

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA I

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xigris, 20 mg infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 20 mg α -drotrekogiini (aktiveeritud).

Pärast lahustamist 10 ml steriilses süstevees, sisaldab iga ml 2 mg α -drotrekogiini (aktiveeritud).

α -drotrekogiin on inimese aktiveeritud C-valgu rekombinantne vorm ja seda saadakse inimese rakkudest geneetilise töötlemise teel.

Abiaine: Iga viaal sisaldab ligikaudu 68 mg naatriumi.
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse pulber. Xigris`t väljastatakse lüofiliseeritud valge või määrdunud-valge pulbrina.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Xigris on näidustatud täiskasvanute multiorganpuudulikkusega raske sepsise korral, lisatuna parimale võimalikule standardravile. Xigris`e kasutamist tuleks kaaluda põhiliselt selliste olukordade puhul, kui ravi saab alustada 24 tunni jooksul pärast organi funktsioonihäire algust (lisainformatsioon vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Xigris`t võivad kasutada kogenud arstid sellistes asutustes, kus osatakse ravida rasket sepsist põdevaid patsiente.

Ravi tuleb alustada 48 tunni jooksul, eelistatult 24 tunni jooksul pärast esimese dokumenteeritud, sepsisest põhjustatud organi funktsioonihäire algust (vt lõik 5.1).

Xigris`e soovituslik annus on 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (tegeliku kehakaalu alusel), manustatuna intravenoosselt püsiinfusioonina kogukestusega 96 tundi. Infusioonikiiruse täpseks kontrollimiseks soovitatakse Xigris`t infundeerida infusioonipumba abil. Kui infusioon on mingil põhjusel katkestatud, tuleb Xigris`e manustamist taasalustada annuses 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ja jätkata kuni 96-tunnise infusiooni kogukestuse saavutamiseni. Annuse suurendamine ega boolusannus pole infusiooni katkestuse kompenseerimiseks vajalikud.

Raske sepsisega täiskasvanutel pole vaja annust vastavalt vanusele, soole, maksafunktsioonile (määratud transaminaasi aktiivsuse alusel), neerufunktsioonile, ülekaalulisusele ega hepariini samaaegsele profülaktilisele manustamisele kohandada. α -drotrekogiini (aktiveeritud) farmakokineetikat raske sepsise ning kaasuva lõppstaadiumi neeruhaiguse ja kroonilise maksahaigusega patsientidel ei ole uuritud.

Kasutamine lastel: Platseebo-kontrollitud kliinilisest uuringust, mis peatati tulemuste puudumise tõttu pärast seda, kui 477 patsienti vanuses 0 kuni 17 eluaastat olid manustanud uuritavat ravimit, ei olnud andmeid Xigris`e efektiivsusest ravimi kasutamisel lastel ning esines rohkem kesknärvisüsteemi

veritsusi võrreldes platseebo grupiga. Xigris on alla 18-aastastele lastele vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.1).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine või veisetrombiini (tootmisprotsessi jääk) suhtes.

α -drotrekogiin (aktiveeritud) on alla 18-aastastele lastele vastunäidustatud (vt lõik 5.1).

Kuna (aktiveeritud) α -drotrekogiin võib suurendada veritsuse riski, on Xigris vastunäidustatud järgmistel juhtudel:

- Akuutne sisemine verejooks
- Patsiendid intrakraniaalse patoloogiaga, uudismoodustise või peaaigusongaga
- Samaaegne hepariinravi ≥ 15 TÜ/kg/h
- Teadaolev hemorraagiline diatees, välja arvatud sepsisega seotud äge koagulopaatia
- Raske krooniline maksahaigus
- Trombotsüütide arv $< 30\,000 \times 10^6/l$, isegi kui trombotsüütide arv pärast transfusiooni suureneb
- Suurenenud veritsusriskiga patsiendid (näiteks):
 - a) suurem kirurgiline vahelesegamine, s.t. operatsioon; mis vajab üld- või spinaalanesteesi, ja on toimunud infusioonile eelneva 12 tunni jooksul, või igasugune postoperatiivne patsient, kel esinevad akuutse verejooksu nähud, või iga patsient, kel on infusiooni perioodil oodata plaanilist operatsiooni.
 - b) eelneva 3 kuu anamneesis raske peatrauma, mis nõudis hospitaliseerimist, intrakraniaalne või intraspinaalne operatsioon või hemorraagiline insult. Anamneesis intratserebraalne arteriovenoosne malformatsioon, tserebraalne aneurüsm, kesknärvisüsteemi massiivne kahjustus; epiduraalkateetriga patsiendid või kellel on oodata epiduraalkateetri paigaldamist ravimi infusiooni ajal.
 - c) anamneesis kaasasündinud hemorraagiline diatees
 - d) seedetrakti veritsus viimase 6 nädala jooksul, mis on nõudnud meditsiinilist sekkumist, kui ei ole teostatud radikaalset kirurgilist operatsiooni
 - e) suurenenud veritsusriskiga traumapatsiendid

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ühekordse pöördelise uuringu efektiivsustulemusi ei ole teised uuringud kinnitanud.

Ühe organi funktsioonihäirega hiljuti opereeritud patsiendid

Xigris ei ole heaks kiidetud ühe organi funktsioonihäirega patsientide raviks, mistõttu seda ei soovitata sel patsientide allgrupil kasutada, eriti veel, kui neid on hiljuti opereeritud (30 päeva jooksul). Kahe randomiseeritud, platseebo-kontrollitud uuringu PROWESS ja ADDRESS (vt lõik 5.1) analüüsides selgus, et nii 28-päeva kui ka haiglasisene suremus oli kõrgem neil patsientidel, keda oli ravitud (aktiveeritud) α -drotrekogiiniga, võrreldes platseebot saanud patsientide analoogilise alapopulatsiooniga, kel esines ühe organi funktsioonipuudulikkus ja keda oli hiljuti opereeritud (n=98 PROWESS uuringus ja n=636 ADDRESS uuringus).

Veritsus

α -drotrekogiin (aktiveeritud) suurendab veritsusriski. Järgmistel juhtudel tuleb kaaluda Xigris' e manustamisega seotud riskide ja oodatava kasu vahekorda:

- Trombolüütikumide manustamine (viimase 3 päeva jooksul)
- Suukaudsete antikoagulantide manustamine (viimase 7 päeva jooksul)
- Aspiriini või teiste trombotsüütide inhibiitorite kasutamine (viimase 7 päeva jooksul)
- Isheemiline insult (viimase 3 kuu jooksul)
- Mõni muu seisund, kus arst peab võimalikuks tõsisemat veritsust

Protseduuride puhul, millele on omane veritsusohu, tuleb Xigris' e manustamine lõpetada 2 tundi enne protseduuri algust. Suurte invasiivsete protseduuride ja kirurgiliste operatsioonide puhul võib Xigris' e manustamist uuesti alustada 12 tunni pärast, kui normaalne hemostaas on taastunud. Raskete verejooksude esinemissagedus oli suurem neil Xigris-ravi saanud patsientidel, kel oli hiljuti (30 päeva jooksul) teostatud kirurgiline protseduur, kui ilma kirurgilise sekkumiseta patsientidel (vt lõik 4.8). Individuaalsete patsientide puhul tuleks arvesse võtta veritsusriski ja saadava kasu suhet. Xigris' e manustamist võib taas alustada vahetult pärast väiksemaid, väheminvasiivseid, mittekomplitseeritud protseduure, kui normaalne hemostaas on saavutatud.

Xigris' e infusiooni ajal tuleb rakendada rutiinuurina hemostaasi määramist (nt aktiveeritud osaline tromboplastiini aeg (APTT), protrombiiniaeg (PT) ja trombotsüütide arv). Kui järjestikused hemostaasi testid näitavad kontrollimatut või süvenevat koagulopaatiat, mis suurendab oluliselt ka veritsusriski, tuleb antud patsiendil kaaluda infusiooni jätkamisest saadava kasu ning suurenenud potentsiaalse veritsusriski vahekorda.

Laboratoorsed uuringud

α -drotrekogiin (aktiveeritud) omab minimaalset toimet protrombiinajale (PT). Xigris' t saavate raske sepsisega patsientide APTT pikenedamine võib olla kaasuva koagulopaatia, α -drotrekogiini (aktiveeritud) farmakodünaamika ja/või muu samaaegse ravi tulemus. α -drotrekogiini (aktiveeritud) farmakodünaamiline toime APTT analüüsile sõltub analüüsi teostamise reaktiividest ja instrumentidest ning ajavahemikust analüüsi võtmise ja teostamise vahel. Infusiooni saavalt patsiendilt võetud vere- või plasmaproovis esinev α -drotrekogiin (aktiveeritud) neutraliseeritakse järk-järgult plasmas sisalduvate endogeensete plasma proteaasi inhibiitorite poolt. Tegelikult ei ole α -drotrekogiini (aktiveeritud) aktiivsus analüüsis 2 tundi pärast selle võtmist enam mõõdetav. Arvestades neid bioloogilisi ja analüütilisi näitajaid, ei saa APTT-d kasutada α -drotrekogiini (aktiveeritud) farmakodünaamilise toime hindamiseks. Lisaks ei ole lühikaudu 2 tundi pärast ravimi infusiooni lõppemist patsiendi vereringesse jäänud α -drotrekogiini (aktiveeritud) aktiivsus praktiliselt mõõdetav ning vereanalüüsid, mis on võetud APTT määramiseks pärast seda aega, ei ole enam ravimist mõjutatud. Järjestikku võetud PT ja/või APTT analüüsides tõlgendamisel tuleb neid muutusi arvesse võtta.

Kuna α -drotrekogiin (aktiveeritud) võib mõjutada APTT analüüsi, siis plasmaproovis esinev α -drotrekogiin (aktiveeritud) võib segada üheastmelisi APTT-l põhinevaid koagulatsioonianalüüsi (nagu VIII, IX ja XI faktori analüüsid). Plasmaproovides esinev α -drotrekogiin (aktiveeritud) ei mõjuta PT-l põhinevaid üheastmelisi faktorite analüüsi (nagu II, V, VII ja X faktori analüüsid).

Kui järjestikused koagulopaatia testid (kaasa arvatud trombotsüütide arv) näitavad kontrollimatut või süvenevat koagulopaatiat, tuleb kaaluda infusiooni jätkamise riski, võrrelduna oodatud kasuga.

Immunogeensus

Raske sepsise kliinilistes uuringutes osalenud täiskasvanud patsientidel oli inimesevastase aktiveeritud C-valgu IgA/IgG/IgM antikehade või neutraliseerivate antikehade esinemissagedus väike ning sarnane α -drotrekogiini (aktiveeritud) ja platseebot saanud patsientidel. Patsientidel, kellel tekkisid antikehad, ei esinenud kõrvaltoimeid sagedamini α -drotrekogiini (aktiveeritud) kui platseebo kasutamise puhul. Puuduvad andmed selle kohta, et leitud antikehade näol oleks tegemist spetsiifilise immuunvastusega α -drotrekogiini (aktiveeritud) suhtes.

Ei ole läbi viidud raske sepsise kliinilisi uuringuid, mis hindaksid spetsiifiliselt α -drotrekogiini (aktiveeritud) korduvat manustamist. Kuid raske sepsise kontrollitud kliinilistes uuringutes sai väike arv patsiente eelneva ravikuuri α -drotrekogiiniga (aktiveeritud). Nendel patsientidel ülitundlikkusreaktsioone ei kirjeldatud. Järgnevalt uuriti olemasolevaid proove, mis olid kõik negatiivsed inimkehavastase aktiveeritud C-valgu antikeha suhtes. Isegi pärast korduvat manustamist ei täheldatud tervetel inimestel antiaktiveeritud C-valgu antikehade moodustumist. Siiski ei saa mõnel tundlikul patsiendil ravimis sisalduvate ainete suhtes allergiliste reaktsioonide tekke võimalust täielikult välistada. Allergiliste või anafülaktiliste reaktsioonide ilmnemisel tuleb ravi kohe lõpetada ja rakendada sobivaid meetmeid. Xigris-ravi taas alustamisel tuleb patsienti hoolikalt jälgida.

See ravimpreparaat sisaldab ligikaudu 68 mg naatriumi ühe viaali kohta. Patsiendid, kes on kontrollitud naatriumisaldusega dieedil, peaks seda arvesse võtma.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ettevaatusabinõusid tuleb rakendada Xigris' e kasutamisel koos hemostaasi mõjutavate teiste ravimitega (vt lõigud 4.3 ja 4.4), kaasa arvatud C-valg, trombolüütikumid (sh streptokinaas, tPA, rPA ja urokinaas), suukaudsed antikoagulandid (nt varfariin), hirudiinid, antitrombiin, aspiriin ja teised antitrombotsütaarsed vahendid nagu mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, tiklopidiin ja klopidoogreel, glükoproteiin IIb/IIIa antagonistid (nt abtsiksimab, eptifibaatid, tirofibaan) ja prostatsükliinid nagu iloprost.

Manustamine koos hepariini väikeste annustega veenitrombooside profülaktikaks

Veenitromboosi profülaktika eesmärgil kasutatavaid hepariini väikseid annuseid tohib manustada samaaegselt (aktiveeritud) α -drotrekogiiniga. 1935 täiskasvanud ja raske sepsisega patsiendiga läbiviidud randomiseeritud uuring, milles võrreldi hepariini platseeboga (XPRESS), kusjuures kõik patsiendid said raviks (aktiveeritud) α -drotrekogiini, näitas, et hepariini profülaktilised annused ei suurendanud suremust (hepariin 28,3 % vs platseebo 31,9 % üldises ravikavatsusega (ITT) populatsioonis, ja hepariin 30,3 % vs platseebo 26,9 % multiorganpuudulikkusega patsientidel, kes hakkasid ravi saama 24 tunni jooksul pärast oma esimese sepsisest põhjustatud organpuudulikkuse tuvastamist (n=890). 885 patsiendist koosnevas alarühmas, kes said profülaktiliselt hepariini juba uuringusse lülitumisel, oli suurem hepariini jätkuvalle manustamisele randomiseeritud grupis 26,9 % ja neil, kelle randomiseerimine (platseebole) nägi ette hepariini arajamise, oli suurem 35,6 %. Siiski selle erinevuse põhjused ei ole teada ning need võivad olla seotud muude faktoritega. Lisaks ei täheldatud raskete verejooksude, sh kesknärvisüsteemi (KNS) verejooksude riski suurenemist. Profülaktiline hepariin suurendas mitteraskete verejooksude riski (vt lõik 4.8). Uuringuharude vahel ei esinenud veenitrombooside esinemissageduses statistilisi erinevusi.

