

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xigris 20 mg milteliai infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename buteliuke yra 20 mg drotrekogino alfa (aktyvinto).

Ištirpinus 10 ml sterilaus injekcinio vandens, kiekviename ml yra 2 mg drotrekogino alfa (aktyvinto).

Drotrekoginas alfa (aktyvintas) yra rekombinantinis endogeninio aktyvinto proteino C variantas, gaminamas pasitelkiant genų inžineriją iš tam tikros žmogaus ląstelių linijos.

Pagalbinės medžiagos: kiekviename buteliuke yra maždaug 68 mg natrio.
Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuziniam tirpalui. Xigris yra balti arba beveik balti liofilizuoti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Xigris yra skirtas suaugusių pacientų, sergančių sunkiu sepsiu, kuriems yra daugybinis organų sutrikimas, gydymui, kartu taikant geriausią standartinę priežiūrą. Galimas Xigris skyrimas turi būti svarstomas daugiausiai tais atvejais, kai gydymą galima pradėti per 24 valandas nuo organų sutrikimo pradžios (daugiau informacijos žr. 5.1 skyriuje).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Vaistinio preparato Xigris vartojimas galimas tik sunkaus sepsio gydymo patirties turinčiose gydymo įstaigose, esant patyrusio gydytojo priežiūrai.

Gydymą reikia pradėti per 48 valandas, o geriau per 24 valandas nuo pirmojo dokumentuoto sepsio sukkelto organų sutrikimo pradžios (žr. 5.1 skyrių).

Rekomenduojama Xigris dozė – 24 µg/kg/val. (atsižvelgiant į esamą kūno svorį) skiriama nepertraukiamos intraveninės infuzijos būdu 96 valandas. Skiriant Xigris rekomenduojama naudoti infuzinę pompą, kad būtų galima tiksliau kontroliuoti infuzijos greitį. Jeigu infuzija dėl kokių nors priežasčių nutraukiama, Xigris iš naujo pradedamas infuzuoti 24 µg/kg/val. greičiu, ir tęsiama, kad susidarytų visos 96 rekomenduojamos valandos. Dėl nutrauktos infuzijos nebūtina ją užtęsti ar didinti skiriamą dozę.

Suaugusiesiems pacientams, sergantiems sunkiu sepsiu, atsižvelgiant į jų amžių, lytį, kepenų funkciją (vertinamą pagal transaminazių kiekį), inkstų funkciją, nutukimas arba profilaktikai vartojamą hepariną, dozės koreguoti nereikia. Drotrekogino alfa (aktyvinto) farmakokinetika pacientų, kurie serga sunkiu sepsiu, kuriems prieš pradedant gydyti buvo galutinė inkstų ligos stadija ar kurie serga lėtine kepenų liga, organizme netirta.

Vaikai ir paaugliai. Duomenys iš placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo, kuris buvo sustabdytas dėl beprasmiškumo, po to kai 477 pacientai nuo 0 iki 17 metų amžiaus gavo tiriamąjį gydymą, neparodė Xigris veiksmingumo vaikams bei parodė didesnę CNS kraujavimų dažnį Xigris gydytų

pacientų grupėje lyginant su placebo. Xigris jaunesniems kaip 18 metų vaikams vartoti negalima (žr. 4.3 ir 5.1 skyrius).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, bet kuriai pagalbinei medžiagai arba galvijų trombinui (jo pėdsakų lieka po gamybos proceso).

Drotrekogino alfa (aktyvinto) draudžiama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams (žr. 5.1 skyrių).

Kadangi drotrekoginas alfa (aktyvintas) gali padidinti kraujavimo riziką, vaisto Xigris negalima skirti šiomis aplinkybėmis:

- esant aktyviam vidiniam kraujavimui;
- pacientams, sergantiems intrakranijine patologija; esant augliui arba smegenų išvaržos požymiams;
- papildomai taikant heparino terapiją ≥ 15 tarptautinių vienetų/kg/val.;
- esant žinomai kraujavimo diatezei, išskyrus ūmią koagulopatiją, susijusią su sepsiu;
- esant sunkiai lėtinei kepenų ligai;
- esant trombocitų skaičiui $< 30000 \times 10^6/l$, net jeigu trombocitų skaičius padidėja po transfuzijų;
- pacientams, kuriems yra padidėjusi kraujavimo rizika (pavyzdžiui):
 - a) jei bet kokia didelė operacija, kurios metu taikoma bendroji arba spinalinė anestezija, atliekama 12 valandų laikotarpiu prieš pat vaistų infuziją, jei po operacijos pacientui yra aktyvaus kraujavimo požymių, arba jei pacientui planuojama arba numatoma atlikti operaciją vaisto infuzijos metu;
 - b) buvus stipriai galvos traumas, dėl kurios reikėjo hospitalizacijos, intrakranijinės arba stuburo operacijos; per pastaruosius 3 mėnesius buvus hemoraginiam insultui; esant bet kokiai intracerebrinei arterinei-veninei anomalijai, cerebrinei aneurizmai arba plačiam centrinės nervų sistemos pažeidimui; pacientams, kuriems įstatytas epidurinis kateteris arba tiems, kuriems numatoma naudoti epidurinę kateterį vaisto infuzijų metu;
 - c) buvus įgimtai kraujavimo diatezei;
 - d) per pastarąsias 6 savaites buvus skrandžio ir žarnų kraujavimui, kai prisireikė medicininės intervencijos (nebent buvo atlikta atitinkama operacija);
 - e) pacientams, patyrusiems traumas, kai yra padidėjusi kraujavimo rizika.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vienintelio pagrindinio tyrimo veiksmingumo rezultatai kitais tyrimais nepatvirtinti.

Neseniai operuoti pacientai su vieno organo disfunkcija

Xigris skiriamas pacientams su vieno organo disfunkcija nėra patvirtintas, šiems pacientams draudžiama skirti Xigris, ypač jei pacientai neseniai (30 dienų laikotarpiu) buvo operuoti. Abiejuose iš dviejų atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų PROWESS ir ADDRESS (žr. 5.1 skyrių) neseniai operuotų pacientų su vieno organo disfunkcija 28 dienų mirtingumas ir mirtingumas esant ligoninėje buvo didesnis drotrekoginu alfa (aktyvintu) gydytų pacientų grupėje, nei placebo (n=98 - PROWESS ir n=636 - ADDRESS).

Kraujavimas

Drotrekoginas alfa (aktyvintas) didina kraujavimo riziką. Reikia įvertinti Xigris vartojimo riziką ir numatomą naudą esant šioms sąlygoms:

- jeigu neseniai (per pastarąsias 3 dienas) gydyta trombolitikais,
- jeigu neseniai (per pastarąsias 7 dienas) vartoti geriamieji antikoagulantai,
- jeigu neseniai (per pastarąsias 7 dienas) gydyta aspirinu arba kitais trombocitų agregaciją slopinančiais vaistais,
- jeigu neseniai (per pastaruosius 3 mėnesius) buvo ischeminis insultas,

- bet kuriomis kitomis sąlygomis, kai gydytojas numato galimą smarkų kraujavimą.

Atliekant procedūras, padidinančias kraujavimo riziką, Xigris vartojimas nutraukiamas 2 valandas prieš procedūros pradžią. Xigris vartojimą galima tęsti praėjus 12 valandų po didelės invazinės procedūros arba operacijos, jei buvo pasiekta adekvati hemostazė. Gydant Xigris, neseniai (per 30 parų laikotarpį) operuotiems pacientams sunkių kraujavimo reiškinių dažnis buvo didesnis negu neoperuotiems (žr. 4.8 skyrių). Nustatant kiekvienam pacientui rizikos ir naudos santykį, reikia atsižvelgti į kraujavimo riziką. Vartoti Xigris vėl galima nedelsiant po nesudėtingų, mažesnės invazijos pareikalavusių procedūrų, jei buvo pasiekta adekvati hemostazė.

Kaip įprasti gydymo priežiūros komponentai, hemostazės įvertinimo rodikliai (pvz., dalinio tromboplastino aktyvinimo laikas (DTAL), protrombino laikas (PL) ir trombocitų skaičius) turėtų būti nustatomi Xigris infuzijų metu. Jei nuoseklūs hemostazės testai parodo nekontroliuojamą arba blogėjančią koagulopatiją, kuri žymiai padidina kraujavimo riziką, reikia įvertinti tolimesnių infuzijų naudą ir kraujavimo riziką konkrečiam pacientui.

Laboratoriniai tyrimai

Drotrekoginas alfa (aktyvintas) minimaliai veikia PL. DTAL pailgėjimas pacientams, sergantiems sunkiu sepsiu ir vartojantiems Xigris, gali būti susijęs su esančia koagulopatija, farmakodinaminio drotrekogino alfa (aktyvinto) ir/arba kitų kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikiu. Farmakodinaminis drotrekogino alfa (aktyvinto) poveikis DTAL rezultatams priklauso nuo reagento ir instrumento, naudoto kiekybinės analizės metu ir nuo laiko, kuris praėjo tarp mėginio paėmimo ir tyrimo atlikimo. Drotrekoginas alfa (aktyvintas), esantis kraujo arba plazmos mėginyje, paimtame iš vaistinių preparatų vartojančio paciento, bus palaipsniui neutralizuojamas endogeninių plazmos proteazės inhibitorių, esančių mėginyje. Faktiškai nepastebimas joks matuojamas alfa drotrekogino (aktyvinto) poveikis praėjus 2 valandoms po kraujo mėginio paėmimo. Dėl šio biologinio ir analitinio kintamumo, DTAL neturėtų būti naudojamas įvertinant farmakodinaminį drotrekogino alfa (aktyvinto) poveikį. Be to, praėjus apytiksliai 2 valandoms po vaistinio preparato infuzijų nutraukimo, praktiškai nepastebimas joks drotrekogino alfa (aktyvinto), likusio paciento kraujo apytakoje, poveikis; nuo šio momento vaistinis preparatas neturi įtakos kraujo mėginiams, paimtiems DTAL nustatymui. Interpretuojant pakartotinus PL ir/arba DTAL nustatytus rodiklius reikia atsižvelgti į anksčiau išvardytas aplinkybes.

Plazmos mėginiuose esantis drotrekoginas alfa (aktyvintas) gali daryti įtaką vienos stadijos koaguliacijos tyrimams, paremtiems DTAL (tokiems kaip VIII, IX ir XI faktorių tyrimai), tačiau nedaro įtakos vienos stadijos tyrimams, paremtiems PL (tokiems kaip II, V, VII ir X faktorių tyrimai).

Jeigu pakartotinas koagulopatijos įvertinimas (atsižvelgiant ir į trombocitų skaičių) rodo sunkią arba didėjančią koagulopatiją, reikia apsvarstyti infuzijų tęsimo riziką ir tikėtiną naudą.

