοβαρής αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.8).

Δεν υπήρξε καμία στατιστική διαφορά στα ποσοστά επίπτωσης του VTE μεταξύ των υποομάδων της μελέτης.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Μελέτες σε ζώα σχετικά με τις επιδράσεις στην κύηση, στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, στο τοκετό και στην ανάπτυξη του νεογνού, δεν έχουν διεξαχθεί με Xigris. Επομένως, οι πιθανοί κίνδυνοι για τον άνθρωπο είναι άγνωστοι. Το Xigris δεν θα πρέπει να χορηγείται σε εγκύους παρά μόνο εάν υπάρχει απόλυτη ανάγκη.

Δεν είναι γνωστό εάν το Xigris απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα ή εάν υπάρχει κάποιος ενδεχόμενος κίνδυνος για το βρέφος που θηλάζει. Επομένως, η ασθενής δεν θα πρέπει να θηλάζει ενώ θεραπεύεται με Xigris.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δε σχετίζεται.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η χορήγηση του Xigris αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας.

Η Φάσης 3, διεθνής, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) κλινική μελέτη (PROWESS), περιελάμβανε 850 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) και 840 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (placebo).

Το ποσοστό των ασθενών, οι οποίοι εμφάνισαν ένα τουλάχιστον αιμορραγικό επεισόδιο, στις δύο συγκριτικές ομάδες, ήταν 24,9 % και 17,7 %, αντίστοιχα. Και στις δύο ομάδες ασθενών, η πλειονότητα των αιμορραγικών επεισοδίων αφορούσαν εκχύμωση ή αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα. Η διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης των σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων μεταξύ των δύο ομάδων εμφανίστηκε κυρίως κατά τη διάρκεια της χορήγησης του φαρμάκου της μελέτης.

Ένα σύνολο 2.378 ενηλίκων ασθενών με σοβαρή σήψη έλαβαν δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) σε μία Φάσης 3b, διεθνή, μονήρους θεραπευτικού σκέλους, ανοικτού-σχεδιασμού, κλινική μελέτη (ENHANCE).

Η συχνότητα εμφάνισης των σοβαρών αιμορραγικών συμβαμάτων, στις κλινικές μελέτες PROWESS και ENHANCE, αναφέρεται κατωτέρω. Στις κλινικές αυτές μελέτες στα σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια περιλαμβάνονται οποιαδήποτε ενδοκρανιακή αιμορραγία, απειλητική για τη ζωή του ασθενούς αιμορραγία ή αιμορραγία με μοιραία κατάληξη ή το αιμορραγικό επεισόδιο για το οποίο απαιτήθηκε η χορήγηση ≥ 3 μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων ημερησίως επί 2 συνεχόμενες ημέρες, ή σοβαρή αιμορραγία σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή-θεράποντα ιατρού.

Μία φάσης 3b διεθνής, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) κλινική μελέτη (ADDRESS), με ενήλικες ασθενείς με σοβαρή σήψη και με μικρό κίνδυνο έλευσης θανάτου, περιελάμβανε 1.317 ασθενείς που έλαβαν δροτρεκογίνη άλφα

(ενεργοποιημένη) και 1.293 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Το ποσοστό (%) των ασθενών που εμφάνισαν τουλάχιστον ένα αιμορραγικό επεισόδιο στις δύο αυτές ομάδες ασθενών ήταν 10,9 % και 6,4 %, αντίστοιχα ($p < 0,001$). Στα αιμορραγικά επεισόδια συμπεριλαμβάνονταν τα σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια, τα αιμορραγικά επεισόδια που ενδεχομένως σχετίζονταν με το χορηγούμενο φάρμακο σύμφωνα με την εκτίμηση του ερευνητή-θεράποντα ιατρού, τα αιμορραγικά επεισόδια για τα οποία απαιτήθηκε μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων και τα αιμορραγικά επεισόδια που οδήγησαν σε οριστική διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου στην κλινική μελέτη. Στην κλινική μελέτη ADDRESS, σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια συμπεριλάμβαναν οποιαδήποτε αιμορραγία με μοιραία κατάληξη του ασθενούς, απειλητική για τη ζωή του ασθενούς αιμορραγία, αιμορραγία του ΚΝΣ ή οποιαδήποτε σοβαρή αιμορραγία σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή-θεράποντα ιατρού.

Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια κατά τη περίοδο έγχυσης του φαρμάκου

Ο ακόλουθος πίνακας περιλαμβάνει τα ποσοστά των ασθενών στις μελέτες PROWESS και ENHANCE στους οποίους εκδηλώθηκαν σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια, ανάλογα με τη θέση της αιμορραγίας, κατά τη διάρκεια της περιόδου έγχυσης του φαρμάκου, στις κλινικές μελέτες (ως περίοδο έγχυσης του φαρμάκου, ορίζεται η χρονική διάρκεια της έγχυσης του φαρμάκου και επιπλέον η επόμενη ημερολογιακή ημέρα μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης του φαρμάκου).

Θέση αιμορραγίας	Δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) [PROWESS] N=850	Εικονικό Φάρμακο (Placebo) [PROWESS] N=850	Δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) [ENHANCE] N=2378
Γαστρεντερική	5 (0,6 %)	4 (0,5 %)	19 (0,8 %)
Ενδοκοιλιακή	2 (0,2 %)	3 (0,4 %)	18 (0,8 %)
Ενδοθωρακική	4 (0,5 %)	0	11 (0,5 %)
Οπισθοπεριτοναϊκή	3 (0,4 %)	0	4 (0,2 %)
Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) ¹	2 (0,2 %)	0	15 (0,6 %)
Ουροποιογεννητική	2 (0,2 %)	0	0
Δέρματος/μαλακών ιστών	1 (0,1 %)	0	16 (0,7 %)
Ρινοφαρυγγική	0	0	4 (0,2 %)
Αρθρώσεων/Οστών	0	0	1 (0,04 %)
Μη-εντοπισμένη ²	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)	6 (0,3 %)
Συνολικά	20 (2,4 %)	8 (1,0 %)	85 ³ (3,6 %)

¹ Αιμορραγία ΚΝΣ ορίζεται οποιαδήποτε αιμορραγία στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα συμπεριλαμβανομένων των ακόλουθων τύπων αιμορραγίας: Πετεχειώδης, παρεγχυματική, υπαραχνοειδής, υποσκληρίδια και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο με αιμορραγική μετατροπή.

² Οι ασθενείς στους οποίους απαιτήθηκε η χορήγηση ≥ 3 μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων, ημερησίως, επί 2 συνεχόμενες ημέρες, χωρίς εντοπισμό της θέσης της αιμορραγίας.

³ Στη μελέτη ENHANCE, έξι (6) ασθενείς εμφάνισαν περισσότερα του ενός (1) σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια, κατά τη διάρκεια της περιόδου έγχυσης του φαρμάκου (συνολικά σε 85 ασθενείς εμφανίστηκαν 94 επεισόδια).

Κατά τη διάρκεια της περιόδου έγχυσης, στις μελέτες PROWESS και ENHANCE, η επίπτωση των σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων κατά την αγωγή με Xigris ήταν αριθμητικά υψηλότερη στους ασθενείς με πρόσφατη (εντός των τελευταίων 30 ημερών) χειρουργική επέμβαση απ' ότι στους ασθενείς χωρίς χειρουργική επέμβαση (PROWESS: 3,3 % έναντι 2,0 % ENHANCE: 5,0 % έναντι 3,1 % αντίστοιχα. Τα αντίστοιχα ποσοστά για το εικονικό φάρμακο (placebo) ήταν στην PROWESS 0,4 % έναντι 1,2 %).

Στη μελέτη ADDRESS, το ποσοστό (%) των ασθενών που εμφάνισαν ένα σοβαρό αιμορραγικό επεισόδιο ανά θέση αιμορραγίας, ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στη μελέτη PROWESS. Η επίπτωση των σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων κατά τη διάρκεια έγχυσης του φαρμάκου (οριζόμενη από την Ημέρα 0 έως την Ημέρα 6 της μελέτης) ήταν 31 (2,4 %) και 15 (1,2 %) στους ασθενείς που έλαβαν δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) και στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό

φάρμακο (placebo), αντίστοιχα ($p=0,02$). Η επίπτωση των αιμορραγιών του ΚΝΣ κατά τη διάρκεια έγχυσης του φαρμάκου ήταν 4 (0,3 %) και 3 (0,2 %) στους ασθενείς υπό δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) και στους ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο (placebo), αντίστοιχα. Η πρόσφατη χειρουργική επέμβαση (εντός 30 ημερών πριν την έναρξη της μελέτης) σχετίστηκε με ένα αριθμητικά μεγαλύτερο κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας κατά τη διάρκεια έγχυσης στην ομάδα ασθενών υπό Xigris και στην ομάδα υπό εικονικό φάρμακο (Xigris: 3,6 % στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πρόσφατη χειρουργική επέμβαση έναντι 1,6 % στους ασθενείς χωρίς πρόσφατη χειρουργική επέμβαση. Εικονικό φάρμακο (placebo): 1,6 % έναντι 0,9 % αντίστοιχα).