4.6 Rasedus ja imetamine

Loomkatseid Xigris' e toimet uurimiseks rasedusele, embrüonaalsele/fetaalsele arengule, poegimisele ja postnataalsele arengule, ei ole teostatud. Seetõttu ei ole teada ka potentsiaalset riski inimesele. Xigris' t ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see pole vältimatult vajalik.

Ei ole teada, kas Xigris eritub rinnapiimaga või kas see omab toimet rinnapiimatoidul olevale lapsele. Seetõttu ei tohi patsient imetada Xigris' ega ravimise ajal.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Xigris suurendab veritsusriski.

3. faasi rahvusvaheline, multitsentriline, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrollitud kliiniline uuring (PROWESS) hõlmas 850 α -drotrekogiin (aktiveeritud)-ravi saavat ja 840 platseeboga ravitavat patsienti. Nende patsientide osa, kellel jälgimisperioodi jooksul esines vähemalt üks veritsus, oli ravimi rühmas 24,9 % ja platseebo rühmas 17,7 %. Mõlemas rühmas olid peamisteks ekhümoosid ja seedetrakti veritsus. Rühmadevahelise raskete veritsusjuhtude esinemissageduse erinevus esines peamiselt uuringuravimi manustamise ajal.

3.b faasi rahvusvahelises, ühe ravigrupiga, avatud kliinilises uuringus (ENHANCE) said kokku 2378 raske sepsisega täiskasvanud patsienti α -drotrekogiini (aktiveeritud).

Raskete verejooksude esinemissagedus PROWESS ja ENHANCE uuringutes on esitatud allpool. Neis uuringutes hõlmas raske verejooks intrakraniaalset hemorraagiat, eluohtlikku või letaalse lõppega verejooksu, verejooksu, mis nõudis konserveeritud erütrotsüütide massi ülekannet ≥ 3 ühikut päevas kahel järjestikusel päeval, või sellist verejooksu, mida hindas raskeks uuringu läbiviija.

3. b faasi rahvusvaheline, multitsentriline, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrollitud kliiniline uuring (ADDRESS), mis viidi läbi täiskasvanud, raske sepsisega, madala surmariskiga patsientidega, hõlmas 1317 (aktiveeritud) α -drotrekogiinravi saavat ja 1293 platseeboga ravitavat patsienti. Nende patsientide osakaal, kel esines vähemalt üks verejooks, oli kahes ravigrupis vastavalt 10,9 % ja 6,4 % ($p < 0,001$). Verejooksudena käsitleti raskeid verejooke, selliseid verejooke, mis võisid uurija hinnangul olla seotud uuritava ravimiga, vajasis erütrotsüütide massi ülekannet või põhjustasid uuritava ravimi manustamise püsivat lõpetamist. ADDRESS uuringus hõlmasid rasked verejooksud igasuguseid letaalse lõppega verejooke, igasuguseid eluohtlikke verejooke, KNS verejooke ning igasuguseid muid verejooke, mis olid uurija hinnangul rasked.

Rasked verejooksud infusiooniperioodil

Järgnevas tabelis on vastavalt verejooksu kohale esitatud PROWESS ja ENHANCE uuringu patsientide protsentuaalne osa, kel esines uuringuravimi infusiooniperioodil raskeid verejooke (määratletud infusiooni kestuse järgi, pluss järgmine ööpäev pärast infusiooni lõppu).

| Verejooksu koht | α -drotrekogiin (aktiveeritud) [PROWESS] N=850 | Platseebo [PROWESS] N=840 | α -drotrekogiin (aktiveeritud) [ENHANCE] N=2378 |
|--|---|------------------------------|--|
| Seedetrakt | 5 (0,6 %) | 4 (0,5 %) | 19 (0,8 %) |
| Intraabdominaalne | 2 (0,2 %) | 3 (0,4 %) | 18 (0,8 %) |
| Intratorakaalne | 4 (0,5 %) | 0 | 11 (0,5 %) |
| Retroperitoneaalne | 3 (0,4 %) | 0 | 4 (0,2 %) |
| Kesknärvisüsteem (KNS) ¹ | 2 (0,2 %) | 0 | 15 (0,6 %) |
| Urogenitaaltrakt | 2 (0,2 %) | 0 | 0 |
| Nahk/nahaaluskude | 1 (0,1 %) | 0 | 16 (0,7 %) |
| Nasofarüingeaalne | 0 | 0 | 4 (0,2 %) |
| Liigesed/luud | 0 | 0 | 1 (0,04 %) |
| Asukoht teadmata ² | 1 (0,1 %) | 1 (0,1 %) | 6 (0,3 %) |
| Kokku | 20 (2,4 %) | 8 (1,0 %) | 85 ³ (3,6 %) |

¹ KNS verejooksudena määratleti igasuguseid veritsusi kesknärvisüsteemis, sh hemorraagiate järgmisi tüüpe: petehhiaalsed, parenhümatoossed, subarahnoidaalsed ja subduraalsed hemorraagiad ning hemorraagiliseks muutunud peaajuinfarktid.

² Patsiendid, kes vajasisid konserveeritud erütrotsüütide massi ülekannet ≥ 3 ühikut päevas kahe järjestikuse päeva jooksul, kusjuures verejooksu kohta ei tehtud kindlaks.

³ ENHANCE uuringus esines kuuel patsiendil uuringuravimi infusiooni perioodil mitu rasket verejooksu (85 patsiendil täheldati 94 juhtumit).

PROWESS ja ENHANCE uuringutes esines infusiooni perioodil raskeid verejooke arvukselt sagedamini neil Xigris't saanud patsientidel, kel oli hiljuti (viimase 30 päeva jooksul) teostatud kirurgiline operatsioon, kui ilma kirurgilise sekkumiseta patsientidel (vastavalt PROWESS: 3,3 % vs 2,0 % ja ENHANCE: 5,0 % vs 3,1 %. Platseebo korral vastavalt 0,4 % vs 1,2 % PROWESS'is).

ADDRESS uuringus oli ravitud patsientidel esinenud raskete verejooksude protsentuaalne osakaal hemorraagia paiknemise järgi samasugune nagu PROWESSis. Raskete verejooksude esinemissagedus infusiooni ajal (määratuna uuringueelsest päevast uuringu 6. päevani) oli (aktiveeritud) α -drotrekogiinravi saavatel ja platseebo patsientidel vastavalt 31 (2,4 %) ja 15 (1,2 %) ($p=0,02$). KNS verejooksude esinemissagedus infusiooni ajal oli (aktiveeritud) α -drotrekogiini puhul 4 (0,3 %) ja platseebo puhul 3 (0,2 %). Hiljutine operatsioon (30 päeva jooksul enne uuringu algust) oli nii Xigrise kui ka platseeboga ravitud patsientidel seotud arvukselt suurema infusiooniaegse verejooksu riskiga (Xigris: 3,6 % hiljuti opereeritud patsientidel ning 1,6 % hiljuti mitte opereeritud patsientidel; platseebo: vastavalt 1,6 % ning 0,9 %).

XPRESS oli randomiseeritud uuring, milles hepariini profülaktilist manustamist võrreldi täiskasvanud ja raske sepsisega patsientidel platseeboga, kusjuures kõik patsiendid said raviks (aktiveeritud) α -drotrekogiini. Uuringust tulenes, et raskete verejooksude esinemissagedus oli samasugune, nagu täheldati eelnevates uuringutes 0...6-päevase raviperioodi jooksul, ning profülaktiliselt manustatud hepariin ei suurendanud seda riski platseeboga võrreldes (vastavalt 2,3 % vs 2,5 %), sh ka KNS verejooksude osas (mõlemas raviharus 0,3 %). Kuid profülaktiline hepariin suurendas ometi mitteraskete verejooksude riski, võrreldes platseeboga (vastavalt 8,7 % vs 5,7 %; $p=0,0116$).

Rasked verejooksud 28-päevase uuringu jooksul

PROWESS-uuringus oli raskete verejooksude esinemissagedus 28-päevase uuringuperioodi jooksul α -drotrekogiiniga (aktiveeritud) ravitud ja platseebo grupi patsientidel vastavalt 3,5 % ja 2,0 %. KNS verejooksude esinemissagedus 28-päevase uuringuperioodi jooksul oli α -drotrekogiiniga (aktiveeritud) ravitud patsientidel 0,2 % ja platseebo rühmas 0,1 %. KNS verejooksu risk võib suureneda raske koagulopaatia ja raske trombotsütoopenia korral (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Avatud ENHANCE-uuringus oli raskete verejooksude esinemissagedus 28-päevase uuringuperioodi jooksul 6,5 % ja KNS verejooksude esinemissagedus 1,5 %.

Platseebokontrollitud ADDRESS uuringus oli raskete verejooksude esinemissagedus 28-päevase uuringuperioodi jooksul (aktiveeritud) α -drotrekogiinravi saavatel patsientidel 51 (3,9 %) ja platseebo patsientidel 28 (2,2 %) ($p=0,01$). KNS verejooksude esinemissagedus 28-päevase uuringuperioodi jooksul oli (aktiveeritud) α -drotrekogiini puhul 6 (0,5 %) ja platseebo puhul 5 (0,4 %).

XPRESS uuringus täheldatud raskete verejooksude määr oli samasugune, nagu täheldati eelnevates uuringutes 28-päevase uuringuperioodi jooksul (päevadel 0...28). Profülaktiliselt manustatud hepariin ei suurendanud võrreldes platseeboga raskete verejooksude riski (vastavalt 3,9 % vs 5,2 %), sh mitte ka KNS verejooksu riski (vastavalt 1,0 % vs 0,7 %).

Esimese faasi uuringutes olid 5 % esinemissagedust ületavateks kõrvaltoimeteks peavalu (30,9 %), ekhümoosid (23,0 %) ja valu (5,8 %).

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgselt on täheldatud juhuslikke üleannustamise juhtumeid. Enamusel juhtudest reaktsioone ei ole esinenud. Ülejäänud juhtudel täheldati seost ravimi oodatud kõrvaltoimega (vt lõik 4.8), ravimi laboratoorsete toimetega (vt lõik 4.4), või oli tegemist sepsise tagajärgjega.

Antidooti α -drotrekogiinile (aktiveeritud) ei ole teada. Üleannustamise korral tuleb infusioon kohe lõpetada (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: tromboosivastased ained, ensüümid, ATC-kood: B01AD10.

Ravimpreparaat on saanud müügiloa nn ajutise heakskiidu alusel. See tähendab, et oodatakse lisatõendusmaterjali selle ravimpreparaadi omaduste kohta. Euroopa Ravimiamet (EMA) vaatab igal aastal üle uue informatsiooni selle ravimi kohta ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse/uuendatakse.

Toimemehhanism

Xigris on tuletatud rekombinantse tehnika abil looduslikust plasma aktiveeritud C-valgust, millest ta erineb ainult unikaalsete, molekuli süsivesiku osas paiknevate oligosahhariidide poolest. Aktiveeritud

C- Valk on otsustav hüübimise regulaator. Ta piirab trombiini moodustumist Va ja VIIa faktori inaktiveerimise teel, mis tagab negatiivse tagasiside hüübivuse regulatsioonile. Ülemäärane hüübivuse aktiveerumine mikrotsirkulatsiooni teedes omab olulist osa raske sepsise patofüsioloogias. Lisaks on aktiveeritud C- Valk infektsiooni süsteemse vastuse oluline modulaator ja omab antitrombootilist ja profibrinolüütilist toimet. Xigris' e toime on sarnane inimese endogeensele aktiveeritud C- valgule.

Farmakodünaamiline toime

Platseeboga kontrollitud kliinilistes uuringutes raske sepsisega patsientidel ilmnes Xigris' e tromboosivastane toime trombiini moodustumise piiramise teel, ja paranes sepsisest tingitud koagulopaatia, nagu näitasid kiiremad muutused koagulatsiooni ja fibrinolüüsi markerites. Xigris põhjustas tromboosi markerite, nt D-dimeeri, protrombiini F1.2 ja trombiini-antitrombiini taseme kiiremat langust ning C- valgu ja antitrombiini taseme kiiremat tõusu. Samuti taastas Xigris endogeense fibrinolüütilise potentsiaali, mida näitas plasminogeeni taseme kiirema normaliseerumise trend ja plasminogeeni aktivaatori inhibiitor-1 taseme kiirem langus. Lisaks täheldati Xigris' ega ravitud raske sepsisega patsientidel üldise põletikumarkeri interleukiin-6 taseme kiiremat alanemist, mis oli kooskõlas põletikureaktsiooni vähenemisega.

Kliiniline efektiivsus

Xigris' t uuriti rahvusvahelises, multitsentrilises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga 3. faasi uuringus (PROWESS), mis hõlmas 1690 raske sepsisega patsienti. Raske sepsisena määratleti sepsist, millega kaasnes organi äge funktsioonihäire. Raske sepsise kliinilise diagnoosiga patsientidel esines: a) teadaolev või oletatav infektsioon, b) infektsiooni süsteemse vastuse kliinilised tunnused, sealhulgas palavik või hüpotermia, leukopeenia või leukotsütoos, tahhükardia ja tahhüpnöe ja c) organi äge funktsioonihäire. Organi funktsioonihäirena määratleti mõnda järgnevatest: šokk; hüpotensioon või vajadus vasopressorse toetuse järele, vaatamata adekvaatsele vedeliku manustamisele; suhteline hüpokseemia (arteriaalse vere hapniku osarõhu mmHg ja sissehingatava õhu hapnikuprotsendi suhe väljendatuna kümnendmurruna ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ suhe) < 250); oliguuria, vaatamata adekvaatsele vedeliku manustamisele; trombotsüütide arvu märgatav langus ja/või piimhappe kontsentratsiooni tõus.

Uuringust väljalülitamise kriteeriumid hõlmasid kõrge veritsusriskiga patsiente (vt lõigud 4.3 ja 4.4); patsiente, kelle elulemus hinnati vähemaks kui 28 päeva seoses kaasuva, sepsisega mitteseotud meditsiinilise seisundiga; HIV-positiivseid patsiente, kelle viimane CD₄ arv oli $\leq 50/\text{mm}^3$; korduvat dialüüsravi saavaid patsiente; luuüdi, kopsu, maksa, pankrease või peensoole transplantatsiooni läbiteinud patsiente ja kliiniliselt akuutse pankreatiidiga patsiente, kelle infektsiooniallikas oli tuvastamata.