Imunogeniškumas

Klinikinių tyrimų su suaugusiais pacientais sergančiais sunkiu sepsiu metu nustatyta, kad, antikūnų prieš žmogaus aktyvintą proteiną C IgA/IgG/IgM ar neutralizuojančių antikūnų susidaro nedažnai ir panašiai kaip drotrekoginu alfa (aktyvinto) ir placebo gydytų tiriamųjų pacientų tarpe. Pacientams, kuriems atsirado antikūnai, nepageidaujamų reiškinių nebuvo pastebėta dažniau drotrekoginu alfa (aktyvintu) gydytų pacientų grupėje nei placebo grupėje. Nebuvo įrodymų, kad aptikti antikūnai būtų specifinis imuninis atsakas į gydymą drotrekoginu alfa (aktyvintu).

Klinikinių tyrimų, specialiai tiriančių drotrekogino alfa (aktyvinto) pakartotino skyrimo sunkaus sepsio atveju, nebuvo atlikta. Vis dėl to, mažam pacientų skaičiui kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose su sunkiu sepsiu, anksčiau buvo skirtas drotrekogino alfa (aktyvinto) kursas. Pranešimų apie padidinto jautrumo reakcijas tokiems pacientams nebuvo. Esami mėginiai vėliau buvo tiriami dėl antikūnų prieš žmogaus aktyvuotą proteiną C, ir visi jie buvo neigiami. Sveikiems asmenims antikūnų prieš aktyvintą proteiną C nebuvo aptikta net po pakartotino vaisto vartojimo.

Tačiau negalima visiškai atmesti alerginės reakcijos tikimybės preparato sudedamosioms dalims, jei pacientas turi polinkį alergijai. Pasireiškus alerginėms arba anafilaksinėms reakcijoms, vaisto vartojimas turi būti nedelsiant nutrauktas ir paskirtas tinkamas gydymas. Jeigu pacientui Xigris skiriamas pakartotinai, turi būti laikomasi atsargumo priemonių.

Viename šio vaistinio preparato buteliuke yra maždaug 68 mg natrio. Į tai reikia atsižvelgti gydant pacientus, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis dietoje.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Atsargumo priemonių turi būti imtasi, kai Xigris vartojamas su vaistiniais preparatais, kurie veikia hemostazę (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius), įskaitant proteiną C, trombolitikus (pvz., streptokinazę, tPA, rPA ir urokinazę), peroralinius antikoaguliantus (pvz., varfariną), hirudiną, antitrombiną, aspiriną ir kitas trombocitus veikiančius preparatus, pvz., nesteroidinius priešuždegiminius vaistinius preparatus, tiklopidiną ir klopidoogrelį, gliukoproteino IIb/IIIa antagonistus (tokius kaip abciksimabą, eptifibatidą, tirofibaną) ir prostaciklinus, tokius kaip iloprostas.

Venų trombozės reiškinių (VTR) profilaktika kartu vartojama maža heparino doze

VTR profilaktikai kartu su drotrekoginu alfa (aktyvintu) galima vartoti mažą heparino dozę. Atsitiktinių imčių tyrimo (XPRESS), kuriuo buvo palyginamas heparino ir placebo poveikis 1935 sunkiu sepsiu sergantiems suaugusiems žmonėms, gydomiems drotrekoginu alfa (aktyvintu), metu profilaktikai vartojamas heparinas nepalankios įtakos mirtingumui nedarė (28,3% heparino grupėje, palyginti su 31,9% placebo grupėje, visų tyrime dalyvavusių pacientų, o pacientų (n = 890), kuriems buvo įvairių organų funkcijos sutrikimų ir kurie buvo pradėti gydyti per pirmas 24 val. po pirmojo sepsio sukkelto organo funkcijos sutrikimo, 30,3% heparino grupėje, palyginti su 26,9% placebo grupėje). Iš pacientų (n = 885), profilaktikai vartojusių heparino prieš įtraukiant į tyrimą, atsitiktiniu būdu atrinktų ir toliau vartojusių hepariną pacientų mirtingumas buvo 26,9%, palyginti su 35,6% tų pacientų, kurie atsitiktiniu būdu atrinkus, heparino vartojimą nutraukė ir toliau vartojo placebo. Vis dėlto šio skirtumo priežastys nežinomos, kadangi jis gali priklausyti ir nuo kitų veiksnių. Be to, sunkaus kraujavimo, įskaitant kraujavimą į centrinę nervų sistemą (CNS), rizika nepadidėjo. Profilaktika heparinu padidino nesunkaus kraujavimo riziką (žr. 4.8 skyrių). Statistiškai patikimo skirtumo tarp VTR dažnio tiriamųjų grupėse nebuvo.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Xigris tyrimai su gyvūnais dėl poveikio nėštumui, embrioniniam/fetaliniam vystymuisi, gimdymui ir pogimdyminiam vystymuisi nebuvo atlikti. Todėl potenciali rizika žmonėms yra nežinoma. Xigris neturėtų būti vartojamas nėštumo metu, nebent tai būtų tikrai būtina.

Nežinoma, ar Xigris patenka į moters pieną ir ar galimas poveikis krūtimi maitinamam kūdikiui. Todėl pacientės neturėtų maitinti krūtimi, kol yra gydomos Xigris.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Xigris didina kraujavimo riziką.

Trečiosios fazės tarptautiniame, multicentriniame, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamame klinikiniame tyrime (PROWESS) dalyvavo 850 drotrekoginu alfa (aktyvintu) gydyti pacientai ir 840 placebo gydyti pacientai. Pacientų, kurie patyrė bent vieną kraujavimo atvejį dvejose gydymo grupėse atitinkamai buvo 24,9% ir 17,7%. Abiejose gydymo grupėse dauguma kraujavimo atvejų buvo ekchimizės bei virškinimo trakto kraujavimas. Pirmiausia išryškėjo sunkių kraujavimo reiškinių tiriamojo vaisto grupėje.

Trečios b fazės tarptautinio vienos tiriamosios grupės atviro klinikinio tyrimo (ENHANCE) metu buvo tirti 2378 sunkiu sepsiu sergantys suaugę pacientai, gydyti drotrekoginu alfa (aktyvintu).

PROWESS ir ENHANCE klinikinių tyrimų metu nustatytas sunkaus kraujavimo atvejų dažnis pateiktas žemiau. Šiuose tyrimuose sunkiu kraujavimo reiškiniu buvo laikoma bet kokia intrakranijinė hemoragija, bet koks gyvybei pavojingas ar mirtinas kraujavimas, bet koks kraujavimas, pareikalavęs per dieną ≥ 3 pakuočių vienetų intraveninių eritrocitų infuzijų, 2 dienas iš eilės, arba bet koks kraujavimas, tyrimus atlikusio specialisto įvertintas kaip rimtas.

3b fazės tarptautiniame, multicentriniame, atsitiktinių imčių, dvigubai aklame, placebo kontroliuojamame klinikiniame tyrime (ADDRESS), kuriame dalyvavo mažos mirties rizikos sunkiu sepsi sergantys pacientai, 1317 pacientų buvo gydyti drotrekoginu alfa (aktyvintu), o 1293 - placebu. Pacientų, kurie patyrė bent vieną kraujavimo atvejį dvejose gydymo grupėse atitinkamai buvo 10,9% ir 6,4% ($p < 0,001$). Tarp kraujavimo atvejų buvo rimtų kraujavimų, tyrėjo įvertintų kaip susijusių su tiriamuoju vaistu kraujavimų, kraujavimų, dėl kurių prirėkė daryti eritrocitų transfuziją, kraujavimų, dėl kurių prirėkė visiškai nutraukti tiriamojo vaisto skyrimą. ADDRESS klinikiniame tyrime sunkiu kraujavimu buvo laikomas bet koks mirtinas kraujavimas, bet koks gyvybei pavojingas kraujavimas, bet koks CNS kraujavimas, bet koks kraujavimas tyrėjo įvertintas rimtu.

Sunkaus kraujavimo atvejai, pasitaikę infuzijos metu

Šioje lentelėje pateikiamas PROWESS ir ENHANCE klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų, patyrusių sunkius kraujavimo reiškinius, procentas pagal hemoragijos vietą, atsiradusių tiriamojo vaisto infuzijos periodu (tai infuzijos trukmė ir kartu visa sekanti viena kalendorinė diena po infuzijos pabaigos).

Hemoragijos vieta	Drotrekoginas alfa (aktyvintas) [PROWESS] N=850	Placebas [PROWESS] N=840	Drotrekoginas alfa (aktyvintas) [ENHANCE] N=2378
Virškinimo traktas	5 (0,6%)	4 (0,5%)	19 (0,8%)
Pilvo ertmė	2 (0,2%)	3 (0,4%)	18 (0,8%)
Krūtinės ąsta	4 (0,5%)	0	11 (0,5%)
Retroperitoninė ertmė	3 (0,4%)	0	4 (0,2%)
Centrinė nervų sistema (CNS) ¹	2 (0,2%)	0	15 (0,6%)
Urogenitalinė sistema	2 (0,2%)	0	0
Oda/minkštieji audiniai	1 (0,1%)	0	16 (0,7%)
Nosis ir ryklė	0	0	4 (0,2%)
Sąnariai/kaulai	0	0	1 (0,04%)
Nežinoma ²	1 (0,1%)	1 (0,1%)	6 (0,3%)
Iš viso	20 (2,4%)	8 (1,0%)	85 ³ (3,6%)

¹CNS kraujavimas – tai bet koks centrinės nervų sistemos kraujavimas įskaitant šias rūšis: petechinis, parenchiminis, subarachnoidinis, subdurinis, insultas su hemoraginėmis transformacijomis.

²Pacientai, kuriems reikėjo skirti per dieną ≥ 3 pakuočių vienetų intraveninių eritrocitų infuzijų, 2 dienas iš eilės, o kraujavimo vieta nebuvo nustatyta.

³ENHANCE klinikinio tyrimo metu šešiams pacientams atsirado daugybinių sunkių kraujavimo reiškinių tiriamojo vaisto infuzijų metu (85 pacientams nustatyti 94 kraujavimo reiškiniai).

PROWESS ir ENHANCE tyrimų duomenimis, neseniai (per 30 parų laikotarpį) operuotiems pacientams Xigris infuzijos metu sunkių kraujavimo reiškinių dažnis skaičiumi buvo didesnis negu neoperuotiems (PROWESS tyrimo – atitinkamai 3,3%, palyginti su 2%, ENHANCE tyrimo – atitinkamai 5%, palyginti su 3,1%. PROWESS tyrimo placebo dažniai buvo atitinkamai 0,4%, palyginti su 1,2%).