Στη μελέτη XPRESS, μια τυχαιοποιημένη μελέτη της προφυλακτικής αγωγής με ηπαρίνη έναντι του εικονικού φαρμάκου (placebo) σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρή σήψη, οι οποίοι λάμβαναν δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη), τα ποσοστά σοβαρής αιμορραγίας ήταν σύμφωνα με αυτά που παρατηρήθηκαν σε προηγούμενες μελέτες κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας 0-6 ημερών και η προφυλακτική δόση ηπαρίνης δεν αύξησε τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo) (2,3 % έναντι 2,5 %, αντίστοιχα), συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του ΚΝΣ (0,3 % και στις δύο υποομάδες). Παρόλα αυτά η προφυλακτική δόση ηπαρίνης αύξησε τον κίνδυνο της μη-σοβαρής αιμορραγίας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo) (8,7 % έναντι 5,7 %, αντίστοιχα, $p=0,0116$).

Σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια κατά τη διάρκεια των 28-ημερών της μελέτης

Στη μελέτη PROWESS, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων κατά τη διάρκεια των 28-ημερών της μελέτης, ήταν 3,5 % και 2,0 % των ασθενών που έλαβαν δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) και εικονικό φάρμακο (placebo), αντίστοιχα. Η συχνότητα των αιμορραγιών στο ΚΝΣ, κατά τη διάρκεια των 28 ημερών της μελέτης, ήταν 0,2 % και 0,1 %, των ασθενών που έλαβαν δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) και εικονικό φάρμακο (placebo), αντίστοιχα. Ο κίνδυνος της αιμορραγίας στο ΚΝΣ ενδέχεται να αυξάνει σε περιπτώσεις σοβαρής διαταραχής της πήξης και σοβαρής θρομβοπενίας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Στη κλινική μελέτη, ανοικτού σχεδιασμού ENHANCE, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων, κατά τη διάρκεια των 28-ημερών της μελέτης, ήταν 6,5 % και η συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας στο ΚΝΣ, κατά τη διάρκεια των 28-ημερών της μελέτης, ήταν 1,5 %. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτη ADDRESS, η επίπτωση των σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων στο διάστημα των 28-ημερών της μελέτης ήταν 51 (3,9 %) και 28 (2,2 %) στους ασθενείς υπό δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) και στους ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο (placebo), αντίστοιχα ($p=0,01$). Η επίπτωση των αιμορραγιών του ΚΝΣ στο διάστημα των 28 ημερών της μελέτης ήταν 6 (0,5 %) και 5 (0,4 %) στους ασθενείς υπό δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) και στους ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο (placebo), αντίστοιχα.

Στη μελέτη XPRESS τα ποσοστά σοβαρής αιμορραγίας ήταν σύμφωνα με εκείνα που παρατηρήθηκαν σε προηγούμενες μελέτες κατά τη διάρκεια των 28-ημερών της μελέτης (ημέρες 0-28). Η προφυλακτική δόση ηπαρίνης δεν αύξησε τον κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (3,9 % έναντι 5,2 %, αντίστοιχα), συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας του ΚΝΣ (1,0 % έναντι 0,7 %, αντίστοιχα).

Σε κλινικές μελέτες φάσης 1, αναφέρθηκαν ανεπιθύμητα συμβάματα με συχνότητα ≥ 5 % περιλαμβανομένης της κεφαλαλγίας (30,9 %), της εκχύμωσης (23,0 %) και του πόνου (5,8 %).

4.9 Υπερδοσολογία

Από κλινικές μελέτες και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ατυχηματικής υπερδοσολόγησης. Στην πλειονότητα αυτών, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητα συμβάματα. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις, τα κλινικά συμβάματα, ήταν παρόμοια με τις γνωστές, ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (βλέπε παράγραφο 4.8), επιδράσεις του φαρμάκου επί των εργαστηριακών εξετάσεων (βλέπε παράγραφο 4.4), ή συνέπειες της υποκείμενης κατάστασης της σήψης.

Δεν υπάρχει κανένα γνωστό αντίδοτο για τη δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη). Σε περίπτωση υπερδοσολόγησης, θα πρέπει να σταματά αμέσως η έγχυση (βλέπε παράγραφο 5.2).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: αντιθρομβωτικοί παράγοντες, ένζυμα, κωδικός ATC: B01AD10

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται ‘Εξαιρετικών Περιστάσεων’. Αυτό σημαίνει ότι για επιστημονικούς λόγους δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) θα αξιολογήσει ετησίως κάθε νέο πληροφοριακό στοιχείο που θα είναι διαθέσιμο και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα ενημερώνεται αναλόγως.

Μηχανισμός Δράσης

Το Xigris είναι μία ανασυνδυασμένη μορφή της φυσικής ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C του ανθρώπινου πλάσματος, από την οποία διαφέρει μόνο ως προς τους μοναδικούς ολιγοσακχαρίτες στο υδατανθρακικό τμήμα του μορίου. Η Ενεργοποιημένη Πρωτεΐνη C είναι ένας καθοριστικός ρυθμιστικός παράγοντας της διαδικασίας της πήξης. Επιδρά στον περιορισμό της παραγωγής της θρομβίνης, μέσω απενεργοποίησης των παραγόντων Va και VIIIa, επομένως προκαλώντας αρνητική (ανασταλτική) ρύθμιση στον μηχανισμό ενεργοποίησης της πήξης. Η ανεξέλεκτη ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης στα αιμοφόρα αγγεία διαδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο στην παθοφυσιολογία της σοβαρής σήψης. Περαιτέρω, η Ενεργοποιημένη Πρωτεΐνη C είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής της συστηματικής ανταπόκρισης σε λοίμωξη και έχει αντιθρομβωτικές και προϊνωδολυτικές ιδιότητες. Το Xigris έχει όμοιες ιδιότητες με την ενδογενή ανθρώπινη Ενεργοποιημένη Πρωτεΐνη C.

Φαρμακοδυναμικές Επιδράσεις

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτες σε ασθενείς με σοβαρή σήψη, το Xigris εμφάνισε αντιθρομβωτική δράση περιορίζοντας την παραγωγή της θρομβίνης και βελτιώνοντας τη διαταραχή της πήξης της σχετιζόμενης με τη σήψη, όπως αποδείχτηκε από την ταχύτερη βελτίωση των δεικτών της πήξης και της ινωδόλυσης. Το Xigris προκάλεσε ταχύτερη μείωση των δεικτών θρόμβωσης όπως του D-διμερούς, της προθρομβίνης F1.2, και των επιπέδων θρομβίνης-αντιθρομβίνης καθώς και ταχύτερη αύξηση των επιπέδων της Πρωτεΐνης C και της αντιθρομβίνης. Το Xigris επίσης αποκατέστησε την ενδογενή ινωδολυτική διαδικασία, γεγονός το οποίο αποδείχτηκε από την ταχύτερη αύξηση του πλασμινογόνου προς τα φυσιολογικά επίπεδα καθώς και την ταχύτερη μείωση του αναστολέα-1 του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου. Επιπλέον, ασθενείς με σοβαρή σήψη οι οποίοι έλαβαν Xigris εμφάνισαν ταχύτερη μείωση των επιπέδων ιντερλευκίνης-6, ενός διεθνώς χρησιμοποιούμενου δείκτη φλεγμονώδους αντίδρασης, η οποία μείωση δηλώνει την ελάττωση της φλεγμονώδους απάντησης.

Κλινική Αποτελεσματικότητα

Το Xigris μελετήθηκε σε μία Φάσης 3, διεθνή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) κλινική μελέτη (PROWESS) με 1.690 ασθενείς με σοβαρή σήψη. Η σοβαρή σήψη ορίζεται ως η σήψη, η οποία συνοδεύεται από οξεία οργανική ανεπάρκεια.

Οι ασθενείς με την κλινική διάγνωση σοβαρής σήψης, είχαν: α) επιβεβαιωμένη σήψη ή υποψία σήψης, β) κλινικές εκδηλώσεις συστηματικής ανταπόκρισης σε λοίμωξη, όπως πυρετός ή υποθερμία, λευκοπενία ή λευκοκυττάρωση, ταχυκαρδία και ταχύπνοια και γ) οξεία οργανική ανεπάρκεια.

Ως οργανική ανεπάρκεια ορίστηκε: το σοκ, η υπόταση ή η ανάγκη χορήγησης αγγειοσυσταλτικών παραγόντων παρά την επαρκή διόρθωση των υγρών του σώματος, η σχετική υποξαιμία (ο λόγος της μερικής πίεσης του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα σε mmHg, προς το ποσοστό του οξυγόνου στον εισπνεόμενο αέρα εκφραζόμενο στο δεκαδικό σύστημα (λόγος PaO₂/FiO₂) < 250), η ολιγουρία παρά την επαρκή αποκατάσταση των υγρών του σώματος, η εκσεσημασμένη μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων του αίματος και/ή αυξημένες συγκεντρώσεις γαλακτικού οξέος.

Στα κριτήρια αποκλεισμού είχαν συμπεριληφθεί ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4), ασθενείς οι οποίοι δεν αναμένεται να επιβιώσουν για 28 ημέρες λόγω προϋπάρχουσας, μη-σχετιζόμενης με τη σήψη, ιατρικής κατάστασης, ασθενείς HIV-θετικοί στους οποίους πρόσφατες μετρήσεις των CD₄ ήταν $\leq 50/\text{mm}^3$, ασθενείς σε χρόνια αιμοδιάλυση, ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση του μυελού των οστών, του πνεύμονα, του ήπατος, του παγκρέατος, ή του λεπτού εντέρου και ασθενείς με οξεία κλινική πανκρεατίτιδα χωρίς επιβεβαίωση της προέλευσης της λοίμωξης.

