

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xigris 20 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 20 mg drotrekogiini alfaa (aktivoitu).

Infuusiokuiva-aine liuotetaan 10 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä, jolloin saadaan liuos joka sisältää 2 mg/ml drotrekogiini alfaa (aktivoitu).

Drotrekogiini alfa (aktivoitu) on yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettua ihmisen aktivoitunutta proteiini C:tä spesifisestä ihmissolulinjasta.

Apuaineet: yksi injektiopullo sisältää natriumia noin 68 mg.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten. Xigris on kylmäkuivattu valkoinen tai melkein valkoinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Xigris on tarkoitettu niiden aikuispotilaiden hoitoon, joilla on vaikea sepsis ja johon liittyy elinten toimintahäiriö, parhaan hoitokäytännön mukaisen hoidon lisänä. Xigrisin käyttöä tulee harkita pääasiallisesti tilanteissa, jolloin hoito voidaan aloittaa 24 tunnin kuluessa elinten toimintahäiriön alkamisesta (lisätietoja, ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Xigrisiä tulee käyttää vaikean sepsiksen hoidossa kokemusta omaavien lääkäreiden toimesta vaikean sepsiksen hoitoon perehtyneissä yksiköissä.

Hoito tulisi aloittaa 48 tunnin sisällä, ja mieluiten 24 tunnin sisällä ensimmäisen sepsiksen aiheuttaman elintoimintahäiriön toteamisesta (ks. kohta 5.1).

Xigrisin suositusannos on 24 mikrog/kg/tunti (painon mukaan), ja se annetaan jatkuvana infuusiona, jonka kokonaiskesto on 96 tuntia. Suositellaan, että Xigris-infuusioon käytetään infuusiopumppua, jotta infuusionopeutta voidaan kontrolloida tarkkaan. Jos infuusio jostakin syystä keskeytyy, Xigrisin antaminen tulee aloittaa uudelleen infuusionopeudella 24 mikrog/kg/tunti, ja sitä tulee jatkaa, kunnes infuusion kesto on täydet 96 tuntia. Infuusion keskeytymistä ei tarvitse kompensoida annosta suurentamalla eikä bolusannoksilla.

Xigrisin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen aikuispotilailla, joilla on vaikea sepsis, eikä iän, sukupuolen, rodun, maksan (transaminaasiarvoilla mitattuna), munuaisten toiminnan, lihavuuden tai samanaikaisen profylaktisesti annetun hepariinin suhteen.

Drotrekogiini alfan (aktivoitu) farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea sepsis ja aiempi terminaalinen munuaissairaus tai krooninen maksasairaus.

Lapset: Xigrisin teho lapsipotilailla ei varmistunut plasebokontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joka lopetettiin hyödyttömänä sen jälkeen kun 477 lapsipotilasta (ikä 0-17 vuotta) oli saanut

tutkimuslääkettä. Tutkimuksessa oli keskushermostoverenvuotoja Xigris-ryhmässä enemmän kuin plaseboryhmässä. Xigris on vasta-aiheinen alle 18-vuotiaille (katso kohta 4.3 ja 5.1).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, apuaineille tai naudan trombiinille (vähäisiä jäämiä valmistusprosessista).

Drotrekogiini alfa (aktivoitu) on vasta-aiheinen alle 18-vuotiaille (katso kohta 5.1).

Koska drotrekogiini alfa (aktivoitu) saattaa suurentaa verenvuotoriskiä, Xigris on kontraindisoitu seuraavissa tilanteissa:

- Aktiivinen sisäinen verenvuoto
- Potilaat, joilla on kallonsisäinen patologinen löydös; kasvain tai aivojen herniaatio
- Samanaikainen hepariinihoito ≥ 15 IU/kg/tunti
- Anamnestinen vuotoalttius lukuunottamatta sepsikseen liittyvää akuuttia koagulopatiaa
- Krooninen vaikea maksasairaus
- Verihiutalemäärä $< 30\,000 \times 10^6/l$, vaikka verihiutalemäärä lisääntyisi verensiirtojen jälkeen
- Potilaat, joilla on suurentunut verenvuotoriski (esimerkiksi):
 - a) mikä tahansa suuri leikkaus, joka vaatii yleis- tai spinaalianestesiaa ja joka on suoritettu 12 tunnin sisällä ennen lääkeinfuusion aloitusta, tai postoperatiivinen potilas, jolla havaitaan merkkejä jatkuvasta verenvuodosta, tai potilas jolle on suunniteltu tai odotettavissa leikkaus lääkeinfuusion aikana.
 - b) aiempi vaikea sairaalahoitoa vaatinut pään vamma, intrakraniaalinen tai intraspinaalinen leikkaus tai verenvuodosta johtuva aivohalvaus kolmen edellisen kuukauden aikana, tai aiempi aivojen arteriovenoosi malformaatio tai aneurysma, tai keskushermoston leesio; potilaat joilla on epiduraalikatetri tai joiden arvioidaan tarvitsevan epiduraalikatetria lääkeinfuusion aikana
 - c) aiempi perinnöllinen verenvuotoalttius
 - d) ruoansulatuskanavan verenvuoto, joka on vaatinut lääketieteellisiä hoitotoimenpiteitä viimeisten kuuden viikon aikana, ellei tilannetta ole hoidettu leikkauksella
 - e) vammapotilaat, joilla on kasvanut verenvuotoriski.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Keskeisen tehotutkimuksen tuloksia ei ole varmistettu myöhemmillä tutkimuksilla.

Potilaat, joilla on yhden elimen toimintahäiriö ja hiljattain tehty leikkaus

Xigris ei ole hyväksytty niiden potilaiden hoitoon, joilla on yhden elimen toimintahäiriö eikä sitä tule käyttää tälle nimenomaiselle potilasryhmälle, etenkin jos heille on tehty hiljattain leikkaus (30 päivän sisällä). Molempien kahden satunnaistetun plasebokontrolloidun tutkimuksen PROWESS ja ADDRESS (ks. kohta 5.1) alaryhmän potilailla, joilla oli yhden elimen toimintahäiriö ja äskettäin tehty leikkaus (n = 98 PROWESS-tutkimuksessa ja n = 636 ADDRESS-tutkimuksessa), kuolleisuus 28 päivän kohdalla ja sairaalahoiton aikana oli suurempi drotrekogiini alfaa (aktivoitu) saaneilla kuin plaseboa saaneilla potilailla.

Verenvuoto

Drotrekogiini alfa (aktivoitu) suurentaa verenvuotoriskiä. Seuraavissa tiloissa Xigrisin antamiseen liittyvät riskit tulee arvioida odotettavissa olevaan hyötyyn nähden:

- Äskettäinen (3 viime vuorokauden aikana) liuotushoito
- Äskettäinen (7 viime vuorokauden aikana) oraalinen antikoagulanttihoito
- Äskettäinen (7 viime vuorokauden aikana) ASA-hoito tai muu verihiutaleiden toimintaan vaikuttava hoito
- Äskettäinen (3 viime kuukauden aikana tapahtunut) iskeeminen aivohalvaus

- Tilat, joissa lääkäri katsoo merkittävän verenvuodon todennäköiseksi.

Toimenpiteitä varten, joihin liittyy luonnostaan verenvuotoriski, Xigrisin antaminen on lopetettava 2 tuntia ennen toimenpiteen aloittamista. Xigrisin antaminen voidaan aloittaa uudelleen 12 tunnin kuluttua suuresta invasiivisesta toimenpiteestä tai leikkauksesta, jos riittävä hemostaasi on saavutettu. Vakavien vuototapahtumien esiintyvyys oli suurempi hiljattain (30 päivän sisällä) leikkauksessa olleilla Xigris-potilailla kuin potilailla, joita ei ollut leikattu (katso kohta 4.8 Haittavaikutukset). Vuotoriski tulee huomioida, kun arvioidaan yksittäisen potilaan hyöty/haitta suhdetta. Yksinkertaisen, vähäisesti invasiivisen toimenpiteen jälkeen Xigrisin antaminen voidaan aloittaa uudelleen välittömästi, jos riittävä hemostaasi on saavutettu.

Rutiinihoidon osana Xigris-infuusion aikana tulisi mitata veren hyytymisarvoja (esim. aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (APTT), tromboplastiiniaika (TT) ja trombosyyttien lukumäärä). Jos hemostaasia mittaavat peräkkäiset testitulokset viittaavat vuotoriskiä huomattavasti suurentavaan hallitsemattomaan tai pahenevaan koagulopatiaan, infuusion jatkamisesta saavutettavaa hyötyä on verrattava mahdollisesti suurentuneeseen verenvuotoriskiin kyseisellä potilaalla.

Laboratoriokokeet

Drotrekogiini alfan (aktivoitu) vaikutus PT:hen on vähäinen. Xigris-hoitoa saavilla, vaikeaa sepsistä sairastavilla potilailla ilmenevä APTT:n piteneminen saattaa johtua perussairauteen liittyvästä koagulopatiasta, drotrekogiini alfan (aktivoitu) farmakodynaamisesta vaikutuksesta ja/tai muiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden vaikutuksesta. Drotrekogiini alfan (aktivoitu) farmakodynaaminen vaikutus APTT-määrittelyyn riippuu määrittelyssä käytettävästä reagenssista ja mittauslaitteesta sekä näytteen ottamisen ja analysoinnin välille jäävästä ajasta. Endogeeniset plasman proteaasin estäjät neutraloivat vähitellen potilaan veri- tai plasmanäytteessä olevan drotrekogiini alfan (aktivoitu). Kahden tunnin kuluttua verinäytteen ottamisesta drotrekogiini alfalla (aktivoitu) ei ole käytännöllisesti katsoen mitattavissa olevaa vaikutusta. Näiden biologisten ja analyttisten muuttujien vuoksi APTT:ta ei tule käyttää drotrekogiini alfan (aktivoitu) farmakodynaamisen vaikutuksen arvioimiseen. Lisäksi noin 2 tunnin kuluttua lääkeinfuusion päättymisestä potilaan verenkierrossa jäljellä olevalla drotrekogiini alfalla (aktivoitu) ei ole käytännöllisesti katsoen mitattavissa olevaa vaikutusta. Tämän ajankohdan jälkeen lääke ei vaikuta enää verinäytteisiin, jotka otetaan APTT-määrittelyyn. Nämä seikat on otettava huomioon tulkittaessa peräkkäisiä TT- ja/tai APTT-määrittelyjä.

Koska drotrekogiini alfa (aktivoitu) saattaa vaikuttaa APTT-määrittelyyn, se voi häiritä plasmanäytteissä APTT:hen perustuvia yksivaiheisia koagulaatiomäärittelyjä (esim. hyytymistekijä VIII:n, IX:n ja XI:n määrittelyt). Plasmanäytteissä oleva drotrekogiini alfa (aktivoitu) ei häiritse PT:hen perustuvia yksivaiheisia hyytymistekijämäärittelyjä (esim. hyytymistekijä II:n, V:n, VII:n ja X:n määrittelyt).

Jos peräkkäiset hyytymistekijöiden määrittelyt (ml. verihitulemäärä) osoittavat vaikean tai pahenevan koagulopatian, infuusion jatkamisesta koituvaa riskiä on punnittava odotettavissa olevaan hyötyyn nähden.

Immunogeenisuus

Aikuispotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa vaikean sepsiksen hoidosta IgA/IgG/IgM -vasta-aineiden esiintyvyys ihmisen aktivoitunutta proteiini C:tä vastaan tai neutraloivien vasta-aineiden esiintyvyys on pieni ja on samanlainen drotrekogiini alfalla (aktivoitu) ja plasebolla hoidetuilla potilailla. Vasta-aineita muodostaneilla potilailla haittatapahtumien esiintyvyys oli samaa luokkaa drotrekogiini alfa (aktivoitu) -ryhmässä kuin plaseboryhmässä. Ei ollut näyttöä, että havaitut vasta-aineet edustaisivat spesifistä immuunivastetta drotrekogiini alfa (aktivoitu) -hoidolle.

Vaikeaa sepsistä sairastavilla ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia, joissa olisi tutkittu erityisesti drotrekogiini alfan (aktivoitu) antoa uudemman kerran. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa vaikean sepsiksen hoidosta kuitenkin pieni määrä potilaita oli saanut aiemman kuurin drotrekogiini alfaa (aktivoitu). Näillä potilailla ei ilmoitettu yliherkkyysoireita. Saatavilla olevat näyttöet tutkittiin myöhemmin ja kaikki olivat negatiivisia ihmisen aktivoitunutta proteiini C:tä vastaan

kohdistuvien vasta-aineiden suhteen. Terveillä koehenkilöillä ei havaittu vasta-aineiden muodostusta aktivoituneelle proteiini C:lle silloinkaan, kun Xigrisiä annettiin toistuvasti. Kuitenkaan potilailla, joilla on allergiataipumusta, ei voida täysin poissulkea allergisten reaktioiden mahdollisuutta lääkevalmisteen aineosille. Allergisen reaktion tai anafylaksian sattuessa hoito keskeytetään välittömästi ja aloitetaan asiaankuuluvat hoitotoimenpiteet. Varovaisuutta on noudatettava, jos Xigrisiä annetaan uudelleen potilaalle.

Tämä lääkevalmiste sisältää noin 68 mg natriumia/injektiopullo. Se tulee ottaa huomioon potilailla, joiden ruokavaliassa natriumin määrää on rajoitettu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä Xigrisia muiden hemostaasiin vaikuttavien lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.3 ja 4.4) mukaanlukien proteiini C, trombolyytit (esim. streptokinaasi, tPA, rPA ja urokinaasi), oraaliset antikoagulantit (esim. varfariini), mukopolysakkaridipolysulfaattit, antitrombiinit, ASA ja muut hyytymiseen vaikuttavat aineet, esim. non-steroidaaliset anti-inflammatoriset lääkkeet, tiklopidiini ja klopidogreeli, glykoproteiini IIb/IIIa-antagonistit (kuten absiksimabi, eptifibatidi, tirofibaani) sekä prostasykliinit kuten iloprosti.

Pieni-annoksen hepariinin samanaikainen antaminen verisuonitukosten (VTE) profylaksiaan.

Hepariinia voidaan antaa pieniä annoksia verisuonitukosten (VTE) profylaksiaan drotrekogiini alfan (aktivoitu) kanssa samanaikaisesti. Kaikkiaan 1935:llä vaikeaa sepsistä sairastavalla aikuispotilaalla tehtiin satunnaistettu tutkimus hepariini vs. plasebo (XPRESS). Kaikki potilaat saivat myös drotrekogiini alfaa (aktivoitu). Profylaktinen hepariini ei vaikuttanut epäedullisesti kuolleisuuteen (hepariini 28,3 % vs. plasebo 31,9 % koko ITT- (Intention To Treat) populaatiossa). Potilailla, joilla oli monielinvaurio ja jotka hoidettiin 24 tunnin sisällä ensimmäisestä sepsiksen aiheuttamasta elinvauriosta, luku oli hepariini-ryhmässä 30,3 % ja plaseboryhmässä 26,9 % (n=890). Tässä tutkimuksessa 885 potilaan alaryhmässä, joilla tutkimuksen sisäänottohetkellä oli käynnissä profylaktinen hepariinihoito, kuolleisuus oli 26,9 % ryhmässä, joka satunnaistettiin jatkamaan hepariinia, kun taas ryhmässä, joka satunnaistettiin plaseboryhmään ja lopetti hepariinin, kuolleisuus oli 35,6 %. Syytä tähän eroon ei kuitenkaan tiedetä ja se voi liittyä muihin tekijöihin.

Myöskään vakavien vuotojen vaara ei suurentunut, mukaan lukien keskushermostovuodot (CNS). Profylaktinen hepariini lisäsi ei-vakavien vuotojen vaaraa (katso kohta 4.8). Tutkimuksen eri haarojen välillä ei ollut tilastollista eroa verisuonitukosten (VTE) määrässä.