ADDRESS klinikiniame tyrime gydytų pacientų, patyrusių sunkius kraujavimo reiškinius, procentas pagal hemoragijos vietą buvo panašus kaip PROWESS klinikinio tyrimo. Sunkių kraujavimo reiškinių dažnis vaisto infuzijos metu (laikas nuo 1 iki 6 klinikinio tyrimo dienos) drotrekoginu alfa (aktyvintu) gydytų pacientų grupėje buvo 31 (2,4%), o placebo grupėje - 15 (1,2%) ($p=0,02$). CNS kraujavimų

dažnis infuzijos metu buvo 4 (0,2%) ir 3 (0,2%) atitinkamai drotrekoginu alfa (aktyvintu) gydytų pacientų ir placebo grupėje. Neseniai atlikta chirurginė operacija (per 30 dienų iki įtraukimo į klinikinį tyrimą) buvo susijusi su didesne rimtų kraujavimo reiškinių rizika infuzijos metu tiek Xigris gydytų pacientų, tiek placebo grupėje (Xigris grupėje: 3,6% neseniai operuotiems pacientams ir 1,6% neoperuotiems neseniai pacientams; placebo grupėje atitinkamai 1,6% ir 0,9%)

Atsitiktinių imčių tyrimo XPRESS, kuriuo buvo palyginamas heparino poveikis su placebo sunkiu sepsiu sergantiems suaugusiems žmonėms, gydomiems drotrekoginu alfa (aktyvintu), duomenimis, sunkaus kraujavimo dažnis atitiko ankstesnių tyrimų metu 0-6 parų gydymo laikotarpiu pasireiškusio kraujavimo dažnį ir heparinas, palyginti su placebo, nedažnino sunkaus kraujavimo (atitinkamai 2,3%, palyginti su 2,5%), įskaitant kraujavimą į CNS (abiejų grupių tiriamųjų 0,3%). Vis dėlto nesunkaus kraujavimo riziką heparinas padidino daugiau negu placebo (atitinkamai 8,7%, palyginti su 5,7%, $p = 0,0116$).

Sunkaus kraujavimo atvejai, pasitaikę per 28 tyrimo dienas

PROWESS klinikinio tyrimo metu sunkaus kraujavimo atvejų per 28 tyrimo dienas pasitaikė 3,5% tarp drotrekoginu alfa (aktyvintu) gydytųjų ir 2,0% tarp placebo gavusiųjų pacientų. Per 28 tyrimo dienas CNS kraujavimo dažnis drotrekoginu alfa (aktyvintu) ir placebo gydytiems pacientams buvo atitinkamai 0,2% ir 0,1%. CNS kraujavimo rizika gali padidėti, esant sunkiai koagulopatijai ir sunkiai trombocitopenijai (žr. 4.3 ir 4.4 skyrių).

Atviro ENHANCE klinikinio tyrimo metu sunkių kraujavimo atvejų dažnis per 28 tyrimo dienas buvo 6,5%, CNS kraujavimo dažnis per 28 tyrimo dienas buvo 1,5%.

Placebo kontroliuojamo ADDRESS klinikinio tyrimo metu sunkių kraujavimo reiškinių dažnis per 28 tyrimo dienas buvo 51 (3,9%) tarp drotrekoginu alfa (aktyvintu) gydytųjų ir 28 (2,2%) tarp placebo gavusiųjų pacientų ($p=0,01$). Per 28 tyrimo dienas CNS kraujavimo dažnis drotrekoginu alfa (aktyvintu) ir placebo gydytiems pacientams buvo atitinkamai 6 (0,5%) ir 5 (0,4%).

Tyrimo XPRESS duomenimis, sunkaus kraujavimo dažnis atitiko ankstesnių tyrimų metu 28 parų (0-28 parų) gydymo laikotarpiu pasireiškusio kraujavimo dažnį. Profilaktikai vartojamas heparinas, palyginti su placebo, nedidino sunkaus kraujavimo rizikos (atitinkamai 3,9%, palyginti su 5,2%), įskaitant kraujavimą į CNS riziką (atitinkamai 1%, palyginti su 0,7%).

Pirmosios fazės tyrimų metu nepageidaujamų reiškinių dažnumas buvo $\geq 5\%$, įskaitant galvos skausmą (30,9%), ekchimozę (23,0%) ir kitokią skausmą (5,8%).

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu ir įdiegus vaistinį preparatą į rinką buvo pranešimų apie atsitiktinį perdozavimą. Daugumos atvejų metu jokių reakcijų nebuvo pastebėta. Kitų atvejų metu atsiradę reiškiniai atitiko žinomą nepageidaujamą vaisto poveikį (žr. 4.8 skyrių), vaisto poveikį laboratoriniams tyrimams (žr. 4.4 skyrių) arba esančio sepsio pasekmes.

Nėra jokių žinomų drotrekogino alfa (aktyvinto) priešnuodžių. Perdozavimo atveju infuzija turi būti nedelsiant nutraukta (žr. 5.2 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antitromboziniai vaistai, fermentai, ATC kodas – B01AD10.

Šis vaistinis preparatas registruotas „išimtinėmis sąlygomis“. Tai reiškia, kad dėl mokslinių argumentų nebuvo įmanoma gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra (EMA) kasmet peržiūrės visą naujai gautą informaciją ir jei reikės atnaujins šią PCS.

Veikimo mechanizmas

Xigris yra rekombinantinis natūralaus plazmos aktyvinto proteino C variantas, nuo kurio jis skiriasi tik unikaliais oligosacharidais molekulės angliavandenių dalyje. Aktyvintas proteinas C yra esminis koaguliacijos reguliatorius. Jis stabdo trombino formavimąsi, išaktyvindamas faktorius Va ir VIIIa ir tokiu neigiamu grįžtamojo ryšio būdu reguliuoja koaguliaciją. Pernelyg didelis koaguliacijos suaktyvėjimas mikrocirkuliacijos takuose yra svarbi sunkaus sepsio patofiziologijos grandis. Be to, aktyvintas proteinas C yra svarbus sisteminio atsako į infekciją modulatorius bei turi antitrombozinių ir fibrinolizinių savybių. Xigris turi panašių savybių kaip ir endogeninis aktyvintas žmogaus proteinas C.

Farmakodinaminiai efektai

Placebo - kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose su pacientais, sergančiais sunkiu sepsiu, Xigris veikė antitromboziškai, tuo apribodamas trombino susidarymą, ir palengvindamas sepsio metu atsiradusią koagulopatiją, tai matyti iš spartesnio koaguliacijos ir fibrinolizės žymenų pagerėjimo. Xigris sparčiau sumažino trombozės žymenis, tokus kaip: D-dimeras, protrombinas F1.2, ir trombino-antitrombino lygius, bei sparčiau didino proteino C ir antitrombino lygius. Xigris taip pat atstatė endogeninį fibrinolizinių potencialą, tai įrodo greitesnė plazminogeno normalizacijos tendencija bei spartesnis plazminogeno aktyvatoriaus inhibitoriaus-1 lygio mažėjimas. Be to, pacientams, sergantiems sunkiu sepsiu ir gydomiems Xigris, greičiau mažėjo bendrojo uždegimo žymens interleukino-6 lygis, kuris rodo uždegiminio proceso silpnėjimą.

Klinikinis efektyvumas

Xigris buvo tirtas trečiosios fazės tarptautiniame daugiacentriniame, atsitiktinių imčių, dvigubai slaptame, placebo kontroliuojamame tyrime (PROWESS) su 1690 pacientais, sergančiais sunkiu sepsiu. Sunkus sepsis yra apibūdinamas kaip sepsis, kuriam būdinga ūmi organų disfunkcija. Sunkus sepsis diagnozuotas tiems pacientams kai: a) buvo žinoma arba įtariama infekcija, b) buvo klinikiniai sisteminės infekcinės reakcijos požymiai, tarp jų - hipotermija, leukopenija arba leukocitozė, tachikardija ir tachipnėja, c) buvo ūminė organų disfunkcija. Organų disfunkcija buvo nustatoma kai buvo šokas, hipotenzija arba kraujospūdžio didinimo pagalbinėmis priemonėmis būtinybė (nepaisant adekvačios rehidratacijos), santykinė hipoksemija (dalinio deguonies slėgio arteriniame kraujyje, matuojamo mmHg, santykis su deguonies procentu įkvėptame ore, išreikšta dešimtaine trupmena ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ santykiu) < 250), oligurija (nepaisant adekvačios rehidratacijos) ryškus trombocitų skaičiaus sumažėjimas ir/arba padidėjusi pieno rūgšties koncentracija.

Pacientų neįtraukimo į Klinikinį tyrimą kriterijai buvo: didelė kraujavimo rizika (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius), nebuvimas tikimybės, kad pacientas išgyvens 28 dienas dėl prieš tai buvusios su sepsiu nesusijusios medicininės būklės, infekuotieji ŽIV, kuriems paskutinis CD_4 buvo $\leq 50/\text{mm}^3$, pacientai, kuriems reikalinga nuolatinė dializė, atliktas kaulų čiulpų, plaučių, kepenų, kasos arba plonosios žarnos persodinimas, sergantieji ūmiu klinikiniu pankreatitu be nustatyto infekcijos šaltinio.

PROWESS tyrimo metu gydymas buvo pradamas per 48 valandas nuo pirmojo sepsio sukkelto organų sutrikimo pradžios. Vidutinė organų sutrikimo trukmė prieš pradėdant gydymą buvo 18 valandų. Pacientams buvo skiriama pastoviu greičiu 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{val.}$, 96 valandas trunkanti Xigris infuzija (n=850) arba placebo (n=840). Xigris buvo skiriamas papildomai kartu taikant geriausią standartinę priežiūrą. Geriausia standartinė priežiūra apjungia gydymą tinkamais antibiotikais, etiologinį bei palaikomąjį gydymą (skysčių infuzijos, inotropiją gerinantys vaistai, kraujospūdį didinantys preparatai ir prireikūs, pažeistų organų funkcijos palaikymas).

Gydymas Xigris, lyginant su placebo, pagerino pacientų 28 dienų išgyvenamumą rodiklį. Per 28 dienas Xigris gydytų pacientų bendras mirtingumas buvo 24,7%, o placebo gydytų pacientų 30,8% (p=0.005).

Absoliučiai patikimas mirtingumo sumažėjimas apsiribojo tik ta pacientų pogrupe, kurių ligos eiga buvo sunkesnė, t.y. bazinis APACHE II vertinimo balų skaičius buvo ≥ 25 arba, mažiausiai 2 organų ūmi disfunkcija tyrimo pradžioje (APACHE II sukurtas mirtingumo rizikai įvertinti, remiantis esamais fiziologiniais rodikliais ir ilgalaikiu sveikatos įvertinimu). Pacientų, kurių bazinis APACHE II vertinimo balų skaičius ≥ 25 , mirtingumas Xigris gydytųjų grupėje buvo 31% (128 iš 414) ir 44% placebo gydytųjų grupėje (176 iš 403). Mirčių sumažėjimo nepastebėta tarp pacientų, kurių ligos eiga lengvesnė. Pogrupyje, kur tyrimo pradžioje pacientams buvo mažiausiai 2 organų ūmi disfunkcija, mirtingumas buvo 26,5% Xigris gydytųjų grupėje (168 iš 634) ir 33,9% placebo gydytųjų grupėje (216 iš 637). Patikimas mirčių sumažėjimas nestebėtas tame pogrupyje, kurio pacientams tyrimo pradžioje buvo mažiau negu 2 organų ūmi disfunkcija.

Stebėta atitinkama gydymo Xigris įtaka mirtingumui visose, pagal amžių, lytį ir infekcijos rūšį pacientų pogrupiuos.