Στη μελέτη PROWESS, η θεραπεία ξεκίνησε εντός 48 ωρών από την εμφάνιση της πρώτης επιβεβαιωμένης ανεπάρκειας οργάνου λόγω της σήψης. Η μέση διάρκεια της ανεπάρκειας οργάνου έως την έναρξη της θεραπείας ήταν 18 ώρες. Στους ασθενείς χορηγήθηκε για διάστημα 96-ωρών σε σταθερό ρυθμό συνεχούς έγχυσης 24 $\mu\text{g/kg/hr}$ Xigris (n= 850) ή εικονικό φάρμακο (placebo) (n= 840). Το Xigris προστέθηκε στη συνήθη θεραπευτική αντιμετώπιση. Η συνήθης θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει την χορήγηση κατάλληλων αντιβιοτικών, τον έλεγχο της αιτίας της λοίμωξης και την υποστηρικτική θεραπεία (υγρά, ινóτροπα και αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες καθώς και υποστήριξη της λειτουργίας των ζωτικών οργάνων που ανεπαρκούν, όπου απαιτείται).

Οι ασθενείς που έλαβαν Xigris είχαν μεγαλύτερη επιβίωση στο διάστημα των 28-ημερών της μελέτης συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Στο διάστημα των 28-ημερών, το συνολικό ποσοστό θνητότητας ήταν 24,7 % για την ομάδα που έλαβε Xigris και 30,8 % για την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (placebo) (p= 0,005).

Στατιστικά σημαντική απόλυτη μείωση στην έλευση θανάτου αναφέρθηκε στην υποομάδα των ασθενών με σοβαρότερη μορφή της νόσου, π.χ. με αρχική βαθμολογία κατά APACHE II ≥ 25 ή με ανεπάρκεια τουλάχιστον 2 οργάνων στην αρχική κατάσταση. Η κλίμακα APACHE II έχει σχεδιαστεί για την εκτίμηση του κινδύνου θνητότητας με βάση την κλινική και εργαστηριακή εκτίμηση των φυσιολογικών λειτουργιών του οργανισμού και την αξιολόγηση της μακροχρόνιας έκβασης της υγείας). Στην υποομάδα των ασθενών με βαθμολογία κατά APACHE II ≥ 25 στην αρχική κατάσταση, το ποσοστό θνητότητας ήταν 31 % για την ομάδα που έλαβε Xigris (128 από 414 ασθενείς) και 44 % για την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (placebo) (176 από 403 ασθενείς). Δεν παρατηρήθηκε μείωση της θνητότητας στην υποομάδα των ασθενών με ηπιότερη μορφή της νόσου. Στην υποομάδα των ασθενών με ανεπάρκεια τουλάχιστον 2 οργάνων στην αρχική κατάσταση, το ποσοστό θνητότητας ήταν 26,5 % για την ομάδα που έλαβε Xigris (168 από 634 ασθενείς) και 33,9 % για την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο (placebo) (216 από 637 ασθενείς). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της θνητότητας στην υποομάδα των ασθενών με ανεπάρκεια λιγότερο των 2 οργάνων, στην αρχική κατάσταση.

Με τη χορήγηση του Xigris παρατηρήθηκε σταθερή επίδραση της θεραπευτικής αγωγής στην θνητότητα των ασθενών, σε όλες τις υποομάδες ασθενών, που ορίστηκαν ανά ηλικία, γένος και είδος λοίμωξης.

Μελέτη παρακολούθησης των ασθενών της PROWESS (PROWESS follow up study)

Η επιβίωση (survival status) των ασθενών εκτιμήθηκε, περαιτέρω, σε μελέτη παρακολούθησης, μετά το πέρας της μελέτης PROWESS. Η ενδο-νοσοκομειακή και η 3-μηνών επιβίωση μελετήθηκαν, στο 98% και 94%, των 1.690 ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη PROWESS, αντίστοιχα. Στο συνολικό πληθυσμό των ασθενών, η ενδο-νοσοκομειακή θνητότητα ήταν σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν Xigris, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo) (σε ποσοστό 29,4 % έναντι 34,6 %, p= 0,023). Η 3-μηνών επιβίωση ήταν σημαντικά ανώτερη στους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν Xigris, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo) (log rank p= 0,048). Τα δεδομένα της μελέτης αυτής, επιβεβαιώνουν ότι τα οφέλη της χορήγησης του Xigris αφορούν κυρίως τους ασθενείς με τη σοβαρότερη μορφή της νόσου όπως ασθενείς με ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων και με σηπτικό σοκ (shock).

Περαιτέρω Κλινική Εμπειρία

Σε μια Φάσης 3b, διεθνή, μονήρους θεραπευτικού σκέλους, ανοικτού σχεδιασμού, κλινική μελέτη (ENHANCE), 2.378 ενήλικες ασθενείς με σοβαρή σήψη έλαβαν δροτρεκογίνη άλφα

(ενεργοποιημένη). Τα κριτήρια εισαγωγής των ασθενών στην κλινική μελέτη ήταν παρόμοια με τα αντίστοιχα κριτήρια της μελέτης PROWESS. Οι ασθενείς έλαβαν δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) εντός 48 ωρών, από την εμφάνιση της πρώτης ανεπάρκειας οργάνου λόγω της σήψης. Η μέση διάρκεια της ανεπάρκειας οργάνου έως την έναρξη της θεραπείας ήταν 25 ώρες. Στις 28-ημέρες, η θνησιμότητα στη κλινική μελέτη Φάσης 3b ήταν 25,3 %. Η θνησιμότητα ήταν μικρότερη στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία εντός 24-ώρου από την ανεπάρκεια οργάνου συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν θεραπεία μετά από 24 ώρες, ακόμη και μετά την προσαρμογή για τις διαφορές ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου.

Ένα σύνολο 2640 ενηλίκων ασθενών με σοβαρή σήψη και με μικρό κίνδυνο έλευσης θανάτου (π.χ. ασθενείς με βαθμολογία κατά APACHE II < 25 ή με οργανική ανεπάρκεια ενός μόνου οργάνου λόγω σήψης), συμμετείχε σε μια τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) κλινική μελέτη (ADDRESS). Η κλινική αυτή μελέτη τερματίστηκε μετά από ενδιάμεση ανάλυση αποτελεσμάτων, καθώς κρίθηκε μη σκόπιμη η συνέχιση της.

Δεν παρατηρήθηκε όφελος από τη δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) στην υποομάδα των 872 ασθενών με μικρό κίνδυνο έλευσης θανάτου, με ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων. Επομένως η κλινική μελέτη ADDRESS δεν επιβεβαίωσε την αποτελεσματικότητα της κλινικής μελέτης PROWESS.

Στην υποομάδα των ασθενών με δυσλειτουργία πολλαπλών οργάνων της μελέτης ADDRESS, στο διάστημα των 28-ημερών της μελέτης, το ποσοστό θνητότητας της ομάδας του εικονικού φαρμάκου ήταν 21,9 % παρόμοιο με την υποομάδα ασθενών με δυσλειτουργία ενός οργάνου της μελέτης PROWESS (21,2 %), επιβεβαιώνοντας την έλλειψη αποτελεσματικότητας στους ασθενείς με σοβαρή σήψη, οι οποίοι έχουν μικρό κίνδυνο έλευσης θανάτου.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Το Xigris αντενδείκνυται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών (βλέπε επίσης παραγράφους 4.2 και 4.3).

Τα δεδομένα από μια κλινική μελέτη (RESOLVE) ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο-placebo, δεν τεκμηρίωσαν την αποτελεσματικότητα του Xigris σε παιδιατρικούς ασθενείς που έπασχαν από σοβαρή σήψη, οξεία λοίμωξη, συστηματική φλεγμονή και αναπνευστική και καρδιαγγειακή δυσλειτουργία. Αυτή η κλινική μελέτη διακόπηκε αφού έλαβαν το υπό μελέτη φάρμακο 477 ασθενείς (αρχικός σχεδιασμός της μελέτης ήταν να συμμετάσχουν 600 ασθενείς). Η προγραμματισμένη ενδιάμεση ανάλυση των δεδομένων (400 ασθενών της κλινικής μελέτης) έδειξε μια μικρή πιθανότητα εμφάνισης στατιστικά σημαντικής διαφοράς στο κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης “Μικτός Χρόνος μέχρι την Πλήρη Αποκατάσταση της Οργανικής Ανεπάρκειας” (CTCOFR-score ήταν 9,8 έναντι 9,7 μέση τιμή ημερών στο διάστημα των 14-ημερών). Επίσης, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη θνητότητα στο διάστημα των 28-ημερών της μελέτης (17,1 % έναντι 17,3 %, στις ομάδες που έλαβαν Xigris και εικονικό φάρμακο (placebo), αντίστοιχα).

Οι ερευνητές απέδωσαν 2 θανάτους στην ομάδα υπό Xigris και 5 θανάτους στην ομάδα υπό εικονικό φάρμακο-placebo, σε αιμορραγικά επεισόδια. Παρατηρήθηκε ένα υψηλότερο ποσοστό αιμορραγίας του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) στην ομάδα ασθενών με χορήγηση δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) έναντι της ομάδας με εικονικό φάρμακο (placebo). Κατά την περίοδο έγχυσης (ημέρες 0-6 της μελέτης) ο αριθμός των ασθενών που εμφάνισαν αιμορραγία στο ΚΝΣ ήταν 5 έναντι 1 (2,1 % έναντι 0,4 %) στο συνολικό πληθυσμό των ασθενών (δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) έναντι εικονικού φαρμάκου-placebo). Τα 4 από τα 5 επεισόδια στην ομάδα ασθενών υπό δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) εμφανίστηκαν σε ασθενείς ηλικίας ≤ 60 ημερών ή $\leq 3,5$ κιλών βάρους σώματος. Αιμορραγίες του ΚΝΣ με μοιραία έκβαση, σοβαρές αιμορραγίες (κατά την περίοδο έγχυσης και στο διάστημα των 28-ημερών της μελέτης), σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάματα και σοβαροί ακρωτηριασμοί, ήταν όμοια στις ομάδες που έλαβαν δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) και εικονικό φάρμακο (placebo).