4.6 Raskaus ja imetys

Xigrisilla ei ole tehty raskautta, alkion/sikiön kehitystä, synnytystä ja postnataalikehitystä koskevia eläintutkimuksia. Näin ollen ei tiedetä ihmiseen kohdistuvaa riskiä. Xigrisia ei saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole täysin välttämätöntä.

Ei tiedetä, erittyykö Xigris äidinmaitoon tai vaikuttaako se rintaruokinnassa olevaan lapseen. Näin ollen Xigrisia saavan potilaan ei pitäisi imettää.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8. Haittavaikutukset

Xigris suurentaa verenvuotoriskiä.

Kolmosvaiheen kansainvälisessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa (PROWESS), jossa 850 potilasta sai drotrekogiini alfaa (aktivoitu) ja 840 plaseboa, vähintään yksi verenvuototapahtuma todettiin 24,9 %:lla drotrekogiini alfaa (aktivoitu) saaneista potilaista ja 17,7 %:lla plaseboa saaneista potilaista. Molemmista ryhmistä

vuodot olivat suurimmaksi osaksi mustelmia tai ruoansulatuskanavan verenvuotoja. Vakavien vuotojen ilmaantuvuudessa näiden kahden hoitoryhmän välillä oli eroa pääasiassa tutkimuslääkkeen annon aikana.

Kaikkiaan 2378 aikuispotilasta, joilla oli vaikea sepsis, sai drotrekogiini alfaa (aktivoitu) 3b-vaiheen kansainvälisessä, yksihaaraisessa avoimessa tutkimuksessa (ENHANCE).

Vakavien vuototapahtumien esiintyvyys PROWESS- ja ENHANCE-tutkimuksissa on esitetty alla olevassa taulukossa. Näissä tutkimuksissa vakaviin vuotoihin sisältyi mikä tahansa kallonsisäinen verenvuoto, mikä tahansa hengenvaarallinen tai kuolemaan johtava verenvuoto tai mikä tahansa verenvuoto, jonka hoitamiseksi potilas sai vähintään 3 yksikköä punasoluja päivää kohti 2 peräkkäisenä päivänä sekä mikä tahansa tutkijalääkärin vakavaksi luokittelema vuoto.

3-b-vaiheen kansainvälisessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa (ADDRESS) 1317 potilasta sai drotrekogiini alfaa (aktivoitu) ja 1293 potilasta plaseboa. Tutkimus tehtiin aikuispotilailla, joilla oli vaikea sepsis, mutta pieni kuolemanvaara. Kummassakin hoitoryhmässä prosenttiluku vähintään yhden vuototapahtuman saaneita potilaita oli 10,9 % drotrekogiini alfaa (aktivoitu) saaneista ja 6,4 % plasebohoidetuista ($p < 0,001$).

Vuototapahtumiin sisältyivät vakavat vuodot, tutkijalääkärin arvion mukaan mahdollisesti lääkkeeseen liittyvät vuodot, vuodot joihin liittyi punasolusiirron tarve ja vuototapahtumat, jotka johtivat tutkimuslääkkeen annon pysyvään lopettamiseen. ADDRESS-tutkimuksessa vakaviin vuotoihin sisältyi mitkä tahansa kuolemaan johtava vuoto, mitkä tahansa hengenvaarallinen vuoto, mikä tahansa keskushermoston vuoto tai mitkä tahansa tutkijalääkärin vakavaksi luokittelema vuoto.

Vakavat vuototapahtumat infuusion aikana

Seuraavassa taulukossa esitetään PROWESS- ja ENHANCE-tutkimuksien prosenttiluvut potilaista, joilla ilmeni vaikeita vuotoja tutkimuslääkeinfuusion aikana (infuusioaikaan sisältyy infuusion kesto ja seuraava täysi vuorokausi infuusion lopettamishetkestä laskettuna) jaoteltuna vuotopaikkojen mukaisesti.

Vuotopaikka	Drotrekogiini alfa (aktivoitu) [PROWESS] N=850	Plasebo [PROWESS] N=840	Drotrekogiini alfa (aktivoitu) [ENHANCE] N=2378
Ruoansulatuskanava	5 (0,6 %)	4 (0,5 %)	19 (0,8 %)
Intra-abdominaalinen	2 (0,2 %)	3 (0,4 %)	18 (0,8 %)
Intrathorakaalinen	4 (0,5 %)	0	11 (0,5 %)
Retroperitoneaalinen	3 (0,4 %)	0	4 (0,2 %)
Keskushermosto (CNS) ¹	2 (0,2 %)	0	15 (0,6 %)
Urogenitaalinen	2 (0,2 %)	0	0
Iho ja pehmytkudos	1 (0,1 %)	0	16 (0,7 %)
Nenä/nielu	0	0	4 (0,2 %)
Nivel/luu	0	0	1 (0,04 %)
Tuntematon vuotokohta ²	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)	6 (0,3 %)
Yhteensä	20 (2,4 %)	8 (1,0 %)	85³ (3,6 %)

¹Keskushermoston vuodoksi määritellään mikä tahansa keskushermostovuoto kuten seuraavan tyyppiset verenvuototapahtumat; hiussuonipurkaumat, kudoksensisäiset, subaraknoidaaliset ja subduraaliset vuodot sekä aivohalvaukset, joihin liittyi verenvuoto.

²Potilas sai vähintään 3 yksikköä punasoluja päivää kohti 2 peräkkäisenä päivänä, vuotokohta tuntematon.

³ENHANCE-tutkimuksessa kuudelle potilaalle tuli useita vaikeita vuototapahtumia tutkimuslääkeinfuusion antoaikana (94 tapahtumaa havaittiin 85:llä potilaalla).

PROWESS- ja ENHANCE- tutkimuksissa infuusiojaksonaikainen vakavien vuototapahtumien esiintyvyys oli lukumäärältään suurempi Xigris-potilailla, joille oli hiljattain tehty leikkaus (30 päivän

sisällä) kuin potilailla, joita ei ollut leikattu (PROWESS: 3,3 % vs. 2,0 %; ja ENHANCE: 5,0 % vs. 3,1 %). PROWESS-tutkimuksessa vuotojen esiintyvyys plaseboryhmässä oli 0,4 % hiljattain leikatuilla ja 1,2 % ei leikatuilla.

ADDRESS-tutkimuksessa hoidetuilla potilailla vakavien vuototapahtumien esiintyvyys vuotopaikan mukaan oli samanlainen kuin mitä havaittiin PROWESS-tutkimuksessa. Vakavien vuototapahtumien esiintyvyys infuusion aikana (määriteltiin tutkimuspäivinä 0-6) oli drotrekogiini alfaa (aktivoitu) saaneilla 31 (2,4 %) ja plasebohoidetuilla 15 (1,2 %) ($p = 0,02$). Infuusionaikaisten keskushermostovuotojen esiintyvyys oli drotrekogiini alfaa (aktivoitu) saaneilla 4 (0,3 %) ja plasebohoidetuilla 3 (0,2 %). Hiljattain tehtyyn leikkaukseen (30 päivän sisällä ennen sisäänottoa tutkimukseen) liittyi lukumääräisesti suurempi vuotoriski infuusion aikana sekä Xigris-potilailla (3,6 % hiljattain tehty leikkaus vs. 1,6 % ei leikkausta) että plasebohoidetuilla (1,6 % hiljattain tehty leikkaus vs. 0,9 % ei leikkausta).

XPRESS-tutkimuksessa vaikeaa sepsistä sairastavat aikuispotilaat satunnaistettiin saamaan joko profylaktisesti hepariinia tai plaseboa ja kaikki potilaat saivat myös drotrekogiini alfaa (aktivoitu). Hoitopäivinä 0-6 vakavien vuotojen määrä oli yhdenmukainen aikaisemmista tutkimuksista kerättyjen tietojen kanssa. Profylaktinen hepariini ei lisännyt vakavien vuotojen vaaraa plaseboon verrattuna (hepariiniyryhmä 2,3 %, plaseboryhmä 2,5 % mukaan lukien keskushermostovuodot (0,3 % molemmissa tutkimushaaroissa). Kuitenkin profylaktinen hepariini suurensi ei-vakavien vuotojen määrää plaseboon verrattuna (hepariini 8,7 % vs. plasebo 5,7 % $p = 0,0116$).

Vakavat vuototapahtumat 28 tutkimusvuorokauden aikana

PROWESS-tutkimuksessa (28 vuorokautta) vakavia verenvuotoja esiintyi 3,5 %:lla drotrekogiini alfaa (aktivoitu) saaneista potilaista ja 2,0 %:lla plasebohoitoa saaneista. Intrakraniaalisia (CNS) vuotoja esiintyi 28 tutkimusvuorokauden aikana 0,2 %:lla drotrekogiini alfaa (aktivoitu) saaneista potilaista ja 0,1 %:lla plasebohoitoa saaneista. Intrakraniaalisen verenvuodon riski voi kasvaa vaikeissa koagulopatioissa ja vaikeassa trombosytopeniassa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Avoimessa ENHANCE-tutkimuksessa (28 vuorokautta) vakavien vuototapahtumien ilmaantuvuus oli 6,5 % ja intrakraniaalisten (CNS) vuotojen ilmaantuvuus oli 1,5 %.

Plasebokontrolloidussa ADDRESS-tutkimuksessa 28 päivän tutkimusaikana vakavia verenvuototapahtumia esiintyi drotrekogiini alfalla (aktivoitu) 51 (3,9 %) ja plasebolla 28 (2,2 %) ($p = 0,01$). Keskushermostovuotojen ilmaantuvuus 28 tutkimuspäivään mennessä oli drotrekogiini alfalla (aktivoitu) 6 (0,5 %) ja plasebolla 5 (0,4 %).

XPRESS-tutkimuksessa vakavien vuotojen ilmaantuvuus oli yhdenmukainen aikaisempien tutkimustulosten kanssa 28. tutkimuspäivään mennessä (0-28 vuorokautta). Profylaktisesti annettu hepariini ei lisännyt vakavien vuotojen riskiä plaseboon verrattuna (hepariini 3,9 % vs. plasebo 5,2 %) mukaan lukien keskushermostovuodot (CNS) (hepariini 1,0 % vs. plasebo 0,7 %).

Ykkösvaiheen tutkimuksissa raportoitiin haittatapahtumina vähintään 5 % frekvenssillä: päänsärkyä (30,9 %), mustelmia (23,0 %) ja kipuja (5,8 %).

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ja kauppaantulon jälkeisissä kokemuksissa on ilmoitettu vahingossa sattuneita yliannostustapauksia. Suurimmassa osassa tapauksista ei havaittu poikkeavia reaktioita. Muissa raporteissa havaitut tapahtumat olivat yhdenmukaisia lääkkeen tunnettujen haittavaikutusten (katso kohta 4.8) ja potilaan laboratoriotulosten kanssa (katso kohta 4.4) tai sepsiksen taustalla olevien sairauksien aiheuttamia.

Drotrekogiini alfalle (aktivoitu) ei tunneta antidoottia. Yliannostustapauksissa infuusio on lopetettava välittömästi (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antitromboottiset lääkkeaineet ja entsyymit, ATC-koodi: B01AD10.

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisilla perusteilla. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa johtuen tieteellisistä syistä. Euroopan lääkevirasto (EMA) arvioi vuosittain uuden tiedon ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

Vaikutusmekanismi

Xigris on yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettua luonnollista ihmisen plasman aktivoitunutta proteiini C:tä, josta se eroaa vain molekyylin hiilihydraattiosan ainutlaatuisen oligosakkaridien suhteen. Aktivoitunut proteiini C on ratkaiseva hyytymissäätelijä. Se rajoittaa trombiinin muodostusta inaktivoimalla tekijöitä Va ja VIIIa ja säätelee negatiivisen palauteketjun kautta hyytymistä. Liiallinen hyytymisen aktivaatio mikroverenkierrossa näyttelee tärkeää osaa vaikean sepsiksen patofysiologiassa. Aktivoitunut proteiini C on lisäksi systeemisen infektiivasteen tärkeä säätelijä ja sillä on antitromboottisia sekä profibrinolyttisiä ominaisuuksia. Xigrisilla on samanlaisia ominaisuuksia kuin endogeenisellä ihmisen aktivoituneella proteiini C:llä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vaikeaa sepsistä sairastavilla potilailla lumelääkkeeseen vertaillen suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa Xigris vaikutti antitromboottisesti rajoittamalla trombiinin muodostusta ja parantamalla sepsikseen liittyvää koagulopatiaa, mikä näkyi koagulaatio- ja fibrinolyysiosoitimien nopeampana korjautumisena lumelääkkeeseen nähden. Xigrisia käytettäessä tromboosiosoitimien kuten D-dimeerin, protrombiini F1.2:n ja trombiini-antitrombiinin pitoisuudet pienenevät nopeammin ja proteiini C- ja antitrombiinipitoisuudet suurenevät nopeammin. Xigris palautti myös endogeenisen fibrinolyttisen vasteen, mikä näkyi plasminogeenipitoisuuksien nopeampana normalisoitumisena sekä plasminogeeniaktivaattori-inhibiittori 1-pitoisuuksien nopeampana laskuna. Vaikeaa sepsistä sairastavilla Xigrisia saaneilla potilailla myös interleukiini 6-pitoisuudet pienenevät tulehduksen yleisosoittimena nopeammin tulehdusvasteen vähenemisen myötä.

Kliininen teho

Xigrisia tutkittiin kolmosvaiheen kansainvälisessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkkeeseen vertailevassa monikeskustutkimuksessa (PROWESS), johon osallistui 1690 vaikeaa sepsistä sairastavaa potilasta. Vaikea sepsis määriteltiin siten, että siihen liittyy äkillinen elinten toimintahäiriö. Vaikean sepsiksen kliinisinä diagnoosikriteereinä potilailla oli a) todettu tai epäilty infektio b) systeemisen infektion kliiniset merkit kuten kuume tai hypotermia, leukopenia tai leukosytoosi, takykardia ja takypnea, sekä c) äkillinen elinten toimintahäiriö. Elinten toimintahäiriöt määriteltiin seuraavasti: sokki, hypotensio tai vasopressorin tarve riittävästä nesteytyksestä huolimatta, relatiivinen hypoksemia (valtimoveren happiosapaineen ja sisäänhengitysilman happipitoisuuden suhde ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -suhde) < 250), oliguria riittävästä nesteytyksestä huolimatta, huomattava trombositopenia, ja/tai laktaattipitoisuuden suureneminen.

Tutkimuksesta poissuljettiin myös potilaat, joilla oli suuri verenvuotoriski (ks. kohdat 4.3 ja 4.4), tai joiden ei arvioitu elävän 28 vuorokautta johtuen sepsikseen liittymättömästä edeltävästä sairaudesta, HIV-positiiviset potilaat, joiden viimeisin CD_4 -arvo oli enintään $50/\text{mm}^3$, krooniset dialyysipotilaat, sekä luuydin-, keuhko-, maksa-, haima- ja ohutsuolisiirto-potilaat sekä akuutit kliiniset pankreatiitit, joille infektiolähdettä ei ole voitu osoittaa.

PROWESS-tutkimuksessa hoito aloitettiin 48 tunnin kuluessa sepsiksen aiheuttamasta ensimmäisestä elintoimintahäiriöstä. Elintoimintahäiriön keston mediaani oli 18 tuntia ennen lääkitystä. Potilaille annettiin 96 tuntia kestävä Xigris-infuusio tasaisella nopeudella 24 mikrog/kg/tunti ($n=850$) tai lumelääkettä ($n=840$). Xigris lisättiin parhaan hoitokäytännön mukaiseen hoitoon, johon kuuluivat asianmukaiset antibiootit, infektiotokuksen selvittäminen sekä tukihoido (nesteytys, inotropit, vasopressorit ja tarvittaessa elinhäiriöiden hoito).