PROWESS tyrimo tąsa

Išgyvenamumo įvertinimas buvo atliktas PROWESS tyrimo tąsoje stebint išgyvenusiuosius pacientus. Ataskaitoje nurodyta, kad ligoninės ir 3 mėnesių išgyvenamumas 1690 PROWESS tiriamųjų atitinkamai buvo 98% ir 94%. Bendras visų Xigris gydytųjų pacientų ligoninės mirtingumo rodiklis buvo pastebimai mažesnis nei placebo gydomųjų pacientų (29,4% ir 34,6%; $p=0,023$). Išgyvenusiųjų 3 mėnesius rodiklis taip pat buvo geresnis Xigris gydytųjų grupėje, negu placebo gydytųjų grupėje (log rank $p=0,048$). Šie duomenys patvirtino, kad Xigris naudingas tik sunkiu sepsiu sergantiesiems pacientams, pavyzdžiui, esant daugelio organų funkcijos sutrikimui ir šokui.

Tolimesnė klinikinė patirtis

Trečios b fazės tarptautinio vienos tiriamosios grupės atviro klinikinio tyrimo (ENHANCE) metu buvo tirti 2378 sunkiu sepsiu sergantys suaugę pacientai, gydyti drotrekoginu alfa (aktyvintu). Pacientų įtraukimo kriterijai buvo panašūs į taikytus PROWESS tyrime. Drotrekoginas alfa (aktyvintas) pacientams buvo skiriamas per 48 valandas nuo pirmojo sepsio sukkelto organų sutrikimo pradžios. Vidutinė organų disfunkcijos trukmė prieš pradėdant gydymą buvo 25 valandos.

Per 28 dienas mirtingumo dažnis 3b fazės tyrimo metu buvo 25,3%. Pacientų, pradėtų gydyti per 24 valandas nuo pirmojo sepsio sukkelto organų sutrikimo pradžios, mirtingumo dažnis buvo mažesnis net ir atsižvelgus į ligos sunkumo skirtumus.

2640 suaugusių pacientų, sergančių sunkiu sepsiu, kurių mirties rizika buvo maža (pacientai, kurių APACHE II < 25 arba jei yra tik vieno organo sepsio sukeltas pažeidimas) buvo įtraukta į atsitiktinių imčių, dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą klinikinį tyrimą (ADDRESS). Klinikinis tyrimas dėl beprasmiškumo buvo nutrauktas, atlikus preliminarią duomenų analizę.

Palankaus drotrekogino alfa (aktyvinto) poveikio 872 pacientų, kuriems mirties rizika buvo maža ir kuriems buvo sutrikusi daugelio organų funkcija, pogrupiui nestebėta, todėl tyrimo ADDRESS rezultatai nepatvirtino tyrimo PROWESS veiksmingumo rezultatų.

Pacientų, kuriems buvo sutrikusi daugelio organų funkcija, pogrupiui ADDRESS tyrimo metu vartojusių placebo, mirštamumo pirmųjų 28 parų laikotarpiu dažnis buvo 21,9% , panašus į PROWESS tyrimo metu nustatytą pacientų, kuriems buvo sutrikusi tik vieno organo funkcija, pogrupio dažnį (21,2%). Tai patvirtina veiksmingumo stoką sunkiu sepsiu sergantiems pacientams, kuriems mirties rizika yra maža.

Vaikai ir paaugliai

Jaunesnius kaip 18 metų vaikus Xigris gydyti draudžiama (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

Placebu kontroliuojamo klinikinio tyrimo (RESOLVE) duomenys Xigris veiksmingumo vaikams, sergantiems sunkiu sepsiu, ūmine infekcine liga, sisteminiu uždegimu bei kvėpavimo organų ar širdies ir kraujagyslių sistemos funkcijos sutrikimu, nerodo. Šis tyrimas dėl beprasmiškumo buvo nutrauktas po to, kai vaistiniu preparatu buvo gydyti 477 pacientai (iš 600 numatytų gydyti). Planuota preliminarinė analizė (apėmusi 400 pacientų) parodė pirmaeilės vertinamosios baigties, t. y. bendro laiko iki visiško organo funkcijos nepakankamumo išnykimo, mažą reikšmingo skirtumo įrodymo tikėtinumą (CTCOFR rodmuo – 9,8, palyginti su 9,7 paromis, per 14 parų). Mirtingumas per pirmas

28 paras taip pat nesiskyrė (17,1%, palyginti su 17,3%, atitinkamai Xigris ir placebo gydytose grupėse).

Du mirties atvejus Xigris gydytų pacientų grupėje ir 5 atvejus placebo vartojusių grupėje tyrėjai priskyrė prie kraujavimo reiškinių. Drotrekoginu alfa (aktyvintu) gydytiems pacientams, palyginti su vartojusiais placebo, buvo didesnis kraujavimo į centrinę nervų sistemą (CNS) dažnis. Infuzijos periodu (0 – 6 tyrimo paromis) iš visos tirtos populiacijos kraujavimas į CNS pasireiškė 5 pacientams, palyginti su 1 (2,1%, palyginti su 0,4%), atitinkamai gydytiems drotrekoginu alfa (aktyvintu) ir vartojusiems placebo. 4 iš 5 drotrekoginu alfa (aktyvintu) gydytų pacientų grupės atvejų pasireiškė pacientams, kurie buvo ≤ 60 parų amžiaus arba $\leq 3,5$ kg kūno svorio. Mirtinų kraujavimo į CNS reiškinių, pavojingo kraujavimo reiškinių (infuzijos periodu ir 28 parų tyrimo laikotarpiu), sunkių nepageidaujamų reiškinių ir didesnių amputacijų dažnis drotrekoginu alfa (aktyvintu) ar placebo gydytiems pacientams buvo panašus.

Placebo kontroliuojamų tyrimų metu gydymo efektyvumas buvo labiausiai matomas daugiau pacientų tyrusiuose centruose.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Drotrekoginas alfa (aktyvintas) ir endogeninis aktyvintas žmogaus proteinas C plazmoje išaktyvinami endogeninių proteazės inhibitorių, bet jų pašalinimo iš plazmos mechanizmas nėra žinomas. Plazmos endogeninio aktyvinto proteino C koncentracija sveikiems asmenims ir sergantiems sunkiu sepsiu pacientams dažniausiai būna žemiau išmatuojamosios koncentracijos ribos (< 5 ng/ml) ir neturi reikšmingos įtakos farmakokinetinėms drotrekogino alfa (aktyvinto) savybėms.

Sveikiems asmenims, didesnė nei 90% pusiausvyrinė plazmos koncentracija pasiekama po 2 valandų, nuo pastoviu greičiu skiriamos intraveninės Xigris infuzijos pradžios. Nutraukus infuziją, plazmoje esančio drotrekogino alfa (aktyvinto) koncentracijos kritimas yra dvifazis, sudarytas iš greitos pradinės fazės ($t_{1/2\alpha} = 13$ minučių) ir lėtos antrosios fazės ($t_{1/2\beta} = 1,6$ valandos). Trumpas 13 minučių pusinės eliminacijos periodas apsprendžia apie 80% ploto po plazmos koncentracine kreive ir nulemia greitą plazmoje esančio drotrekogino alfa (aktyvinto) koncentracijos pakilimą ir priartėjimą prie pusiausvyrinės būsenos. Pusiausvyrinė plazmos drotrekogino alfa (aktyvinto) koncentracija yra proporcinga infuzijos greičiui tada, kai infuzijos greičio diapozonas yra didesnis negu $12 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{val.} - 48 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{val.}$ Vidutinė pusiausvyrinė drotrekogino alfa (aktyvinto) plazmos koncentracija sveikiems asmenims, esant infuzijos greičiui $24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{val.}$, yra $72 \text{ ng}/\text{ml}$.

Pacientams, sergantiems sunkiu sepsiu, infuzuojant drotrekoginą alfa (aktyvintą) nuo $12 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{val.}$ iki $30 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{val.}$ greičiu, pusiausvyrinė plazmos koncentracija buvo pasiekta greitai ir buvo proporcinga infuzijos greičiui. Trečiosios fazės klinikiniame tyrime farmakokinetinės drotrekogino alfa (aktyvinto) savybės buvo įvertintos 342 pacientams, sergantiems sunkiu sepsiu, kuriems buvo skiriamos nepertraukiamos 96 valandas truncančios, $24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{val.}$ greičiu infuzijos. Farmakokinetinės drotrekogino alfa (aktyvinto) savybės buvo apibūdinamos pusiausvyrine plazmos koncentracija pasiekima per 2 valandas nuo infuzijų pradžios. Daugumai pacientų aktyvinto proteino C kiekis, praėjus 2 valandoms po infuzijos nutraukimo, buvo žemiau kiekybiškai nustatomos ribos; tai rodo, kad drotrekoginas alfa (aktyvintas) greitai šalinamas iš sisteminės cirkuliacijos. Sergančiųjų sepsiu pacientų drotrekogino alfa (aktyvinto) plazmos klirensas yra apie $41,8 \text{ l}/\text{val.}$, o sveikų asmenų - $28,1 \text{ l}/\text{val.}$

Sergančiųjų sunkiu sepsiu pacientų, drotrekogino alfa (aktyvinto) plazmos klirensas buvo žymiai sumažėjęs esant inkstų funkcijos pablogėjimui ir kepenų disfunkcijai, tačiau dėl klirenso skirtumo ($< 30\%$) dozės koreguoti nereikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Pakitimai, stebėti tiriant beždžiones, panaudojant maksimalią žmogui arba šiek tiek didesnę ekspoziciją, pakartotinių dozių tyrimų metu, buvo siejami su farmakologiniu Xigris veikimu, ir be laukiamo DTAL prailgėjimo, jis dar mažino hemoglobino, eritrocitų ir hematokrito rodiklius ir padidino retikulocitų skaičių ir PL.

Drotrekoginas alfa (aktyvintas) nebuvo mutageniškas *in vivo* mikrobranduoliniame tyrime su pelėmis arba *in vitro* chromosomų aberacijos tyrime su žmogaus periferinio kraujo limfocitais, kai buvo ar nebuvo panaudotas žiurkių kepenų metabolizmo aktyvinimas.

Karcinogeniškumo tyrimai ir gyvūnų reprodukcijos tyrimai su Xigris nebuvo atlikti. Tačiau atsižvelgiant į tai, jog potenciali rizika žmonėms yra nežinoma, Xigris neturėtų būti vartojamas nėštumo metu, nebent tai neabejotinai būtina (žr. 4.6 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sacharozė
Natrio chloridas
Natrio citratas
Citrinų rūgštis
Vandenilio chlorido rūgštis
Natrio hidroksidas.

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Ištirpinus miltelius gautą tirpalą rekomenduojama naudoti iš karto. Paruoštas tirpalas buteliuke gali būti laikomas iki 3 valandų kambario temperatūroje (15 °C - 30 °C).

Po paruošimo intraveninis infuzinis tirpalas kambario temperatūroje (15 °C - 30 °C) gali būti naudojamas iki 14 valandų.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2° C – 8 °C). Buteliuką laikyti dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

I tipo stiklo buteliukas, kuriame yra miltelių. Pakuotėje yra 1 buteliukas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

1. Paruošiant Xigris intraveniniam vartojimui, laikytis tinkamų aseptikos reikalavimų.
2. Apskaičiuoti dozę ir reikiamą Xigris buteliukų skaičių.