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo) κλινικές μελέτες, η επίδραση της θεραπείας ήταν περισσότερο εμφανής στις νοσοκομειακές μονάδες όπου συμμετείχε μεγαλύτερος αριθμός ασθενών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) και η ενδογενής ανθρώπινη Ενεργοποιημένη Πρωτεΐνη C απενεργοποιούνται στο πλάσμα από τους ενδογενείς αναστολείς της πρωτεάσης. Ο μηχανισμός με τον οποίο πραγματοποιείται η κάθαρση στο πλάσμα παραμένει άγνωστος. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ενδογενούς ανθρώπινης Ενεργοποιημένης Πρωτεΐνης C σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς με σοβαρή σήψη δεν είναι συνήθως ανιχνεύσιμες ($< 5 \text{ ng/ml}$) και δεν επηρεάζουν σημαντικά τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης).

Σε υγιείς εθελοντές, ποσοστό μεγαλύτερο από 90 % της σταθερής κατάστασης (steady state) επιτυγχάνεται εντός 2 ωρών από την έναρξη της ενδοφλέβιας έγχυσης του Xigris, με σταθερό ρυθμό έγχυσης. Μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης, η μείωση των συγκεντρώσεων της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) στο πλάσμα είναι διφασική και αποτελείται από μια ταχεία αρχική φάση ($t_{1/2\alpha}=13$ λεπτά) και μια βραδύτερη δεύτερη φάση ($t_{1/2\beta}=1,6$ ώρες). Ο βραχύς χρόνος ημιζώης των 13 λεπτών αντιπροσωπεύει περίπου το 80 % της περιοχής κάτω από την καμπύλη των συγκεντρώσεων στο πλάσμα και καθορίζει την αρχική ταχεία αύξηση των συγκεντρώσεων της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) στο πλάσμα προς τη σταθερή κατάσταση. Οι συγκεντρώσεις της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) σε σταθερή κατάσταση είναι ανάλογες με το ρυθμό της ενδοφλέβιας έγχυσης για το εύρος ρυθμού εγχύσεων από 12 μg/kg/hr έως 48 μg/kg/hr . Η μέση συγκεντρωμένη πλάσματος της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) σε σταθερή κατάσταση σε υγιείς εθελοντές με ρυθμό έγχυσης 24 μg/kg/hr είναι 72 ng/ml .

Σε ασθενείς με σοβαρή σήψη, εγχύσεις της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) από 12 μg/kg/hr έως 30 μg/kg/hr προκάλεσαν ταχέως συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα, οι οποίες ήταν ανάλογες με το ρυθμό έγχυσης. Στην κλινική μελέτη Φάσης 3, οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) μελετήθηκαν σε 342 ασθενείς με σοβαρή σήψη, όπου χορηγήθηκε για διάστημα 96 ωρών σε συνεχή έγχυση με ρυθμό 24 μg/kg/hr . Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) χαρακτηρίστηκαν από ταχεία επίτευξη της σταθερής κατάστασης εντός 2 ωρών από την έναρξη της έγχυσης. Στην πλειονότητα των ασθενών, οι μετρήσεις της Ενεργοποιημένης Πρωτεΐνης C, πέραν των 2 ωρών μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης, ήταν κάτω από το μετρήσιμο όριο, γεγονός που δηλώνει την ταχεία αποβολή της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) από τη συστηματική κυκλοφορία. Η κάθαρση πλάσματος της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) είναι περίπου $41,8 \text{ l/hr}$ σε ασθενείς με σήψη συγκριτικά με την τιμή των $28,1 \text{ l/hr}$ σε υγιείς εθελοντές.

Σε ασθενείς με σοβαρή σήψη, η κάθαρση πλάσματος της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) μειώθηκε σημαντικά σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και/ή ηπατική δυσλειτουργία. Εντούτοις, οι διαφορές αυτές ($< 30\%$), στην κάθαρση πλάσματος της δροτρεκογίνης άλφα, δεν καθιστούν αναγκαία την αναπροσαρμογή της δοσολογίας στους ασθενείς αυτούς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν σε πιθήκους με χορήγηση ανώτερων δόσεων της μέγιστης ανθρώπινης δόσης σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων, ήταν όλες ανάλογες με τις φαρμακολογικές επιδράσεις του Xigris και περιλαμβάνουν αναμενόμενη παράταση του APTT, μείωση της αιμοσφαιρίνης, των ερυθρών αιμοσφαιρίων και του αιματοκρίτη και αύξηση του αριθμού των δικτυοερυθροκυττάρων και του PT.

Η δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) δεν προκάλεσε μεταλλάξεις σε *in vivo* μικροπυρηνικές δοκιμές σε ποντικούς καθώς και σε *in vitro* δοκιμές χρωμοσωματικής παρέκκλισης σε ανθρώπινα περιφερικά λεμφοκύτταρα αίματος με ή χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση στο ήπαρ αρουραίων.

Μελέτες καρκινογένεσης και μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα δεν έχουν πραγματοποιηθεί με το Xigris. Κατά συνέπεια, επειδή οι κίνδυνοι για τον άνθρωπο παραμένουν άγνωστοι, το Xigris δεν θα πρέπει να χορηγείται σε εγκύους παρά μόνο εάν υπάρχει απόλυτη ανάγκη (βλέπε παράγραφο 4.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Σακχαρόζη
Χλωριούχο νάτριο
Κιτρικό νάτριο
Κιτρικό οξύ
Υδροχλωρικό οξύ
Υδροξείδιο του νατρίου.

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από εκείνα που αναφέρονται στη παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Παρόλα αυτά, εάν το διάλυμα στα φιαλίδια μετά την ανασύσταση δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, μπορεί να διατηρηθεί έως 3 ώρες, σε θερμοκρασία δωματίου (15° C - 30° C).

Μετά την προετοιμασία του διαλύματος για την ενδοφλέβια έγχυση, μπορεί να διατηρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου (15° C - 30° C), για χρονική περίοδο έως 14 ώρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2° C – 8° C). Το φιαλίδιο να φυλάσσεται εντός του εξωτερικού κουτιού, ώστε να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Σκόνη σε Τύπου I γυάλινο φιαλίδιο. Συσκευασία ενός (1) φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

1. Χρησιμοποιήστε την κατάλληλη άσηπτη τεχνική κατά την προετοιμασία του Xigris για την ενδοφλέβια χορήγηση.
2. Υπολογίστε την δόση και τον αριθμό των φιαλιδίων Xigris που απαιτούνται.

Κάθε Xigris φιαλίδιο περιέχει 5 mg δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης).

Κάθε φιαλίδιο περιέχει υπολογισμένη περίσσεια δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) ώστε να διευκολύνεται η παροχή και απελευθέρωση της ποσότητας που αναγράφεται στην συσκευασία του φιαλιδίου.

3. Πριν την χορήγηση, τα φιαλίδια Xigris των 5 mg θα πρέπει να ανασυσταθούν με 2,5 ml Αποστειρωμένο Ενέσιμο Ύδωρ, ώστε να παραχθεί διάλυμα συγκέντρωσης περίπου 2 mg/ml δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης).

Θα πρέπει να προσθέσετε αργά το Αποστειρωμένο Ενέσιμο Ύδωρ στο φιαλίδιο και να αποφύγετε να αναποδογυρίσετε ή να ανακινήσετε έντονα το φιαλίδιο. Θα πρέπει να ανακινήσετε κάθε φιαλίδιο απαλά έως ότου η περιεχόμενη σκόνη διαλυθεί πλήρως.