Xigris-hoitoa saaneilla potilailla eloonjäämisluvut olivat 28 päivän kuluttua korkeammat lumelääkettä saaneisiin verrattuna. Kokonaiskuolleisuusluvut olivat 28 päivän kohdalla Xigris-ryhmässä 24,7 % ja lumelääkeryhmässä 30,8 % (p=0,005).

Absoluuttinen kuolleisuus väheni merkittävästi alaryhmässä, jossa sairaus oli vaikea-asteinen eli lähtötilanteen APACHE II-pisteet olivat ≥ 25 tai oli vähintään kaksi äkillistä elinten toimintahäiriötä. (APACHE II-pisteet arvioivat kuolleisuusriskiä äkillisen fysiologisen ja kroonisen terveydentilan mittarien perusteella.) Alaryhmässä, jossa APACHE II-pisteet olivat ≥ 25 lähtötilanteessa, kuolleisuus oli 31 % Xigris-ryhmässä (128/414) ja 44 % lumelääkeryhmässä (176/403). Kuolleisuuden vähenemää ei havaittu alaryhmässä, jossa sairaus oli lievä. Alaryhmässä, jossa oli vähintään kaksi elinten toimintahäiriötä lähtötilanteessa, kuolleisuus oli 26,5 % Xigris-ryhmässä (168/634) ja 33,9 % lumelääkeryhmässä (216/637). Merkittävää kuolleisuuden vähentymistä ei havaittu alaryhmässä, jolla oli lähtötilanteessa vähemmän kuin kaksi äkillistä elinten toimintahäiriötä.

Xigrisilla todettiin olevan yhtäläinen kuolleisuutta vähentävä vaikutus kaikissa potilasalaryhmissä, jotka oli määritelty tutkimuksen mukaanottovaiheessa iän, sukupuolen ja infektiotyypin perusteella.

PROWESS- seurantatutkimus

PROWESS- tutkimuksen seuranta arvioi potilaiden eloonjäämistä. PROWESS- tutkimuksen 1690 potilaasta selviytyi hengissä sairaalassa 98%, kolmen kuukauden kuluttua vastaava luku oli 94%. Sairaalakuoletisuus oli merkitsevästi (p = 0,023) alempi Xigris- (29,4 %) kuin plasebopotilailla (34,6 %). Eloojääminen 3 kuukauden aikana oli myös merkitsevästi (log rank p = 0,048) parempi Xigris- kuin plaseboryhmässä. Tämä tieto vahvisti, että Xigrisen hyöty rajoittuu vaikeammille sepsispotilaille, kuten monielinvaurio- ja sokkipotilaille.

Kliininen lisäkokeus

Vaiheen 3b kansainvälisessä yksiaaraisessa, avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (ENHANCE) drotregokiini alfaa (aktivoitu) sai 2378 aikuispotilasta, joilla oli vaikea sepsis. Tutkimuksen sisäänottokriteerit olivat samanlaiset kuin PROWESS- tutkimuksessa. Potilaat saivat drotregokiini alfaa (aktivoitu) 48 tunnin kuluessa sepsiksen aiheuttamasta ensimmäisestä elintoimintahäiriöstä. Elimen toimintahäiriön keston mediaani oli 25 tuntia ennen lääkitystä.

Vaiheen 3b tutkimuksessa kuolleisuus oli 28 päivän kohdalla 25,3 %. Kuolleisuus oli alhaisempaa niillä potilailla, jotka saivat lääkityksen 24 tunnin kuluessa elintoimintahäiriöstä kuin jos hoito aloitettiin 24 tunnin jälkeen, myös sairauden vaikeusasteen erojen mukaan ottamisen jälkeen.

Kaikkiaan 2640 aikuispotilasta, joilla oli vaikea sepsis, mutta pieni kuolemanvaara (esim. APACHE II < 25 tai vain yksi sepsiksen aiheuttama elimen toimintahäiriö) osallistui satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, plasebokontrolloituun tutkimukseen (ADDRESS). Tutkimus lopetettiin välianalyysin jälkeen hyödyttömänä. Drotregokiini alfasta (aktivoitu) ei havaittu olevan hyötyä alaryhmässä, jossa monielinhäiriöpotilailla oli pieni kuolemanvaara (n=872). ADDRESS-tutkimus ei varmistanut PROWESS-tutkimuksen tehotuloksia.

ADDRESS-tutkimuksen monielinhäiriöpotilaiden alaryhmässä kuolleisuus oli 28 päivän kohdalla plaseboa saaneilla 21,9 %, samaa tasoa kuin PROWESS-tutkimuksen yhden elimen toimintahäiriöpotilaiden alaryhmässä (21,2 %). Tämänkään perusteella tehoa ei osoiteta potilailla, joilla on vaikea sepsis ja pieni kuolemanvaara.

Lapsipotilaat

Xigris on vasta-aiheinen alle 18-vuotiaille (katso myös kohdat 4.2 ja 4.3).

Xigrisin teho ei varmistunut plasebokontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (RESOLVE) lapsipotilailla, joilla oli vaikea sepsis, akuutti infektio, systeeminen tulehdusreaktio sekä hengitys- ja kardiovaskulaarielinten toimintahäiriö. Tämä tutkimus lopetettiin hyödyttömänä sen jälkeen, kun 477 potilasta (aiotusta 600 potilaasta) oli saanut tutkimuslääkettä.

Etukäteen suunnitellun välianalyysin perusteella (tutkimuspotilaita 400) todennäköisyys osoittaa merkitsevä ero ensisijaisessa päätetapahtumassa ("Composite Time to Complete Organ Failure Resolution" yhteenlaskettu aika täydellisen elinvaatoiminnan korjaantumiseen) oli pieni (CTCOFR-

lukema keskimäärin 9,8 vs. 9,7 päivää 14 vrk:n aikana). Kuolleisuuslukuissakaan 28 päivän kohdalla ei ollut eroja (Xigris-ryhmä 17,1 % ja plaseboryhmä 17,3 %).

Tutkijoiden verenvuodoista johtuviksi katsomia kuolemantapauksia oli Xigris-ryhmässä 2 ja plaseboryhmässä 5 kappaletta. Keskushermostoverenvuotoja oli drotrekogiini alfa- (aktivoitu) ryhmässä enemmän kuin plaseboryhmässä. Koko potilasaineistossa keskushermostoverenvuotoja esiintyi infuusion aikana (tutkimuspäivinä 0-6) drotrekogiini alfaa (aktivoitu) saaneilla 5 ja plaseboa saaneilla 1 (2,1 % vs. 0,4 %). Viidestä drotrekogiini alfa- (aktivoitu) ryhmässä todetusta keskushermostoverenvuodosta neljä tuli potilaille, jotka olivat ≤ 60 päivän ikäisiä tai alle 3,5 kg painoisia. Drotrekogiini alfa- (aktivoitu) ja plaseboryhmässä oli saman verran kuolemaan johtavia keskushermostoverenvuotoja, vakavia verenvuotoja (infuusion aikana ja 28 tutkimusvuorokauden aikana), vakavia haittatapahtumia sekä merkittäviä amputaatioita.

Plasebokontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa hoidon teho oli ilmeisintä niissä tutkimusyksiköissä, joissa tutkimuksiin osallistui runsaasti potilaita.

5.2 Farmakokinetiikka

Drotrekogiini alfa (aktivoitu) ja endogeeninen ihmisen aktivoitunut proteiini C inaktivoituvat plasmassa endogeenisten proteaasin estäjien vaikutuksesta, mutta mekanismia, jolla ne poistuvat plasmasta, ei tunneta. Endogeenisen aktivoituneen proteiini C:n pitoisuus plasmassa terveillä koehenkilöillä ja vaikeaa sepsistä sairastavilla potilailla on yleensä alle mitattavuusrajan (< 5 ng/ml) eikä se vaikuta merkittävästi drotrekogiini alfan (aktivoitu) farmakokineettisiin ominaisuuksiin.

Terveillä koehenkilöillä yli 90 % vakaan tilan pitoisuudesta saavutetaan 2 tunnin kuluessa tasaisella nopeudella laskimoon annetun Xigris-infuusion aloittamisesta. Drotrekogiini alfan (aktivoitu) pitoisuuden pieneneminen plasmassa infuusion lopettamisen jälkeen on kaksivaiheinen prosessi, joka koostuu nopeasta alkuvaiheesta ($t_{1/2\alpha}=13$ minuuttia) ja sitä seuraavasta hitaammasta vaiheesta ($t_{1/2\beta}=1,6$ tuntia). Lyhyt puoliintumisaika, 13 minuuttia, kattaa noin 80 % plasmapitoisuuskäyrän alle jäävästä alasta ja vie plasman drotrekogiini alfan (aktivoitu) alkuvaiheen nopean suurenemisen jälkeen vakaata tilaa kohti. Drotrekogiini alfan (aktivoitu) vakaan tilan pitoisuus plasmassa on suhteessa infuusionopeuteen välillä 12 mikrog/kg/tunti - 48 mikrog/kg/tunti. Terveillä koehenkilöillä, jotka saivat drotrekogiini alfaa (aktivoitu) 24 mikrog/kg/tunti, keskimääräinen vakaan tilan pitoisuus plasmassa on 72 ng/ml.

Kun vaikeaa sepsistä sairastaville potilaille annettiin infuusiona drotrekogiini alfaa (aktivoitu) nopeudella 12 mikrog/kg/tunti - 30 mikrog/kg/tunti, saavutettiin nopeasti infuusionopeuteen suhteessa olevat vakaan tilan pitoisuudet plasmassa. Drotrekogiini alfan (aktivoitu) farmakokinetiikkaa arvioitiin kolmosvaiheen tutkimuksessa 342 potilaalla, joilla oli vaikea sepsis ja jotka saivat 96 tuntia kestävä jatkuvan infuusion nopeudella 24 mikrog/kg/tunti. Drotrekogiini alfalle (aktivoitu) oli tyypillistä plasman vakaan tilan pitoisuuksien saavuttaminen 2 tunnin kuluessa infuusion aloittamisesta. Suurimmalla osalla potilaista aktivoituneen proteiini C:n mittauksissa yli 2 tunnin kuluttua infuusion päättymisestä saadut tulokset olivat alle mitattavuusrajan, mikä viittaa siihen, että drotrekogiini alfa (aktivoitu) poistuu systeemisestä verenkierrosta nopeasti. Drotrekogiini alfan (aktivoitu) plasmapuhdistuma sepsispotilailla on noin 41,8 l/tunti kun taas terveillä henkilöillä se on 28,1 l/tunti.

Vaikeaa sepsistä sairastavilla potilailla drotrekogiini alfan (aktivoitu) plasmapuhdistuma väheni merkittävästi munuaisten vajaatoiminnan ja maksan toimintahäiriön yhteydessä, mutta puhdistuman muutos (< 30 %) ei aiheuta tarvetta annoksen muuttamiseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistetuilla annoksilla tehdyissä tutkimuksissa apinoilla todettiin löydöksiä annoksilla, jotka vastasivat ihmistutkimuksen suurimpia annoksia tai ylittivät ne lievästi. Kaikki löydökset liittyivät Xigrisin farmakologisiin vaikutuksiin. Niitä olivat odotetusti APTT:n pidentyminen, hemoglobiini-, erytrosyytti- ja hematokriittiarvojen lasku sekä retikulosyyttimäärän ja PT:n nousu.

Drotrekogiini alfa (aktivoitu) ei ollut mutageeninen *in vivo* hiiren mikrotumatestissä, eikä *in vitro* ihmisen perifeerisen veren lymfosyyteillä tehdyssä kromosomipoikkeavuustestissä joko rotan maksametabolia-aktivaatiolla tai ilman.

Xigrisilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia eikä lisääntymistä koskevia eläintutkimuksia. Tämä huomioonottaen mahdollista vaaraa ihmiselle ei tiedetä, eikä Xigrisia pidä antaa raskaana oleville naisille, ellei se ole täysin välttämätöntä (katso kohta 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkarosi,
natriumkloridi,
natriumsitraatti,
sitruunahappo,
kloorivetyhappo,
natriumhydroksidi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Kantaliuoksen välitöntä käyttöä suositellaan. Jos Xigris-kantaliuosta ei laimenneta edelleen heti, sitä voidaan säilyttää huoneenlämmössä (15 °C – 30 °C), mutta se on käytettävä 3 tunnin kuluessa. Valmis laskimoinfuusioliuos voidaan käyttää huoneenlämmössä (15 °C – 30 °C) 14 tunnin kuluessa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Pidä injektiopullo pahvikotelossa sen suojaamiseksi valolta.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Injektiopullo, tyyppi 1 lasia.
Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

1. Valmista Xigris aseptisesti laskimonsisäistä antoa varten.
2. Laske annos ja tarvittavien Xigris-injektiopullojen lukumäärä.

Yksi Xigris-injektiopullo sisältää 20 mg drotrekogiini alfaa (aktivoitu)

Injektiopullo sisältää hieman ylimääräistä drotrekogiini alfaa (aktivoitu), jotta siitä saadaan etikettiin merkitty määrä lääkettä.

3. Valmista kantaliuos lisäämällä Xigris 20 mg injektiopulloon 10 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä. Tällöin kantaliuoksen pitoisuus on noin 2 mg/ml drotrekogiini alfa (aktivoitu).

Lisää steriili injektionesteisiin tarkoitettu vesi hitaasti ja vältä kallistamasta tai ravistamasta injektiopulloa. Pyörittele varovasti jokaista injektiopulloa kädessäsi, kunnes kuiva-aine on liuennut kokonaan.

4. Käyttövalmis Xigris-kantaliuos on laimennettava edelleen 0,9 % natriumkloridi-infuusionesteellä, lopullisen liuoksen pitoisuus on 100 mikrog. – 200 mikrog./ml. Vedä hitaasti tarvittava määrä Xigris-kantaliuosta injektiopullostasi. Lisää kantaliuos 0,9 % natriumkloridi-infuusionestettä sisältävään pussiin, suuntaamalla se pussin sisäseinään, jotta liuokseen syntyisi mahdollisimman vähän liikettä. Kallistele pussia varovasti, jotta liuoksesta tulee tasa-aineinen. Älä kuljeta pussia paikasta toiseen mekaanisilla kuljetusmenetelmillä.
5. Kantaliuoksen valmistuksen jälkeen suositellaan sen välitöntä käyttöä. Jos Xigris-kantaliuosta ei laimenneta edelleen heti, sitä voidaan säilyttää huoneenlämmössä (15 °C – 30 °C), mutta se on käytettävä 3 tunnin kuluessa. Valmis laskimoinfuusioliuos voidaan käyttää huoneenlämmössä (15 °C – 30 °C) 14 tunnin kuluessa infuusioliuoksen valmistamisesta.
6. Parenteraaliset lääkevalmisteet tulee tutkia silmämääräisesti ennen antoa, jotta voidaan varmistua siitä, ettei niissä ole hiukkasia eikä värimuutoksia.
7. **Suositellaan, että Xigris-infuusioon käytetään infuusiopumppua, jotta infuusionopeutta voidaan kontrolloida tarkkaan.** Xigris-kantaliuos tulee laimentaa 0,9 % natriumkloridi-infuusionestettä sisältävään pussiin niin, että loppupitoisuudeksi saadaan 100 mikrog/ml – 200 mikrog/ml.
8. Kun Xigris annetaan pienillä virtausnopeuksilla (alle noin 5 ml/tunti), nesteensiirtolaitetta on käytettävä virtausnopeudella noin 5 ml/tunti noin 15 minuutin ajan ennen infuusioletkun kytkemistä potilaaseen.
9. Xigris on annettava laskimoon erillisen infuusioreitin tai monihaaraisen keskuslaskimokatetrin erillisen reitin kautta. Saman infuusioletkun kautta saa antaa VAIN seuraavia liuoksia: 0,9 % natriumkloridi-infuusioneste, Ringerin laktaatti, glukoosiliuos tai glukoosi- ja natriumkloridiseokset.
10. Varo altistamasta drotrekogiini alfa- (aktivoitu) liuosta kuumuudelle ja/tai suoralle auringonvalolle. Yhteensopimattomuuksia ei ole havaittu drotrekogiini alfan (aktivoitu) ja lasista, polyvinyylikloridista, polyetyleenistä, polypropyleenistä tai polyolefiinista valmistettujen infuusionestepullojen tai -pussien välillä. Muunlaisten infuusiovälineiden käytöllä voi olla haitallinen vaikutus annosteltavan drotrekogiini alfan (aktivoitu) määrään tai tehoon.
11. Xigrisin annon suhteen on oltava huolellinen; antonopeus tulee laskea huolellisesti potilaan painon mukaan ja lääkkeen infuusioajan tulee olla oikea. Infuusiopussiin suositellaan asianmukaisia merkintöjä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/02/225/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 22. elokuuta 2002

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta

<http://www.emea.europa.eu/>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xigris 5 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 5 mg drotrekogiini alfaa (aktivoitu).