PROWESS-uuringus alustati ravi 48 tunni jooksul pärast esimese sepsisest põhjustatud organifunktsiooni häire algust. Keskmine funktsioonihäire kestus enne ravi oli 18 tundi. Patsientidele infundeeriti 96 tunni jooksul konstantse kiirusega Xigris' t 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (n=850) või platseebot (n=840). Xigris lisati parimale standardravile. Parim standardravi sisaldab sobivaid antibiootikume, põhjuslikku ravi ja toetavat ravi (vedelikud, inotroopsed vahendid, vasopressorid, vajadusel kahjustatud elundite toetamine).

Xigris' ega ravitud patsientidel paranes 28 päeva elulemus rohkem kui platseebo patsientidel. 28 päeva pärast oli üldsuresus Xigris' e grupis 24,7 % ja platseebo grupis 30,8 % (p=0,005).

Absoluutse suremuse olulist vähenemist täheldati raskematel haigetel (APACHE II skoor ravi alguses ≥ 25) või sellistel patsientidel, kel esines ravi alguses vähemalt 2 organi äge funktsioonihäire. (APACHE II punktiskaalat kasutatakse suremuse riski hindamiseks, lähtuvalt akuutse füsioloogia ja krooniliste tervishäirete hinnangust). Patsientidel, kelle APACHE II skoor ravi alguses oli ≥ 25 , oli Xigris' e grupis suremus 31 % (414-st 128) ja platseebo grupis 44 % (403-st 176). Suremuse vähenemist ei täheldatud haiguse väiksema raskusastmega patsientide grupis. Patsientidel, kellel uuringu alguses esines vähemalt 2 elundi äge funktsioonihäire, täheldati Xigris' e grupis 26,5 % suremust (634-st 168) ja platseebo grupis 33,9 % (637-st 216). Märkimisväärset suremuse vähenemist ei täheldatud vähem kui kahe organi ägeda funktsioonihäirega alagrupis.

Xigris'e järjekindlat mõju suremusele võis täheldada vanuse, soo ja infektsiooni tüübi alusel liigitatud patsiendigruppides.

PROWESS jälgimisuuring

Elulemust hinnati jälgimisuuringus PROWESS. PROWESS-uuringus osalenud 1690 patsiendil registreeriti statsionaarseks ja 3-kuuliseks elulemuseks vastavalt 98 % ja 94 %. Üldpopulatsiooni hulgas oli statsionaarne suremus Xigris't saavatel patsientidel tunduvalt madalam kui platseebo patsientidel (29,4 % vs. 34,6 %; $p=0,023$). Elulemus 3 kuu pärast oli samuti Xigris'e grupis parem kui platseebo grupis ($p=0,048$). Need andmed kinnitasid, et Xigris'est saadav kasu piirdub selliste sepsise patsientidega, kel esinevad raskemad kahjustused, näiteks hulgiorganpuudulikkus ja šokk.

Täiendav kliiniline kogemus

3.b faasi rahvusvahelises, ühe ravigrupiga, avatud kliinilises uuringus (ENHANCE) said 2378 täiskasvanud, raske sepsisega patsienti α -drotrekogiini (aktiveeritud). Uuringusse lülitamise kriteeriumid olid samasugused nagu PROWESS-uuringus. Patsientidele hakati manustama α -drotrekogiini (aktiveeritud) 48 tunni jooksul pärast esimese sepsisest põhjustatud organfunktsiooni häire algust. Keskmine funktsioonihäire kestus enne ravi oli 25 tundi. 28. päeval oli suremus 3.b faasi uuringus 25,3 %. Suremus oli madalam neil patsientidel, kel alustati ravi 24 tunni jooksul pärast funktsioonihäire algust kui neil, kelle ravi algas pärast 24 tundi, isegi pärast haiguse raskusega seotud erinevuste korrigeerimist.

Randomiseeritud, topeltpimedas, platseebo-kontrollitud uuringus (ADDRESS) registreeriti kokku 2640 raske sepsisega ja madala surmariskiga täiskasvanud patsienti (kelle APACHE II oli < 25 või kel esines ainult ühe sepsisest põhjustatud organi funktsioonipuudulikkus). Pärast vaheanalüüsi uuring tulemuste puudumise tõttu peatati..

Mingit kliinilist kasu (aktiveeritud) α -drotrekogiinravist 872-l madala surmariskiga hulgiorganpuudulikkusega allgrupi patsientidele ei täheldatud, seega ADDRESS ei kinnitanud PROWESS-uuringu efektiivsustulemusi.

ADDRESS uuringu hulgiorganpuudulikkusega allgrupis oli 28. päeval platseebo suremus 21,9 %, see on sarnane PROWESS uuringu ühest organfunktsioonihäirest põhjustatud allgrupi tulemustega (21,9 %), mis kinnitas efektiivsuse puudumist raske sepsisega ja madala surmariskiga patsientidel.

Pediaatrilised patsiendid

Xigris on alla 18-aastastel lastel vastunäidustatud (vt ka lõigud 4.2 ja 4.3).

Platseebo-kontrollitud kliinilise uuringu (RESOLVE) tulemuste alusel Xigris'e efektiivsus sepsise, ägeda infektsiooni, süsteemse põletiku ja respiratoorse ning kardiovaskulaarse organpuudulikkusega pediaatrilistel patsientidel ei leidnud kinnitust. Pärast seda kui 477 patsienti oli saanud uuringuravimit (kavatsetud 600 patsiendi asemel), uuring peatati tulemuste puudumise tõttu.

Planeeritud vaheanalüüs (400 kaasatud patsiendiga) näitas esmase tulemusnäitaja „Keskmine Aeg Organi Täieliku Taastumiseni (KAOTT) 9,8-ne skoor versus 9,7 keskmist päeva üle 14 päeva) erinevuse ilmnemise madalat tõenäosust. Erinevusi ei olnud ka 28 päeva suremuses (Xigris'e ja platseebo grupis, vastavalt 17,1 % versus 17,3 %).

Uurijad klassifitseerisid 2 surmajuhtumit Xigris'e grupis ja 5 surmajuhtumit platseebo grupis veritsusjuhtumitena. (Aktiveeritud) α -drotrekogiiniga esines platseebo grupiga võrreldes rohkem kesknärvisüsteemi (KNS) veritsusi, Pärast infusiooni perioodi (uuringu päevad 0...6) oli KNS veritsust põdevate patsientide arv 5 versus 1 (2,1 % versus 0,4 %) üldise populatsiooni suhtes [(aktiveeritud) α -drotrekogiin versus platseebo], kusjuures 5-st juhust 4 esines (aktiveeritud) α -drotrekogiini grupis ≤ 60 päeva vanustel või $\leq 3,5$ kg kehakaaluga patsientidel. Surmlõppega kesknärvisüsteemi veritsusjuhud, tõsised veritsusjuhud (pärast infusiooniperioodi ja pärast 28-päevast uuringute perioodi), tõsised kõrvaltoimed ja suuremad amputatsioonid sarnanesid (aktiveeritud) α -drotrekogiini ja platseebo gruppides.

Platseeboga kontrollitud kliinilistes uuringutes oli raviefekt kõige nähtavam, kui oli registreeritud suurem arv patsiente.

5.2 Farmakokineetilised omadused

α -drotrekogiin (aktiveeritud) ja endogeenne inimese aktiveeritud C-valk muudetakse plasmas endogeensete proteaasi inhibiitorite poolt inaktiivseks, kuid ei ole teada mehhanism, mille abil nad plasmast kõrvaldatakse. Endogeense aktiveeritud C-valgu kontsentratsioon plasmas on tervetel ja raske sepsisega patsientidel harilikult allpool mõõdetavuse piiri (< 5 ng/ml) ja ei mõjuta märkimisväärselt α -drotrekogiini (aktiveeritud) farmakokineetilisi omadusi.

Tervetel inimestel saavutatakse üle 90 % tasakaalukontsentratsioonist 2 tunni jooksul pärast Xigris' e konstantse kiirusega intravenoosse infusiooni algust. Pärast infusiooni lõpetamist langeb α -drotrekogiini (aktiveeritud) kontsentratsioon plasmas kahefaasiliselt ja seda iseloomustab kiire algusfaas ($t_{1/2\alpha}=13$ minutit) ja aeglasem teine faas ($t_{1/2\beta}=1,6$ tundi). Lühikese, 13-minutilise poolväärtusaja arvele langeb ligikaudu 80 % AUC-st ning kiire esialgne α -drotrekogiini (aktiveeritud) kontsentratsiooni tõus plasmas tasakaalukontsentratsiooni suunas. Infusiooni kiiruste vahemikus 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ kuni 48 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ on α -drotrekogiini (aktiveeritud) plasma tasakaalukontsentratsioonid proportsionaalsed infusiooni kiirusega. Tervetel inimestel, kellele manustatakse α -drotrekogiini (aktiveeritud) annuses 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, saavutatakse keskmine plasma tasakaalukontsentratsioon 72 ng/ml.

Raske sepsisega patsientidel kutsus α -drotrekogiini (aktiveeritud) infusioon annustes 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ kuni 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ kiiresti esile infusiooni kiirusega proportsionaalsed tasakaalukontsentratsioonid plasmas. 3. faasi uuringus hinnati α -drotrekogiini (aktiveeritud) farmakokineetikat 342-l raske sepsisega patsiendil, kes said 96 tunni jooksul pidevat infusiooni 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. α -drotrekogiini (aktiveeritud) farmakokineetikat iseloomustas plasma tasakaalukontsentratsiooni saabumine 2 tunni jooksul pärast infusiooni algust. Enamusel patsientidest ei olnud aktiveeritud C-valk 2 tundi pärast infusiooni lõppu mõõdetav, mis näitab α -drotrekogiini (aktiveeritud) kiiret eliminatsiooni süsteemsest tsirkulatsioonist. Sepsisega patsientidel on α -drotrekogiini (aktiveeritud) plasmakliirens ligikaudu 41,8 l/h võrreldes tervega, kelle plasmakliirens on 28,1 l/h.

Raske sepsise ning kaasuva neerupuudulikkuse ja maksa funktsioonihäirega patsientidel on α -drotrekogiini (aktiveeritud) plasmakliirens tunduvalt langenud, kuid kliirensi erinevuse suurus (< 30 %) ei nõua annuse korrigeerimist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvannuste uuringutes, milles ahvidele manustati inimese maksimaalseid terapeutilisi või veidi kõrgemaid annuseid, olid kõik täheldatud muutused seotud Xigris' e farmakoloogilise toimega ning nende hulka kuulusid lisaks botuspärasele APTT pikenedamisele veel hemoglobiini, erütrotsüütide ja hematokriti vähenemine ning retikulotsüütide arvu ja protrombiiniaja kasv.

α -drotrekogiinil (aktiveeritud) ei täheldatud mutageensust *in vivo* mikrotooma uuringus hiirtega ega *in vitro* kromosoomihälvete uuringus, milles kasutati inimese perifeerse vere lümfotsüüte roti maksa metaboolse aktivatsiooniga või ilma.

Kartsinogeensusuuringuid ega reproduktiivsusuuringuid loomadel ei ole Xigris' ega teostatud. Siiski kuna sigivusuuringute puudumise tõttu ei ole võimalik oht inimesele teada, ei tohi Xigris' t raseduse ajal kasutada, välja arvatud vältimatu vajaduse korral (vt lõik 4.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sahharoos
Naatriumkloriid
Naatriumtsitraat
Sidrunhape
Vesinikkloriidhape

Naatriumhüdroksiid.

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pärast lahustamist soovitatakse kohe kasutada. Siiski võib valmislahust viaalis säilitada toatemperatuuril (15 °C - 30 °C) kuni 3 tundi.

Pärast intravenoosse infusioonilahuse valmistamist tohib seda kasutada toatemperatuuril (15 °C - 30 °C) 14 tunni jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C - 8 °C). Valguse eest kaitsmiseks hoida viaal välispakendis.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pulber I tüüpi klaasist viaalis. Pakendis üks viaal.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

1. Xigris'e ettevalmistamisel intravenoosseks manustamiseks järgige aseptika nõudeid.
2. Arvutage Xigris'e annus ja vajalike viaalide arv.

Iga Xigris'e viaal sisaldab 20 mg α -drotrekogiini (aktiveeritud).

Viaal sisaldab α -drotrekogiini (aktiveeritud) liiaga, mis hõlbustab etiketil märgitud koguse väljastamist.

3. Enne kasutamist tuleb 20 mg viaal Xigris't lahustada 10 ml steriilses süstevees, mis annab lahuse kontsentratsiooniga ligikaudu 2 mg/ml α -drotrekogiini (aktiveeritud).

Lisage aeglaselt steriilne süstevesi viaali ja vältige viaali ümberpöörämist või raputamist. Keerutage õrnalt viaali, kuni pulber on täielikult lahustunud.

4. Xigris'e valmislahus tuleb täiendavalt lahustada steriilse 0,9 % naatriumkloriidilahusega, nii et lahuse lõplikuks kontsentratsiooniks jääb 100 µg/ml kuni 200 µg/ml. Tõmmake aeglaselt viaalist süstlasse vajalik hulk α -drotrekogiini (aktiveeritud) valmislahust. Lisage α -drotrekogiini (aktiveeritud) valmislahus ettevalmistatud steriilse 0,9 % naatriumkloriidi lahuse infusioonikotti. α -drotrekogiini (aktiveeritud) valmislahuse lisamisel infusioonikotti, suunake juga koti külje suunas, vähendamaks lahuse loksumist. Homogeense lahuse saamiseks keerake infusioonikott õrnalt ümber. Ärge transportige infusioonikotti, kasutades selleks mehhaanilisi vahendeid.
5. Pärast lahustamist on soovitatav kohene kasutamine. Siiski võib valmislahust säilitada viaalis toatemperatuuril (15...30 °C) 3 tundi. Intravenoosset infusioonilahust võib pärast valmistamist kasutada toatemperatuuril (15...30 °C) 14 tunni jooksul.
6. Parenteraalseid ravimeid tuleb enne kasutamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja värvi muutuse suhtes.