4. Το ανασυσταμένο διάλυμα Xigris θα πρέπει να διαλυθεί περαιτέρω σε στείρο διάλυμα Ενέσιμου Χλωριούχου Νατρίου 0,9% και η τελική συγκέντρωση του διαλύματος έγχυσης είναι μεταξύ 100 µg/ml έως 200 µg/ml. Αναρροφήστε αργά την απαραίτητη ποσότητα ανασυσταμένου διαλύματος δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) από το φιαλίδιο. Ενέσατέ την, εντός κατάλληλου σάκου έγχυσης, που περιέχει διάλυμα Ενέσιμου Χλωριούχου Νατρίου 0,9%. Καθώς ενίετε το ανασυσταμένο διάλυμα δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) στον σάκο έγχυσης, κατευθύνετε το ρεύμα του υγρού προς την πλευρά του σάκου, ώστε να ελαχιστοποιήσετε την ανατάραξη του διαλύματος. Αναποδογυρίστε απαλά τον σάκο έγχυσης, ώστε να επιτύχετε την ομογενοποίηση του διαλύματος. Να μη μεταφέρετε τον σάκο έγχυσης, χρησιμοποιώντας μηχανικά συστήματα.
5. Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Παρόλα αυτά, εάν το διάλυμα στα φιαλίδια μετά την ανασύσταση δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, μπορεί να διατηρηθεί έως 3 ώρες, σε θερμοκρασία δωματίου (15° C έως 30°C). Μετά την προετοιμασία του διαλύματος για την ενδοφλέβια έγχυση, μπορεί να διατηρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου (15° C έως 30°C), για χρονική περίοδο έως 14 ώρες.
6. Όπως όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται παρεντερικά, το Xigris πρέπει να επιθεωρείται οπτικά πριν τη χορήγηση για τυχόν ύπαρξη αιωρούμενων σωματιδίων στο διάλυμα ή αποχρωματισμό.
7. **Συνιστάται το Xigris να χορηγείται με αντλία έγχυσης ώστε να ελέγχεται με ακρίβεια ο ρυθμός έγχυσης του φαρμάκου.** Το διάλυμα του ανασυσταμένου Xigris θα πρέπει να έχει διαλυθεί σε σάκο έγχυσης που περιέχει διάλυμα Ενέσιμου Χλωριούχου Νατρίου 0,9 % και η τελική συγκέντρωση του διαλύματος έγχυσης να είναι 100 µg/ml έως 200 µg/ml.
8. Όταν χορηγείται η δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) σε χαμηλούς ρυθμούς έγχυσης (μικρότερους από 5 ml/hr περίπου), οι συσκευές χορήγησης θα πρέπει να δοκιμάζονται επί 15 λεπτά περίπου, με ρυθμό έγχυσης περίπου 5 ml/hr.
9. Το Xigris θα πρέπει να χορηγείται είτε μέσω ενδοφλέβιας γραμμής είτε ενός αυλού πολυαυλικού καθετήρα κεντρικής φλέβας. Τα MONA διαλύματα, τα οποία μπορούν να συγχωρηγηθούν μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας γραμμής, είναι Ενέσιμο Χλωριούχο Νάτριο 0,9 %, διάλυμα Ringer's Lactated, Δεξτρόζη ή Μίγμα Δεξτρόζης και Αλάτων.
10. Αποφύγετε την έκθεση των διαλυμάτων της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) σε θερμότητα και/ή απευθείας στο ηλιακό φως. Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες μεταξύ της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) και των γυάλινων φιαλών έγχυσης ή των σάκων έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο, πολυαιθυλένιο, πολυπροπυλένιο ή πολυολεφίνη. Η χρήση άλλων φιαλών έγχυσης μπορεί να επιδράσει αρνητικά στην χορηγούμενη ποσότητα και την δραστικότητα της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης).
11. Απαιτείται προσοχή ώστε το Xigris να χορηγείται με τον ενδεικνυόμενο ρυθμό έγχυσης, όπως υπολογίζεται βάση του βάρους (kg) σώματος του ασθενούς και, επίσης, η έγχυση να έχει την ενδεικνυόμενη συνολική χρονική διάρκεια. Συνιστάται, ο σάκος έγχυσης να φέρει την κατάλληλη επισήμανση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/225/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Αυγούστου 2002

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Γ. ΕΙΔΙΚΕΣ ΥΠΟΧΡΕΩΣΕΙΣ ΠΟΥ ΒΑΡΥΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού της βιολογικής δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **ΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΠΟΥ ΒΑΡΥΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (Βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

- **ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΟΣΩΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ**

Δεν εφαρμόζεται.

- **ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ**

Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας οφείλει να ενημερώσει την Ευρωπαϊκή Επιτροπή για τα σχέδια εμπορίας του φαρμακευτικού προϊόντος που εγκρίνεται με την παρούσα απόφαση.

Σύστημα Διαχείρισης Κινδύνου

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας δεσμεύεται να διεξάγει τις μελέτες και τις πρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως περιγράφονται στο Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης, έτσι όπως συμφωνήθηκε στην έκδοση της 18^{ης} Απριλίου 2006 του Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.2. της Αίτησης για χορήγηση Άδειας Κυκλοφορίας και οποιαδήποτε άλλη αναθεώρηση του Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου όπως συμφωνήθηκε από τη CHMP.

Σύμφωνα με την Κατευθυντήρια γραμμή της CHMP για τα Συστήματα Διαχείρισης Κινδύνου για φαρμακευτικά προϊόντα ανθρώπινης χρήσης, το ανανεωμένο Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου θα πρέπει να κατατεθεί ταυτόχρονα με την επόμενη Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ).

Επιπλέον, θα πρέπει να κατατεθεί αναθεωρημένο Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου:

- Όταν λαμβάνονται νέες πληροφορίες που μπορεί να έχουν επίδραση στις υπάρχουσες Προδιαγραφές Ασφάλειας, στο Σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης ή στις ενέργειες που έχουν τεθεί για την ελαχιστοποίηση κινδύνου
- Μέσα σε 60 ημέρες από την επίτευξη ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου)
- Μετά από αίτημα του EMEA

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα συνεχίσει να καταθέτει κάθε χρόνο τις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ).

Γ. ΟΙ ΕΙΔΙΚΕΣ ΥΠΟΧΡΕΩΣΕΙΣ ΠΟΥ ΒΑΡΥΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας οφείλει να ολοκληρώσει εντός της καθοριζόμενης προθεσμίας, το πρόγραμμα μελετών που ακολουθεί, τα αποτελέσματα των οποίων θα αποτελέσουν τη βάση της ετήσιας επανεκτίμησης της σχέσης όφελους/κινδύνου.

Κλινικές πτυχές

1. “Έπειτα από τα αβέβαια συμπεράσματα που προέκυψαν από τη μελέτη XPRESS που ερευνούσε την ενδεχόμενη αλληλεπίδραση μεταξύ του Xigris και της ηπαρίνης, επιπρόσθετες διευκρινήσεις χρειάζονται για την εκτίμηση του οφέλους και του κινδύνου της αγωγής με Xigris. Έτσι ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας έχει δεσμευτεί να πραγματοποιήσει μια μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς (που λάμβαναν χαμηλή προφυλακτική δόση ηπαρίνης ή που δεν λάμβαναν καμία προφύλαξη για τη θρόμβωση) με σοβαρή σήψη και αποδεδειγμένη οργανική ανεπάρκεια (π.χ. MOD ή σηπτικό σοκ αντιμετωπιζόμενο με αγγειοσυσπαστικά) στους οποίους θα χορηγείται το φάρμακο εντός ενός αυστηρά καθορισμένου χρονικού παραθύρου, προκειμένου να επιβεβαιωθεί το προφίλ του οφέλους/ κινδύνου του Xigris.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν ανανεώνεται

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

αυτορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Χίγρις 20 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση
δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 20 mg Δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη).
Μετά την ανασύσταση με 10 ml Αποστειρωμένου Ενέσιμου Ύδατος προκύπτει διάλυμα 2mg
Δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: σακχαρόζη, χλωριούχο νάτριο, κιτρικό νάτριο, κιτρικό οξύ, υδροχλωρικό οξύ και υδροξείδιο
του νατρίου.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ένα (1) φιαλίδιο κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια έγχυση μετά την ανασύσταση και τη διάλυση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {MM/XXXX}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Το φιαλίδιο να φυλάσσεται μέσα στο εξωτερικό κουτί, ώστε να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/225/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα {αριθμός}

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Χιγρίς 20 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση
Για ενδοφλέβια έγχυση μετά την ανασύσταση και τη διάλυση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {MM/XXXX}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα {αριθμός}

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

20 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Χίγρις 5 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση
δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 5 mg Δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη).
Μετά την ανασύσταση με 2.5 ml Αποστειρωμένου Ενέσιμου Ύδατος προκύπτει διάλυμα 2 mg
Δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: σακχαρόζη, χλωριούχο νάτριο, κιτρικό νάτριο, κιτρικό οξύ, υδροχλωρικό οξύ και υδροξείδιο
του νατρίου.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ένα (1) φιαλίδιο κόνις για διάλυμα προς έγχυση

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια έγχυση μετά την ανασύσταση και τη διάλυση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {MM/XXXX}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Το φιαλίδιο να φυλάσσεται μέσα στο εξωτερικό κουτί, ώστε να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/225/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Παρτίδα {αριθμός}

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Χιγris 5 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση
Για ενδοφλέβια έγχυση μετά την ανασύσταση και τη διάλυση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {MM/XXXX}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα {αριθμός}

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

5 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Xigris 20 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση Δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη)

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης. Θυμηθείτε ότι δεν μπορείτε να λάβετε το Xigris μόνος/η σας, διότι τόσο η ασθένειά σας, όσο και η χρήση του φαρμάκου αυτού, απαιτούν την συνεχή ιατρική φροντίδα.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για εσάς. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Xigris και ποιά είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού σας χορηγηθεί το Xigris
3. Πώς πρέπει να χορηγείται το Xigris
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Xigris
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ XIGRIS ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Xigris είναι παρόμοιο με μια πρωτεΐνη που βρίσκεται φυσιολογικά στο αίμα σας. Η πρωτεΐνη αυτή ελέγχει την παραγωγή θρόμβων του αίματος κατά τη φλεγμονή. Όταν ο οργανισμός σας έχει μια σοβαρή λοίμωξη, μπορεί να σχηματιστούν θρόμβοι στο αίμα, οι οποίοι μπορεί να αναστείλουν την παροχή του αίματος σε σημαντικά μέρη του σώματός σας, όπως είναι οι νεφροί και οι πνεύμονες. Αυτό προκαλεί την ασθένεια που ονομάζεται σοβαρή σήψη, η οποία μπορεί να σας καταστήσει σοβαρά ασθενή. Ορισμένοι άνθρωποι μπορεί να πεθάνουν από την ασθένεια αυτή. Το Xigris βοηθά τον οργανισμό σας να απαλλαγεί από τους θρόμβους του αίματος και επίσης μειώνει την φλεγμονή που προκαλείται από τη λοίμωξη.