Infuusiokuiva-aine liuotetaan 2,5 ml:aan injektioneesteisiin käytettävää vettä, jolloin saadaan liuos joka sisältää 2 mg/ml drotrekogiini alfaa (aktivoitu).

Drotrekogiini alfa (aktivoitu) on yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettua ihmisen aktivoitunutta proteiini C:tä spesifisestä ihmissolulinjasta.

Apuaineet: yksi injektiopullo sisältää natriumia noin 17 mg.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten. Xigris on kylmäkuivattu valkoinen tai melkein valkoinen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Xigris on tarkoitettu niiden aikuispotilaiden hoitoon, joilla on vaikea sepsis ja johon liittyy elinten toimintahäiriö, parhaan hoitokäytännön mukaisen hoidon lisänä. Xigrisin käyttöä tulee harkita pääasiallisesti tilanteissa, jolloin hoito voidaan aloittaa 24 tunnin kuluessa elinten toimintahäiriön alkamisesta (lisätietoja, ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Xigrisiä tulee käyttää vaikean sepsiksen hoidossa kokemusta omaavien lääkäreiden toimesta vaikean sepsiksen hoitoon perehtyneissä yksiköissä.

Hoito tulisi aloittaa 48 tunnin sisällä, ja mieluiten 24 tunnin sisällä ensimmäisen sepsiksen aiheuttaman elintoimintahäiriön toteamisesta (ks. kohta 5.1).

Xigrisin suositusannos on 24 mikrog/kg/tunti (painon mukaan), ja se annetaan jatkuvana infuusiona, jonka kokonaiskesto on 96 tuntia. Suositellaan, että Xigris-infuusioon käytetään infuusiopumppua, jotta infuusionopeutta voidaan kontrolloida tarkkaan. Jos infuusio jostakin syystä keskeytyy, Xigrisin antaminen tulee aloittaa uudelleen infuusionopeudella 24 mikrog/kg/tunti, ja sitä tulee jatkaa, kunnes infuusion kesto on täydet 96 tuntia. Infuusion keskeytymistä ei tarvitse kompensoida annosta suurentamalla eikä bolusannoksilla.

Xigrisin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen aikuispotilailla, joilla on vaikea sepsis, eikä iän, sukupuolen, rodun, maksan (transaminaasiarvoilla mitattuna), munuaisten toiminnan, lihavuuden tai samanaikaisen profylaktisesti annetun hepariinin suhteen.

Drotrekogiini alfan (aktivoitu) farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea sepsis ja aiempi terminaalinen munuaissairaus tai krooninen maksasairaus.

Lapset:

Xigrisin teho lapsipotilailla ei varmistunut plasebokontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joka lopetettiin hyödyttömänä sen jälkeen kun 477 lapsipotilasta (ikä 0-17 vuotta) oli saanut

tutkimuslääkettä. Tutkimuksessa oli keskushermostoverenvuotoja Xigris-ryhmässä enemmän kuin plaseboryhmässä. Xigris on vasta-aiheinen alle 18-vuotiaille (katso kohta 4.3 ja 5.1).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, apuaineille tai naudan trombiinille (vähäisiä jäämiä valmistusprosessista).

Drotrekogiini alfa (aktivoitu) on vasta-aiheinen alle 18-vuotiaille (katso kohta 5.1).

Koska drotrekogiini alfa (aktivoitu) saattaa suurentaa verenvuotoriskiä, Xigris on kontraindisoitu seuraavissa tilanteissa:

- Aktiivinen sisäinen verenvuoto
- Potilaat, joilla on kallonsisäinen patologinen löydös; kasvain tai aivojen herniaatio
- Samanaikainen hepariinihoito ≥ 15 IU/kg/tunti
- Anamnestinen vuotoalttius lukuunottamatta sepsikseen liittyvää akuuttia koagulopatiaa
- Krooninen vaikea maksasairaus
- Verihiutalemäärä $< 30\,000 \times 10^6/l$, vaikka verihiutalemäärä lisääntyisi verensiirtojen jälkeen
- Potilaat, joilla on suurentunut verenvuotoriski (esimerkiksi):
 - a) mikä tahansa suuri leikkaus, joka vaatii yleis- tai spinaalianestesiaa ja joka on suoritettu 12 tunnin sisällä ennen lääkeinfuusion aloitusta, tai postoperatiivinen potilas, jolla havaitaan merkkejä jatkuvasta verenvuodosta, tai potilas jolle on suunniteltu tai odotettavissa leikkaus lääkeinfuusion aikana.
 - b) aiempi vaikea sairaalahoidon vaatinut pään vamma, intrakraniaalinen tai intraspinaalinen leikkaus tai verenvuodosta johtuva aivohalvaus kolmen edellisen kuukauden aikana, tai aiempi aivojen arteriovenoosi malformaatio tai aneurysma, tai keskushermoston leesio; potilaat joilla on epiduraalikatetri tai joiden arvioidaan tarvitsevan epiduraalikatetria lääkeinfuusion aikana
 - c) aiempi perinnöllinen verenvuotoalttius
 - d) ruoansulatuskanavan verenvuoto, joka on vaatinut lääketieteellisiä hoitotoimenpiteitä viimeisten kuuden viikon aikana, ellei tilannetta ole hoidettu leikkauksella
 - e) vammapotilaat, joilla on kasvanut verenvuotoriski.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Keskeisen tehotutkimuksen tuloksia ei ole varmistettu myöhemmillä tutkimuksilla.

Potilaat, joilla on yhden elimen toimintahäiriö ja hiljattain tehty leikkaus

Xigris ei ole hyväksytty niiden potilaiden hoitoon, joilla on yhden elimen toimintahäiriö eikä sitä tule käyttää tälle nimenomaiselle potilasryhmälle, etenkin jos heille on tehty hiljattain leikkaus (30 päivän sisällä). Molempien kahden satunnaistetun plasebokontrolloidun tutkimuksen PROWESS ja ADDRESS (ks. kohta 5.1) alaryhmän potilailla, joilla oli yhden elimen toimintahäiriö ja äskettäin tehty leikkaus (n = 98 PROWESS-tutkimuksessa ja n = 636 ADDRESS-tutkimuksessa), kuolleisuus 28-päivän kohdalla ja sairaalahoidon aikana oli suurempi drotrekogiini alfaa (aktivoitu) saaneilla kuin plaseboä saaneilla potilailla.

Verenvuoto

Drotrekogiini alfa (aktivoitu) suurentaa verenvuotoriskiä. Seuraavissa tiloissa Xigrisin antamiseen liittyvät riskit tulee arvioida odotettavissa olevaan hyötyyn nähden:

- Äskettäinen (3 viime vuorokauden aikana) liuotushoito
- Äskettäinen (7 viime vuorokauden aikana) oraalinen antikoagulanttihoito
- Äskettäinen (7 viime vuorokauden aikana) ASA-hoito tai muu verihiutaleiden toimintaan vaikuttava hoito
- Äskettäinen (3 viime kuukauden aikana tapahtunut) iskeeminen aivohalvaus
- Tilat, joissa lääkäri katsoo merkittävän verenvuodon todennäköiseksi.

Toimenpiteitä varten, joihin liittyy luonnostaan verenvuotoriski, Xigrisin antaminen on lopetettava 2 tuntia ennen toimenpiteen aloittamista. Xigrisin antaminen voidaan aloittaa uudelleen 12 tunnin kuluttua suuresta invasiivisesta toimenpiteestä tai leikkauksesta, jos riittävä hemostaasi on saavutettu. Vakavien vuototapahtumien esiintyvyys oli suurempi hiljattain (30 päivän sisällä) leikkauksessa olleilla Xigris-potilailla kuin potilailla, joita ei ollut leikattu (katso kohta 4.8 Haittavaikutukset). Vuotoriski tulee huomioida, kun arvioidaan yksittäisen potilaan hyöty/haitta suhdetta. Yksinkertaisen, vähäisesti invasiivisen toimenpiteen jälkeen Xigrisin antaminen voidaan aloittaa uudelleen välittömästi, jos riittävä hemostaasi on saavutettu.

Rutiinihoidon osana Xigris-infuusion aikana tulisi mitata veren hyytymisarvoja (esim. aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (APTT), tromboplastiiniaika (TT) ja trombosyyttien lukumäärä). Jos hemostaasia mittaavat peräkkäiset testitulokset viittaavat vuotoriskiä huomattavasti suurentavaan hallitsemattomaan tai pahenevaan koagulopatiaan, infuusion jatkamisesta saavutettavaa hyötyä on verrattava mahdollisesti suurentuneeseen verenvuotoriskiin kyseisellä potilaalla.

Laboratoriokokeet

Drotrekogiini alfan (aktivoitu) vaikutus PT:hen on vähäinen. Xigris-hoitoa saavilla, vaikeaa sepsistä sairastavilla potilailla ilmenevä APTT:n piteneminen saattaa johtua perussairauteen liittyvästä koagulopatiasta, drotrekogiini alfan (aktivoitu) farmakodynaamisesta vaikutuksesta ja/tai muiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden vaikutuksesta. Drotrekogiini alfan (aktivoitu) farmakodynaaminen vaikutus APTT-määrittelyyn riippuu määrittelyssä käytettävästä reagenssista ja mittauslaitteesta sekä näytteen ottamisen ja analysoinnin välille jäävästä ajasta. Endogeeniset plasman proteaasin estäjät neutraloivat vähitellen potilaan veri- tai plasmanäytteessä olevan drotrekogiini alfan (aktivoitu). Kahden tunnin kuluttua verinäytteen ottamisesta drotrekogiini alfalla (aktivoitu) ei ole käytännöllisesti katsoen mitattavissa olevaa vaikutusta. Näiden biologisten ja analyttisten muuttujien vuoksi APTT:ta ei tule käyttää drotrekogiini alfan (aktivoitu) farmakodynaamisen vaikutuksen arvioimiseen. Lisäksi noin 2 tunnin kuluttua lääkeliuoksen päättymisestä potilaan verenkierrossa jäljellä olevalla drotrekogiini alfalla (aktivoitu) ei ole käytännöllisesti katsoen mitattavissa olevaa vaikutusta. Tämän ajankohdan jälkeen lääke ei vaikuta enää verinäytteisiin, jotka otetaan APTT-määrittelyyn. Nämä seikat on otettava huomioon tulkittaessa peräkkäisiä TT- ja/tai APTT-määrittelyjä.

Koska drotrekogiini alfa (aktivoitu) saattaa vaikuttaa APTT-määrittelyyn, se voi häiritä plasmanäytteissä APTT:hen perustuvia yksivaiheisia koagulaatiomäärittelyjä (esim. hyytymistekijä VIII:n, IX:n ja XI:n määrittelyt). Plasmanäytteissä oleva drotrekogiini alfa (aktivoitu) ei häiritse PT:hen perustuvia yksivaiheisia hyytymistekijämäärittelyjä (esim. hyytymistekijä II:n, V:n, VII:n ja X:n määrittelyt).

Jos peräkkäiset hyytymistekijöiden määrittelyt (ml. verihitalemäärä) osoittavat vaikean tai pahenevan koagulopatian, infuusion jatkamisesta koituvaa riskiä on punnittava odotettavissa olevaan hyötyyn nähden.

Immunogeenisuus

Aikuispotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa vaikean sepsiksen hoidosta IgA/IgG/IgM -vasta-aineiden esiintyvyys ihmisen aktivoitunutta proteiini C:tä vastaan tai neutraloivien vasta-aineiden esiintyvyys on pieni ja on samanlainen drotrekogiini alfalla (aktivoitu) ja plasebolla hoidetuilla potilailla. Vasta-aineita muodostaneilla potilailla haittatapahtumien esiintyvyys oli samaa luokkaa drotrekogiini alfa (aktivoitu) -ryhmässä kuin plaseboryhmässä. Ei ollut näyttöä, että havaitut vasta-aineet edustaisivat spesifistä immuunivastetta drotrekogiini alfa (aktivoitu) -hoidolle.

Vaikeaa sepsistä sairastavilla ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia, joissa olisi tutkittu erityisesti drotrekogiini alfan (aktivoitu) antoa uudemman kerran. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa vaikean sepsiksen hoidosta kuitenkin pieni määrä potilaita oli saanut aiemman kuurin drotrekogiini alfaa (aktivoitu). Näillä potilailla ei ilmoitettu yliherkkyysoireita. Saatavilla olevat näyttöt tutkittiin myöhemmin ja kaikki olivat negatiivisia ihmisen aktivoitunutta proteiini C:tä vastaan kohdistuvien vasta-aineiden suhteen. Terveillä koehenkilöillä ei havaittu vasta-aineiden muodostusta

aktivoituneelle proteiini C:lle silloinkaan, kun Xigrisiä annettiin toistuvasti. Kuitenkaan potilailla, joilla on allergiataipumusta, ei voida täysin poissulkea allergisten reaktioiden mahdollisuutta lääkevalmisteen aineosille. Allergisen reaktion tai anafylaksian sattuessa hoito keskeytetään välittömästi ja aloitetaan asiaankuuluvat hoitotoimenpiteet. Varovaisuutta on noudatettava, jos Xigrisiä annetaan uudelleen potilaalle.

Tämä lääkevalmiste sisältää noin 17 mg natriumia/injektiopullo. Se tulee ottaa huomioon potilailla, joiden ruokavaliossa natriumin määrää on rajoitettu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä Xigrisia muiden hemostaasiin vaikuttavien lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.3 ja 4.4) mukaanlukien proteiini C, trombolyytit (esim. streptokinaasi, tPA, rPA ja urokinaasi), oraaliset antikoagulantit (esim. varfariini), mukopolysakkaridipolysulfaatit, antitrombiinit, ASA ja muut hyytymiseen vaikuttavat aineet, esim. non-steroidaaliset anti-inflammatoriset lääkkeet, tiklopidiini ja klopidogreeli, glykoproteiini IIb/IIIa-antagonistit (kuten absiksimabi, eptifibatidi, tirofibaani) sekä prostasykliinit kuten iloprosti.

Pieni-annoksen hepariinin samanaikainen antaminen verisuonitukosten (VTE) profylaksiaan.

Hepariinia voidaan antaa pieniä annoksia verisuonitukosten (VTE) profylaksiaan drotrekogiini alfan (aktivoitu) kanssa samanaikaisesti. Kaikkiaan 1935:llä vaikeaa sepsistä sairastavalla aikuispotilaalla tehtiin satunnaistettu tutkimus hepariini vs. plasebo (XPRESS). Kaikki potilaat saivat myös drotrekogiini alfaa (aktivoitu). Profylaktinen hepariini ei vaikuttanut epädullisesti kuolleisuuteen (hepariini 28,3 % vs. plasebo 31,9 % koko ITT- (Intention To Treat) populaatiossa). Potilailla, joilla oli monielinvaurio ja jotka hoidettiin 24 tunnin sisällä ensimmäisestä sepsiksen aiheuttamasta elinvauriosta, luku oli hepariini ryhmässä 30,3 % ja plaseboryhmässä 26,9 % (n=890). Tässä tutkimuksessa 885 potilaan alaryhmässä, joilla tutkimuksen sisäänottohetkellä oli käynnissä profylaktinen hepariinihoito, kuolleisuus oli 26,9 % ryhmässä, joka satunnaistettiin jatkamaan hepariinia, kun taas ryhmässä, joka satunnaistettiin plaseboryhmään ja lopetti hepariinin, kuolleisuus oli 35,6 %. Syytä tähän eroon ei kuitenkaan tiedetä ja se voi liittyä muihin tekijöihin.