Kiekviename Xigris buteliuke yra 20 mg drotrekogino alfa (aktyvinto).

Buteliuke yra drotrekogino alfa (aktyvinto) perteklius, kad galima būtų lengviau panaudoti etiketėje pažymėtą kiekį.

3. 20 mg Xigris buteliukų turinį ištirpdžius 10 ml sterilaus injekcijų vandens, gaunamas apie 2 mg/ml koncentracijos drotrekogino alfa (aktyvinto) tirpalas.

Sterilus injekcijų vanduo lėtai švirksčiamas į buteliuką, vengiant buteliuką apversti arba supurtyti. Švelniai pasukioti kiekvieną buteliuką, kol milteliai pilnai ištirps.

4. Xigris tirpalą praskiesti steriliu 0,9% natrio chlorido tirpalu tiek, kad galutinė koncentracija būtų 100 – 200 µg/ml. Lėtai ištraukti reikiamą drotrekogino alfa (aktyvinto) tirpalo kiekį iš buteliuko. Drotrekogino alfa (aktyvinto) tirpalą sušvirksči į paruoštą sterilaus 0,9% natrio chlorido tirpalo maišelį. Švirksčiant ištirpdytą drotrekoginą alfa (aktyvintą) į infuzijų maišelį, nukreipti srovę į maišelio sienelę, kad tirpalas mažiau susiplaktų. Švelniai apversti infuzijos maišelį, kad susidarytų homogeniškas tirpalas. Negabenti infuzijos maišelio iš vienos vietos į kitą, naudojant mechanines transportavimo priemones.
5. Po miltelių ištirpinimo paruoštą tirpalą rekomenduojama naudoti iš karto, tačiau tirpalas buteliuke gali būti laikomas iki 3 valandų kambario temperatūroje (nuo 15 iki 30 °C). Po paruošimo intraveninis infuzinis tirpalas kambario temperatūroje (nuo 15 iki 30 °C) gali būti naudojamas iki 14 valandų.
6. Parenteriniai vaistiniai preparatai prieš vartojimą turėtų būti apžiūrėti vizualiai ar juose nėra dalelių ir ar jų spalva nepakitusi.
7. **Skiriant Xigris rekomenduojama naudoti infuzinę pompą, kad būtų galima tiksliau kontroliuoti infuzijos greitį.** Ištirpintas Xigris tirpalas turi būti skiedžiamas pačiame infuzijų maišelyje, steriliu 0,9% natrio chlorido tirpalu, iki galutinės koncentracijos nuo 100 µg/ml iki 200 µg/ml.
8. Skiriant drotrekoginą alfa (aktyvintą) mažu greičiu (mažiau nei apie 5 ml/val.), infuzijų prietaisas turi būti apytikriai papildomas 15 minučių, nustatant maždaug 5 ml/val. infuzijos greitį.
9. Xigris infuzijos skiriamos per atskirtą intraveninių infuzijų sistemą arba per atskirą daugiaspindžio centrinės venos kateterio spindį. VIENINTELIAI kiti tirpalai, kuriuos galima skirti per tą pačią intraveninių infuzijų sistemą, yra 0,9% natrio chlorido tirpalas, Ringerio laktato tirpalas, dekstrozė arba dekstrozės ir druskų mišiniai.
10. Vengti laikyti drotrekoginą alfa (aktyvinto) kaitroje ir/arba tiesioginiuose saulės spinduliuose. Drotrekogino alfa (aktyvinto) ir stiklinių infuzijų butelių arba infuzijų maišelių iš polivinilchlorido, polietileno arba poliolefino nesuderinamumo nebuvo pastebėta. Kitokios infuzijų įrangos naudojimas gali turėti neigiamos įtakos skiriamo drotrekogino alfa (aktyvinto) kiekiui ir veikimo stiprumui.
11. Skiriant Xigris būtina atidžiai paskaičiuoti tinkamą dozę pagal kūno svorį (kg) ir nustatyti teisingą infuzijos trukmę. Rekomenduojama atitinkamai pažymėti infuzijų maišelį.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Olandija (Nyderlandai).

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

EU/1/02/225/002

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Pirmojo registravimo data: 2002 m. rugpjūčio 22 d.

Perregistravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami vaistinio preparato informacija pateikiama Europos vaistų agentūros (EMA) tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xigris 5 mg milteliai infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename buteliuke yra 5 mg drotrekogino alfa (aktyvinto).

Ištirpinus 2,5 ml sterilaus injekcinio vandens, kiekviename ml yra 2 mg drotrekogino alfa (aktyvinto).

Drotrekoginas alfa (aktyvintas) yra rekombinantinis endogeninio aktyvinto proteino C variantas, gaminamas pasitelkiant genų inžineriją iš tam tikros žmogaus ląstelių linijos.

Pagalbinės medžiagos: kiekviename buteliuke yra maždaug 17 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuziniam tirpalui. Xigris yra balti arba beveik balti liofilizuoti milteliai.

3. VAISTO FORMA

Milteliai infuziniam tirpalui

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Xigris yra skirtas suaugusių pacientų, sergančių sunkiu sepsiu, kuriems yra daugybinis organų sutrikimas, gydymui, kartu taikant geriausią standartinę priežiūrą. Galimas Xigris skyrimas turi būti svarstomas daugiausiai tais atvejais, kai gydymą galima pradėti per 24 valandas nuo organų sutrikimo pradžios (daugiau informacijos rasite 5.1 skyriuje).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Vaistinio preparato Xigris vartojimas galimas tik sunkaus sepsio gydymo patirties turinčiose gydymo įstaigose, esant patyrusio gydytojo priežiūrai.

Gydymą reikia pradėti per 48 valandas, o geriau per 24 valandas nuo pirmojo dokumentuoto sepsio sukkelto organų sutrikimo pradžios (žr. 5.1 skyrių).

Rekomenduojama Xigris dozė – 24 µg/kg/val. (atsižvelgiant į esamą kūno svorį) skiriama nepertraukiamos intraveninės infuzijos būdu 96 valandas. Skiriant Xigris rekomenduojama naudoti infuzinę pompą, kad būtų galima tiksliau kontroliuoti infuzijos greitį. Jeigu infuzija dėl kokių nors priežasčių nutraukiama, Xigris iš naujo pradedamas infuzuoti 24 µg/kg/val. greičiu, ir tęsiama, kad susidarytų visos 96 rekomenduojamos valandos. Dėl nutrauktos infuzijos nebūtina ją užtešti ar didinti skiriamą dozę.

Suaugusiesiems pacientams, sergantiems sunkiu sepsiu, atsižvelgiant į jų amžių, lytį, kepenų funkciją (vertinamą pagal transaminazių kiekį), inkstų funkciją, nutukimas arba profilaktikai vartojamą hepariną, dozės koreguoti nereikia. Drotrekogino alfa (aktyvinto) farmakokinetika pacientų, kurie serga sunkiu sepsiu, kuriems prieš pradedant gydyti buvo galutinė inkstų ligos stadija ar kurie serga lėtine kepenų liga, organizme netirta.

Vaikai ir paaugliai. Duomenys iš placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo, kuris buvo sustabdytas dėl beprasmiškumo, po to kai 477 pacientai nuo 0 iki 17 metų amžiaus gavo tiriamąjį gydymą, neparodė Xigris veiksmingumo vaikams bei parodė didesnę CNS kraujavimų dažnį Xigris gydytų pacientų grupėje lyginant su placebo. Xigris jaunesniems kaip 18 metų vaikams vartoti negalima (žr. 4.3 ir 5.1 skyrius).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, bet kuriai pagalbinei medžiagai arba galvijų trombinui (jo pėdsakų lieka po gamybos proceso).

Drotrekogino alfa (aktyvinto) draudžiama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams (žr. 5.1 skyrių).

Kadangi drotrekoginas alfa (aktyvintas) gali padidinti kraujavimo riziką, vaisto Xigris negalima skirti šiomis aplinkybėmis:

- esant aktyviam vidiniam kraujavimui;
- pacientams, sergantiems intrakranijine patologija; esant augliui arba smegenų išvaržos požymiams;
- papildomai taikant heparino terapiją ≥ 15 tarptautinių vienetų/kg/val.
- esant žinomai kraujavimo diatezei, išskyrus ūmią koagulopatiją, susijusią su sepsiu;
- esant sunkiai lėtinei kepenų ligai;
- esant trombocitų skaičiui $< 30000 \times 10^6/l$, net jeigu trombocitų skaičius padidėja po transfuzijų;
- pacientams, kuriems yra padidėjusi kraujavimo rizika (pavyzdžiui):
 - a) jei bet kokia didelė operacija, kurios metu taikoma bendroji arba spinalinė anestezija, atliekama 12 valandų laikotarpiu prieš pat vaistų infuziją; jei po operacijos pacientui yra aktyvaus kraujavimo požymių, arba jei pacientui planuojama arba numatoma atlikti operaciją vaisto infuzijos metu;
 - b) buvus stipriai galvos traumas, dėl kurios reikėjo hospitalizacijos, intrakranijinės arba stuburo operacijos; per pastaruosius 3 mėnesius buvus hemoraginiam insultui; esant bet kokiai intracerebrinei arterinei-veninei anomalijai, cerebrinei aneurizmai arba plačiam centrinės nervų sistemos pažeidimui; pacientams, kuriems įstatytas epidurinis kateteris arba tiems, kuriems numatoma naudoti epidurinį kateterį vaisto infuzijų metu;
 - c) buvus įgimtai kraujavimo diatezei;
 - d) per pastarąsias 6 savaites buvus skrandžio ir žarnų kraujavimui, kai prisireikė medicininės intervencijos (nebent buvo atlikta atitinkama operacija);
 - e) pacientams, patyrusiems traumas, kai yra padidėjusi kraujavimo rizika.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vienintelio pagrindinio tyrimo veiksmingumo rezultatai kitais tyrimais nepatvirtinti.

Neseniai operuoti pacientai su vieno organo disfunkcija

Xigris skyrimas pacientams su vieno organo disfunkcija nėra patvirtintas, šiems pacientams draudžiama skirti Xigris, ypač jei pacientai neseniai (30 dienų laikotarpiu) buvo operuoti. Abiejuose iš dviejų atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų PROWESS ir ADDRESS (žr. 5.1 skyrių) neseniai operuotų pacientų su vieno organo disfunkcija 28 dienų mirtingumas ir mirtingumas esant lignoninėje buvo didesnis drotrekoginu alfa (aktyvintu) gydytų pacientų grupėje, nei placebo (n=98 - PROWESS ir n=636 - ADDRESS).

Kraujavimas

Drotrekoginas alfa (aktyvintas) didina kraujavimo riziką. Reikia įvertinti Xigris vartojimo riziką ir numatomą naudą esant šioms sąlygoms:

- jeigu neseniai (per pastarąsias 3 dienas) gydyta trombolitikais,
- jeigu neseniai (per pastarąsias 7 dienas) vartoti geriamieji antikoagulantai,

- jeigu neseniai (per pastarąsias 7 dienas) gydyta aspirinu arba kitais trombocitų agregaciją slopinančiais vaistais,
- jeigu neseniai (per pastaruosius 3 mėnesius) buvo ischeminis insultas,
- bet kuriomis kitomis sąlygomis, kai gydytojas numato galimą smarkų kraujavimą.