Το Xigris χρησιμοποιείται για την θεραπεία ενήλικων με σοβαρή σήψη.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΟΤΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΘΕΙ ΤΟ XIGRIS

Μην πάρετε το Xigris

- εάν έχετε αλλεργία (υπερευαισθησία) στη δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα του Xigris ή στη βόειο θρομβίνη (πρωτεΐνη από βοοειδή)
- εάν είστε ασθενής ηλικίας μικρότερης των 18 ετών
- εάν έχετε εσωτερική αιμορραγία
- εάν έχετε εγκεφαλικό όγκο ή ενδοκρανιακή πίεση
- εάν λαμβάνετε ταυτόχρονα ηπαρίνη (≥ 15 International Units/kg/hr)
- εάν έχετε αιμορραγική διάθεση, η οποία δεν σχετίζεται με την σήψη
- εάν έχετε ιστορικό μακροχρόνιου σοβαρού προβλήματος με το ήπαρ σας
- εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων (ένα είδος κυττάρων στο αίμα σας) είναι χαμηλός, ακόμα και εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων έχει αυξηθεί με μεταγίσεις
- εάν έχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (όπως για παράδειγμα):
 - α) έχετε υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση εντός των τελευταίων δώδεκα ωρών πριν την χορήγηση του Xigris, ή έχετε ενεργό αιμορραγία από προηγούμενη επέμβαση, ή πιθανώς να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση κατά την διάρκεια της έγχυσης του Xigris.

- β) νοσηλεύεσθε με σοβαρό τραύμα στο κεφάλι ή έχετε χειρουργηθεί στον εγκέφαλο ή τη σπονδυλική στήλη ή είχατε αιμορραγία στον εγκέφαλο (αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο) τους προηγούμενους 3-μήνες, ή έχετε μη φυσιολογικά αιμοφόρα αγγεία στον εγκέφαλο ή ενδοκρανιακό όγκο ή επισκληρίδιο καθετήρα (ένα σωλήνα στη σπονδυλική στήλη)
- γ) έχετε εκ-γενετής αιμορραγική διάθεση
- δ) έχετε εμφανίσει αιμορραγία από το έντερο εντός των τελευταίων έξι εβδομάδων, χωρίς να έχει θεραπευτεί αποτελεσματικά.
- ε) εάν είχατε σοβαρό τραυματισμό/ατύχημα και έχετε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Xigris εάν βρίσκεστε σε κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας, όπως για παράδειγμα

- εάν λαμβάνετε άλλα φάρμακα που επηρεάζουν τον μηχανισμό της πήξης του αίματος (για παράδειγμα φάρμακα που διαλύουν τους θρόμβους στο αίμα, αραιώνουν το αίμα (αντιπηκτική δράση) ή φάρμακα που αναστέλλουν τη δράση των αιμοπεταλίων όπως η ασπιρίνη)
- εάν εντός των τελευταίων τριών μηνών, είχατε εγκεφαλικό επεισόδιο λόγω θρόμβωσης στο αίμα
- εάν έχετε γνωστό πρόβλημα αιμορραγίας

Δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Xigris εάν έχετε μια λιγότερο σοβαρή μορφή σήψης (ανεπάρκεια μόνο ενός οργάνου) και έχετε πρόσφατα υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση.

Χρήση άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με ιατρική συνταγή. Απαιτείται προσοχή όταν χρησιμοποιείται το Xigris με άλλα φάρμακα που επηρεάζουν τους θρόμβους στο αίμα (για παράδειγμα φάρμακα που διαλύουν τους θρόμβους στο αίμα, αραιώνουν το αίμα (αντιπηκτική δράση) ή φάρμακα που αναστέλλουν τη δράση των αιμοπεταλίων όπως η ασπιρίνη, μη-στεροειδή, αντιπλεγμονώδη φάρμακα, ή κλοπιδογρέλη).

Κύηση και θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) προκαλεί βλάβη στο έμβρυο ή εάν επηρεάζει την ικανότητα να αποκτήσετε παιδιά. Εάν είστε έγκυος, ο ιατρός σας θα σας χορηγήσει το Xigris, μόνο εάν υπάρχει απόλυτη ανάγκη.

Δεν είναι γνωστό εάν η δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα και ως εκ τούτου δεν θα πρέπει να θηλάζετε κατά τη λήψη του Xigris.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Xigris

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει περίπου 68 mg νατρίου ανά φιαλίδιο. Να ληφθεί υπόψη για ασθενείς σε ελεγχόμενη διατροφή νατρίου.

3. ΠΩΣ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΤΟ XIGRIS

Η συνιστώμενη δοσολογία του Xigris είναι 24 μικρογραμμάρια (μg) ανά χιλιόγραμμο (kg) σωματικού βάρους κάθε ώρα για χρονική διάρκεια 96 ωρών συνολικά.

Ο νοσοκομειακός φαρμακοποιός, ο νοσηλεύτης/η νοσηλεύτρια ή ο γιατρός θα πραγματοποιήσουν τη διάλυση της σκόνης του Xigris σε ενέσιμο ύδωρ και διάλυμα χλωριούχου νατρίου. Το διάλυμα αυτό στη συνέχεια θα διαλυθεί περαιτέρω σε σάκο έγχυσης ή αντλία έγχυσης και θα σας χορηγηθεί μέσω ενός σωλήνα έγχυσης και βελόνας σε μία από τις φλέβες σας για χρονική περίοδο συνολικά 96 ωρών.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, το Xigris μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Το Xigris μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας, η οποία μπορεί να είναι σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή. Κατά τη διάρκεια της περιόδου έγχυσης εμφανίστηκε σοβαρή αιμορραγία σε 1 % (1 στους 100) των ασθενών με σοβαρή σήψη και σε 2,4 % (κατά προσέγγιση 1 στους 40) των ασθενών που έλαβαν αγωγή με Xigris, ενώ και οι δύο ομάδες είχαν περισσότερη αιμορραγία στο στομάχι και στο έντερο. Εγκεφαλική αιμορραγία ήταν ασυνήθιστη και παρουσιάστηκε σε 0,2 % (1 στους 500) των ασθενών που έλαβαν αγωγή με Xigris.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε άμεσα το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ XIGRIS

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2° C – 8° C).

Το φιαλίδιο να φυλάσσεται μέσα στο εξωτερικό κουτί, ώστε να προστατεύεται από το φως.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Xigris

- Η δραστική ουσία είναι 20 mg δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) σε κάθε φιαλίδιο. Η δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) είναι μία συνθετική μορφή, μίας φυσικής πρωτεΐνης του αίματος που ονομάζεται Ενεργοποιημένη Πρωτεΐνη C και παράγεται με τη χρήση της ανασυνδυασμένης τεχνολογίας.
- Τα άλλα συστατικά είναι σακχαρόζη, χλωριούχο νάτριο, κιτρικό νάτριο, κιτρικό οξύ, υδροχλωρικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου.

Εμφάνιση του Xigris και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Xigris διατίθεται σε μορφή κόνις για διάλυμα προς έγχυση, σε φιαλίδιο.

Ένα φιαλίδιο περιέχει 20 mg δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης). Μετά την ανασύσταση με 10 ml Αποστειρωμένου Ενέσιμου Ύδατος κάθε ml περιέχει 2 mg Δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης).

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παραγωγός

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας: Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Ολλανδία.

Παραγωγός: Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, 35396 Giessen, Γερμανία.

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +3726441100

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7364000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {ημερομηνία}

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται 'Εξαιρετικών Περιστάσεων'. Αυτό σημαίνει ότι για επιστημονικούς λόγους δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέο πληροφοριακό στοιχείο που θα είναι διαθέσιμο και το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης θα ενημερώνεται αναλόγως.

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

Οι ακόλουθες πληροφορίες απευθύνονται αποκλειστικά μόνο σε ιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης:

Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

1. Χρησιμοποιήστε την κατάλληλη άσηπτη τεχνική κατά την προετοιμασία του Xigris για την ενδοφλέβια χορήγηση.
2. Υπολογίστε τη δόση και τον αριθμό των φιαλιδίων Xigris που απαιτούνται.

Κάθε Xigris φιαλίδιο περιέχει 20 mg δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης).

Κάθε φιαλίδιο περιέχει υπολογισμένη περίσσεια δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) ώστε να διευκολύνεται η παροχή και απελευθέρωση της ποσότητας που αναγράφεται στη συσκευασία του φιαλιδίου.

3. Πριν την χορήγηση, τα φιαλίδια Xigris των 20 mg θα πρέπει να ανασυσταθούν με 10 ml Αποστειρωμένο Ενέσιμο Ύδρω, ώστε να παραχθεί διάλυμα συγκέντρωσης περίπου 2 mg/ml δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης).

Θα πρέπει να προσθέσετε αργά το Αποστειρωμένο Ενέσιμο Ύδρω στο φιαλίδιο και να αποφύγετε να αναποδογυρίσετε ή να ανακινήσετε έντονα το φιαλίδιο. Θα πρέπει να ανακινήσετε κάθε φιαλίδιο απαλά έως ότου η περιεχόμενη σκόνη διαλυθεί πλήρως.