Myöskään vakavien vuotojen vaara ei suurentunut, mukaan lukien keskushermostovuodot (CNS). Profylaktinen hepariini lisäsi ei-vakavien vuotojen vaaraa (katso kohta 4.8). Tutkimuksen eri haarojen välillä ei ollut tilastollista eroa verisuonitukosten (VTE) määrässä.

4.6 Raskaus ja imetys

Xigrisilla ei ole tehty raskautta, alkion/sikiön kehitystä, synnytystä ja postnataalikehitystä koskevia eläintutkimuksia. Näin ollen ei tiedetä ihmiseen kohdistuvaa riskiä. Xigrisia ei saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole täysin välttämätöntä.

Ei tiedetä, erittyykö Xigris äidinmaitoon tai vaikuttaako se rintaruokinnassa olevaan lapseen. Näin ollen Xigrisistä saavan potilaan ei pitäisi imettää.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8. Haittavaikutukset

Xigris suurentaa verenvuotoriskiä.

Kolmosvaiheen kansainvälisessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa (PROWESS), jossa 850 potilasta sai drotrekogiini alfaa (aktivoitu) ja 840 plaseboa, vähintään yksi verenvuototapahtuma todettiin 24,9 %:lla drotrekogiini alfaa (aktivoitu) saaneista potilaista ja 17,7 %:lla plaseboa saaneista potilaista. Molemmissa ryhmissä vuodot olivat suurimmaksi osaksi mustelmia tai ruoansulatuskanavan verenvuotoja. Vakavien

vuotojen ilmaantuvuudessa näiden kahden hoitoryhmän välillä oli eroa pääasiassa tutkimuslääkkeen annon aikana.

Kaikkiaan 2378 aikuispotilasta, joilla oli vaikea sepsis, sai drotrekogiini alfaa (aktivoitu) 3b-vaiheen kansainvälisessä, yksihaaraisessa avoimessa tutkimuksessa (ENHANCE).

Vakavien vuototapahtumien esiintyvyys PROWESS- ja ENHANCE-tutkimuksissa on esitetty alla olevassa taulukossa. Näissä tutkimuksissa vakaviin vuotoihin sisältyi mikä tahansa kallonsisäinen verenvuoto, mikä tahansa hengenvaarallinen tai kuolemaan johtava verenvuoto tai mikä tahansa verenvuoto, jonka hoitamiseksi potilas sai vähintään 3 yksikköä punasoluja päivää kohti 2 peräkkäisenä päivänä sekä mikä tahansa tutkijalääkärin vakavaksi luokittelema vuoto.

3-b-vaiheen kansainvälisessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa (ADDRESS) 1317 potilasta sai drotrekogiini alfaa (aktivoitu) ja 1293 potilasta plaseboa. Tutkimus tehtiin aikuispotilailla, joilla oli vaikea sepsis, mutta pieni kuolemanvaara. Kummassakin hoitoryhmässä prosenttiluku vähintään yhden vuototapahtuman saaneita potilaita oli 10,9 % drotrekogiini alfaa (aktivoitu) saaneista ja 6,4 % plasebohoidetuista ($p < 0,001$). Vuototapahtumiin sisältyivät vakavat vuodot, tutkijalääkärin arvion mukaan mahdollisesti lääkkeeseen liittyvät vuodot, vuodot joihin liittyi punasolusiirron tarve ja vuototapahtumat, jotka johtivat tutkimuslääkkeen annon pysyvään lopettamiseen. ADDRESS-tutkimuksessa vakaviin vuotoihin sisältyi mitkä tahansa kuolemaan johtava vuoto, mitkä tahansa hengenvaarallinen vuoto, mikä tahansa keskushermoston vuoto tai mitkä tahansa tutkijalääkärin vakavaksi luokittelema vuoto.

Vakavat vuototapahtumat infuusion aikana

Seuraavassa taulukossa esitetään PROWESS- ja ENHANCE-tutkimuksien prosenttiluvut potilaista, joilla ilmeni vaikeita vuotoja tutkimuslääkeinfuusion aikana (infuusioaikaan sisältyy infuusion kesto ja seuraava täysi vuorokausi infuusion lopettamishetkestä laskettuna) jaoteltuna vuotopaikkojen mukaisesti.

Vuotopaikka	Drotrekogiini alfa (aktivoitu) [PROWESS] N=850	Plasebo [PROWESS] N=840	Drotrekogiini alfa (aktivoitu) [ENHANCE] N=2378
Ruoansulatuskanava	5 (0,6 %)	4 (0,5 %)	19 (0,8 %)
Intra-abdominaalinen	2 (0,2 %)	3 (0,4 %)	18 (0,8 %)
Intrathorakaalinen	4 (0,5 %)	0	11 (0,5 %)
Retroperitoneaalinen	3 (0,4 %)	0	4 (0,2 %)
Keskushermosto (CNS) ¹	2 (0,2 %)	0	15 (0,6 %)
Urogenitaalinen	2 (0,2 %)	0	0
Iho ja pehmytkudos	1 (0,1 %)	0	16 (0,7 %)
Nenä/nielet	0	0	4 (0,2 %)
Nivel/juu	0	0	1 (0,04 %)
Tuntematon vuotokohta ²	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)	6 (0,3 %)
Yhteensä	20 (2,4 %)	8 (1,0 %)	85³ (3,6 %)

¹ Keskushermoston vuodoksi määritellään mikä tahansa keskushermostovuoto kuten seuraavan tyyppiset verenvuototapahtumat; hiussuonipurkaumat, kudoksensisäiset, subaraknoidaaliset ja subduraaliset vuodot sekä aivohalvaukset, joihin liittyi verenvuoto.

² Potilas sai vähintään 3 yksikköä punasoluja päivää kohti 2 peräkkäisenä päivänä, vuotokohta tuntematon.

³ ENHANCE-tutkimuksessa kuudelle potilaalle tuli useita vaikeita vuototapahtumia tutkimuslääkeinfuusion antoaikana (94 tapahtumaa havaittiin 85:llä potilaalla).

PROWESS- ja ENHANCE- tutkimuksissa infuusiojaksonaikainen vakavien vuototapahtumien esiintyvyys oli lukumäärältään suurempi Xigris-potilailla, joille oli hiljattain tehty leikkaus (30 päivän sisällä) kuin potilailla, joita ei ollut leikattu (PROWESS: 3,3 % vs. 2,0 %; ja ENHANCE: 5,0 % vs.

3,1 %). PROWESS-tutkimuksessa vuotojen esiintyvyys plaseboryhmässä oli 0,4 % hiljattain leikatuilla ja 1,2 % ei leikatuilla.

ADDRESS-tutkimuksessa hoidetuilla potilailla vakavien vuototapahtumien esiintyvyys vuotopaikan mukaan oli samanlainen kuin mitä havaittiin PROWESS-tutkimuksessa. Vakavien vuototapahtumien esiintyvyys infuusion aikana (määriteltiin tutkimuspäivinä 0-6) oli drotrekogiini alfaa (aktivoitu) saaneilla 31 (2,4 %) ja plasebohoidetuilla 15 (1,2 %) ($p = 0,02$). Infuusionaikaisten keskushermostovuotojen esiintyvyys oli drotrekogiini alfaa (aktivoitu) saaneilla 4 (0,3 %) ja plasebohoidetuilla 3 (0,2 %). Hiljattain tehtyyn leikkaukseen (30 päivän sisällä ennen sisäänottoa tutkimukseen) liittyi lukumääräisesti suurempi vuotoriski infuusion aikana sekä Xigris-potilailla (3,6 % hiljattain tehty leikkaus vs. 1,6 % ei leikkausta) että plasebohoidetuilla (1,6 % hiljattain tehty leikkaus vs. 0,9 % ei leikkausta).

XPRESS-tutkimuksessa vaikeaa sepsistä sairastavat aikuispotilaat satunnaistettiin saamaan joko profylaktisesti hepariinia tai plaseboa ja kaikki potilaat saivat myös drotrekogiini alfaa (aktivoitu). Hoitopäivinä 0-6 vakavien vuotojen määrä oli yhdenmukainen aikaisemmista tutkimuksista kerättyjen tietojen kanssa. Profylaktinen hepariini ei lisännyt vakavien vuotojen vaaraa plaseboon verrattuna (hepariiniyryhmä 2,3 %, plaseboryhmä 2,5 % mukaan lukien keskushermostovuodot (0,3 % molemmissa tutkimushaaroissa). Kuitenkin profylaktinen hepariini suurensi ei-vakavien vuotojen määrää plaseboon verrattuna (hepariini 8,7 % vs. plasebo 5,7 % $p = 0,0116$).

Vakavat vuototapahtumat 28 tutkimusvuorokauden aikana

PROWESS-tutkimuksessa (28 vuorokautta) vakavia verenvuotoja esiintyi 3,5 %:lla drotrekogiini alfaa (aktivoitu) saaneista potilaista ja 2,0 %:lla plasebohoitoa saaneista. Intrakraniaalisia (CNS) vuotoja esiintyi 28 tutkimusvuorokauden aikana 0,2 %:lla drotrekogiini alfaa (aktivoitu) saaneista potilaista ja 0,1 %:lla plasebohoitoa saaneista. Intrakraniaalisen verenvuodon riski voi kasvaa vaikeissa koagulopatioissa ja vaikeassa trombosytopeniassa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Avoimessa ENHANCE-tutkimuksessa (28 vuorokautta) vakavien vuototapahtumien ilmaantuvuus oli 6,5 % ja intrakraniaalisten (CNS) vuotojen ilmaantuvuus oli 1,5 %.

Plasebokontrolloidussa ADDRESS-tutkimuksessa 28 päivän tutkimusaikana vakavia verenvuototapahtumia esiintyi drotrekogiini alfalla (aktivoitu) 51 (3,9 %) ja plasebolla 28 (2,2 %) ($p = 0,01$). Keskushermostovuotojen ilmaantuvuus 28 tutkimuspäivään mennessä oli drotrekogiini alfalla (aktivoitu) 6 (0,5 %) ja plasebolla 5 (0,4 %).

XPRESS-tutkimuksessa vakavien vuotojen ilmaantuvuus oli yhdenmukainen aikaisempien tutkimustulosten kanssa 28. tutkimuspäivään mennessä (0-28 vuorokautta). Profylaktisesti annettu hepariini ei lisännyt vakavien vuotojen riskiä plaseboon verrattuna (hepariini 3,9 % vs. plasebo 5,2 %) mukaan lukien keskushermostovuodot (CNS) (hepariini 1,0 % vs. plasebo 0,7 %).

Ykkösvaiheen tutkimuksissa raportoitiin haittatapahtumina vähintään 5 % frekvenssillä: päänsärkyä (30,9 %), mustelmia (23,0 %) ja kipuja (5,8 %).

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ja kauppaantulon jälkeisissä kokemuksissa on ilmoitettu vahingossa sattuneita yliannostustapauksia. Suurimmassa osassa tapauksista ei havaittu poikkeavia reaktioita. Muissa raporteissa havaitut tapahtumat olivat yhdenmukaisia lääkkeen tunnettujen haittavaikutusten (katso kohta 4.8) ja potilaan laboratoriotulosten kanssa (katso kohta 4.4) tai sepsiksen taustalla olevien sairauksien aiheuttamia.

Drotrekogiini alfalle (aktivoitu) ei tunneta antidoottia. Yliannostustapauksissa infuusio on lopetettava välittömästi (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antitromboottiset lääkeaineet ja entsyymit, ATC-koodi: B01AD10.

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisilla perusteilla. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa johtuen tieteellisistä syistä. Euroopan lääkevirasto (EMA) arvioi vuosittain uuden tiedon ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvetdon.

Vaikutusmekanismi

Xigris on yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettua luonnollista ihmisen plasman aktivoitunutta proteiini C:tä, josta se eroaa vain molekyylin hiilihydraattiosan ainutlaatuisen oligosakkaridien suhteen. Aktivoitunut proteiini C on ratkaiseva hyytymissäätelijä. Se rajoittaa trombiinin muodostusta inaktivoimalla tekijöitä Va ja VIIIa ja säätelee negatiivisen palauteketjun kautta hyytymistä. Linnallinen hyytymisen aktivaatio mikroverenkierron näytteelle tärkeää osaa vaikean sepsiksen patofysiologiassa. Aktivoitunut proteiini C on lisäksi systeemisen infektiotilanteen tärkeä säätelijä ja sillä on antitromboottisia sekä profibrinolyttisiä ominaisuuksia. Xigrisillä on samanlaisia ominaisuuksia kuin endogeenisellä ihmisen aktivoituneella proteiini C:llä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vaikeaa sepsistä sairastavilla potilailla lumelääkkeeseen vertaillen suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa Xigris vaikutti antitromboottisesti rajoittamalla trombiinin muodostusta ja parantamalla sepsikseen liittyvää koagulopatiaa, mikä näkyi koagulaatio- ja fibrinolyysiosoitimien nopeampana korjautumisena lumelääkkeeseen nähden. Xigrisia käytettäessä tromboosiosoitimien kuten D-dimeerin, protrombiini F1.2:n ja trombiini-antitrombiinin pitoisuudet pienenevät nopeammin ja proteiini C- ja antitrombiinipitoisuudet suurenevät nopeammin. Xigris palautti myös endogeenisen fibrinolyttisen vasteen, mikä näkyi plasminogeenipitoisuuksien nopeampana normalisoitumisena sekä plasminogeeniaktivaattori-inhibiittori 1-pitoisuuksien nopeampana laskuna. Vaikeaa sepsistä sairastavilla Xigrisia saaneilla potilailla myös interleukiini 6-pitoisuudet pienenevät tulehduksen yleisosoittimena nopeammin tulehdusvasteen vähenemisen myötä.

Kliininen teho

Xigrisia tutkittiin kolmosvaiheen kansainvälisessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkkeeseen vertailevassa monikeskustutkimuksessa (PROWESS), johon osallistui 1690 vaikeaa sepsistä sairastavaa potilasta. Vaikea sepsis määriteltiin siten, että siihen liittyy äkillinen elinten toimintahäiriö. Vaikean sepsiksen kliinisinä diagnoosikriteereinä potilailla oli a) todettu tai epäilty infektio b) systeemisen infektiön kliiniset merkit kuten kuume tai hypotermia, leukopenia tai leukosytoosi, takykardia ja takypnea, sekä c) äkillinen elinten toimintahäiriö. Elinten toimintahäiriöt määriteltiin seuraavasti: sokki, hypotensio tai vasopressorin tarve riittävästä nesteytyksestä huolimatta, relatiivinen hypoksemia (valtimoveren happiosapaineen ja sisäänhengitysilman happipitoisuuden suhde (PaO₂/FiO₂-suhde) < 250), oliguria riittävästä nesteytyksestä huolimatta, huomattava trombositopenia, ja/tai laktatipitoisuuden suureneminen.

Tutkimuksesta poissuljettiin myös potilaat, joilla oli suuri verenvuotoriski (ks. kohdat 4.3 ja 4.4), tai joiden ei arvioitu elävän 28 vuorokautta johtuen sepsikseen liittymättömästä edeltävästä sairaudesta, HIV-positiiviset potilaat, joiden viimeisin CD₄-arvo oli enintään 50/mm³, krooniset dialyysipotilaat, sekä luuydin-, keuhko-, maksa-, haima- ja ohutsuolisiirto-potilaat sekä akuutit kliiniset pankreatiitit, joille infektiolähdettä ei ole voitu osoittaa.