Atliekant procedūras, padidinančias kraujavimo riziką, Xigris vartojimas nutraukiamas 2 valandas prieš procedūros pradžią. Xigris vartojimą galima tęsti praėjus 12 valandų po didelės invazinės procedūros arba operacijos, jei buvo pasiekta adekvati hemostazė. Gydant Xigris, neseniai (per 30 parų laikotarpį) operuotiems pacientams sunkių kraujavimo reiškinių dažnis buvo didesnis negu neoperuotiems (žr. 4.8 skyrių). Nustatant kiekvienam pacientui rizikos ir naudos santykį, reikia atsižvelgti į kraujavimo riziką. Vartoti Xigris vėl galima nedelsiant po nesudėtingų, mažesnės invazijos pareikalavusių procedūrų, jei buvo pasiekta adekvati hemostazė.

Kaip įprasti gydymo priežiūros komponentai, hemostazės įvertinimo rodikliai (pvz., dalinio trombotoplastino aktyvinimo laikas (DTAL), protrombino laikas (PL) ir trombocitų skaičius) turėtų būti nustatomi Xigris infuzijų metu. Jei nuoseklūs hemostazės testai parodo nekontroliuojamą arba blogėjančią koagulopatiją, kuri žymiai padidina kraujavimo riziką, reikia įvertinti tolimesnių infuzijų naudą ir kraujavimo riziką konkrečiam pacientui.

Laboratoriniai tyrimai

Drotrekoginas alfa (aktyvintas) minimaliai veikia PL. DTAL pailgėjimas pacientams, sergantiems sunkiu sepsiu ir vartojantiems Xigris, gali būti susijęs su esančia koagulopatija, farmakodinaminio drotrekogino alfa (aktyvinto) ir/arba kitų kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikiu.

Farmakodinaminis drotrekogino alfa (aktyvinto) poveikis DTAL rezultatams priklauso nuo reagento ir instrumento, naudoto kiekybinės analizės metu ir nuo laiko, kuris praėjo tarp mėginio paėmimo ir tyrimo atlikimo. Drotrekoginas alfa (aktyvintas), esantis kraujo arba plazmos mėginyje, paimtame iš vaistinių preparatų vartojančio paciento, bus palaipsniui neutralizuojamas endogeninių plazmos proteazės inhibitorių, esančių mėginyje. Faktiškai nepastebimas joks matuojamas alfa drotrekogino (aktyvinto) poveikis praėjus 2 valandoms po kraujo mėginio paėmimo. Dėl šio biologinio ir analitinio kintamumo, DTAL neturėtų būti naudojamas įvertinant farmakodinaminį drotrekogino alfa (aktyvinto) poveikį. Be to, praėjus apytiksliai 2 valandoms po vaistinio preparato infuzijų nutraukimo, praktiškai nepastebimas joks drotrekogino alfa (aktyvinto), likusio paciento kraujo apytakoje, poveikis; nuo šio momento vaistinis preparatas neturi įtakos kraujo mėginiams, paimtiems DTAL nustatymui. Interpretuojant pakartotinus PL ir/arba DTAL nustatytus rodiklius reikia atsižvelgti į anksčiau išvardytas aplinkybes.

Plazmos mėginiuose esantis drotrekoginas alfa (aktyvintas) gali daryti įtaką vienos stadijos koaguliacijos tyrimams, paremtiems DTAL (tokiems kaip VIII, IX ir XI faktorių tyrimai), tačiau nedaro įtakos vienos stadijos tyrimams, paremtiems PL (tokiems kaip II, V, VII ir X faktorių tyrimai).

Jeigu pakartotinas koagulopatijos įvertinimas (atsižvelgiant ir į trombocitų skaičių) rodo sunkią arba didėjančią koagulopatiją, reikia apsvarstyti infuzijų tęsimo riziką ir tikėtiną naudą.

Imunogeniškumas

Klinikinių tyrimų su suaugusiais pacientais sergančiais sunkiu sepsiu metu nustatyta, kad, antikūnų prieš žmogaus aktyvintą proteiną C IgA/IgG/IgM ar neutralizuojančių antikūnų susidaro nedažnai ir panašiai kaip drotrekoginu alfa (aktyvinto) ir placebo gydytų tiriamųjų pacientų tarpe. Pacientams, kuriems atsirado antikūnai, nepageidaujimų reiškinių nebuvo pastebėta dažniau drotrekoginu alfa (aktyvintu) gydytų pacientų grupėje nei placebo grupėje. Nebuvo įrodymų, kad aptikti antikūnai būtų specifinis imuninis atsakas į gydymą drotrekoginu alfa (aktyvintu).

Klinikinių tyrimų, specialiai tiriančių drotrekogino alfa (aktyvinto) pakartotino skyrimo sunkaus sepsio atveju, nebuvo atlikta. Vis dėl to, mažam pacientų skaičiui kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose su sunkiu sepsiu, anksčiau buvo skirtas drotrekogino alfa (aktyvinto) kursas. Pranešimų apie padidinto jautrumo reakcijas tokiems pacientams nebuvo. Esami mėginiai vėliau buvo tiriami dėl antikūnų prieš žmogaus aktyvuotą proteiną C, ir visi jie buvo neigiami. Sveikiems asmenims antikūnų prieš aktyvintą proteiną C nebuvo aptikta net po pakartotino vaisto vartojimo.

Tačiau negalima visiškai atmesti alerginės reakcijos tikimybės preparato sudedamosioms dalims, jei pacientas turi polinkį alergijai. Pasireiškus alerginėms arba anafilaksinėms reakcijoms, vaisto vartojimas turi būti nedelsiant nutrauktas ir paskirtas tinkamas gydymas. Jeigu pacientui Xigris skiriamas pakartotinai, turi būti laikomasi atsargumo priemonių.

Viename šio vaistinio preparato buteliuke yra maždaug 68 mg natrio. Į tai reikia atsižvelgti gydant pacientus, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis dietoje.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Atsargumo priemonių turi būti imtasi, kai Xigris vartojamas su vaistiniais preparatais, kurie veikia hemostazę (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius), įskaitant proteiną C, trombolitikus (pvz., streptokinazę, tPA, rPA ir urokinazę), peroralinius antikoagulantus (pvz., varfariną), hirudiną, antitrombiną, aspiriną ir kitas trombocitus veikiančius preparatus, pvz., nesteroidinius priešuždegiminius vaistinius preparatus, tiklopidiną ir klopidogrelį, gliukoproteino IIb/IIIa antagonistus (tokius kaip abciximabą, eptifibatidą, tirofibaną) ir prostaciklinus, tokius kaip iloprostas.

Venų trombozės reiškinių (VTR) profilaktika kartu vartojama maža heparino doze

VTR profilaktikai kartu su drotrekoginu alfa (aktyvintu) galima vartoti mažą heparino dozę. Atsitiktinių imčių tyrimo (XPRESS), kuriuo buvo palyginamas heparino ir placebo poveikis 1935 sunkiu sepsiu sergantiems suaugusiems žmonėms, gydomiems drotrekoginu alfa (aktyvintu), metu profilaktikai vartojamas heparinas nepalankios įtakos mirtingumui nedarė (28,3% heparino grupėje, palyginti su 31,9% placebo grupėje, visų tyrime dalyvavusių pacientų, o pacientų (n = 890), kuriems buvo įvairių organų funkcijos sutrikimų ir kurie buvo pradėti gydyti per pirmas 24 val. po pirmojo sepsio sukulto organo funkcijos sutrikimo, 30,3% heparino grupėje, palyginti su 26,9% placebo grupėje). Iš pacientų (n = 885), profilaktikai vartojusių heparino prieš įtraukiant į tyrimą, atsitiktiniu būdu atrinktų ir toliau vartojusių hepariną pacientų mirtingumas buvo 26,9%, palyginti su 35,6% tų pacientų, kurie atsitiktiniu būdu atrinkus, heparino vartojimą nutraukė ir toliau vartojo placebo. Vis dėlto šio skirtumo priežastys nežinomos, kadangi jis gali priklausyti ir nuo kitų veiksnių. Be to, sunkaus kraujavimo, įskaitant kraujavimą į centrinę nervų sistemą (CNS), rizika nepadidėjo. Profilaktika heparinu padidino nesunkaus kraujavimo riziką (žr. 4.8 skyrių). Statistiškai patikimo skirtumo tarp VTR dažnio tiriamųjų grupėse nebuvo.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Xigris tyrimai su gyvūnais dėl poveikio nėštumui, embrioniniam/fetaliniam vystymuisi, gimdymui ir pogimdyminiam vystymuisi nebuvo atliekami. Todėl potenciali rizika žmonėms yra nežinoma. Xigris neturėtų būti vartojamas nėštumo metu, nebent tai būtų tikrai būtina.

Nežinoma, ar Xigris patenka į moters pieną ir ar galimas poveikis krūtimi maitinamam kūdikiui. Todėl pacientės neturėtų maitinti krūtimi, kol yra gydomos Xigris.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Xigris didina kraujavimo riziką.

Trečiosios fazės tarptautiniame, multicentriniame, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamame klinikiniame tyrime (PROWESS) dalyvavo 850 drotrekoginu alfa (aktyvintu) gydyti pacientai ir 840 placebo gydyti pacientai. Pacientų, kurie patyrė bent vieną kraujavimo atvejį dvejose gydymo grupėse atitinkamai buvo 24,9% ir 17,7%. Abiejose gydymo grupėse dauguma kraujavimo atvejų buvo ekchimizės bei virškinimo trakto kraujavimas. Pirmiausia išryškėjo sunkių kraujavimo reiškinių tiriamojo vaisto grupėje.

Trečios b fazės tarptautinio vienos tiriamosios grupės atviro klinikinio tyrimo (ENHANCE) metu buvo tirti 2378 sunkiu sepsiu sergantys suaugę pacientai, gydyti drotrekoginu alfa (aktyvintu).

PROWESS ir ENHANCE klinikinių tyrimų metu nustatytas sunkaus kraujavimo atvejų dažnis pateiktas žemiau. Šiuose tyrimuose sunkiu kraujavimo reiškiniu buvo laikoma bet kokia intrakranijinė hemoragija, bet koks gyvybei pavojingas ar mirtinas kraujavimas, bet koks kraujavimas, pareikalavęs per dieną ≥ 3 pakuočių vienetų intraveninių eritrocitų infuzijų, 2 dienas iš eilės, arba bet koks kraujavimas, tyrimus atlikusio specialisto įvertintas kaip rimtas.