7. **Infusioonikiiruse täpseks reguleerimiseks on Xigris't soovitatav manustada infusioonipumba abil.** Xigris'e valmislahus tuleks lahjendada 0,9 % steriilset naatriumkloriidi süstelahust sisaldavasse infusioonikotti, nii et lahuse lõplikuks kontsentratsiooniks jääb 100 µg/ml kuni 200 µg/ml.
8. α-drotrekogiin (aktiveeritud) manustamisel väikese infusioonikiirusega (vähem kui ligikaudu 5 ml/h) tuleb infusioonisüsteem eeltäita umbes 15 minuti jooksul voolukiirusel ca 5 ml/h.
9. Xigris't tuleb manustada läbi eraldi veenitee või mitmesüsteemse tsentraalveenikateetri eraldi süsteemi kaudu. Lahused, mida võib manustada sama teed pidi, on AINULT 0,9 % naatriumkloriid, Ringeri-laktaadilahus, dekstroos või dekstroosi ja füsioloogilise soolalahuse segu.
10. α-drotrekogiini (aktiveeritud) lahust tuleb kaitsta kuumuse ja otsese päikesevalguse eest. α-drotrekogiinil (aktiveeritud) ei ole täheldatud sobimatust klaasist infusioonipudelite ega polüvinüülkloriidist, polüetüleenist, polüpropüleenist või polüolefiinist infusioonikottidega. Muust materjalist infusioonisüsteemide kasutamine võib avaldada negatiivset mõju manustatava α-drotrekogiini (aktiveeritu) hulga ja toimele.
11. Xigris't peab annustama täpselt, silmas pidades kehakaalu kilogramme ja infusiooni ajalist pikkust. Infusiooni kott tuleb tähistada vastavalt.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1 – 5, 3991 RA, Houten, Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/02/225/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 22. august 2002

Müügiloa uuendamise kuupäev:

10. TEKSTILÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti (EMA) kodulehel <http://www.emea.europa.eu/>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xigris, 5 mg infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga vial sisaldab 5 mg α -drotrekogiini (aktiveeritud).

Pärast lahustamist 2,5 ml steriilses süstevees, sisaldab iga ml 2 mg α -drotrekogiini (aktiveeritud).

α -drotrekogiin on inimese aktiveeritud C-valgu rekombinantne vorm ja seda saadakse inimese rakkudest geneetilise töötlemise teel.

Abiaine: Iga vial sisaldab ligikaudu 17 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse pulber. Xigris` t väljastatakse lüofiliseeritud valge või määrdunud-valge pulbrina.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Xigris on näidustatud täiskasvanute multiorganpuudulikkusega raske sepsise korral, lisatuna parimale võimalikule standardravile. Xigris` e kasutamist tuleks kaaluda põhiliselt selliste olukordade puhul, kui ravi saab alustada 24 tunni jooksul pärast organi funktsioonihäire algust (lisainformatsioon vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Xigris` t võivad kasutada kogunud arstid sellistes asutustes, kus osatakse ravida rasket sepsist põdevaid patsiente.

Ravi tuleb alustada 48 tunni jooksul, eelistatult 24 tunni jooksul pärast esimese dokumenteeritud, sepsisest põhjustatud organi funktsioonihäire algust (vt lõik 5.1).

Xigris` e soovituslik annus on 24 μ g/kg/h (tegeliku kehakaalu alusel), manustatuna intravenoosselt püsiinfusioonina kogukestusega 96 tundi. Infusiooni kiiruse täpseks kontrollimiseks soovitatakse Xigris` t infundeerida infusioonipumba abil. Kui infusioon on mingil põhjusel katkestatud, tuleb Xigris` e manustamist taas alustada annuses 24 μ g/kg/h ja jätkata kuni 96-tunnise infusiooni kogukestuse saavutamiseni. Annuse suurendamine ega boolusannus pole infusiooni katkestuse kompenseerimiseks vajalikud.

Raske sepsisega täiskasvanutel pole vaja annust vastavalt vanusele, soole, maksafunktsioonile (määratud transaminaasi aktiivsuse alusel), neerufunktsioonile, ülekaalulisusele ega hepariini samaaegsele profülaktilisele manustamisele kohandada. α -drotrekogiini (aktiveeritud) farmakokineetikat raske sepsise ning kaasuva lõppstaadiumi neeruhaiguse ja kroonilise maksahaigusega patsientidel ei ole uuritud.

Kasutamine lastel: Platseebo-kontrollitud kliinilisest uuringust, mis peatati tulemuste puudumise tõttu pärast seda, kui 477 patsienti vanuses 0 kuni 17 eluaastat olid manustanud uuritavat ravimit, ei olnud andmeid Xigris` e efektiivsusest ravimi kasutamisel lastel ning esines rohkem kesknärvisüsteemi

veritsusi võrreldes platseebo grupiga. Xigris on alla 18-aastastele lastele vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.1).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, ükskõik millise abiaine või veisetrombiini suhtes (tootmisprotsessi jääk).

α -drotrekogiin (aktiveeritud) on alla 18-aastastele lastele vastunäidustatud (vt lõik 5.1).

Kuna (aktiveeritud) α -drotrekogiin võib suurendada veritsuse riski, on Xigris vastunäidustatud järgmistel juhtudel:

- Akuutne sisemine verejooks
- Patsiendid intrakraniaalse patoloogiaga, uudismoodustise või peaaigusongaga
- Samaaegne hepariinravi ≥ 15 TÜ/kg/h
- Teadaolev hemorraagiline diatees, välja arvatud sepsisega seotud äge koagulopaatia
- Raske krooniline maksahaigus
- Trombotsüütide arv $< 30\,000 \times 10^6/l$, isegi kui trombotsüütide arv pärast transfusiooni suureneb
- Suurenenud veritsusriskiga patsiendid (näiteks):
 - a) suurem kirurgiline vahelesegamine, s.t. operatsioon; mis vajab üld- või spinaalanesteesi, ja on toimunud infusioonile eelneva 12 tunni jooksul, või igasugune postoperatiivne patsient, kel esinevad akuutse verejooksu nähud, või iga patsient, kel on infusiooni perioodil oodata plaanilist operatsiooni.
 - b) eelneva 3 kuu anamneesis raske peatrauma, mis nõudis hospitaliseerimist, intrakraniaalne või intraspinaalne operatsioon või hemorraagiline insult. Anamneesis intratserebraalne arteriovenoosne malformatsioon, tserebraalaneurüsm, kesknärvisüsteemi massiivne kahjustus; epiduraalkateetriga patsiendid või kellel on oodata epiduraalkateetri paigaldamist ravimi infusiooni ajal.
 - c) anamneesis kaasasündinud hemorraagiline diatees
 - d) seedetrakti veritsus viimase 6 nädala jooksul, mis on nõudnud meditsiinilist sekkumist, kui ei ole teostatud radikaalset kirurgilist operatsiooni
 - e) suurenenud veritsusriskiga traumapatsiendid

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ühekordse pöördelise uuringu efektiivsustulemusi ei ole teised uuringud kinnitanud.

Ühe organi funktsioonihäirega hiljuti opereeritud patsiendid

Xigris ei ole heaks kiidetud ühe organi funktsioonihäirega patsientide raviks, mistõttu seda ei soovitata sel patsientide allgrupil kasutada, eriti veel, kui neid on hiljuti opereeritud (30 päeva jooksul). Kahe randomiseeritud, platseebo-kontrollitud uuringu PROWESS ja ADDRESS (vt lõik 5.1) analüüsides selgus, et nii 28-päeva kui ka haiglasisen suuremus oli kõrgem neil patsientidel, keda oli ravitud (aktiveeritud) α -drotrekogiiniga, võrreldes platseebot saanud patsientide analoogilise alapopulatsiooniga, kel esines ühe organi funktsioonipuudulikkus ja keda oli hiljuti opereeritud (n=98 PROWESS uuringus ja n=636 ADDRESS uuringus).

Veritsus

α -drotrekogiin (aktiveeritud) suurendab veritsusrisiki. Järgmistel juhtudel tuleb kaaluda Xigris' e manustamisega seotud riskide ja oodatava kasu vahekorda:

- Trombolüütikumide manustamine (viimase 3 päeva jooksul)
- Suukaudsete antikoagulantide manustamine (viimase 7 päeva jooksul)
- Aspiriini või teiste trombotsüütide inhibiitorite kasutamine (viimase 7 päeva jooksul)
- Isheemiline insult (viimase 3 kuu jooksul)
- Mõni muu seisund, kus arst peab võimalikuks tõsisemat veritsust

Protseduuride puhul, millele on omane veritsusohu, tuleb Xigris' e manustamine lõpetada 2 tundi enne protseduuri algust. Suurte invasiivsete protseduuride ja kirurgiliste operatsioonide puhul võib Xigris' e manustamist uuesti alustada 12 tunni pärast, kui normaalne hemostaas on taastunud. Raskete verejooksude esinemissagedus oli suurem neil Xigris-ravi saanud patsientidel, kel oli hiljuti (30 päeva jooksul) teostatud kirurgiline protseduur, kui ilma kirurgilise sekkumiseta patsientidel (vt lõik 4.8). Individuaalsete patsientide puhul tuleks arvesse võtta veritsusriski ja saadava kasu suhet. Xigris' e manustamist võib taasalustada vahetult pärast väiksemaid, väheminvasiivseid, mittekompliceeritud protseduure, kui normaalne hemostaas on saavutatud.

Xigris' e infusiooni ajal tuleb rakendada rutiinuurunguna hemostaasi määramist (nt aktiveeritud osaline tromboplastiini aeg (APTT), protrombiiniaeg (PT) ja trombotsüütide arv). Kui järjestikused hemostaasi testid näitavad kontrollimatut või süvenevat koagulopaatiat, mis suurendab oluliselt ka veritsusriski, tuleb antud patsiendil kaaluda infusiooni jätkamisest saadava kasu ning suurenenud potentsiaalse veritsusriski vahetkorda.

Laboratoorsed uuringud

α -drotrekogiin (aktiveeritud) omab minimaalset toimet protrombiinajale (PT). Xigris' t saavate raske sepsisega patsientide APTT pikenedamine võib olla kaasuva koagulopaatia, α -drotrekogiini (aktiveeritud) farmakodünaamika ja/või muu samaaegse ravi tulemus. α -drotrekogiini (aktiveeritud) farmakodünaamiline toime APTT analüüsile sõltub analüüsi teostamise reaktiividest ja instrumentidest ning ajavahemikust analüüsi võtmise ja teostamise vahel. Infusiooni saavalt patsiendilt võetud vere- või plasmaproovis esinev α -drotrekogiin (aktiveeritud) neutraliseeritakse järkjärgult plasmas sisalduvate endogeensete plasma proteaasi inhibiitorite poolt. Tegelikult ei ole α -drotrekogiini (aktiveeritud) aktiivsus analüüsis 2 tundi pärast selle võtmist enam mõõdetav. Arvestades neid bioloogilisi ja analüütilisi näitajaid, ei saa APTT-d kasutada α -drotrekogiini (aktiveeritud) farmakodünaamilise toime hindamiseks. Lisaks ei ole ligikaudu 2 tundi pärast ravimi infusiooni lõppemist patsiendi vereringesse jäänud α -drotrekogiini (aktiveeritud) aktiivsus praktiliselt mõõdetav ning vereanalüüsid, mis on võetud APTT määramiseks pärast seda aega, ei ole enam ravimist mõjutatud. Järjestikku võetud PT ja/või APTT analüüside tõlgendamisel tuleb neid muutusi arvesse võtta.

Kuna α -drotrekogiin (aktiveeritud) võib mõjutada APTT analüüsi, siis plasmaproovis esinev α -drotrekogiin (aktiveeritud) võib segada üheaastmelisi APTT-l põhinevaid koagulatsioonianalüüsi (nagu VIII, IX ja XI faktori analüüsid). Plasmaproovides esinev α -drotrekogiin (aktiveeritud) ei mõjuta PT-l põhinevaid üheaastmelisi faktorite analüüsi (nagu II, V, VII ja X faktori analüüsid).

Kui järjestikused koagulopaatia testid (kaasa arvatud trombotsüütide arv) näitavad kontrollimatut või süvenevat koagulopaatiat, tuleb kaaluda infusiooni jätkamise riski, võrrelduna oodatud kasuga.

Immunogeensus

Raske sepsise kliinilistes uuringutes osalenud täiskasvanud patsientidel oli inimesevastase aktiveeritud C-valgu IgA/IgG/IgM antikehade või neutraliseerivate antikehade esinemissagedus väike ning sarnane α -drotrekogiini (aktiveeritud) ja platseebot saanud patsientidel. Patsientidel, kellel tekkisid antikehad, ei esinenud kõrvaltoimeid sagedamini α -drotrekogiini (aktiveeritud) kui platseebo kasutamise puhul. Puuduvad andmed selle kohta, et leitud antikehade näol oleks tegemist spetsiifilise immuunvastusega α -drotrekogiini (aktiveeritud) suhtes.

Ei ole läbi viidud raske sepsise kliinilisi uuringuid, mis hindaksid spetsiifiliselt α -drotrekogiini (aktiveeritud) korduvat manustamist. Kuid raske sepsise kontrollitud kliinilistes uuringutes sai väike arv patsiente eelneva ravikuuri α -drotrekogiiniga (aktiveeritud). Nendel patsientidel ülitundlikkusreaktsioone ei kirjeldatud. Järgevalt uuriti olemasolevaid proove, mis olid kõik negatiivsed inimkehavastase aktiveeritud C-valgu antikeha suhtes. Isegi pärast korduvat manustamist ei täheldatud tervetel inimestel antiaktiveeritud C-valgu antikehade moodustumist.

Siiski ei saa mõnel tundlikul patsiendil ravimis sisalduvate ainete suhtes allergiliste reaktsioonide tekke võimalust täielikult välistada. Allergiliste või anafülaktiliste reaktsioonide ilmnemisel tuleb ravi kohe lõpetada ja rakendada sobivaid meetmeid. Xigris-ravi taasalustamisel tuleb patsienti hoolikalt jälgida.

See ravimpreparaat sisaldab ligikaudu 17 mg naatriumi ühe viaali kohta. Patsiendid, kes on kontrollitud naatriumidieedi peal, peaks seda arvesse võtma.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ettevaatusabinõusid tuleb rakendada Xigris' e kasutamisel koos hemostaasi mõjutavate teiste ravimitega (vt lõigud 4.3 ja 4.4), kaasa arvatud C-valg, trombolüütikumid (sh streptokinaas, tPA, rPA ja urokinaas), suukaudsed antikoagulandid (nt varfariin), hirudiinid, antitrombiin, aspiriin ja teised antitrombotsütaarsed vahendid nagu mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, tiklopidiin ja klopidoogreel, glükoproteiin IIb/IIIa antagonistid (nt absiksimab, eptifibaatid, tirofibaan) ja prostatsükliinid nagu iloprost.