4. Το ανασυσταμένο διάλυμα Xigris θα πρέπει να διαλυθεί περαιτέρω σε διάλυμα Ενέσιμου Χλωριούχου Νατρίου 0,9 %. Αναρροφήστε αργά την απαραίτητη ποσότητα ανασυσταμένου διαλύματος δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) από το φιαλίδιο. Ενέσατέ την, εντός κατάλληλου σάκου έγχυσης, που περιέχει διάλυμα Ενέσιμου Χλωριούχου Νατρίου 0,9 %. Καθώς ενίετε το ανασυσταμένο διάλυμα δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) στο σάκο έγχυσης, κατευθύνετε το ρεύμα του υγρού προς την πλευρά του σάκου, ώστε να ελαχιστοποιήσετε την ανατάραξη του διαλύματος. Αναποδογυρίστε απαλά τον σάκο έγχυσης, ώστε να επιτύχετε την ομογενοποίηση του διαλύματος. Να μη μεταφέρετε τον σάκο έγχυσης, χρησιμοποιώντας μηχανικά συστήματα.
5. Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Παρόλα αυτά, εάν το διάλυμα στα φιαλίδια μετά την ανασύσταση δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, μπορεί να διατηρηθεί έως 3 ώρες, σε θερμοκρασία δωματίου (15° C έως 30° C). Μετά την προετοιμασία του διαλύματος για την ενδοφλέβια έγχυση, μπορεί να διατηρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου (15° C έως 30° C), για χρονική περίοδο έως 14 ώρες.
6. Όπως όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται παρεντερικά, το Xigris πρέπει να επιθεωρείται οπτικά πριν τη χορήγηση για τυχόν ύπαρξη αιωρούμενων σωματιδίων στο διάλυμα ή αποχρωματισμό.
7. **Συνιστάται το Xigris να χορηγείται με αντλία έγχυσης ώστε να ελέγχεται με ακρίβεια ο ρυθμός έγχυσης του φαρμάκου.** Το διάλυμα του ανασυσταμένου Xigris θα πρέπει να έχει διαλυθεί σε σάκο έγχυσης που περιέχει διάλυμα Ενέσιμου Χλωριούχου Νατρίου 0,9 % και η τελική συγκέντρωση του διαλύματος έγχυσης να είναι 100 µg/ml έως 200 µg/ml.
8. Όταν χορηγείται η δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) σε χαμηλούς ρυθμούς έγχυσης (μικρότερους από 5 ml/hr περίπου), οι συσκευές χορήγησης θα πρέπει να δοκιμάζονται επί 15 λεπτά περίπου, με ρυθμό έγχυσης περίπου 5 ml/hr.
9. Το Xigris θα πρέπει να χορηγείται είτε μέσω ενδοφλέβιας γραμμής είτε ενός αυλού πολυαυλικού καθετήρα κεντρικής φλέβας. Τα MONA διαλύματα, τα οποία μπορούν να συγχωρηγηθούν μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας γραμμής, είναι Ενέσιμο Χλωριούχο Νάτριο 0,9 %, διάλυμα Ringer's Lactated, Δεξτρόζη ή Μίγμα Δεξτρόζης και Αλάτων.

10. Αποφύγετε την έκθεση των διαλυμάτων της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) σε θερμότητα και/ή απευθείας στο ηλιακό φως. Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες μεταξύ της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) και των γυάλινων φιαλών έγχυσης ή των σάκων έγχυσης από πολυβινιλοχλωρίδιο, πολυαιθυλένιο, πολυπροπυλένιο ή πολυολεφίνη. Η χρήση άλλων φιαλών έγχυσης μπορεί να επιδράσει αρνητικά στην χορηγούμενη ποσότητα και την δραστηριότητα της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης).
11. Απαιτείται προσοχή ώστε το Xigris να χορηγείται με τον ενδεικνυόμενο ρυθμό έγχυσης, όπως υπολογίζεται βάση του βάρους (kg) σώματος του ασθενούς και, επίσης, η έγχυση να έχει την ενδεικνυόμενη συνολική χρονική διάρκεια. Συνιστάται, ο σάκος έγχυσης να φέρει την κατάλληλη επισήμανση.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Xigris 5 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση

Δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη)

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης. Θυμηθείτε ότι δεν μπορείτε να λάβετε το Xigris μόνος/η σας, διότι τόσο η ασθένειά σας, όσο και η χρήση του φαρμάκου αυτού, απαιτούν την συνεχή ιατρική φροντίδα.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για εσάς. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Xigris και ποιά είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού σας χορηγηθεί το Xigris
3. Πώς πρέπει να χορηγείται το Xigris
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Xigris
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ XIGRIS ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Xigris είναι παρόμοιο με μια πρωτεΐνη που βρίσκεται φυσιολογικά στο αίμα σας. Η πρωτεΐνη αυτή ελέγχει την παραγωγή θρόμβων του αίματος κατά τη φλεγμονή. Όταν ο οργανισμός σας έχει μια σοβαρή λοίμωξη, μπορεί να σχηματιστούν θρόμβοι στο αίμα, οι οποίοι μπορεί να αναστείλουν την παροχή του αίματος σε σημαντικά μέρη του σώματός σας, όπως είναι οι νεφροί και οι πνεύμονες. Αυτό προκαλεί την ασθένεια που ονομάζεται σοβαρή σήψη, η οποία μπορεί να σας καταστήσει σοβαρά ασθενή. Ορισμένοι άνθρωποι μπορεί να πεθάνουν από την ασθένεια αυτή. Το Xigris βοηθά τον οργανισμό σας να απαλλαγεί από τους θρόμβους του αίματος και επίσης μειώνει την φλεγμονή που προκαλείται από τη λοίμωξη.

Το Xigris χρησιμοποιείται για την θεραπεία ενήλικων με σοβαρή σήψη.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΟΤΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΘΕΙ ΤΟ XIGRIS

Μην πάρετε το Xigris εάν

- εάν έχετε αλλεργία (υπερευαισθησία) στη δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα του Xigris ή στη βόειο θρομβίνη (πρωτεΐνη από βοοειδή)
- εάν είστε ασθενής ηλικίας μικρότερης των 18 ετών
- εάν έχετε εσωτερική αιμορραγία
- εάν έχετε εγκεφαλικό όγκο ή ενδοκρανιακή πίεση
- εάν λαμβάνετε ταυτόχρονα ηπαρίνη (≥ 15 International Units/kg/hr)
- εάν έχετε αιμορραγική διάθεση, η οποία δεν σχετίζεται με την σήψη
- εάν έχετε ιστορικό μακροχρόνιου σοβαρού προβλήματος με το ήπαρ σας
- εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων (ένα είδος κυττάρων στο αίμα σας) είναι χαμηλός, ακόμα και εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων έχει αυξηθεί με μεταγίσεις
- εάν έχετε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (όπως για παράδειγμα):
 - α) έχετε υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση εντός των τελευταίων δώδεκα ωρών πριν την χορήγηση του Xigris, ή έχετε ενεργό αιμορραγία από προηγούμενη επέμβαση, ή πιθανώς να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση κατά την διάρκεια της έγχυσης του Xigris

- β) νοσηλεύεσθε με σοβαρό τραύμα στο κεφάλι ή έχετε χειρουργηθεί στον εγκέφαλο ή τη σπονδυλική στήλη ή είχατε αιμορραγία στον εγκέφαλο (αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο) τους προηγούμενους 3-μήνες, ή έχετε μη φυσιολογικά αιμοφόρα αγγεία στον εγκέφαλο ή ενδοκρανιακό όγκο ή επισκληρίδιο καθετήρα (ένα σωλήνα στη σπονδυλική στήλη)
- γ) έχετε εκ-γενετής αιμορραγική διάθεση
- δ) έχετε εμφανίσει αιμορραγία από το έντερο εντός των τελευταίων έξι εβδομάδων, χωρίς να έχει θεραπευτεί αποτελεσματικά
- ε) εάν είχατε σοβαρό τραυματισμό/ατύχημα και έχετε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Xigris εάν βρίσκεστε σε κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας, όπως για παράδειγμα

- εάν λαμβάνετε άλλα φάρμακα που επηρεάζουν τον μηχανισμό της πήξης του αίματος (για παράδειγμα φάρμακα που διαλύουν τους θρόμβους στο αίμα, αραιώνουν το αίμα (αντιπηκτική δράση), ή φάρμακα που αναστέλλουν τη δράση των αιμοπεταλίων όπως η ασπιρίνη)
- εάν εντός των τελευταίων τριών μηνών, είχατε εγκεφαλικό επεισόδιο λόγω θρόμβωσης στο αίμα
- εάν έχετε γνωστό πρόβλημα αιμορραγίας

Δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Xigris εάν έχετε μια λιγότερο σοβαρή ποινή σήψης (ανεπάρκεια μόνο ενός οργάνου) και έχετε πρόσφατα υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση.

Χρήση άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με ιατρική συνταγή. Απαιτείται προσοχή όταν χρησιμοποιείται το Xigris με άλλα φάρμακα που επηρεάζουν τους θρόμβους στο αίμα (για παράδειγμα φάρμακα που διαλύουν τους θρόμβους στο αίμα, αραιώνουν το αίμα (αντιπηκτική δράση), ή φάρμακα που αναστέλλουν τη δράση των αιμοπεταλίων όπως η ασπιρίνη, μη-στεροειδή, αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ή κλοπιδογρέλη).