3b fazės tarptautiniame, multicentriniame, atsitiktinių imčių, dvigubai aklame, placebo kontroliuojamame klinikiname tyrime (ADDRESS), kuriame dalyvavo mažos mirties rizikos sunkiu sepsiu sergantys pacientai, 1317 pacientų buvo gydyti drotrekoginu alfa (aktyvintu), o 1293 - placebo. Pacientų, kurie patyrė bent vieną kraujavimo atvejį dvejose gydymo grupėse atitinkamai buvo 10,9% ir 6,4% ($p < 0,001$). Tarp kraujavimo atvejų buvo rimtų kraujavimų, tyrėjo įvertintų kaip susijusių su tiriamuoju vaistu kraujavimų, kraujavimų, dėl kurių prireikė daryti eritrocitų transfuziją, kraujavimų, dėl kurių prireikė visiškai nutraukti tiriamojo vaisto skyrimą. ADDRESS klinikiname tyrime sunkiu kraujavimu buvo laikomas bet koks mirtinas kraujavimas, bet koks gyvybei pavojingas kraujavimas, bet koks CNS kraujavimas, bet koks kraujavimas tyrėjo įvertintas rimtu.

Sunkaus kraujavimo atvejai, pasitaikę infuzijos metu

Šioje lentelėje pateikiamas PROWESS ir ENHANCE klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų patyrusių sunkius kraujavimo reiškinius, procentas pagal hemoragijos vietą, atsiradusių tiriamojo vaisto infuzijos periodu (tai infuzijos trukmė ir kartu visa sekanti viena kalendorinė diena po infuzijos pabaigos).

Hemoragijos vieta	Drotrekoginas alfa (aktyvintas) [PROWESS] N=850	Placebas [PROWESS] N=840	Drotrekoginas alfa (aktyvintas) [ENHANCE] N=2378
Virškinimo traktas	5 (0,6%)	4(0,5%)	19 (0,8%)
Pilvo ertmė	2 (0,2%)	3 (0,4%)	18 (0,8%)
Krūtinės ąsta	4 (0,5%)	0	11 (0,5%)
Retroperitoninė ertmė	3 (0,4%)	0	4 (0,2%)
Centrinė nervų sistema (CNS) ¹	2 (0,2%)	0	15 (0,6%)
Urogenitalinė sistema	2 (0,2%)	0	0
Oda/minkštieji audiniai	1 (0,1%)	0	16 (0,7%)
Nosis ir ryklė	0	0	4 (0,2%)
Šnariai/kaulai	0	0	1 (0,04%)
Nežinoma ²	1 (0,1%)	1 (0,1%)	6 (0,3%)
Iš viso	20 (2,4%)	8 (1,0%)	85 ³ (3,6%)

¹CNS kraujavimas – tai bet koks centrinės nervų sistemos kraujavimas įskaitant šias rūšis: petechinis, parenchiminis, subarachnoidinis, subdurinis, insultas su hemoraginėmis transformacijomis.

²Pacientai, kuriems reikėjo skirti per dieną ≥ 3 pakuočių vienetų intraveninių eritrocitų infuzijų, 2 dienas iš eilės, o kraujavimo vieta nebuvo nustatyta.

³ENHANCE klinikinio tyrimo metu šešiams pacientams atsirado daugybinių sunkių kraujavimo reiškinių tiriamojo vaisto infuzijų metu (85 pacientams nustatyti 94 kraujavimo reiškiniai).

PROWESS ir ENHANCE tyrimų duomenimis, neseniai (per 30 parų laikotarpį) operuotiems pacientams Xigris infuzijos metu sunkių kraujavimo reiškinių dažnis skaičiumi buvo didesnis negu neoperuotiems (PROWESS tyrimo – atitinkamai 3,3%, palyginti su 2%, ENHANCE tyrimo – atitinkamai 5%, palyginti su 3,1%. PROWESS tyrimo placebo dažniai buvo atitinkamai 0,4%, palyginti su 1,2%).

ADDRESS klinikiniame tyrime gydytų pacientų, patyrusių sunkius kraujavimo reiškinius, procentas pagal hemoragijos vietą buvo panašus kaip PROWESS klinikinio tyrimo. Sunkių kraujavimo reiškinių dažnis vaisto infuzijos metu (laikas nuo 1 iki 6 klinikinio tyrimo dienos) drotrekoginu alfa (aktyvintu) gydytų pacientų grupėje buvo 31 (2,4%), o placebo grupėje - 15 (1,2%) ($p=0,02$). CNS kraujavimų dažnis infuzijos metu buvo 4 (0,2%) ir 3 (0,2%) atitinkamai drotrekoginu alfa (aktyvintu) gydytų pacientų ir placebo grupėje. Neseniai atlikta chirurginė operacija (per 30 dienų iki ištraukimo į klinikinį tyrimą) buvo susijusi su didesne rimtų kraujavimo reiškinių rizika infuzijos metu tiek Xigris gydytų pacientų, tiek placebo grupėje (Xigris grupėje: 3,6% neseniai operuotiems pacientams ir 1,6% neoperuotiems neseniai pacientams; placebo grupėje atitinkamai 1,6% ir 0,9%)

Atsitiktinių imčių tyrimo XPRESS, kuriuo buvo palyginamas heparino poveikis su placebo sunkiu sepsiu sergantiems suaugusiems žmonėms, gydomiems drotrekoginu alfa (aktyvintu), duomenimis, sunkaus kraujavimo dažnis atitiko ankstesnių tyrimų metu 0-6 parų gydymo laikotarpiu pasireiškusio kraujavimo dažnį ir heparinas, palyginti su placebo, nedažnino sunkaus kraujavimo (atitinkamai 2,3%, palyginti su 2,5%), įskaitant kraujavimą į CNS (abiejų grupių tiriamųjų 0,3%). Vis dėlto nesunkaus kraujavimo riziką heparinas padidino daugiau negu placebo (atitinkamai 8,7%, palyginti su 5,7%, $p = 0,0116$).

Sunkaus kraujavimo atvejai, pasitaikę per 28 tyrimo dienas

PROWESS klinikinio tyrimo metu sunkaus kraujavimo atvejų per 28 tyrimo dienas pasitaikė 3,5% tarp drotrekoginu alfa (aktyvintu) gydytųjų ir 2,0% tarp placebo gavusiųjų pacientų. Per 28 tyrimo dienas CNS kraujavimo dažnis drotrekoginu alfa (aktyvintu) ir placebo gydytiems pacientams buvo atitinkamai 0,2% ir 0,1%. CNS kraujavimo rizika gali padidėti, esant sunkiai koagulopatijai ir sunkiai trombocitopenijai (žr. 4.3 ir 4.4 skyrių).

Atviro ENHANCE klinikinio tyrimo metu sunkių kraujavimo atvejų dažnis per 28 tyrimo dienas buvo 6,5%, CNS kraujavimo dažnis per 28 tyrimo dienas buvo 1,5%.

Placebo kontroliuojamo ADDRESS klinikinio tyrimo metu sunkių kraujavimo reiškinių dažnis per 28 tyrimo dienas buvo 51 (3,9%) tarp drotrekoginu alfa (aktyvintu) gydytųjų ir 28 (2,2%) tarp placebo gavusiųjų pacientų ($p=0,01$). Per 28 tyrimo dienas CNS kraujavimo dažnis drotrekoginu alfa (aktyvintu) ir placebo gydytiems pacientams buvo atitinkamai 6 (0,5%) ir 5 (0,4%).

Tyrimo XPRESS duomenimis, sunkaus kraujavimo dažnis atitiko ankstesnių tyrimų metu 28 parų (0-28 parų) gydymo laikotarpiu pasireiškusio kraujavimo dažnį. Profilaktikai vartojamas heparinas, palyginti su placebo, nedidino sunkaus kraujavimo rizikos (atitinkamai 3,9%, palyginti su 5,2%), įskaitant kraujavimą į CNS riziką (atitinkamai 1%, palyginti su 0,7%).

Pirmosios fazės tyrimų metu nepageidaujamų reiškinių dažnumas buvo $\geq 5\%$, įskaitant galvos skausmą (30,9%), ekchimozę (23,0%) ir kitokį skausmą (5,8%).

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu ir įdiegus vaistinį preparatą į rinką buvo pranešimų apie atsitiktinį perdozavimą. Daugumos atvejų metu jokių reakcijų nebuvo pastebėta. Kitų atvejų metu atsiradę reiškiniai atitiko žinomą nepageidaujamą vaisto poveikį (žr. 4.8 skyrių), vaisto poveikį laboratoriniams tyrimams (žr. 4.4 skyrių) arba esančio sepsio pasekmes.

Nėra jokių žinomų drotrekogino alfa (aktyvinto) priešnuodžių. Perdozavimo atveju infuzija turi būti nedelsiant nutraukta (žr. 5.2 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antitromboziniai vaistai, fermentai, ATC kodas – B01AD10.

Šis vaistinis preparatas registruotas „išimtinėmis sąlygomis“. Tai reiškia, kad dėl mokslinių argumentų nebuvo įmanoma gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra (EMA) kasmet peržiūrės visą naujai gautą informaciją ir jei reikės atnaujins šią PCS.

Veikimo mechanizmas

Xigris yra rekombinantinis natūralaus plazmos aktyvinto proteino C variantas, nuo kurio jis skiriasi tik unikaliais oligosacharidais molekulės angliavandenių dalyje. Aktyvintas proteinas C yra esminis koaguliacijos reguliatorius. Jis stabdo trombino formavimąsi, išaktyvindamas faktorius Va ir VIIIa ir tokiu neigiamu grįžtamojo ryšio būdu reguliuoja koaguliaciją. Pernelyg didelis koaguliacijos suaktyvėjimas mikrocirkuliacijos takuose yra svarbi sunkaus sepsio patofiziologijos grandis. Be to, aktyvintas proteinas C yra svarbus sisteminio atsako į infekciją modulatorius bei turi antitrombozinių ir fibrinolizinių savybių. Xigris turi panašių savybių kaip ir endogeninis aktyvintas žmogaus proteinas C.

Farmakodinaminiai efektai

Placebo - kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose su pacientais, sergančiais sunkiu sepsiu, Xigris veikė antitromboziškai, tuo apribodamas trombino susidarymą, ir palengvindamas sepsio metu atsiradusią koagulopatiją, tai matyti iš spartesnio koaguliacijos ir fibrinolizės žymenų pagerėjimo. Xigris sparčiau sumažino trombozės žymenis, tokus kaip: D-dimeras, protrombinas F1.2, ir trombino-antitrombino lygius, bei sparčiau didino proteino C ir antitrombino lygius. Xigris taip pat atstatė endogeninį fibrinolizinių potencialą, tai įrodo greitesnė plazminogeno normalizacijos tendencija bei spartesnis plazminogeno aktyvatoriaus inhibitoriaus-1 lygio mažėjimas. Be to, pacientams, sergantiems sunkiu sepsiu ir gydomiems Xigris, greičiau mažėjo bendrojo uždegimo žymens interleukino-6 lygis, kuris rodo uždegiminio proceso silpnėjimą.