Manustamine koos hepariini väikeste annustega veenitrombooside profülaktikaks

Veenitromboosi profülaktika eesmärgil kasutatavaid hepariini väikseid annuseid tohib manustada samaaegselt (aktiveeritud) α -drotrekogiiniga. 1935 täiskasvanud ja raske sepsisega patsiendiga läbiviidud randomiseeritud uuring, milles võrreldi hepariini platseeboga (XPRESS), kusjuures kõik patsiendid said raviks (aktiveeritud) α -drotrekogiini, näitas, et hepariini profülaktilised annused ei suurendanud suremust (hepariin 28,3 % vs platseebo 31,9 % üldises ravikavatsusega (ITT) populatsioonis, ja hepariin 30,3 % vs platseebo 26,9 % multiorganpuudulikkusega patsientidel, kes hakkasid ravi saama 24 tunni jooksul pärast oma esimese sepsisest põhjustatud organpuudulikkuse tuvastamist (n=890). 885 patsiendist koosnevas alarühmas, kes said profülaktiliselt hepariini juba uuringusse lülitumisel, oli suurem hepariini jätkuvale manustamisele randomiseeritud grupis 26,9 % ja neil, kelle randomiseerimine (platseebole) nägi ette hepariini ärajätmise, oli suurem 35,6 %. Siiski selle erinevuse põhjused ei ole teada ning need võivad olla seotud muude faktoritega. Lisaks ei täheldatud raskete verejooksude, sh kesknärvisüsteemi (KNS) verejooksude riski suurenemist. Profülaktiline hepariin suurendas mitteraskete verejooksude riski (vt lõik 4.8). Uuringuharude vahel ei esinenud veenitrombooside esinemissageduses statistilisi erinevusi.

4.6 Rasedus ja imetamine

Loomkatseid Xigris' e toimete uurimiseks rasedusele, embrüonaalsele/fetaalsele arengule, poegimisele ja postnataalsele arengule, ei ole teostatud. Seetõttu ei ole teada ka potentsiaalset riski inimesele. Xigris't ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see pole vältimatult vajalik.

Ei ole teada, kas Xigris eritub rinnapiimaga või kas see omab toimet rinnapiimatoidul olevale lapsele. Seetõttu ei tohi patsient imetada Xigris' ega ravimise ajal.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Xigris suurendab veritsusriski.

3. faasi rahvusvaheline, multitsentriline, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrollitud kliiniline uuring (PROWESS) hõlmas 850 α -drotrekogiin (aktiveeritud)-ravi saavat ja 840 platseeboga ravitavat patsienti. Nende patsientide osa, kellel jälgimisperioodi jooksul esines vähemalt üks veritsus, oli ravimi rühmas 24,9 % ja platseebo rühmas 17,7 %. Mõlemas rühmas olid peamisteks ekhümoosid ja seedetrakti veritsus. Rühmadevahelise raskete veritsusjuhtude esinemissageduse erinevus esines peamiselt uuringuravimi manustamise ajal.

3.b faasi rahvusvahelises, ühe ravigrupiga, avatud kliinilises uuringus (ENHANCE) said kokku 2378 raske sepsisega täiskasvanud patsienti α -drotrekogiini (aktiveeritud).

Raskete verejooksude esinemissagedus PROWESS ja ENHANCE uuringutes on esitatud allpool. Neis

uuringutes hõlmas raske verejooks intrakraniaalset hemorraagiat, eluohtlikku või letaalse lõppega verejooksu, verejooksu, mis nõudis konserveeritud erütrotsüütide massi ülekannet ≥ 3 ühikut päevas kahel järjestikusel päeval, või sellist verejooksu, mida hindas raskeks uuringu läbiviija.

3. b faasi rahvusvaheline, multitsentriline, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrollitud kliiniline uuring (ADDRESS), mis viidi läbi täiskasvanud, raske sepsisega, madala surmariskiga patsientidega, hõlmas 1317 (aktiveeritud) α -drotrekogiinravi saavat ja 1293 platseeboga ravitavat patsienti. Nende patsientide osakaal, kel esines vähemalt üks verejooks, oli kahes ravigrupis vastavalt 10,9 % ja 6,4 % ($p < 0,001$). Verejooksudena käsitleti raskeid verejooke, selliseid verejooke, mis võisid uurija hinnangul olla seotud uuritava ravimiga, vajasisid erütrotsüütide massi ülekannet või põhjustasid uuritava ravimi manustamise püsivat lõpetamist. ADDRESS uuringus hõlmasid rasked verejooksud igasuguseid letaalse lõppega verejooke, igasuguseid eluohtlikke verejooke, KNS verejooke ning igasuguseid muid verejooke, mis olid uurija hinnangul rasked.

Rasked verejooksud infusiooniperioodil

Järgnevas tabelis on vastavalt verejooksu kohale esitatud PROWESS ja ENHANCE uuringu patsientide protsentuaalne osa, kel esines uuringuravimi infusiooniperioodil raskeid verejooke (määratletud infusiooni kestuse järgi, pluss järgmine ööpäev pärast infusiooni lõppu).

| Verejooksu koht | α -drotrekogiin (aktiveeritud) [PROWESS] N=850 | Platseebo [PROWESS] N=840 | α -drotrekogiin (aktiveeritud) [ENHANCE] N=2378 |
|--|---|------------------------------|--|
| Seedetrakt | 5 (0,6 %) | 4 (0,5 %) | 19 (0,8 %) |
| Intraabdominaalne | 2 (0,2 %) | 3 (0,4 %) | 18 (0,8 %) |
| Intratorakaalne | 4 (0,5 %) | 0 | 11 (0,5 %) |
| Retroperitoneaalne | 3 (0,4 %) | 0 | 4 (0,2 %) |
| Kesknärvisüsteem (KNS) ¹ | 2 (0,2 %) | 0 | 15 (0,6 %) |
| Urogenitaaltrakt | 2 (0,2 %) | 0 | 0 |
| Nahk/nahaaluskude | 1 (0,1 %) | 0 | 16 (0,7 %) |
| Nasofarüingeaalne | 0 | 0 | 4 (0,2 %) |
| Liigesed/luud | 0 | 0 | 1 (0,04 %) |
| Asukoht teadmata ² | 1 (0,1 %) | 1 (0,1 %) | 6 (0,3 %) |
| Kokku | 20 (2,4 %) | 8 (1,0 %) | 85 ³ (3,6 %) |

¹ KNS verejooksudena määratleti igasuguseid veritsusi kesknärvisüsteemis, sh hemorraagiate järgmisi tüüpe: petehhiaalsed, parenhümatooossed, subarahnoidaalsed ja subduraalsed hemorraagiad ning hemorraagiliseks muutunud peajuinfarktid.

² Patsiendid, kes vajasisid konserveeritud erütrotsüütide massi ülekannet ≥ 3 ühikut päevas kahe järjestikuse päeva jooksul, kusjuures verejooksu kohta ei tehtud kindlaks.

³ ENHANCE uuringus esines kuuel patsiendil uuringuravimi infusiooni perioodil mitu rasket verejooksu (85 patsiendil täheldati 94 juhtumit).

PROWESS ja ENHANCE uuringutes esines infusiooni perioodil raskeid verejooke arvuliselt sagedamini neil Xigris't saanud patsientidel, kel oli hiljuti (viimase 30 päeva jooksul) teostatud kirurgiline operatsioon, kui ilma kirurgilise sekkumiseta patsientidel (vastavalt PROWESS: 3,3 % vs 2,0 % ja ENHANCE: 5,0 % vs 3,1 %. Platseebo korral vastavalt 0,4 % vs 1,2 % PROWESS'is).

ADDRESS uuringus oli ravitud patsientidel esinenud raskete verejooksude protsentuaalne osakaal hemorraagia paiknemise järgi samasugune nagu PROWESSis. Raskete verejooksude esinemissagedus infusiooni ajal (määratuna uuringueelsest päevast uuringu 6. päevani) oli (aktiveeritud) α -drotrekogiinravi saavatel ja platseebo patsientidel vastavalt 31 (2,4 %) ja 15 (1,2 %) ($p=0,02$). KNS verejooksude esinemissagedus infusiooni ajal oli (aktiveeritud) α -drotrekogiini puhul 4 (0,3 %) ja platseebo puhul 3 (0,2 %). Hiljutine operatsioon (30 päeva jooksul enne uuringu algust) oli nii Xigrise kui ka platseeboga ravitud patsientidel seotud arvuliselt suurema infusiooniaegse verejooksu riskiga (Xigris: 3,6 % hiljuti opereeritud patsientidel ning 1,6 % hiljuti mitte opereeritud patsientidel; platseebo: vastavalt 1,6 % ning 0,9 %).

XPRESS oli randomiseeritud uuring, milles hepariini profülaktilist manustamist võrreldi täiskasvanud ja raske sepsisega patsientidel platseeboga, kusjuures kõik patsiendid said raviks (aktiveeritud) α -drotrekogiini. Uuringust tulenes, et raskete verejooksude esinemissagedus oli samasugune, nagu täheldati eelnevates uuringutes 0...6-päevase raviperioodi jooksul, ning profülaktiliselt manustatud hepariin ei suurendanud seda riski platseeboga võrreldes (vastavalt 2,3 % vs 2,5 %), sh ka KNS verejooksude osas (mõlemas raviharus 0,3 %). Kuid profülaktiline hepariin suurendas ometi mitteraskete verejooksude riski, võrreldes platseeboga (vastavalt 8,7 % vs 5,7 %; $p=0,0116$).

Rasked verejooksud 28-päevase uuringu jooksul

PROWESS-uuringus oli raskete verejooksude esinemissagedus 28-päevase uuringuperioodi jooksul α -drotrekogiiniga (aktiveeritud) ravitud ja platseebo grupi patsientidel vastavalt 3,5 % ja 2,0 %. KNS verejooksude esinemissagedus 28-päevase uuringuperioodi jooksul oli α -drotrekogiiniga (aktiveeritud) ravitud patsientidel 0,2 % ja platseebo rühmas 0,1 %. KNS verejooksu risk võib suureneda raske koagulopaatia ja raske trombotsütoopenia korral (vt. lõik 4.3 ja 4.4).

Avatud ENHANCE-uuringus oli raskete verejooksude esinemissagedus 28-päevase uuringuperioodi jooksul 6,5 % ja KNS verejooksude esinemissagedus 1,5 %.

Platseebokontrollitud ADDRESS uuringus oli raskete verejooksude esinemissagedus 28-päevase uuringuperioodi jooksul (aktiveeritud) α -drotrekogiinravi saavatel patsientidel 51 (3,9 %) ja platseebo patsientidel 28 (2,2 %) ($p=0,01$). KNS verejooksude esinemissagedus 28-päevase uuringuperioodi jooksul oli (aktiveeritud) α -drotrekogiini puhul 6 (0,5 %) ja platseebo puhul 5 (0,4 %).

XPRESS uuringus täheldatud raskete verejooksude määr oli samasugune, nagu täheldati eelnevates uuringutes 28-päevase uuringuperioodi jooksul (päevadel 0...28). Profülaktiliselt manustatud hepariin võrreldes platseeboga ei suurendanud raskete verejooksude riski (vastavalt 3,9 % vs 5,2 %), sh mitte ka KNS verejooksu riski (vastavalt 1,0 % vs 0,7 %).

Esimese faasi uuringutes olid 5% esinemissagedust ületavateks kõrvaltoimeteks 5 %, peavalu (30,9 %), ekhümoosid (23,0 %) ja valu (5,8 %).

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgselt on täheldatud juhuslikke üleannustamise juhtumeid. Enamusel juhtudest reaktsioone ei ole esinenud. Ülejäänud juhtudel täheldati seost ravimi oodatud kõrvaltoimega (vt lõik 4.8), ravimi laboratoorsete toimetega (vt lõik 4.4), või oli tegemist sepsise tagajärgjega.

Antidooti α -drotrekogiinile (aktiveeritud) ei ole teada. Üleannustamise korral tuleb infusioon kohe lõpetada (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: tromboosivastased ained, ensüümid, ATC-kood: B01AD10.

See ravimpreparaat on saanud müügiloo nn ajutise heakskiidu alusel. See tähendab, et oodatakse lisatõendusmaterjali selle ravimpreparaadi omaduste kohta. Euroopa Raviamet (EMA) vaatab igal aastal üle uue informatsiooni selle ravimi kohta ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse/uuendatakse.

Toimemehhanism

Xigris on tuletatud rekombinantse tehnika abil looduslikust plasma aktiveeritud C-valgust, millest ta erineb ainult unikaalsete, molekuli süsivesiku osas paiknevate oligosahhariidide poolest. Aktiveeritud C-valk on otsustav hüübimise regulaator. Ta piirab trombiini moodustumist Va ja VIIa faktori

inaktiveerimise teel, mis tagab negatiivse tagasiside hüübivuse regulatsioonile. Ülemäärane hüübivuse aktiveerumine mikrotsirkulatsiooni teedes omab olulist osa raske sepsise patofüsioloogias. Lisaks on aktiveeritud C-valg infektsiooni süsteemse vastuse oluline modulaator ja omab antitrombootilist ja profibrinolüütilist toimet. Xigris' e toime on sarnane inimese endogeensele aktiveeritud C-valgule.

Farmakodünaamiline toime

Platseeboga kontrollitud kliinilistes uuringutes raske sepsisega patsientidel ilmnes Xigris' e tromboosivastane toime trombiini moodustumise piiramise teel, ja paranes sepsisest tingitud koagulopaatia, nagu näitasid kiiremad muutused koagulatsiooni ja fibrinolüüsi markerites. Xigris põhjustas tromboosi markerite, nt D-dimeeri, protrombiini F1.2 ja trombiini-antitrombiini taseme kiiremat langust ning C-valgu ja antitrombiini taseme kiiremat tõusu. Samuti taastas Xigris endogeense fibrinolüütilise potentsiaali, mida näitas plasminogeeni taseme kiirema normaliseerumise trend ja plasminogeeni aktivaatori inhibiitor-1 taseme kiirem langus. Lisaks täheldati Xigris' ega ravitud raske sepsisega patsientidel üldise põletikumarkeri interleukiin-6 taseme kiiremat alanemist, mis oli kooskõlas põletikureaktsiooni vähenemisega.

Kliiniline efektiivsus

Xigris' t uuriti rahvusvahelises, multitsentrilises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga 3. faasi uuringus (PROWESS), mis hõlmas 1690 raske sepsisega patsienti. Raske sepsisena määratleti sepsist, millega kaasnes organi äge funktsioonihäire. Raske sepsise kliinilise diagnoosiga patsientidel esines: a) teadaolev või oletatav infektsioon, b) infektsiooni süsteemse vastuse kliinilised tunnused, sealhulgas palavik või hüpotermia, leukopeenia või leukotsütoos, tahhükardia ja tahhüpnöe ja c) organi äge funktsioonihäire. Organi funktsioonihäirena määratleti mõnda järgnevatest: šokk; hüpotensioon või vajadus vasopressorse toetuse järele, vaatamata adekvaatsele vedeliku manustamisele; suhteline hüpokseemia (arteriaalse vere hapniku osarõhu mmHg ja sissehingatava õhu hapnikuprotsendi suhe väljendatuna kümnendmurruna ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ suhe) < 250); oliguuria, vaatamata adekvaatsele vedeliku manustamisele; trombotsüütide arvu märgatav langus ja/või piimhappe kontsentratsiooni tõus.