PROWESS-tutkimuksessa hoito aloitettiin 48 tunnin kuluessa sepsiksen aiheuttamasta ensimmäisestä elintoimintahäiriöstä. Elintoimintahäiriön keston mediaani oli 18 tuntia ennen lääkitystä. Potilaille annettiin 96 tuntia kestävä Xigris-infuusio tasaisella nopeudella 24 mikrog/kg/tunti (n=850) tai lumelääkettä (n=840). Xigris lisättiin parhaan hoitokäytännön mukaiseen hoitoon, johon kuuluivat asianmukaiset antibiootit, infektiotilanteen selvittäminen sekä tukihoidot (nesteytys, inotropit, vasopressorit ja tarvittaessa elinlääkityksen hoito).

Xigris-hoitoa saaneilla potilailla eloonjäämisluvut olivat 28 päivän kuluttua korkeammat lumelääkettä saaneisiin verrattuna. Kokonaiskuolleisuusluvut olivat 28 päivän kohdalla Xigris-ryhmässä 24,7 % ja lumelääkeryhmässä 30,8 % (p=0,005).

Absoluuttinen kuolleisuus väheni merkittävästi alaryhmässä, jossa sairaus oli vaikea-asteinen eli lähtötilanteen APACHE II-pisteet olivat ≥ 25 tai oli vähintään kaksi äkillistä elinten toimintahäiriötä. (APACHE II-pisteet arvioivat kuolleisuusriskiä äkillisen fysiologisen ja kroonisen terveydentilan mittarien perusteella.) Alaryhmässä, jossa APACHE II-pisteet olivat ≥ 25 lähtötilanteessa, kuolleisuus oli 31 % Xigris-ryhmässä (128/414) ja 44 % lumelääkeryhmässä (176/403). Kuolleisuuden vähenemää ei havaittu alaryhmässä, jossa sairaus oli lievä. Alaryhmässä, jossa oli vähintään kaksi elinten toimintahäiriötä lähtötilanteessa, kuolleisuus oli 26,5 % Xigris-ryhmässä (168/634) ja 33,9 % lumelääkeryhmässä (216/637). Merkittävää kuolleisuuden vähentymistä ei havaittu alaryhmässä, jolla oli lähtötilanteessa vähemmän kuin kaksi äkillistä elinten toimintahäiriötä.

Xigrisilla todettiin olevan yhtäläinen kuolleisuutta vähentävä vaikutus kaikissa potilasalaryhmissä, jotka oli määritelty tutkimuksen mukaanottovaiheessa iän, sukupuolen ja infektiotyypin perusteella.

PROWESS- seurantatutkimus

PROWESS- tutkimuksen seuranta arvioi potilaiden eloonjäämistä. PROWESS- tutkimuksen 1690 potilaasta selviytyi hengissä sairaalassa 98%, kolmen kuukauden kuluttua vastaava luku oli 94%. Sairaalakuoletisuus oli merkitsevästi (p = 0,023) alempi Xigris- (29,4 %) kuin plasebopotilailla (34,6 %). Eloojääminen 3 kuukauden aikana oli myös merkitsevästi (log rank p = 0,048) parempi Xigris- kuin plaseboryhmässä. Tämä tieto vahvisti, että Xigrisen hyöty rajoittuu vaikeammille sepsispotilaille, kuten monielinvaurio- ja sokkipotilaille.

Kliininen lisäkokeus

Vaiheen 3b kansainvälisessä yksiaaraisessa, avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (ENHANCE) drotregokiini alfaa (aktivoitu) sai 2378 aikuispotilasta, joilla oli vaikea sepsis. Tutkimuksen sisäänottokriteerit olivat samanlaiset kuin PROWESS- tutkimuksessa. Potilaat saivat drotregokiini alfaa (aktivoitu) 48 tunnin kuluessa sepsiksen aiheuttamasta ensimmäisestä elintoimintahäiriöstä. Elimen toimintahäiriön keston mediaani oli 25 tuntia ennen lääkitystä.

Vaiheen 3b tutkimuksessa kuolleisuus oli 28 päivän kohdalla 25,3 %. Kuolleisuus oli alhaisempaa niillä potilailla, jotka saivat lääkityksen 24 tunnin kuluessa elintoimintahäiriöstä kuin jos hoito aloitettiin 24 tunnin jälkeen, myös sairauden vaikeusasteen erojen mukaan ottamisen jälkeen.

Kaikkiaan 2640 aikuispotilasta, joilla oli vaikea sepsis, mutta pieni kuolemanvaara (esim. APACHE II < 25 tai vain yksi sepsiksen aiheuttama elimen toimintahäiriö) osallistui satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, plasebokontrolloituun tutkimukseen (ADDRESS). Tutkimus lopetettiin väliallyysin jälkeen hyödyttömänä. Drotregokiini alfasta (aktivoitu) ei havaittu olevan hyötyä alaryhmässä, jossa monielinhäiriöpotilailla oli pieni kuolemanvaara (n=872). ADDRESS-tutkimus ei varmistanut PROWESS-tutkimuksen tehotuloksia.

ADDRESS-tutkimuksen monielinhäiriöpotilaiden alaryhmässä kuolleisuus oli 28 päivän kohdalla plaseboa saaneilla 21,9 %, samaa tasoa kuin PROWESS-tutkimuksen yhden elimen toimintahäiriöpotilaiden alaryhmässä (21,2 %). Tämänkään perusteella tehoa ei osoiteta potilailla, joilla on vaikea sepsis ja pieni kuolemanvaara.

Lapsipotilaat

Xigris on vasta-aiheinen alle 18-vuotiaille (katso myös kohdat 4.2 ja 4.3).

Xigrisin teho ei varmistunut plasebokontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (RESOLVE) lapsipotilailla, joilla oli vaikea sepsis, akuutti infektio, systeeminen tulehdusreaktio sekä hengitys- ja kardiovaskulaarielinten toimintahäiriö. Tämä tutkimus lopetettiin hyödyttömänä sen jälkeen, kun 477 potilasta (aiotusta 600 potilaasta) oli saanut tutkimuslääkettä.

Etukäteen suunnitellun väliallyysin perusteella (tutkimuspotilaita 400) todennäköisyys osoittaa merkitsevä ero ensisijaisessa päätetapahtumassa ("Composite Time to Complete Organ Failure Resolution" yhteenlaskettu aika täydellisen elinvajaatoiminnan korjaantumiseen) oli pieni (CTCOFR-

lukema keskimäärin 9,8 vs. 9,7 päivää 14 vrk:n aikana). Kuolleisuuslukuissakaan 28 päivän kohdalla ei ollut eroja (Xigris-ryhmä 17,1 % ja plaseboryhmä 17,3 %).

Tutkijoiden verenvuodoista johtuviksi katsomia kuolemantapauksia oli Xigris-ryhmässä 2 ja plaseboryhmässä 5 kappaletta. Keskushermostoverenvuotoja oli drotrekogiini alfa- (aktivoitu) ryhmässä enemmän kuin plaseboryhmässä. Koko potilasaineistossa keskushermostoverenvuotoja esiintyi infuusion aikana (tutkimuspäivinä 0-6) drotrekogiini alfaa (aktivoitu) saaneilla 5 ja plaseboa saaneilla 1 (2,1 % vs. 0,4 %). Viidestä drotrekogiini alfa- (aktivoitu) ryhmässä todetusta keskushermostoverenvuodosta neljä tuli potilaille, jotka olivat ≤ 60 päivän ikäisiä tai alle 3,5 kg painoisia. Drotrekogiini alfa- (aktivoitu) ja plaseboryhmässä oli saman verran kuolemaan johtavia keskushermostoverenvuotoja, vakavia verenvuotoja (infuusion aikana ja 28 tutkimusvuorokauden aikana), vakavia haittatapahtumia sekä merkittäviä amputaatioita.

Plasebokontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa hoidon teho oli ilmeisintä niissä tutkimusyksiköissä, joissa tutkimuksiin osallistui runsaasti potilaita.

5.2 Farmakokinetiikka

Drotrekogiini alfa (aktivoitu) ja endogeeninen ihmisen aktivoitunut proteiini C inaktivoituvat plasmassa endogeenisten proteaasin estäjien vaikutuksesta, mutta mekanismia, jolla ne poistuvat plasmasta, ei tunneta. Endogeenisen aktivoituneen proteiini C:n pitoisuus plasmassa terveillä koehenkilöillä ja vaikeaa sepsistä sairastavilla potilailla on yleensä alle mitattavuusrajan (< 5 ng/ml) eikä se vaikuta merkittävästi drotrekogiini alfan (aktivoitu) farmakokineettisiin ominaisuuksiin.

Terveillä koehenkilöillä yli 90 % vakaan tilan pitoisuudesta saavutetaan 2 tunnin kuluessa tasaisella nopeudella laskimoon annetun Xigris-infuusion aloittamisesta. Drotrekogiini alfan (aktivoitu) pitoisuuden pieneneminen plasmassa infuusion lopettamisen jälkeen on kaksivaiheinen prosessi, joka koostuu nopeasta alkuvaiheesta ($t_{1/2\alpha}=13$ minuuttia) ja sitä seuraavasta hitaammasta vaiheesta ($t_{1/2\beta}=1,6$ tuntia). Lyhyt puoliintumisaika, 13 minuuttia, kattaa noin 80 % plasmapitoisuuskäyrän alle jäävästä alasta ja vie plasman drotrekogiini alfan (aktivoitu) alkuvaiheen nopean suurenemisen jälkeen vakaata tilaa kohti. Drotrekogiini alfan (aktivoitu) vakaan tilan pitoisuus plasmassa on suhteessa infuusionopeuteen välillä 12 mikrog/kg/tunti - 48 mikrog/kg/tunti. Terveillä koehenkilöillä, jotka saivat drotrekogiini alfaa (aktivoitu) 24 mikrog/kg/tunti, keskimääräinen vakaan tilan pitoisuus plasmassa on 72 ng/ml.

Kun vaikeaa sepsistä sairastaville potilaille annettiin infuusiona drotrekogiini alfaa (aktivoitu) nopeudella 12 mikrog/kg/tunti - 30 mikrog/kg/tunti, saavutettiin nopeasti infuusionopeuteen suhteessa olevat vakaan tilan pitoisuudet plasmassa. Drotrekogiini alfan (aktivoitu) farmakokinetiikkaa arvioitiin kolmosvaiheen tutkimuksessa 342 potilaalla, joilla oli vaikea sepsis ja jotka saivat 96 tuntia kestävä jatkuvan infuusion nopeudella 24 mikrog/kg/tunti. Drotrekogiini alfalle (aktivoitu) oli tyypillistä plasman vakaan tilan pitoisuuksien saavuttaminen 2 tunnin kuluessa infuusion aloittamisesta. Suurimmalla osalla potilaista aktivoituneen proteiini C:n mittauksissa yli 2 tunnin kuluttua infuusion päättymisestä saadut tulokset olivat alle mitattavuusrajan, mikä viittaa siihen, että drotrekogiini alfa (aktivoitu) poistuu systeemisestä verenkierrosta nopeasti. Drotrekogiini alfan (aktivoitu) plasmapuhdistuma sepsispotilailla on noin 41,8 l/tunti kun taas terveillä henkilöillä se on 28,1 l/tunti.

Vaikeaa sepsistä sairastavilla potilailla drotrekogiini alfan (aktivoitu) plasmapuhdistuma väheni merkittävästi munuaisten vajaatoiminnan ja maksan toimintahäiriön yhteydessä, mutta puhdistuman muutos (< 30 %) ei aiheuta tarvetta annoksen muuttamiseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistetuilla annoksilla tehdyissä tutkimuksissa apinoilla todettiin löydöksiä annoksilla, jotka vastasivat ihmistutkimuksen suurimpia annoksia tai ylittivät ne lievästi. Kaikki löydökset liittyivät Xigrisin farmakologisiin vaikutuksiin. Niitä olivat odotetusti APTT:n pidentyminen, hemoglobiini-, erytrosyytti- ja hematokriittiarvojen lasku sekä retikulosyyttimäärän ja PT:n nousu.

Drotrekogiini alfa (aktivoitu) ei ollut mutageeninen *in vivo* hiiren mikrotumatestissä, eikä *in vitro* ihmisen perifeerisen veren lymfosyyteillä tehdyssä kromosomipoikkeavuustestissä joko rotan maksametabolia-aktivaatiolla tai ilman.

Xigrisilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia eikä lisääntymistä koskevia eläintutkimuksia. Tämä huomioonottaen mahdollista vaaraa ihmiselle ei tiedetä, eikä Xigrisia pidä antaa raskaana oleville naisille, ellei se ole täysin välttämätöntä (katso kohta 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkarooosi,
natriumkloridi,
natriumsitraatti,
sitruunahappo,
kloorivetyhappo,
natriumhydroksidi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Kantaliuoksen välitöntä käyttöä suositellaan. Jos Xigris-kantaliuosta ei laimenneta edelleen heti, sitä voidaan säilyttää huoneenlämmössä (15 °C – 30 °C), mutta se on käytettävä 3 tunnin kuluessa. Valmis laskimoinfuusioliuos voidaan käyttää huoneenlämmössä (15 °C – 30 °C) 14 tunnin kuluessa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Pidä injektiopullo pahvikotelossa sen suojaamiseksi valolta.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Injektiopullo, tyyppi 1 lasia.
Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

1. Valmista Xigris aseptisesti laskimonsisäistä antoa varten.
2. Laske annos ja tarvittavien Xigris-injektiopullojen lukumäärä.

Yksi Xigris-injektiopullo sisältää 5 mg drotrekogiini alfaa (aktivoitu)

Injektiopullo sisältää hieman ylimääräistä drotrekogiini alfaa (aktivoitu), jotta siitä saadaan etikettiin merkitty määrä lääkettä.

3. Valmista kantaliuos lisäämällä Xigris 5 mg injektiopulloon 2,5 ml steriiliä injektioneesteisiin käytettävää vettä. Tällöin kantaliuoksen pitoisuus on noin 2 mg/ml drotrekogiini alfaa (aktivoitu).

Lisää steriili injektioneesteisiin tarkoitettu vesi hitaasti ja välttä kallistamasta tai ravistamasta injektiopulloa. Pyörittele varovasti jokaista injektiopulloa kädessäsi, kunnes kuiva-aine on liuennut kokonaan.