Κύηση και θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) προκαλεί βλάβη στο έμβρυο ή εάν επηρεάζει την ικανότητα να αποκτήσετε παιδιά. Εάν είστε έγκυος, ο ιατρός σας θα σας χορηγήσει το Xigris, μόνο εάν υπάρχει απόλυτη ανάγκη.

Δεν είναι γνωστό εάν η δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα και ως εκ τούτου δεν θα πρέπει να θηλάζετε κατά τη λήψη του Xigris.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Xigris

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει περίπου 17 mg νατρίου ανά φιαλίδιο. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη για ασθενείς σε ελεγχόμενη διατροφή νατρίου.

3. ΠΩΣ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΤΟ XIGRIS

Η συνιστώμενη δοσολογία του Xigris είναι 24 μικρογραμμάρια (μg) ανά χιλιόγραμμο (kg) σωματικού βάρους κάθε ώρα για χρονική διάρκεια 96 ωρών συνολικά.

Ο νοσοκομειακός φαρμακοποιός, ο νοσηλεύτης/η νοσηλεύτρια ή ο γιατρός θα πραγματοποιήσουν τη διάλυση της σκόνης του Xigris σε ενέσιμο ύδωρ και διάλυμα χλωριούχου νατρίου. Το διάλυμα αυτό στη συνέχεια θα διαλυθεί περαιτέρω σε σάκο έγχυσης ή αντλία έγχυσης και θα σας χορηγηθεί μέσω ενός σωλήνα έγχυσης και βελόνας σε μία από τις φλέβες σας για χρονική περίοδο συνολικά 96 ωρών.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, το Xigris μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Το Xigris μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας, η οποία μπορεί να είναι σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή. Κατά τη διάρκεια της περιόδου έγχυσης εμφανίστηκε σοβαρή αιμορραγία σε 1 % (1 στους 100) των ασθενών με σοβαρή σήψη και σε 2,4 % (κατά προσέγγιση 1 στους 40) των ασθενών που έλαβαν αγωγή με Xigris, ενώ και οι δύο ομάδες είχαν περισσότερη αιμορραγία στο στομάχι και στο έντερο. Εγκεφαλική αιμορραγία ήταν ασυνήθιστη και παρουσιάστηκε σε 0,2 % (1 στους 500) των ασθενών που έλαβαν αγωγή με Xigris.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε άμεσα το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ XIGRIS

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση.

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2° C – 8° C).

Το φιαλίδιο να φυλάσσεται μέσα στο εξωτερικό κουτί, ώστε να προστατεύεται από το φως.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Xigris

- Η δραστική ουσία είναι 5 mg δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) σε κάθε φιαλίδιο. Η δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) είναι μία συνθετική μορφή, μίας φυσικής πρωτεΐνης του αίματος που ονομάζεται Ενεργοποιημένη Πρωτεΐνη C και παράγεται με τη χρήση της ανασυνδυασμένης τεχνολογίας.
- Τα άλλα συστατικά είναι σακχαρόζη, χλωριούχο νάτριο, κιτρικό νάτριο, κιτρικό οξύ, υδροχλωρικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου.

Εμφάνιση του Xigris και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Xigris διατίθεται σε μορφή κόνις για διάλυμα προς έγχυση, σε φιαλίδιο.

Ένα φιαλίδιο περιέχει 5 mg δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης). Μετά την ανασύσταση με 2,5 ml Αποστειρωμένου Ενέσιμου Ύδατος κάθε ml περιέχει 2 mg Δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης).

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παραγωγός

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας: Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Ολλανδία.

Παραγωγός: Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, 35396 Giessen, Γερμανία.

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +3726441100

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7364000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {ημερομηνία}

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται "Εξαιρετικών Περιστάσεων". Αυτό σημαίνει ότι για επιστημονικούς λόγους δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέο πληροφοριακό στοιχείο που θα είναι διαθέσιμο και το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης θα ενημερώνεται αναλόγως.

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

Οι ακόλουθες πληροφορίες απευθύνονται αποκλειστικά μόνο σε ιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης:

Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

1. Χρησιμοποιήστε την κατάλληλη άσηπτη τεχνική κατά την προετοιμασία του Xigris για την ενδοφλέβια χορήγηση.
2. Υπολογίστε την δόση και τον αριθμό των φιαλιδίων Xigris που απαιτούνται.

Κάθε Xigris φιαλίδιο περιέχει 5 mg δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης).

Κάθε φιαλίδιο περιέχει υπολογισμένη περίσσεια δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) ώστε να διευκολύνεται η παροχή και απελευθέρωση της ποσότητας που αναγράφεται στην συσκευασία του φιαλιδίου.

3. Πριν την χορήγηση, τα φιαλίδια Xigris των 5 mg θα πρέπει να ανασυσταθούν με 2,5 ml Αποστειρωμένο Ενέσιμο Ύδωρ, ώστε να παραχθεί διάλυμα συγκέντρωσης περίπου 2 mg/ml δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης).

Θα πρέπει να προσθέσετε αργά το Αποστειρωμένο Ενέσιμο Ύδωρ στο φιαλίδιο και να αποφύγετε να αναποδογυρίσετε ή να ανακινήσετε έντονα το φιαλίδιο. Θα πρέπει να ανακινήσετε κάθε φιαλίδιο απαλά έως ότου η περιεχόμενη σκόνη διαλυθεί πλήρως.

4. Το ανασυσταμένο διάλυμα Xigris θα πρέπει να διαλυθεί περαιτέρω σε διάλυμα Ενέσιμου Χλωριούχου Νατρίου 0,9 %. Αναρροφήστε αργά την απαραίτητη ποσότητα ανασυσταμένου διαλύματος δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) από το φιαλίδιο. Ενέσατέ την, εντός κατάλληλου σάκου έγχυσης, που περιέχει διάλυμα Ενέσιμου Χλωριούχου Νατρίου 0,9 %. Καθώς ενίετε το ανασυσταμένο διάλυμα δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) στο σάκο έγχυσης, κατευθύνετε το ρεύμα του υγρού προς την πλευρά του σάκου, ώστε να ελαχιστοποιήσετε την ανατάραξη του διαλύματος. Αναποδογυρίστε απαλά το σάκο έγχυσης, ώστε να επιτύχετε την ομογενοποίηση του διαλύματος. Να μη μεταφέρετε το σάκο έγχυσης, χρησιμοποιώντας μηχανικά συστήματα.
5. Μετά την ανασύσταση, το διάλυμα θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Παρόλα αυτά, εάν το διάλυμα στα φιαλίδια μετά την ανασύσταση δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, μπορεί να διατηρηθεί έως 3 ώρες, σε θερμοκρασία δωματίου (15° C έως 30° C). Μετά την προετοιμασία του διαλύματος για την ενδοφλέβια έγχυση, μπορεί να διατηρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου (15° C έως 30° C), για χρονική περίοδο έως 14 ώρες.
6. Όπως όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται παρεντερικά, το Xigris πρέπει να επιθεωρείται οπτικά πριν τη χορήγηση για τυχόν ύπαρξη αιωρούμενων σωματιδίων στο διάλυμα ή αποχρωματισμό.
7. **Συνιστάται το Xigris να χορηγείται με αντλία έγχυσης ώστε να ελέγχεται με ακρίβεια ο ρυθμός έγχυσης του φαρμάκου.** Το διάλυμα του ανασυσταμένου Xigris θα πρέπει να έχει διαλυθεί σε σάκο έγχυσης που περιέχει διάλυμα Ενέσιμου Χλωριούχου Νατρίου 0,9 % και η τελική συγκέντρωση του διαλύματος έγχυσης να είναι 100 µg/ml έως 200 µg/ml.
8. Όταν χορηγείται η δροτρεκογίνη άλφα (ενεργοποιημένη) σε χαμηλούς ρυθμούς έγχυσης (μικρότερους από 5 ml/hr περίπου), οι συσκευές χορήγησης θα πρέπει να δοκιμάζονται επί 15 λεπτά περίπου, με ρυθμό έγχυσης περίπου 5 ml/hr.
9. Το Xigris θα πρέπει να χορηγείται είτε μέσω ενδοφλέβιας γραμμής είτε ενός αυλού πολυαυλικού καθετήρα κεντρικής φλέβας. Τα MONA διαλύματα, τα οποία μπορούν να

συγχωρηγηθούν μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας γραμμής, είναι Ενέσιμο Χλωριούχο Νάτριο 0,9 %, διάλυμα Ringer's Lactated, Δεξτρόζη ή Μίγμα Δεξτρόζης και Αλάτων.

10. Αποφύγετε την έκθεση των διαλυμάτων της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) σε θερμότητα και/ή απευθείας στο ηλιακό φως. Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες μεταξύ της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης) και των γυάλινων φιαλών έγχυσης ή των σάκων έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο, πολυαιθυλένιο, πολυπροπυλένιο ή πολυολεφίνη. Η χρήση άλλων φιαλών έγχυσης μπορεί να επιδράσει αρνητικά στην χορηγούμενη ποσότητα και την δραστικότητα της δροτρεκογίνης άλφα (ενεργοποιημένης).
11. Απαιτείται προσοχή ώστε το Xigris να χορηγείται με τον ενδεικνύμενο ρυθμό έγχυσης, όπως υπολογίζεται βάση του βάρους (kg) σώματος του ασθενούς και, επίσης, η έγχυση να έχει την ενδεικνύμενη συνολική χρονική διάρκεια. Συνιστάται, ο σάκος έγχυσης να φέρει την κατάλληλη επισήμανση.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