Uuringust väljalülitamise kriteeriumid hõlmasid kõrge veritsusriskiga patsiente (vt lõigud 4.3 ja 4.4); patsiente, kelle elulemust hinnati vähemaks kui 28 päeva seoses kaasuva, sepsisega mitteseotud meditsiinilise seisundiga; HIV-positiivseid patsiente, kelle viimane CD₄ arv oli $\leq 50/\text{mm}^3$; korduvat dialüüsravi saavaid patsiente; luuüdi, kopsu, maksa, pankrease või peensoole transplantatsiooni läbiteinud patsiente ja kliiniliselt akuutse pankreatiidiga patsiente, kelle infektsiooniallikas oli tuvastamata.

PROWESS-uuringus alustati ravi 48 tunni jooksul pärast esimese sepsisest põhjustatud organifunktsiooni algust. Funktsioonihäire kestus enne ravi alustamist oli keskmiselt 18 tundi. Patsientidele infundeeriti 96 tunni jooksul konstantse kiirusega Xigris' t 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (n=850) või platseebot (n=840). Xigris lisati parimale standardravile. Parim standardravi sisaldab sobivaid antibiootikume, põhjuslikku ravi ja toetavat ravi (vedelikud, inotroopsed vahendid, vasopressorid, vajadusel kahjustatud elundite toetamine).

Xigris' ega ravitud patsientidel paranes 28 päeva elulemus rohkem kui platseebo patsientidel. 28 päeva pärast oli üldsuresus Xigris' e grupis 24,7 % ja platseebo grupis 30,8 % (p=0,005).

Absoluutse suremuse olulist vähenemist täheldati raskematel haigetel (APACHE II skoor ravi alguses ≥ 25) või sellistel patsientidel, kel esines ravi alguses vähemalt 2 organi äge funktsioonihäire. (APACHE II punktiskaalat kasutatakse suremuse riski hindamiseks, lähtuvalt akuutse füsioloogia ja krooniliste tervisehäirete hinnangust). Patsientidel, kelle APACHE II skoor ravi alguses oli ≥ 25 , oli Xigris' e grupis suremus 31 % (414-st 128) ja platseebo grupis 44 % (403-st 176). Suremuse vähenemist ei täheldatud haiguse väiksema raskusastmega patsientide grupis. Patsientidel, kellel uuringu alguses esines vähemalt 2 elundi äge funktsioonihäire, täheldati Xigris' e grupis 26,5 % suremust (634-st 168) ja platseebo grupis 33,9 % (637-st 216). Märkimisväärset suremuse vähenemist ei täheldatud vähem kui kahe organi ägeda funktsioonihäirega alagrupis.

Xigris' e järjekindlat mõju suremusele võis täheldada vanuse, soo ja infektsiooni tüübi alusel liigitatud

patsiendigruppides.

PROWESS jälgimisuuring

Elulemust hinnati jälgimisuuringus PROWESS. PROWESS-uuringus osalenud 1 690 patsiendil registreeriti statsionaarseks ja 3-kuuliseks elulemuseks vastavalt 98 % ja 94 %. Üldpopulatsiooni hulgas oli statsionaarne suremus Xigris't saavatel patsientidel tunduvalt madalam kui platseebo patsientidel (29,4 % vs. 34,6 %; $p=0,023$). Elulemus 3 kuu pärast oli samuti Xigris'e grupis parem kui platseebo grupis ($p=0,048$). Need andmed kinnitasid, et Xigris'est saadav kasu piirdub selliste sepsise patsientidega, kel esinevad raskemad kahjustused, näiteks hulgiorganpuudulikkus ja šokk.

Täiendav kliiniline kogemus

3.b faasi rahvusvahelises, ühe ravigrupiga, avatud kliinilises uuringus (ENHANCE) said 2378 täiskasvanud, raske sepsisega patsienti α -drotrekogiini (aktiveeritud). Uuringusse lülitamise kriteeriumid olid samasugused nagu PROWESS-uuringus. Patsientidele hakati manustama α -drotrekogiini (aktiveeritud) 48 tunni jooksul pärast esimese sepsisest põhjustatud organfunktsiooni häire algust. Keskmine funktsioonihäire kestus enne ravi oli 25 tundi.

28. päeval oli suremus 3.b faasi uuringus 25,3 %. Suremus oli madalam neil patsientidel, kel alustati ravi 24 tunni jooksul pärast funktsioonihäire algust kui neil, kelle ravi algas pärast 24 tundi, isegi pärast haiguse raskusega seotud erinevuste korrigeerimist.

Randomiseeritud, topeltpimedas, platseebo-kontrollitud uuringus (ADDRESS) registreeriti kokku 2640 raske sepsisega ja madala surmariskiga täiskasvanud patsienti (kelle APACHE II oli < 25 või kel esines ainult ühe sepsisest põhjustatud organi funktsioonipuudulikkus). Pärast vaheanalüüsi uuring tulemuste puudumise tõttu peatati.

Mingit kliinilist kasu (aktiveeritud) α -drotrekogiinravist 872-l madala surmariskiga hulgiorganpuudulikkusega allgrupi patsientidele ei täheldatud, seega ADDRESS ei kinnitanud PROWESS-uuringu efektiivsustulemusi.

ADDRESS uuringu hulgiorganpuudulikkusega allgrupis oli 28. päeval platseebo suremus 21,9%, see on sarnane PROWESS uuringu ühest organfunktsioonihäirest põhjustatud allgrupi tulemustega (21,9%), mis kinnitas efektiivsuse puudumist raske sepsisega ja madala surmariskiga patsientidel.

Pediaatrilised patsiendid

Xigris on alla 18-aastastel lastel vastunäidustatud (vt ka lõigud 4.2 ja 4.3).

Platseebo-kontrollitud kliinilise uuringu (RESOLVE) tulemuste alusel Xigris'e efektiivsus sepsise, ägeda infektsiooni, süsteemse põletiku ja respiratoorse ning kardiovaskulaarse organpuudulikkusega pediaatrilistel patsientidel ei leidnud kinnitust. Pärast seda kui 477 patsienti oli saanud uuringuravimit (kavatsetud 600 patsiendi asemel), uuring peatati tulemuste puudumise tõttu.

Planeeritud vaheanalüüs (400 kaasatud patsiendiga) näitas esmase tulemusnäitaja „Keskmine Aeg Organi Täieliku Taastumiseni (KAOTT) 9,8-ne skoor versus 9,7 keskmist päeva üle 14 päeva) erinevuse ilmnenemise madalat tõenäosust. Erinevusi ei olnud ka 28 päeva suremuses (Xigris'e ja platseebo grupis, vastavalt 17,1 % versus 17,3 %).

Uurijad klassifitseerisid 2 surmajuhtumit Xigris'e grupis ja 5 surmajuhtumit platseebo grupis veritsusjuhtumitena. (Aktiveeritud) α -drotrekogiiniga esines platseebo grupiga võrreldes rohkem kesknärvisüsteemi (KNS) veritsusi, Pärast infusiooni perioodi (uuringu päevad 0...6) oli KNS veritsust põdevate patsientide arv 5 versus 1 (2,1 % versus 0,4 %) üldise populatsiooni suhtes [(aktiveeritud) α -drotrekogiin versus platseebo], kusjuures 5-st juhust 4 esines (aktiveeritud) α -drotrekogiini grupis ≤ 60 päeva vanustel või $\leq 3,5$ kg kehakaaluga patsientidel. Surmlõppega kesknärvisüsteemi veritsusjuhud, tõsised veritsusjuhud (pärast infusiooniperioodi ja pärast 28-päevast uuringute perioodi), tõsised kõrvaltoimed ja suuremad amputatsioonid sarnanesid (aktiveeritud) α -drotrekogiini ja platseebo gruppides.

Platseeboga kontrollitud kliinilistes uuringutes oli raviefekt kõige nähtavam, kui oli registreeritud suurem arv patsiente.

5.2 Farmakokineetilised omadused

α -drotrekogiin (aktiveeritud) ja endogeenne inimese aktiveeritud C- Valk muudetakse plasmas endogeensete proteaasi inhibiitorite poolt inaktiivseks, kuid ei ole teada mehhanism, mille abil nad plasmast kõrvaldatakse. Endogeense aktiveeritud C-valgu kontsentratsioon plasmas on tervetel ja raske sepsisega patsientidel harilikult allpool mõõdetavuse piiri (< 5 ng/ml) ja ei mõjuta märkimisväärselt α -drotrekogiini (aktiveeritud) farmakokineetilisi omadusi.

Tervetel inimestel saavutatakse üle 90 % tasakaalukontsentratsioonist 2 tunni jooksul pärast Xigris' e konstantse kiirusega intravenoosse infusiooni algust. Pärast infusiooni lõpetamist langeb α -drotrekogiini (aktiveeritud) kontsentratsioon plasmas kahefaasiliselt ja seda iseloomustab kiire algusfaas ($t_{1/2\alpha}$ =13 minutit) ja aeglasem teine faas ($t_{1/2\beta}$ =1,6 tundi). Lühikese, 13-minutilise poolväärtusaja arvele langeb ligikaudu 80 % AUC-st ning kiire esialgne α -drotrekogiini (aktiveeritud) kontsentratsiooni tõus plasmas tasakaalukontsentratsiooni suunas. Infusiooni kiiruste vahemikus 12 μ g/kg/h kuni 48 μ g/kg/h on α -drotrekogiini (aktiveeritud) plasma tasakaalukontsentratsioonid proportsionaalsed infusiooni kiirusega. Tervetel inimestel, kellele manustatakse α -drotrekogiini (aktiveeritud) annuses 24 μ g/kg/h, saavutatakse keskmine plasma tasakaalukontsentratsioon 72 ng/ml.

Raske sepsisega patsientidel kutsus α -drotrekogiini (aktiveeritud) infusioon annustes 12 μ g/kg/h kuni 30 μ g/kg/h kiiresti esile infusiooni kiirusega proportsionaalsed tasakaalukontsentratsioonid plasmas. 3. faasi uuringus hinnati α -drotrekogiini (aktiveeritud) farmakokineetikat 342-l raske sepsisega patsiendil, kes said 96 tunni jooksul pidevat infusiooni 24 μ g/kg/h. α -drotrekogiini (aktiveeritud) farmakokineetikat iseloomustas plasma tasakaalukontsentratsiooni saabumine 2 tunni jooksul pärast infusiooni algust. Enamusel patsientidest ei olnud aktiveeritud C- Valk 2 tundi pärast infusiooni lõppu mõõdetav, mis näitab α -drotrekogiini (aktiveeritud) kiiret eliminatsiooni süsteemsest tsirkulatsioonist. Sepsisega patsientidel on α -drotrekogiini (aktiveeritud) plasmakliirens ligikaudu 41,8 l/h võrreldes tervega, kelle plasmakliirens on 28,1 l/h.

Raske sepsise ning kaasuva neerupuudulikkuse ja maksa funktsioonihäirega patsientidel on α -drotrekogiini (aktiveeritud) plasmakliirens tunduvalt langenud, kuid kliirensi erinevuse suurus (< 30 %) ei nõua annuse korrigeerimist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvannuste uuringutes, milles ahvidele manustati inimese maksimaalseid terapeutilisi või veidi kõrgemaid annuseid, olid kõik täheldatud muutused seotud Xigris' e farmakoloogilise toimega ning nende hulka kuulusid lisaks ootuspärasele APTT piknemisele veel hemoglobiini, erütrotsüütide ja hematokriti vähenemine ning retikulotsüütide arvu ja protrombiiniaja kasv.

α -drotrekogiinil (aktiveeritud) ei täheldatud mutageensust *in vivo* mikrotooma uuringus hiirtega ega *in vitro* kromosoomihälvete uuringus, milles kasutati inimese perifeerse vere lümfotsüüte roti maksa metaboolse aktiivsiooniga või ilma.

Kartsinogeensusuuringuid ega reproduktiivsusuuringuid loomadel ei ole Xigris' ega teostatud. Siiski kuna sigivusuuringute puudumise tõttu ei ole võimalik oht inimesele teada, ei tohi Xigris' t raseduse ajal kasutada, välja arvatud vältimatu vajaduse korral (vt lõik 4.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sahharoos
Naatriumkloriid
Naatriumtsitraat
Sidrunhape
Vesinikkloriidhape
Naatriumhüdrosiid.

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pärast lahustamist soovitatakse kohe kasutada. Siiski võib valmislahust viaalis säilitada toatemperatuuril (15 °C - 30 °C) kuni 3 tundi.

Pärast intravenoosse infusioonilahuse valmistamist tohib seda kasutada toatemperatuuril (15 °C - 30 °C) 14 tunni jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C - 8 °C). Valguse eest kaitsmiseks hoida viaal välispakendis.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pulber I tüüpi klaasist viaalis. Pakendis üks viaal.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

1. Xigris'e ettevalmistamisel intravenoosseks manustamiseks järgige aseptika nõudeid.
2. Arvutage Xigris'e annus ja vajalike viaalide arv.

Iga Xigris'e viaal sisaldab 5 mg α -drotrekogiini (aktiveeritud).

Viaal sisaldab α -drotrekogiini (aktiveeritud) liiaga, mis hõlbustab etiketil märgitud koguse väljastamist.

3. Enne kasutamist tuleb 5 mg viaal Xigris't lahustada 2,5 ml steriilses süstevees, mis annab lahuse kontsentratsiooniga ligikaudu 2 mg/ml α -drotrekogiini (aktiveeritud).

Lisage aeglaselt steriilne süstevesi viaali ja vältige viaali ümberpöörämist või raputamist. Keerutage õrnalt viaali, kuni pulber on täielikult lahustunud.

4. Xigris'e valmislahus tuleb täiendavalt lahustada steriilse 0,9 % naatriumkloriidilahusega, nii et lahuse lõplikuks kontsentratsiooniks jääb 100 µg/ml kuni 200 µg/ml. Tõmmake aeglaselt viaalist süstlasse vajalik hulk α -drotrekogiini (aktiveeritud) valmislahust. Lisage α -drotrekogiini (aktiveeritud) valmislahus ettevalmistatud steriilse 0,9 % naatriumkloriidi lahuse infusioonikotti. α -drotrekogiini (aktiveeritud) valmislahuse lisamisel infusioonikotti, suunake juga koti külje suunas, vähendamaks lahuse loksumist. Homogeense lahuse saamiseks keerake infusioonikott õrnalt ümber. Ärge transportige infusioonikotti, kasutades selleks mehhaanilisi vahendeid.
5. Pärast lahustamist on soovitatav kohene kasutamine. Siiski võib valmislahust säilitada viaalis toatemperatuuril (15...30 °C) 3 tundi. Intravenooset infusioonilahust võib pärast valmistamist kasutada toatemperatuuril (15...30 °C) 14 tunni jooksul.
6. Parenteraalseid ravimeid tuleb enne kasutamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja värvi muutuse suhtes.