4. Käyttövalmis Xigris-kantaliuos on laimennettava edelleen 0,9 % natriumkloridi-infuusionesteellä, lopullisen liuoksen pitoisuus on 100 mikrog – 200 mikrog/ml. Vedä hitaasti tarvittava määrä Xigris-kantaliuosta injektiopullosta. Lisää kantaliuos 0,9 % natriumkloridi-infuusionestettä sisältävään pussiin, suuntaamalla se pussin sisäseinään, jotta liuokseen syntyisi mahdollisimman vähän liikettä. Kallistele pussia varovasti, jotta liuoksesta tulee tasa-aineinen. Älä kuljeta pussia paikasta toiseen mekaanisilla kuljetusmenetelmillä.
5. Kantaliuoksen valmistuksen jälkeen suositellaan sen välitöntä käyttöä. Jos Xigris-kantaliuosta ei laimenneta edelleen heti, sitä voidaan säilyttää huoneenlämmössä (15 °C – 30 °C), mutta se on käytettävä 3 tunnin kuluessa. Valmis laskimoinfuusioliuos voidaan käyttää huoneenlämmössä (15 °C – 30 °C) 14 tunnin kuluessa infuusioliuoksen valmistamisesta.
6. Parenteraaliset lääkevalmisteet tulee tutkia silmämääräisesti ennen antoa, jotta voidaan varmistua siitä, ettei niissä ole hiukkasia eikä värimuutoksia.
7. **Suositellaan, että Xigris-infuusioon käytetään infuusiopumppua, jotta infuusionopeutta voidaan kontrolloida tarkkaan.** Xigris-kantaliuos tulee laimentaa 0,9 % natriumkloridi-infuusionestettä sisältävään pussiin niin, että loppupitoisuudeksi saadaan 100 mikrog/ml – 200 mikrog/ml.
8. Kun Xigris annetaan pienillä virtausnopeuksilla (alle noin 5 ml/tunti), nesteensiirtolaitetta on käytettävä virtausnopeudella noin 5 ml/tunti noin 15 minuutin ajan ennen infuusioletkun kytkemistä potilaaseen.
9. Xigris on annettava laskimoon erillisen infuusioreitin tai monihaaraisen keskuskatetrin erillisen reitin kautta. Saman infuusioletkun kautta saa antaa VAIN seuraavia liuoksia: 0,9 % natriumkloridi-infuusioneste, Ringerin laktaatti, glukoosiliuos tai glukoosi- ja natriumkloridiseokset.
10. Varo altistamasta drotrekogiini alfa- (aktivoitu) liuosta kuumuudelle ja/tai suoralle auringonvalolle. Yhteensopimattomuuksia ei ole havaittu drotrekogiini alfan (aktivoitu) ja lasista, polyvinyylkloridista, polyetyleenistä, polypropyleenistä tai polyolefiinista valmistettujen infuusionestepullojen tai -pussien välillä. Muunlaisten infuusiovälineiden käytöllä voi olla haitallinen vaikutus annosteltavan drotrekogiini alfan (aktivoitu) määrään tai tehoon.
11. Xigrisin annon suhteen on oltava huolellinen; antonopeus tulee laskea huolellisesti potilaan painon mukaan ja lääkkeen infuusioajan tulee olla oikea. Infuusiopussiin suositellaan asianmukaisia merkintöjä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/02/225/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä 22. elokuuta 2002
Myyntiluvan uudistamispäivämäärä

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.europa.eu/>

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE II

- A. **BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) YA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTUSLUVAN (VALMISTUSLUPIEN) HALTIJA(T)**
- B. **MYYNLILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**
- C. **MYYNLILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT ERITYISVELVOITTEET**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

- **MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Rajoitettu lääkemääräys (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

- **EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Ei oleellinen.

- **MUUT EHDOT**

Myyntiluvan haltijan on tiedotettava Euroopan komissiolle tämän päätöksen perusteella hyväksytyn lääkevalmisteen markkinointisuunnitelmista.

Riskinhallintasuunnitelma

Myyntiluvan haltija lupautuu tekemään tutkimuksia ja lääketurvatoimia, jotka on esitetty lääketurvatoiminnan suunnitelmassa ja joista on sovittu riskinhallintasuunnitelmassa (RMP), joka on päivätty 18. huhtikuuta 2006 ja joka on myyntiluvan modulissa 1.8.2. Tähän kuuluu myös myöhemmät riskinhallintasuunnitelman päivitykset, joista sovitaan CHMP:n kanssa.

CHMP:n humaanilääkkeitä koskevan lääketurvatoimintaohjeen mukaan päivitetty riskinhallintaohjelma tulee toimittaa seuraavan ajoittaisen turvallisuuskatsauksen (PSUR) kanssa samaan aikaan.

Lisäksi päivitetty riskinhallintasuunnitelma tulee esittää:

- Kun saataville tulee uutta tietoa, joka voi vaikuttaa lääkkeen turvallisuusprofiiliin, lääketurvatoimintasuunnitelmaan tai riskien minimointiaktiiviteetteihin
- 60 päivän sisällä, kun on saavutettu tärkeä merkkipaalu (lääketurvaan tai riskien minimointiin liittyvä)
- EMEA:n pyynnöstä
- Myyntiluvan haltija toimittaa edelleen ajoittaiset turvallisuuskatsaukset (PSUR) vuosittain.

C. MYYNTILUVAN HALTIJAA KOSKEVAT ERITYISVELVOITTEET

Myyntiluvan haltijan on määrätyn aikataulun mukaisesti toteutettava seuraava tutkimusohjelma, jonka tulosten perusteella valmisteen hyöty/haittasuhde arvioidaan vuosittain uudelleen.

Kliiniset tiedot

1. Koska XPRESS-tutkimuksen perusteella tehtävät päätelmät ovat edelleen epävarmoja tarvitaan Xigrisin hyöty/haittasuhteen määrittämiseen lisätutkimus, jossa selvitetään Xigrisin ja hepariinin mahdollisia yhteisvaikutuksia. Siksi Xigrisin hyöty/haittaprofilin varmistamiseksi myyntiluvan haltija on lupautunut tekemään plasebokontrolloidun tutkimuksen potilailla (joilla joko on pieni annos profylaktista hepariinia tai jotka eivät saa mitään tromboosin estolääkitystä), joilla on vaikea sepsis ja todennettu elinvaurio (esim. monielinvaurio (MOD, multi organ deficiency)) tai vasopressoririippuvainen septinen sokki) ja kun potilaita hoidetaan tarkasti määritetyn aikarajan sisällä.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei ole myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

KOTELON TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xigris 20 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Drotrekogiini alfa (aktivoitu)

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi injektioampulli sisältää 20 mg drotrekogiini alfaa (aktivoitu)
Kun infuusiokuiva-aine liuotetaan 10 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä, saadaan liuos joka sisältää 2 mg/ml drotrekogiini alfaa (aktivoitu).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sakkaroosi, natriumkloridi, natriumsitraatti, sitruunahappo, kloorivetyhappo ja natriumhydroksidi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 injektioampulli, infuusiokuiva-aine, liuosta varten

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Infusoidaan laskimoon käyttöönvalmistuksen ja laimennuksen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
Pidä injektioampulli ulkopakkauksessa sen suojaamiseksi valolta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/02/225/002

13. ERÄNUMERO

Lot {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Xigris 20 mg infuusiokuiva-aine
Infusoidaan laskimoon käyttöönvalmistuksen ja laimennuksen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {KK/VVVV}

4. ERÄNUMERO

Lot {numero}

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

20 mg

6. MUUTA

Lääkevalmistus ei enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA TAI SEN PUUTTUESSA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

KOTELON TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xigris 5 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Drotrekogiini alfa (aktivoitu)

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi injektiopullo sisältää 5 mg drotrekogiini alfaa (aktivoitu)
Kun infuusiokuiva-aine liuotetaan 2,5 ml:aan injektioneesteisiin käytettävää vettä, saadaan liuos joka sisältää 2 mg/ml drotrekogiini alfaa (aktivoitu).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sakkaroosi, natriumkloridi, natriumsitraatti, sitruunahappo, kloorivetyhappo ja natriumhydroksidi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 injektiopullo, infuusiokuiva-aine, liuosta varten

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Infusoidaan laskimoon käyttöönvalmistuksen ja laimennuksen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa(2 °C – 8 °C).

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa sen suojaamiseksi valolta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/02/225/001

13. ERÄNUMERO

Lot {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Xigris 5 mg infuusiokuiva-aine
Infusoidaan laskimoon käyttöönvalmistuksen ja laimennuksen jälkeen.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim. {KK/VVVV}

4. ERÄNUMERO

Lot {numero}

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 mg

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Xigris 20 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten Drotrekogiini alfa (aktivoitu)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti. Muista, että et saa ottaa Xigris-valmistetta omatoimisesti, koska sekä sairautesi että tämän lääkkeen käyttö edellyttävät jatkuvaa lääketieteellistä valvontaa.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Xigris on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin saat Xigris-infuusion
3. Miten Xigris-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xigris-valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ XIGRIS ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Xigris muistuttaa läheisesti veressä luonnollisesti esiintyvää valkuaisainetta. Tämä valkuaisaine on mukana veren hyytymisen ja tulehduksen säätelyssä. Vaikean infektion aikana elimistössä saattaa muodostua veritulppia. Veritulpat voivat estää veren pääsyn tärkeisiin elimiin, kuten munuaisiin ja keuhkoihin. Tämä saattaa aiheuttaa vakavan sairaustilan, josta käytetään nimitystä vakava yleisinfektio (myös verenmyrkytys tai vaikea sepsis). Se on hengenvaarallinen sairaus, joka joissakin tapauksissa voi johtaa kuolemaan. Xigris auttaa elimistöä pääsemään eroon veritulpista ja vähentää lisäksi infektion aiheuttamaa tulehdusta.

Xigris-valmistetta käytetään aikuisille vakavan yleisinfektion (verenmyrkytyksen) hoidossa.

2. ENNEN KUIN SAAT XIGRIS-INFUUSION

Sinulle ei voi antaa Xigris-infuusiota:

- jos olet yliherkkä (allerginen) drotrekogiini alfalle (aktivoitu), Xigrisin sisältämälle jollekin muulle aineelle tai naudasta peräisin olevalle trombiinille (valkuaisaine)
- jos olet alle 18-vuotias
- jos Sinulla on sisäinen verenvuoto
- jos Sinulla on aivokasvain tai aivopaineesi on kohonnut
- jos Sinulle annetaan samanaikaisesti hepariinia (≥ 15 kansainvälistä yksikköä/kg/tunti)
- jos Sinulla on verenvuototaipumus, joka ei liity vakavaan yleisinfektioon
- jos Sinulla on pitkäaikainen, vaikea maksasairaus
- jos verihitale (yksi verisolutyyppeistä) -arvosii on matala, vaikka sitä on yritetty korjata verensiirroilla
- jos Sinulla on suuri verenvuotoriski (esimerkiksi):
 - a) olet ollut leikkauksessa 12 tunnin aikana ennen kuin saat Xigris-infuusion, tai Sinulla on edellisen leikkauksen jälkeistä verenvuotoa, tai saatat joutua leikkaukseen Xigrisin annon aikana
 - b) olet ollut sairaalassa vaikean pään vamman takia, tai aivojasi tai selkäydintäsi on leikattu, tai Sinulla on ollut verenvuoto aivoissa (hemorraaginen aivohalvaus) viimeisen 3

- kuukauden aikana, tai Sinulla on poikkeavuutta aivoverisuonissasi, tai massamuutos päässäsi, tai Sinulle on asetettu epiduraalikatetri (selkäydinkanavaan asetettu putki)
- c) Sinulla on synnynnäinen verenvuototaipumus
 - d) Sinulla on ollut suolistoverenvuotoa viimeisten 6 viikon aikana, ellei sitä ole asianmukaisesti hoidettu
 - e) olet ollut vakavassa onnettomuudessa ja verenvuotoriskisi on kasvanut.

Xigris-valmisteen suhteen on noudatettava erityistä varovaisuutta, jos Sinulla on verenvuotoriski eli esimerkiksi:

- jos käytät muita veren hyytymiseen vaikuttavia lääkkeitä (esimerkiksi lääkkeitä, jotka liuottavat veritulppia, ohentavat verta tai jotka estävät verihituleiden kasaantumista kuten asetyylisalisyylihappo eli aspiriini)
- jos Sinulla on 3 viime kuukauden aikana ollut veritulpan aiheuttama aivohalvaus
- jos Sinulla tiedetään olevan verenvuotoon liittyvä ongelma.

Xigris-infuusiota ei tulisi käyttää, jos Sinulla ei ole vaikea yleisinfektio (vain yhden elimen toimintahäiriö) ja jos Sinulle on hiljattain tehty leikkaus.

Muiden lääkkeiden käyttö

Ilmoita lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Varovaisuutta tulee noudattaa, kun Xigris-infuusio annetaan samanaikaisesti muiden veren hyytymiseen vaikuttavien lääkkeiden kanssa (esimerkiksi lääkkeet, jotka liuottavat veritulppia tai ohentavat verta, lääkkeet, jotka estävät veren hyytymistä kuten asetyylisalisyylihappo (aspiriini), ei-steroidirakenteiset tulehduskipulääkkeet tai klopidooreli).

Raskaus ja imetys

Ei tiedetä, vaurioittaako drotrekogiini alfa (aktivoitu) syntymätöntä lasta tai vaikuttaako se lisääntymiskykyyn. Jos olet raskaana, lääkäri antaa Sinulle Xigris-valmistetta vain, jos se on täysin välttämätöntä.

Ei tiedetä, erittykö drotrekogiini alfa (aktivoitu) äidinmaitoon, ja siksi Sinun ei pidä imettää Xigris-hoidon aikana.

Tärkeää tietoa Xigrisin sisältämistä aineista

Tämä lääkevalmiste sisältää noin 68 mg natriumia/injektiopullo. Se tulee ottaa huomioon potilailla, joiden ruokavaliassa natriumin määrää on rajoitettu.

3. MITEN XIGRIS-VALMISTETTA KÄYTETÄÄN

Xigrisin suositusannos on 24 mikrogrammaa elimistön painokiloa (mikrog/kg) kohti tunnissa 96 tunnin ajan.

Sairaala-apteekin farmaseutti, sairaanhoitaja tai lääkäri liuottaa Xigris-kuiva-aineen ensin injektioesteisiin käytettävään veteen ja sitten natriumkloridi-infuusionesteeseen. Sen jälkeen saat tätä liuosta infuusioletkua pitkin tiputuksena laskimoosi 96 tunnin ajan.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Xigriskin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Xigris voi lisätä verenvuotoriskiä, mikä voi olla vakavaa tai henkeä uhkaavaa.

Infuusion aikana ilmeni vakavia vuototapahtumia 1 %:lla potilaista (yhdellä sadasta), joilla oli vaikea yleisinfektio ja Xigrisillä hoidetuista potilaista 2,4 %:lla (karkeasti yhdellä 40:stä). Molemmissa ryhmissä useimmat vuodot ilmenivät mahassa tai suolistossa. Aivoverenvuoto oli melko harvinainen, sitä ilmeni 0,2 %:lla (yhdellä 500:sta) Xigrisillä hoidetuista potilaista.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. XIGRIS-VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä lääkettä pakkauksessa olevan viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Pidä injektiopullo pakkauksessa sen suojaamiseksi valolta.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Xigris sisältää

- Vaikuttava aine on drotregokiini alfa (aktivoitu) 20 mg/injektiopullo.
- Drotrekogiini alfa (aktivoitu) muistuttaa läheisesti ihmisen veressä esiintyvää valkuaisainetta, jonka nimi on aktivoitunut proteiini C. Drotrekogiini alfa (aktivoitu) valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla.
- Muut aineet ovat sakkaroosi, natriumkloridi, natriumsitraatti, sitruunahappo, kloorivetyhappo ja natriumhydroksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Xigris on infuusiokuiva-aine liuosta varten injektiopullossa.

Yksi injektiopullo sisältää 20 mg drotregokiini alfaa (aktivoitu). Kun infuusiokuiva-aine liuotetaan 10 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä, saadaan liuos joka sisältää 2 mg/ml drotrekogiini alfaa (aktivoitu).

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija: Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Alankomaat.
Valmistaja: Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, D-35396 Giessen, Saksa.

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan, Eli Lilly, paikallinen edustaja maassasi.

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

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

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.

Tel: + 34-91 749 7698

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

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

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi: {pvm}

Tämän lääkevalmisteiden myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisilla perusteilla. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa johtuen tieteellisistä syistä. Euroopan lääkevirasto (EMA) arvioi vuosittain uuden tiedon ja tarvittaessa päivittää selosteen.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu>

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:**Käyttö- ja käsittelyohjeet**

1. Valmista Xigris aseptisesti laskimonsisäistä antoa varten.
2. Laske annos ja tarvittavien Xigris-injektiopullojen lukumäärä.

Yksi Xigris-injektiopullo sisältää 20 mg drotrekogiini alfaa (aktivoitu).

Injektiopullo sisältää hieman ylimääräistä drotrekogiini alfaa (aktivoitu), jotta siitä saadaan etikettiin merkitty määrä lääkettä.