7. **Infusioonikiiruse täpselt reguleerimiseks on soovitatav Xigris' e infundeerimiseks kasutada infusioonipumpa.** Xigris' e valmislahus tuleks lahjendada 0,9 % steriilset naatriumkloriidi süstelahust sisaldavasse infusioonikotti, nii et lahuse lõplikuks kontsentratsiooniks jääb 100 µg/ml kuni 200 µg/ml.
8. α-drotrekogiin (aktiveeritud) manustamisel väikese infusioonikiirusega (vähem kui ligikaudu 5 ml/h) tuleb infusioonisüsteem eeltäita umbes 15 minuti jooksul voolukiirusel ca 5 ml/h.
9. Xigris' t tuleb manustada läbi eraldi veenitee või mitmesüsteemse tsentraalveenikateetri eraldi süsteemi kaudu. Lahused, mida võib manustada sama teed pidi, on AINULT 0,9 % naatriumkloriid, Ringeri-laktaadilahus, dekstroos või dekstroosi ja füsioloogilise soolalahuse segu.
10. α-drotrekogiini (aktiveeritud) lahust tuleb kaitsta kuumuse ja otsese päikesevalguse eest. α-drotrekogiinil (aktiveeritud) ei ole täheldatud sobimatust klaasist infusioonipudelite ega polüvinüülkloriidist, polüetüleenist, polüpropüleenist või polüolefiinist infusioonikottidega. Muust materjalist infusioonisüsteemide kasutamine võib avaldada negatiivset mõju manustatava α-drotrekogiini (aktiveeritu) hulga ja toimele.
11. Xigris' t peab annustama täpselt, silmas pidades kehakaalu kilogramme ja infusiooni ajalist pikkust. Infusiooni kott tähistada vastavalt.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1 – 5, 3991 RA, Houten, Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/02/225/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 22. august 2002

Müügiloa uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel <http://www.emea.europa.eu/>

LISA II

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST**
- B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**
- C. MÜÜGILOA HOIDJA ERIKOHUSTUSED**

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Lonza Biologicals Inc.
101 International Drive
Portsmouth
New Hampshire
03801 –2815 Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

• **MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA – PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa 1: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2)

• **TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST**

Ei ole kohaldatav.

• **MUUD TINGIMUSED**

Müügiloa hoidja peab informeerima Euroopa Komisjoni käesoleva otsusega loa saanud ravimite turustusplaanidest.

Riski juhtimise plaan

Vastavalt kokkuleppele Riskijuhtimise plaani versioonis kuupäevaga 18. aprillil, 2006. aastal, mis oli esitatud müügiloa moodulis 1.8.2, teostab müügiloa hoidja uuringud ning muud ravimi ohutusealased tegevused, mis on välja toodud Ravimiohutuse plaanis, ning kõik järgnevad Riskijuhtimise plaani ja CHMP kokkulepitud kaasajastused.

Vastavalt CHMP Riskijuhtimise süsteemi humaanravimite kasutamise juhendile, peab uuendatud Riskijuhtimise plaani esitama samal ajal, kui esitatakse Perioodiline Ohutusaruanne (POA).

Lisaks tuleb kaasajastatud Riskijuhtimise plaan esitada:

- Kui saabub uus informatsioon, mis võib mõjutada kehtivat Ohutusspetsifikatsiooni, Ravimiohutuse plaani või riski vähendamise tegureid.
- Kui 60 päeva jooksul ilmneb oluline (ravimiohutuse või riski vähendamine) tähis.
- EMEA palvel.

Müügiloa hoidja jätkab iga-aastaste POA-de esitamist.

C. MÜÜGILOA HOIDJA ERIKOHUSTUSED

Müügiloa hoidja viib läbi selleks ettenähtud aja jooksul järgmised uuringud, mille tulemuste põhjal toimub iga-aastane kasu/riski kordusekspertiis.

Kliinilised aspektid

1. „Lisaks Xigris’e ja hepariini võimalikku koostoimet uuriva XPRESS uuringu ebamäärastele järeldustele on vaja täiendavaid selgitusi Xigris’e kasu ja riski tasakaalu kohta. Seetõttu on müügiloa hoidja kohustatud läbi viima Xigris’e kasu/riski profiili kinnitamiseks platseeboga kontrollitud uuringu raske sepsise ja dokumenteeritud organpuudulikkusega (nt hulgiorganpuudulikkus või vasopressoritest tingitud septiline šokk) patsientidel (kes on saanud kas väikeseid, profülaktilisi hepariini annuseid või ei ole saanud mingit tromboosi profülaktikat), kui neid on ravitud rangelt määratletud aja piires.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA III
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
VÄLISPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xigris 20 mg infusioonilahuse pulber
 α -drotrekogiin (aktiveeritud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 20 mg α -drotrekogiini (aktiveeritud).
Pärast lahustamist 10 ml steriilses süstevees, sisaldab iga ml 2 mg α -drotrekogiini (aktiveeritud).

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, naatriumkloriid, naatriumtsitraat, sidrunhape, soolhape ja naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal, infusioonilahuse pulber.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Pärast lahustamist ja lahjendamist veenisiseseks manustamiseks.
Enne kasutamist lugege pakendi infolente.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2 °C - 8 °C).
Valguse eest kaitsmiseks hoida viaal välispakendis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/02/225/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL VIAALI TEKST

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Xigris 20 mg infusioonipulber

Pärast lahustamist ja lahjendamist veenisiseseks infusiooniks

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

20 mg

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
VÄLISPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xigris 5 mg infusioonilahuse pulber
 α -drotrekogiin (aktiveeritud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 5 mg α -drotrekogiini (aktiveeritud).
Pärast lahustamist 2,5 ml steriilses süstevees, sisaldab iga ml 2 mg α -drotrekogiini (aktiveeritud).

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, naatriumkloriid, naatriumtsitraat, sidrunhape, soolhape ja naatriumhüdrosiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal, infusioonilahuse pulber

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Pärast lahustamist ja lahjendamist veenisiseseks manustamiseks.
Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2 °C - 8 °C).
Valguse eest kaitsmiseks hoida viaal välispakendis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS (VAJADUSEL), VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/02/225/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ravimil on müügiluba lõppenud

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL VIAALI TEKST

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Xigris 5 mg infusioonipulber

Pärast lahustamist ja lahjendamist veenisiseseks infusiooniks

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 mg

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Xigris 20 mg infusioonilahuse pulber α -drotrekogiin(aktiveeritud)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte. Pidage meeles, et te ei tohi Xigris't kasutada omavoliliselt, sest nii teie haigus kui selle ravimi kasutamine nõuavad pidevat meditsiinilist jälgimist.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage palun nõu arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Xigris ja milleks seda kasutatakse.
2. Mida on vaja teada enne Xigris'e kasutamist.
3. Kuidas Xigris't kasutada.
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xigris't säilitada.
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON XIGRIS JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Xigris sarnaneb valgule, mis esineb looduslikul kujul teie veres. See valk aitab reguleerida vere hüübivust ja põletikku. Raske nakkuse korral võivad teie veres moodustuda verehüübed. Need võivad ummistada veresoone, mis viivad verd teie keha tähtsatesse piirkondadesse nagu neerud ja kopsud. See põhjustab haigust, mida kutsutakse raskeks sepsiseks ja mis võib teha teid väga haigeks. Mõned inimesed surevad sellesse haigusesse. Xigris aitab teie organismil vabaneda verehüüvetest ja vähendab ka nakkusest tingitud põletikku.

Xigris't kasutatakse raske sepsise raviks täiskasvanutel.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE XIGRIS'E KASUTAMIST

Teile ei tohiks Xigris't anda kui:

- te olete allergiline (ülitundlik) α -drotrekogiini (aktiveeritud) või Xigris'e mõne koostisosa või veise (veiselt pärineva) trombiini (valgu) suhtes
- kui te olete alla 18-aastane laps
- teil esineb sisemine veritsus
- teil esineb peaaüksuvaja või koljusisese rõhu tõus
- teile on samaaegselt manustatud hepariini (≥ 15 toimeühikut/kg/h)
- teil on kalduvus veritsusteks, mis ei ole seotud sepsisega
- teil esineb pikaajaliselt raske maksahaigus
- teie vereliistakute (teatud tüüpi vererakkude) arv on väike, isegi kui see on vereülekande tulemusena suurenenud
- te kuulute kõrge veritsusriskiga inimeste hulka (näiteks):
 - a) teile on teostatud operatsioon viimase kaheteistkümnepäevase tunni jooksul enne Xigris'e kasutamist, teil esineb veritsus eelmisest operatsioonist või teid kavatakse opereerida Xigris'e kasutamise ajal
 - b) te olete olnud haiglas raske peavigastuse tõttu või teil on teostatud peaaüksuvaja või seljaajaju operatsioon või teil on viimase kolme kuu jooksul esinenud peaaüksuvaja verevalum

- (hemorraagiline insult) või teil esineb ebanormaalseid veresooni peaaegu või mõni peaaegu uudismoodustis või teil on kõvakelmepealne kateeter (toru selgroomanalisis)
- c) teil esineb kaasasündinud kalduvus veritsusteks
 - d) teil on viimase kuue nädala jooksul esinenud soolestiku veritsus, välja arvatud siis, kui see on korralikult ravitud
 - e) teil on olnud tõsine trauma ja esineb suurenenud veritsusrisk

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Xigris, kui teil esineb suurenenud veritsusrisk, näiteks:

- kui te kasutate teisi ravimeid, mis mõjutavad verehüübivust (näiteks ravimeid, mis mõjutavad verehüübe lahustumist, vedeldavad verd või ravimid, mis pärsivad vereliistakuid, nagu näiteks aspiriin)
- kui teil on viimase kolme kuu jooksul esinenud insult, mille põhjuseks oli verehüüve
- kui teil esineb veritsushäireid

Xigris't ei tohiks kasutada, kui teil esineb vähem tõsine sepsise vorm (ainult ühe organi puudulikkus) ning kui teil on hiljuti olnud kirurgiline operatsioon.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Xigris`e kasutamisel peaks olema ettevaatlik, kui Xigris` t kasutatakse koos ravimitega, mis mõjutavad verehüübivust (näiteks ravimeid, mis mõjutavad verehüübe lahustumist, vedeldavad verd või ravimeid, mis pärsivad vereliistakuid, nagu näiteks aspiriin, mitte-steroidsed põletikuvastased ravimid või klopidogreel).

Rasedus ja imetamine

Ei ole teada, kas α -drotrekogiin (aktiveeritud) kahjustab loodet või teie sigimisvõimet. Kui te olete rase, määrab arst teile Xigris` t ainult möödapääsmatul vajadusel.

Ei ole teada, kas α -drotrekogiin (aktiveeritud) eritub rinnapiimaga ja seetõttu tuleb imetamisest Xigris-ravi ajal hoiduda.

Oluline teave mõningate Xigris` e koostisainete suhtes

See ravimpreparaat sisaldab ühe viaali kohta ligikaudu 68 mg naatriumi. Seda peaksid arvesse võtma patsiendid, kes on kontrollitud naatriumisaldusega dieedil.

3. KUIDAS XIGRIS` T KASUTADA

Xigris` e soovitatav annus on 24 mikrogrammi (μ g) kehakaalu kilogrammi (kg) kohta tunnis 96 tunni jooksul.

Haigla apteeker, meditsiiniõde või arst lahustab Xigris` e pulbri süstevees ja naatriumkloriidi lahuses. See vedelik manustatakse infusioonikotist läbi vooliku ühte teie veeni 96 tunni jooksul.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Xigris põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Xigris suurendab veritsusriski, mis põhjustab vahel raskeid või eluohtlikke verejookse. Tõsised verejooksud ilmnesid infusiooniperioodi jooksul 1 %-l (1 patsiendil 100-st) raske sepsisega patsientidest ja 2,4 %-l (umbkaudselt 1-l patsiendil 40-st) Xigris` ega ravitud patsientidest. Mõlema grupi puhul esinesid enamik veritsusjuhte kõhus ja soolestikus. Veritsust ajju esines aeg-ajalt, 0,2 %-l (1-l patsiendil 500-st) Xigris` ega ravitud patsientidest.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. XIGRIS'E SÄILITAMINE

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas!

Ärge kasutage Xigris't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil.

Hoida külmkapis (2 °C - 8 °C).

Valguse eest kaitsmiseks hoida viaal välispakendis.

6. LISAINFO

Mida Xigris sisaldab:

- Toimeaine on α -drotrekogiin (aktiveeritud) 20 mg igas viaalis. α -drotrekogiin (aktiveeritud) on aktiveeritud C-valguks nimetatava loodusliku plasmavalgu versioon, mis on saadud rekombinantse tehnika abil.
- Abiained on sahharoos, naatriumkloriid, naatriumtsitraat, sidrunhape, vesinikkloriidhape ja naatriumhüdroksiid.

Kuidas Xigris välja näeb ja pakendi sisu

Xigris on infusioonilahuse pulber viaalis.

Iga viaal sisaldab 20 mg α -drotrekogiini (aktiveeritud). Pärast lahustamist 10 ml steriilses süstevees, sisaldab iga ml 2 mg α -drotrekogiini (aktiveeritud).

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja: Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Holland

Tootja:

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

Belgique/België/Belgien

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

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

ΦΑΡΜΑΣΕΠΒ-ΛΙΑΛΛΥ 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

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

Infoleht on viimati kooskõlastatud {kuupäev}

Ravim on saanud nn ajutise heakskiidu.

See tähendab, et oodatakse lisatõendusmaterjali selle ravimi omaduste kohta. Euroopa Ravimiamet (EMA) vaatab igal aastal üle uue informatsiooni selle ravimi kohta ja seda infolehte uuendatakse vajadusel.

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel <http://www.emea.europa.eu>.

<-----

Järgnev informatsioon on mõeldud ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:

Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

1. Xigris' e ettevalmistamisel intravenoosseks manustamiseks järgige aseptika nõudeid.
2. Arvutage Xigris' e annus ja vajalike viaalide arv.

Iga Xigris' e viaal sisaldab 20 mg α -drotrekogiini (aktiveeritud).

Viaal sisaldab α -drotrekogiini (aktiveeritud) liiaga, mis hõlbustab etiketil märgitud koguse väljastamist.
3. Enne kasutamist tuleb 20 mg viaal Xigris' t lahustada 10 ml steriilses süstevees, mis annab lahuse kontsentratsiooniga ligikaudu 2 mg/ml α -drotrekogiini (aktiveeritud).

Lisage aeglaselt steriilne süstevesi viaali ja vältige viaali ümberpöörämist või raputamist. Keerutage õrnalt viaali, kuni pulber on täielikult lahustunud.
4. Xigris' e valmislahus tuleb täiendavalt lahustada steriilse 0,9 % naatriumkloriidilahusega. Tõmmake aeglaselt viaalist süstlasse vajalik hulk α -drotrekogiini (aktiveeritud) valmislahust. Lisage α -drotrekogiini (aktiveeritud) valmislahus ettevalmistatud steriilse 0,9 % naatriumkloriidi lahuse infusioonikotti. α -drotrekogiini (aktiveeritud) valmislahuse lisamisel infusioonikotti, suunake juga koti külje suunas, vähendamaks lahuse loksumist. Homogeense lahuse saamiseks keerake infusioonikott õrnalt ümber. Arge transportige infusioonikotti, kasutades selleks mehhaanilisi vahendeid.
5. Pärast lahustamist on soovitatav kohene kasutamine. Siiski võib valmislahust säilitada viaalis toatemperatuuril (15...30 °C) 3 tundi. Intravenooset infusioonilahust võib pärast valmistamist kasutada toatemperatuuril (15...30 °C) 14 tunni jooksul.
6. Parenteraalseid ravimeid tuleb enne kasutamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja värvi muutuse suhtes.
7. **Infusioonikiiruse täpseks reguleerimiseks soovitatakse Xigris' t infundeerida infusioonipumba abil.** Xigris' e valmislahus tuleks lahjendada 0,9 % steriilset naatriumkloriidi süstelahust sisaldavasse infusioonikotti, nii et lahuse lõplikuks kontsentratsiooniks jääb 100 µg/ml kuni 200 µg/ml.
8. α -drotrekogiin (aktiveeritud) manustamisel väikese infusioonikiirusega (vähem kui ligikaudu 5 ml/h) tuleb infusioonisüsteem eeltäita umbes 15 minuti jooksul voolukiirusel ca 5 ml/h.
9. Xigris' t tuleb manustada läbi eraldi veenitee või mitmesüsteemse tsentraalveenikateetri eraldi süsteemi kaudu. Lahused, mida võib manustada sama teed kaudu, on AINULT 0,9 % naatriumkloriid, Ringeri-laktaadilahus, dekstroos või dekstroosi ja füsioloogilise soolalahuse segu.
10. α -drotrekogiini (aktiveeritud) lahust tuleb kaitsta kuumuse ja otsese päikesevalguse eest. α -drotrekogiinil (aktiveeritud) ei ole täheldatud sobimatust klaasist infusioonipudelite ega polüvinüülkloriidist, polüetüleenist, polüpropüleenist või polüolefiinist infusioonikottidega. Muust materjalist infusioonisüsteemide kasutamine võib avaldada negatiivset mõju manustatava α -drotrekogiini (aktiveeritud) hulga ja toimele.
11. Xigris' t peab annustama täpselt, silmas pidades kehakaalu kilogramme ja infusiooni ajalist

pikkust. Infusiooni kott tuleb vastavalt tähistada.

Ravimil on müügiluba lõppenud

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Xigris 5 mg infusioonilahuse pulbrit α -drotrekogiin (aktiveeritud)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte. Pidage meeles, et te ei tohi Xigris't kasutada omavoliliselt, sest nii teie haigus kui selle ravimi kasutamine nõuavad pidevat meditsiinilist jälgimist.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage palun nõu arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Xigris ja milleks seda kasutatakse.
2. Mida on vaja teada enne Xigris'e kasutamist.
3. Kuidas Xigris't kasutada.
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xigris't säilitada.
6. Lisainfo.

1. MIS RAVIM ON XIGRIS JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Xigris sarnaneb valgule, mis esineb looduslikul kujul teie veres. See valk aitab reguleerida vere hüübivust ja põletikku. Raske nakkuse korral võivad teie veres moodustuda verehüübed. Need võivad ummistada veresooni, mis viivad verd teie keha tähtsatesse piirkondadesse nagu neerud ja kopsud. See põhjustab haigust, mida kutsutakse raskeks sepsiseks ja mis võib teha teid väga haigeks. Mõned inimesed surevad sellesse haigusesse. Xigris aitab teie organismil vabaneda verehüüvetest ja vähendab ka nakkusest tingitud põletikku.

Xigris't kasutatakse raske sepsise raviks täiskasvanutel.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE XIGRIS'E KASUTAMIST

Teile ei tohiks Xigris't anda kui:

- te olete allergiline (ülitundlik) α -drotrekogiooni (aktiveeritud), Xigris'e mõne koostisosa või veise (veiselt pärineva) trombiini (valgu) suhtes
- kui te olete alla 18-aastane laps
- teil esineb sisemine veritsus
- teil esineb peajukasvaja või koljusisese rõhu tõus
- teile on samaaegselt manustatud hepariini (≥ 15 toimeühikut/kg/h)
- teil on kalduvus veritsusteks, mis ei ole seotud sepsisega
- teil esineb pikaajaliselt raske maksahaigus
- teie vereliistakute (teatud tüüpi vererakkude) arv on väike, isegi kui see on ülekande tulemusena suurenenud
- te kuulute kõrge veritsusriskiga inimeste hulka (näiteks):
 - a) teile on teostatud operatsioon viimase kaheteistkümnepäevase perioodi jooksul enne Xigris'e kasutamist, teil esineb veritsus eelmisest operatsioonist või teid kavatakse opereerida Xigris'e kasutamise ajal
 - b) te olete olnud haiglas raske peavigastuse tõttu või teil on teostatud peaju või seljaaju operatsioon või teil on viimase kolme kuu jooksul esinenud peaju verevalum (hemorraagiline insult) või teil esineb ebanormaalseid veresooni peajus või mõni peaju

- uudismoodustis või teil on kõvakelmepealne kateeter (toru selgrookanalisis)
- c) teil esineb kaasasündinud kalduvus veritsusteks
 - d) teil on viimase kuue nädala jooksul esinenud soolestiku veritsus, välja arvatud siis, kui see on korralikult ravitud
 - e) teil on olnud tõsine trauma ja esineb suurenenud veritsusrisk

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Xigris, kui teil esineb suurenenud veritsusrisk, näiteks:

- kui te kasutate teisi ravimeid, mis mõjutavad verehüübivust (näiteks ravimeid, mis mõjutavad verehüübe lahustumist, vedeldavad verd või ravimid, mis pärsivad vereliistakuid, nagu näiteks aspiriin)
- kui teil on viimase kolme kuu jooksul esinenud insult, mille põhjuseks oli verehüüve
- kui teil esineb veritsushäireid

Xigris't ei tohiks kasutada, kui teil esineb vähem tõsine sepsise vorm (ainult ühe organi puudulikkus) ning kui teil on hiljuti olnud kirurgiline operatsioon.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Xigris`e kasutamisel peaks olema ettevaatlik, kui Xigris` t kasutatakse koos ravimitega, mis mõjutavad verehüübivust (näiteks ravimeid, mis mõjutavad verehüübe lahustumist, vedeldavad verd või ravimeid, mis pärsivad vereliistakuid, nagu näiteks aspiriin, mitte-steroidsed põletikuvastased ravimid või klopidoogreel).

Rasedus ja imetamine

Ei ole teada, kas α -drotrekogin (aktiveeritud) kahjustab loodet või sigimisvõimet. Kui te olete rase, määrab arst teile Xigris` t ainult möödapääsmatul vajadusel. Ei ole teada, kas α -drotrekogin (aktiveeritud) eritub rinnapiimaga ja seetõttu tuleb imetamisest Xigris-ravi ajal hoiduda.

Oluline teave mõningate Xigris`e koostisainete suhtes

See ravimpreparaat sisaldab ühe viaali kohta ligikaudu 17 mg naatriumi. Seda peaksid arvesse võtma patsiendid, kes on kontrollitud naatriumisaldusega dieedil.

3. KUIDAS XIGRIS`T KASUTADA

Xigris`e soovitatav annus on 24 mikrogrammi (μ g) kehakaalu kilogrammi (kg) kohta tunnis 96 tunni jooksul.

Haigla apteeker, meditsiiniõde või arst lahustab Xigris`e pulbri süstevees ja naatriumkloriidi lahuses. See vedelik manustatakse infusioonikotist läbi vooliku ühte teie veeni 96 tunni jooksul.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED.

Nagu kõik ravimid, võib ka Xigris põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Xigris võib suurendada veritsusriski, mis põhjustab vahel raskeid või eluohtlikke verejookse. Tõsised verejooksud ilmnesid infusiooniperioodi jooksul 1 %-l (1 patsiendil 100-st) raske sepsisega patsientidest ja 2,4 %-l (umbkaudselt 1-l patsiendil 40-st) Xigris`ega ravitud patsientidest. Mõlema grupi puhul esinesid enamik veritsusjuhte kõhus ja soolestikus. Veritsust ajju esines aeg-ajalt, 0,2 %-l (1-l patsiendil 500-st) Xigris`ega ravitud patsientidest.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. XIGRIS'E SÄILITAMINE

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas!

Ärge kasutage Xigris't pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil.

Hoida külmkapis (2 °C - 8 °C) .

Valguse eest kaitsmiseks hoida viaal välispakendis.

6. LISAINFO

Mida Xigris sisaldab:

- Toimeaine on α -drotrekogiin (aktiveeritud) 5 mg igas viaalis. α -drotrekogiin (aktiveeritud) on aktiveeritud C-valguks nimetatava loodusliku plasmavalgu versioon, mis on saadud rekombinantse tehnika abil.
- Abiained on sahharoos, naatriumkloriid, naatriumtsitraat, sidrunhape, vesinikkloriidhape ja naatriumhüdroksiid.

Kuidas Xigris välja näeb ja pakendi sisu

Xigris on infusioonilahuse pulber viaalis.

Iga viaal sisaldab 5 mg α -drotrekogiini (aktiveeritud). Pärast lahustamist 2,5 ml steriilses süstevees, sisaldab iga ml 2 mg α -drotrekogiini (aktiveeritud).

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja: Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Holland

Tootja:

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

Infoleht on viimati kooskõlastatud {kuupäev}

Ravim on saanud nn ajutise heakskiidu.

See tähendab, et oodatakse lisatõendusmaterjali selle ravimi omaduste kohta. Euroopa Ravimiamet (EMA) vaatab igal aastal üle uue informatsiooni selle ravimi kohta ja seda infolehte uuendatakse vajadusel.

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel <http://www.emea.europa.eu>.

<-----

Järgnev informatsioon on mõeldud ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:

Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

1. Xigris' e ettevalmistamisel intravenoosseks manustamiseks järgige aseptika nõudeid.

2. Arvutage Xigris' e annus ja vajalike viaalide arv.

Iga Xigris' e viaal sisaldab 5 mg α -drotrekogiini (aktiveeritud).

Viaal sisaldab α -drotrekogiini (aktiveeritud) liiaga, mis hõlbustab etiketil märgitud koguse väljastamist.

3. Enne kasutamist tuleb 5 mg viaal Xigris' t lahustada 2,5 ml steriilses süstevees, mis annab lahuse kontsentratsiooniga ligikaudu 2 mg/ml α -drotrekogiini (aktiveeritud).

Lisage aeglaselt steriilne süstevesi viaali ja vältige viaali ümberpöörämist või raputamist. Keerutage õrnalt viaali, kuni pulber on täielikult lahustunud.

4. Xigris' e valmislahus tuleb täiendavalt lahustada steriilse 0,9 % naatriumkloriidilahusega. Tõmmake aeglaselt viaalist süstlasse vajalik hulk α -drotrekogiini (aktiveeritud) valmislahust. Lisage α -drotrekogiini (aktiveeritud) valmislahus ettevalmistatud steriilse 0,9 % naatriumkloriidi lahuse infusioonikotti. α -drotrekogiini (aktiveeritud) valmislahuse lisamisel infusioonikotti, suunake juga koti külje suunas, vähendamaks lahuse loksumist. Homogeense lahuse saamiseks keerake infusioonikott õrnalt ümber. Ärge transportige infusioonikotti, kasutades selleks mehhaanilisi vahendeid.

5. Pärast lahustamist on soovitatav kohene kasutamine. Siiski võib valmislahust säilitada viaalis toatemperatuuril (15...30 °C) 3 tundi. Intravenoosset infusioonilahust võib pärast valmistamist kasutada toatemperatuuril (15...30 °C) 14 tunni jooksul.

6. Parenteraalseid ravimeid tuleb enne kasutamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja värvi muutuse suhtes.

7. **Infusioonikiiruse täpseks reguleerimiseks soovitatakse Xigris' t infundeerida infusioonipumba abil.** Xigris' e valmislahus tuleks lahjendada 0,9 % steriilset naatriumkloriidi süstelahust sisaldavasse infusioonikotti, nii et lahuse lõplikuks kontsentratsiooniks jääb 100 µg/ml kuni 200 µg/ml.

8. α -drotrekogiin (aktiveeritud) manustamisel väikese infusioonikiirusega (vähem kui ligikaudu 5 ml/h) tuleb infusioonisüsteem eeltäita umbes 15 minuti jooksul voolukiirusel ca 5 ml/h.

9. Xigris' t tuleb manustada läbi eraldi veenitee või mitmesüsteemse tsentraalveenikateetri eraldi süsteemi kaudu. Lahused, mida võib manustada sama teed kaudu, on AINULT 0,9 % naatriumkloriid, Ringeri-laktaadilahus, dekstroos või dekstroosi ja füsioloogilise soolalahuse segu.

10. α -drotrekogiini (aktiveeritud) lahust tuleb kaitsta kuumuse ja otsese päikesevalguse eest. α -drotrekogiinil (aktiveeritud) ei ole täheldatud sobimatust klaasist infusioonipudelite ega polüvinüülkloriidist, polüetüleenist, polüpropüleenist või polüolefiinist infusioonikottidega. Muust materjalist infusioonisüsteemide kasutamine võib avaldada negatiivset mõju

manustatava α -drotrekogiini (aktiveeritud) hulgale ja toimele.

11. Xigris't peab annustama täpselt, silmas pidades kehakaalu kilogramme ja infusiooni ajalist pikkust. Infusiooni kott tuleb vastavalt tähistada.

Ravimil on müügiluba lõppenud