3. Valmista kantaliuos lisäämällä Xigris 20 mg injektiopulloon 10 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä. Tällöin kantaliuoksen pitoisuus on noin 2 mg/ml drotrekogiini alfa (aktivoitu).

Lisää steriili injektionesteisiin käytettävä vesi hitaasti ja vältä kallistamasta tai ravistamasta injektiopulloa. Pyörittele varovasti jokaista injektiopulloa kädessäsi, kunnes kuiva-aine on liuennut kokonaan.

4. Käyttövalmis Xigris-kantaliuos on laimennettava edelleen 0,9 % natriumkloridi-infusionesteellä. Vedä hitaasti tarvittava määrä drotrekogiini alfa- (aktivoitu) kantaliuosta injektiopullostasi. Lisää kantaliuos 0,9 % natriumkloridi-infusionestettä sisältävään pussiin, suuntaamalla se pussin sisäseinään, jotta liuokseen syntyisi mahdollisimman vähän liikettä. Kallistele pussia varovasti, jotta liuoksesta tulee tasa-aineinen. Älä kuljeta pussia paikasta toiseen mekaanisilla kuljetusmenetelmillä.
5. Kantaliuoksen välitöntä käyttöä suositellaan. Jos Xigris-kantaliuosta ei laimenneta edelleen heti, sitä voidaan säilyttää huoneenlämmössä (15 °C – 30 °C), mutta se on käytettävä 3 tunnin kuluessa. Valmis laskimoinfuusioliuos voidaan käyttää huoneenlämmössä (15 °C – 30 °C) 14 tunnin kuluessa.
6. Parenteraaliset lääkevalmisteet tulee tutkia silmämääräisesti ennen antoa, jotta voidaan varmistua siitä, ettei niissä ole hiukkasia eikä värimuutoksia.
7. **Suositellaan, että Xigris-infuusion käytetään infuusiopumppua, jotta infuusionopeutta voidaan kontrolloida tarkkaan.** Xigris-kantaliuos tulee laimentaa 0,9 % natriumkloridi-infusionestettä sisältävään pussiin niin, että loppupitoisuudeksi saadaan 100 mikrog/ml - 200 mikrog/ml.
8. Kun Xigris annetaan pienillä virtausnopeuksilla (alle noin 5 ml/tunti), nesteensiirtolaitetta on käytettävä virtausnopeudella noin 5 ml/tunti noin 15 minuutin ajan ennen infuusioletkun kytkemistä potilaaseen.
9. Xigris on annettava laskimoon erillisen infuusioreitin tai monihaaraisen keskuslaskimokatettrin erillisen reitin kautta. Saman infuusioletkun kautta saa antaa VAIN seuraavia liuoksia: 0,9 % natriumkloridi-infusioneste, Ringerin laktaatti, glukoosiliuos tai glukoosi- ja natriumkloridiseokset.
10. Varo altistamasta drotrekogiini alfa- (aktivoitu) liuosta kuumuudelle ja/tai suoralle auringonvalolle. Yhteensopimattomuuksia ei ole havaittu drotrekogiini alfan (aktivoitu) ja lasista, polyvinyylikloridista, polyetyleenistä, polypropyleenistä tai polyolefiinista valmistettujen infuusionestepullojen tai pussien välillä. Muunlaisten infuusiovälineiden käytöllä voi olla haitallinen vaikutus annosteltavan drotrekogiini alfan (aktivoitu) määrään tai tehoon.
11. Xigrisin annon suhteen on oltava huolellinen; antonopeus tulee laskea huolellisesti potilaan painon mukaan ja lääkkeen infuusioidan tulee olla oikea. Infuusiopussiin suositellaan asianmukaisia merkintöjä.

PAKKAUSSELOSTE

Xigris 5 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten Drotrekogiini alfa (aktivoitu)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti. Muista, että et saa ottaa Xigris-valmistetta omatoimisesti, koska sekä sairautesi että tämän lääkkeen käyttö edellyttävät jatkuvaa lääketieteellistä valvontaa.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemaasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Xigris on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin saat Xigris-infuusion
3. Miten Xigris-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xigris-valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ XIGRIS ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Xigris muistuttaa läheisesti veressä luonnollisesti esiintyvää valkuaisainetta. Tämä valkuaisaine on mukana veren hyytymisen ja tulehduksen säätelyssä. Vaikean infektion aikana elimistössä saattaa muodostua veritulppia. Veritulpat voivat estää veren pääsyn tärkeisiin elimiin, kuten munuaisiin ja keuhkoihin. Tämä saattaa aiheuttaa vakavan sairaustilan, josta käytetään nimitystä vakava yleisinfektio (myös verenmyrkytys tai vaikea sepsis). Se on hengenvaarallinen sairaus, joka joissakin tapauksissa voi johtaa kuolemaan. Xigris auttaa elimistöä pääsemään eroon veritulpista ja vähentää lisäksi infektion aiheuttamaa tulehdusta.

Xigris-valmistetta käytetään aikuisille vakavan yleisinfektion (verenmyrkytyksen) hoidossa.

2. ENNEN KUIN SAAT XIGRIS-INFUUSION

Sinulle ei voi antaa Xigris-infuusiota:

- jos olet yliherkkä (allerginen) drotrekogiini alfalle (aktivoitu), Xigrisin sisältämälle jollekin muulle aineelle tai naudasta peräisin olevalle trombiinille (valkuaisaine)
- jos olet alle 18-vuotias
- jos Sinulla on sisäinen verenvuoto
- jos Sinulla on aivokasvain tai aivopaineesi on kohonnut
- jos Sinulle annetaan samanaikaisesti hepariinia (≥ 15 kansainvälistä yksikköä/kg/tunti)
- jos Sinulla on verenvuototaipumus, joka ei liity vakavaan yleisinfektioon
- jos Sinulla on pitkäaikainen, vaikea maksasairaus
- jos verihiihtale (yksi verisolutyypin) -arvosii on matala, vaikka sitä on yritetty korjata verensiirroilla
- jos Sinulla on suuri verenvuotoriski (esimerkiksi):
 - a) olet ollut leikkauksessa 12 tunnin aikana ennen kuin saat Xigris-infuusion, tai Sinulla on edellisen leikkauksen jälkeistä verenvuotoa, tai saatat joutua leikkaukseen Xigrisin annon aikana
 - b) olet ollut sairaalassa vaikean pään vamman takia, tai aivojasi tai selkäydintäsi on leikattu, tai Sinulla on ollut verenvuoto aivoissa (hemorraaginen aivohalvaus) viimeisen 3

- kuukauden aikana, tai Sinulla on poikkeavuutta aivoverisuonissasi, tai massamuutos päässäsi, tai Sinulle on asetettu epiduraalikatetri (selkäydinkanavaan asetettu putki)
- c) Sinulla on synnynnäinen verenvuototaipumus
 - d) Sinulla on ollut suolistoverenvuotoa viimeisten 6 viikon aikana, ellei sitä ole asianmukaisesti hoidettu
 - e) olet ollut vakavassa onnettomuudessa ja verenvuotoriskisi on kasvanut.

Xigris-valmisteen suhteen on noudatettava erityistä varovaisuutta, jos Sinulla on verenvuotoriski eli esimerkiksi:

- jos käytät muita veren hyytymiseen vaikuttavia lääkkeitä (esimerkiksi lääkkeitä, jotka liuottavat veritulppia, ohentavat verta tai jotka estävät verihituleiden kasaantumista kuten asetyylisalisyylihappo eli aspiriini)
- jos Sinulla on 3 viime kuukauden aikana ollut veritulpan aiheuttama aivohalvaus
- jos Sinulla tiedetään olevan verenvuotoon liittyvä ongelma.

Xigris-infuusiota ei tulisi käyttää, jos Sinulla ei ole vaikea yleisinfektio (vain yhden elimen toimintahäiriö) ja jos Sinulle on hiljattain tehty leikkaus.

Muiden lääkkeiden käyttö

Ilmoita lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Varovaisuutta tulee noudattaa, kun Xigris-infuusio annetaan samanaikaisesti muiden veren hyytymiseen vaikuttavien lääkkeiden kanssa (esimerkiksi lääkkeet, jotka liuottavat veritulppia tai ohentavat verta, lääkkeet, jotka estävät veren hyytymistä kuten asetyylisalisyylihappo (aspiriini), ei-steroidirakenteiset tulehduskipulääkkeet tai klopidooreli).

Raskaus ja imetys

Ei tiedetä, vaurioittaako drotrekogiini alfa (aktivoitu) syntymätöntä lasta tai vaikuttaako se lisääntymiskykyyn. Jos olet raskaana, lääkäri antaa Sinulle Xigris-valmistetta vain, jos se on täysin välttämätöntä.

Ei tiedetä, erittykö drotrekogiini alfa (aktivoitu) äidinmaitoon, ja siksi Sinun ei pidä imettää Xigris-hoidon aikana.

Tärkeää tietoa Xigrisin sisältämistä aineista

Tämä lääkevalmiste sisältää noin 47 mg natriumia/injektiopullo. Se tulee ottaa huomioon potilailla, joiden ruokavaliassa natriumin määrää on rajoitettu.

3. MITEN XIGRIS-VALMISTETTA KÄYTETÄÄN

Xigrisin suositusannos on 24 mikrogrammaa elimistön painokiloa (mikrog/kg) kohti tunnissa 96 tunnin ajan.

Sairaala-apteekin farmaseutti, sairaanhoitaja tai lääkäri liuottaa Xigris-kuiva-aineen ensin injektioesteisiin käytettävään veteen ja sitten natriumkloridi-infuusionesteeseen. Sen jälkeen saat tätä liuosta infuusioletkua pitkin tiputuksena laskimoosi 96 tunnin ajan.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Xigriskin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Xigris voi lisätä verenvuotoriskiä, mikä voi olla vakavaa tai henkeä uhkaavaa.

Infuusion aikana ilmeni vakavia vuototapahtumia 1 %:lla potilaista (yhdeällä sadasta), joilla oli vaikea yleisinfektio ja Xigrisillä hoidetuista potilaista 2,4 %:lla (karkeasti yhdellä 40:stä). Molemmissa ryhmissä useimmat vuodot ilmenivät mahassa tai suolistossa. Aivoverenvuoto oli melko harvinainen, sitä ilmeni 0,2 %:lla (yhdeällä 500:sta) Xigrisillä hoidetuista potilaista.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. XIGRIS-VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä lääkettä pakkauksessa olevan viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Pidä injektiopullo pakkauksessa sen suojaamiseksi valolta.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Xigris sisältää

- Vaikuttava aine on drotregokiini alfa (aktivoitu) 5 mg/injektiopullo.
- Drotrekogiini alfa (aktivoitu) muistuttaa läheisesti ihmisen veressä esiintyvää valkuaisainetta, jonka nimi on aktivoitunut proteiini C. Drotrekogiini alfa (aktivoitu) valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla.
- Muut aineet ovat sakkaroosi, natriumkloridi, natriumsitraatti, sitruunahappo, kloorivetyhappo ja natriumhydroksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Xigris on infuusiokuiva-aine liuosta varten injektiopullossa.

Yksi injektiopullo sisältää 5 mg drotregokiini alfaa (aktivoitu). Kun infuusiokuiva-aine liuotetaan 2,5 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä, saadaan liuos joka sisältää 2 mg/ml drotrekogiini alfaa (aktivoitu).

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija: Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Alankomaat.
Valmistaja: Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, D-35396 Giessen, Saksa.

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan, Eli Lilly, paikallinen edustaja maassasi.

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

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

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

Κόπος

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

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

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi: {pvm}

Tämän lääkevalmisteiden myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisilla perusteilla. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa johtuen tieteellisistä syistä. Euroopan lääkevirasto (EMA) arvioi vuosittain uuden tiedon ja tarvittaessa päivittää selosteen.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta

<http://www.emea.europa.eu/>

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:**Käyttö- ja käsittelyohjeet**

1. Valmista Xigris aseptisesti laskimonsisäistä antoa varten.

2. Laske annos ja tarvittavien Xigris-injektiopullojen lukumäärä.

Yksi Xigris-injektiopullo sisältää 5 mg drotrekogiini alfaa (aktivoitu).

Injektiopullo sisältää hieman ylimääräistä drotrekogiini alfaa (aktivoitu), jotta siitä saadaan etikettiin merkitty määrä lääkettä.

3. Valmista kantaliuos lisäämällä Xigris 5 mg injektiopulloon 2,5 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä. Tällöin kantaliuoksen pitoisuus on noin 2 mg/ml drotrekogiini alfaa (aktivoitu).

Lisää steriili injektioneesteisiin käytettävä vesi hitaasti ja vältä kallistamasta tai ravistamasta injektiopulloa. Pyörittele varovasti jokaista injektiopulloa kädessäsi, kunnes kuiva-aine on liennut kokonaan.

4. Käyttövalmis Xigris-kantaliuos on laimennettava edelleen 0,9 % natriumkloridi-infuusionesteellä. Vedä hitaasti tarvittava määrä drotrekogiini alfa- (aktivoitu) kantaliuosta injektiopullosta. Lisää kantaliuos 0,9 % natriumkloridi-infuusionestettä sisältävään pussiin, suuntaamalla se pussin sisäseinään, jotta liukseen syntyisi mahdollisimman vähän liikettä. Kallistele pussia varovasti, jotta liuksesta tulee tasa-aineinen. Älä kuljeta pussia paikasta toiseen mekaanisilla kuljetusmenetelmillä.
5. Kantaliuoksen välitöntä käyttöä suositellaan. Jos Xigris-kantaliuosta ei laimenneta edelleen heti, sitä voidaan säilyttää huoneenlämmössä (15 °C – 30 °C), mutta se on käytettävä 3 tunnin kuluessa. Valmis laskimoinfuusioliuos voidaan käyttää huoneenlämmössä (15 °C – 30 °C) 14 tunnin kuluessa.
6. Parenteraaliset lääkevalmisteet tulee tutkia silmämääräisesti ennen antoa, jotta voidaan varmistua siitä, ettei niissä ole hiukkasia eikä värimuutoksia.
7. **Suositellaan, että Xigris-infuusioon käytetään infuusiopumppua, jotta infuusionopeutta voidaan kontrolloida tarkkaan.** Xigris-kantaliuos tulee laimentaa 0,9 % natriumkloridi-infuusionestettä sisältävään pussiin niin, että loppupitoisuudeksi saadaan 100 mikrog/ml - 200 mikrog/ml.
8. Kun Xigris annetaan pienillä virtausnopeuksilla (alle noin 5 ml/tunti), nesteensiirtolaitetta on käytettävä virtausnopeudella noin 5 ml/tunti noin 15 minuutin ajan ennen infuusioletkun kytkemistä potilaaseen.
9. Xigris on annettava laskimoon erillisen infuusioreitin tai monihaaraisen keskuslaskimokatettrin erillisen reitin kautta. Saman infuusioletkun kautta saa antaa VAIN seuraavia liuoksia: 0,9 % natriumkloridi-infuusioneste, Ringerin laktaatti, glukoosiliuos tai glukoosi- ja natriumkloridiseokset.
10. Varo altistamasta drotrekogiini alfa- (aktivoitu) liuosta kuumuudelle ja/tai suoralle auringonvalolle. Yhteensopimattomuuksia ei ole havaittu drotrekogiini alfan (aktivoitu) ja lasista, polyvinyylikloridista, polyetyleenistä, polypropyleenistä tai polyolefiinista valmistettujen infuusionestepullojen tai pussien välillä. Muunlaisten infuusiovälineiden käytöllä voi olla haitallinen vaikutus annosteltavan drotrekogiini alfan (aktivoitu) määrään tai tehoon.
11. Xigrisin annon suhteen on oltava huolellinen; antonopeus tulee laskea huolellisesti potilaan painon mukaan ja lääkkeen infuusioajan tulee olla oikea. Infuusiopussiin suositellaan asianmukaisia merkintöjä.