Klinikinis efektyvumas

Xigris buvo tirtas trečiosios fazės tarptautiniame daugiacentriniame, atsitiktinių imčių, dvigubai slaptame, placebo kontroliuojamame tyrime (PROWESS) su 1690 pacientais, sergančiais sunkiu sepsiu. Sunkus sepsis yra apibūdinamas kaip sepsis, kuriam būdinga ūmi organų disfunkcija. Sunkus sepsis diagnozuotas tiems pacientams kai: a) buvo žinoma arba įtariama infekcija, b) buvo klinikiniai sisteminės infekcinės reakcijos požymiai, tarp jų - hipotermija, leukopenija arba leukocitozė, tachikardija ir tachipnėja, c) buvo ūminė organų disfunkcija. Organų disfunkcija buvo nustatoma kai buvo šokas, hipotenzija arba kraujospūdžio didinimo pagalbinėmis priemonėmis būtinybė (nepaisant adekvačios rehidratacijos), santykinė hipoksemija (dalinio deguonies slėgio arteriniame kraujyje, matuojamo mmHg, santykis su deguonies procentu įkvėptame ore, išreikšta dešimtaine trupmena ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ santykiu) < 250), oligurija (nepaisant adekvačios rehidratacijos) ryškus trombocitų skaičiaus sumažėjimas ir/arba padidėjusi pieno rūgšties koncentracija.

Pacientų neįtraukimo į klinikinį tyrimą kriterijai buvo: didelė kraujavimo rizika (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius), nebuvo tikimybės, kad pacientas išgyvens 28 dienas dėl prieš tai buvusios su sepsiu nesusijusios medicininės būklės, infekuotieji ŽIV, kuriems paskutinis CD_4 buvo $\leq 50/\text{mm}^3$, pacientai, kuriems reikalinga nuolatinė dializė, atliktas kaulų čiulpų, plaučių, kepenų, kasos arba plonosios žarnos persodinimas, sergantieji ūmiu klinikiniu pankreatitu be nustatyto infekcijos šaltinio.

PROWESS tyrimo metu gydymas buvo pradedamas per 48 valandas nuo pirmojo sepsio sukkelto organų sutrikimo pradžios. Vidutinė organų sutrikimo trukmė prieš pradedant gydymą buvo 18 valandų. Pacientams buvo skiriama pastoviu greičiu 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{val.}$, 96 valandas trunkanti Xigris infuzija (n=850) arba placebo (n=840). Xigris buvo skiriamas papildomai kartu taikant geriausią standartinę priežiūrą. Geriausia standartinė priežiūra apjungia gydymą tinkamais antibiotikais, etiologinį bei palaikomąjį gydymą (skysčių infuzijos, inotropiją gerinantys vaistai, kraujospūdį didinantys preparatai ir prireikūs, pažeistų organų funkcijos palaikymas).

Gydymas Xigris, lyginant su placebo, pagerino pacientų 28 dienų išgyvenamumo rodiklį. Per 28 dienas Xigris gydytų pacientų bendras mirtingumas buvo 24,7%, o placebo gydytų pacientų 30,8% (p=0.005).

Absoliučiai patikimas mirtingumo sumažėjimas apsiribojo tik ta pacientų pogrupe, kurių ligos eiga buvo sunkesnė, t.y. bazinis APACHE II vertinimo balų skaičius buvo ≥ 25 arba, mažiausiai 2 organų ūmi disfunkcija tyrimo pradžioje (APACHE II sukurtas mirtingumo rizikai įvertinti, remiantis esamais fiziologiniais rodikliais ir ilgalaikiu sveikatos įvertinimu). Pacientų, kurių bazinis APACHE II vertinimo balų skaičius ≥ 25 , mirtingumas Xigris gydytųjų grupėje buvo 31% (128 iš 414) ir 44% placebo gydytųjų grupėje (176 iš 403). Mirčių sumažėjimo nepastebėta tarp pacientų, kurių ligos eiga lengvesnė. Pogrupyje, kur tyrimo pradžioje pacientams buvo mažiausiai 2 organų ūmi disfunkcija, mirtingumas buvo 26,5% Xigris gydytųjų grupėje (168 iš 634) ir 33,9% placebo gydytųjų grupėje (216 iš 637). Patikimas mirčių sumažėjimas nestebėtas tame pogrupyje, kurio pacientams tyrimo pradžioje buvo mažiau negu 2 organų ūmi disfunkcija.

Stebėta atitinkama gydymo Xigris įtaka mirtingumui visose, pagal amžių, lytį ir infekcijos rūšį pacientų pogrupiuos.

PROWESS tyrimo tąsa

Išgyvenamumo įvertinimas buvo atliktas PROWESS tyrimo tąsoje stebint išgyvenusiuosius pacientus. Ataskaitoje nurodyta, kad ligoninės ir 3 mėnesių išgyvenamumas 1690 PROWESS tiriamųjų atitinkamai buvo 98% ir 94%. Bendras visų Xigris gydytųjų pacientų ligoninės mirtingumo rodiklis buvo pastebimai mažesnis nei placebo gydomųjų pacientų (29,4% ir 34,6%; $p=0,023$). Išgyvenusiujų 3 mėnesius rodiklis taip pat buvo geresnis Xigris gydytųjų grupėje, negu placebo gydytųjų grupėje (log rank $p=0,048$). Šie duomenys patvirtino, kad Xigris naudingas tik sunkiu sepsiu sergantiesiems pacientams, pavyzdžiui, esant daugelio organų funkcijos sutrikimui ir šokui.

Tolimesnė klinikinė patirtis

Trečios b fazės tarptautinio vienos tiriamosios grupės atviro klinikinio tyrimo (ENHANCE) metu buvo tirti 2378 sunkiu sepsiu sergantys suaugę pacientai, gydyti drotrekoginu alfa (aktyvintu). Pacientų įtraukimo kriterijai buvo panašūs į taikytus PROWESS tyrime. Drotrekoginas alfa (aktyvintas) pacientams buvo skiriamas per 48 valandas nuo pirmojo sepsio sukkelto organų sutrikimo pradžios. Vidutinė organų disfunkcijos trukmė prieš pradėdant gydymą buvo 25 valandos.

Per 28 dienas mirtingumo dažnis 3b fazės tyrimo metu buvo 25,3%. Pacientų, pradėtų gydyti per 24 valandas nuo pirmojo sepsio sukkelto organų sutrikimo pradžios, mirtingumo dažnis buvo mažesnis net ir atsižvelgus į ligos sunkumo skirtumus.

2640 suaugusių pacientų, sergančių sunkiu sepsiu, kurių mirties rizika buvo maža (pacientai, kurių APACHE II < 25 arba jei yra tik vieno organo sepsio sukeltas pažeidimas) buvo įtraukta į atsitiktinių imčių, dvigubai aklą, placebo kontroliuojamą klinikinį tyrimą (ADDRESS). Klinikinis tyrimas dėl beprasmiškumo buvo nutrauktas, atlikus preliminarią duomenų analizę.

Palankaus drotrekogino alfa (aktyvinto) poveikio 872 pacientų, kuriems mirties rizika buvo maža ir kuriems buvo sutrikusi daugelio organų funkcija, pogrupiui nestebėta, todėl tyrimo ADDRESS rezultatai nepatvirtino tyrimo PROWESS veiksmingumo rezultatų.

Pacientų, kuriems buvo sutrikusi daugelio organų funkcija, pogrupiui ADDRESS tyrimo metu vartojusių placebo, mirštamumo pirmųjų 28 parų laikotarpiu dažnis buvo 21,9% , panašus į PROWESS tyrimo metu nustatytą pacientų, kuriems buvo sutrikusi tik vieno organo funkcija, pogrupio dažnį (21,2%). Tai patvirtina veiksmingumo stoką sunkiu sepsiu sergantiems pacientams, kuriems mirties rizika yra maža.

Vaikai ir paaugliai

Jaunesnius kaip 18 metų vaikus Xigris gydyti draudžiama (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

Placebu kontroliuojamo klinikinio tyrimo (RESOLVE) duomenys Xigris veiksmingumo vaikams, sergantiems sunkiu sepsiu, ūmine infekcine liga, sisteminiu uždegimu bei kvėpavimo organų ar širdies ir kraujagyslių sistemos funkcijos sutrikimu, nerodo. Šis tyrimas dėl beprasmiškumo buvo nutrauktas po to, kai vaistiniu preparatu buvo gydyti 477 pacientai (iš 600 numatytų gydyti). Planuota preliminarinė analizė (apėmusi 400 pacientų) parodė pirmaeilės vertinamosios baigties, t. y. bendro laiko iki visiško organo funkcijos nepakankamumo išnykimo, mažą reikšmingo skirtumo įrodymo tikėtinumą (CTCOFR rodmuo – 9,8, palyginti su 9,7 paromis, per 14 parų). Mirtingumas per pirmas

28 paras taip pat nesiskyrė (17,1%, palyginti su 17,3%, atitinkamai Xigris ir placebo gydytose grupėse).

Du mirties atvejus Xigris gydytų pacientų grupėje ir 5 atvejus placebo vartojusių grupėje tyrėjai priskyrė prie sukeltų kraujavimo reiškinių. Drotrekoginu alfa (aktyvintu) gydytiems pacientams, palyginti su vartojusiais placebo, buvo didesnis kraujavimo į centrinę nervų sistemą (CNS) dažnis. Infuzijos periodu (0 – 6 tyrimo paromis) iš visos tirtos populiacijos kraujavimas į CNS pasireiškė 5 pacientams, palyginti su 1 (2,1%, palyginti su 0,4%), atitinkamai gydytiems drotrekoginu alfa (aktyvintu) ir vartojusiais placebo. 4 iš 5 drotrekoginu alfa (aktyvintu) gydytų pacientų grupės atvejų pasireiškė pacientams, kurie buvo ≤ 60 parų amžiaus arba ≤ 3,5 kg kūno svorio. Mirtinų kraujavimo į CNS reiškinių, pavojingo kraujavimo reiškinių (infuzijos periodu ir 28 parų tyrimo laikotarpiu), sunkių nepageidaujamų reiškinių ir didesnių amputacijų dažnis drotrekoginu alfa (aktyvintu) ar placebo gydytiems pacientams buvo panašus.

Placebo kontroliuojamų tyrimų metu gydymo efektyvumas buvo labiausiai matomas daugiau pacientų tyrusiuose centruose.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Drotrekoginas alfa (aktyvintas) ir endogeninis aktyvintas žmogaus proteinas C plazmoje išaktyvinami endogeninių proteazės inhibitorių, bet jų pašalinimo iš plazmos mechanizmas nėra žinomas. Plazmos endogeninio aktyvinto proteino C koncentracija sveikiems asmenims ir sergantiems sunkiu sepsiu pacientams dažniausiai būna žemiau išmatuojamosios koncentracijos ribos (<5 ng/ml) ir neturi reikšmingos įtakos farmakokinetinėms drotrekogino alfa (aktyvinto) savybėms.

Sveikiems asmenims, didesnė nei 90% pusiausvyrinė plazmos koncentracija pasiekama po 2 valandų, nuo pastoviu greičiu skiriamos intraveninės Xigris infuzijos pradžios. Nutraukus infuziją, plazmoje esančio drotrekogino alfa (aktyvinto) koncentracijos kritimas yra dvifazis, sudarytas iš greitos pradinės fazės ($t_{1/2\alpha}$ = 13 minučių) ir lėtos antrosios fazės ($t_{1/2\beta}$ = 1,6 valandos). Trumpas 13 minučių pusinės eliminacijos periodas apsprendžia apie 80% ploto po plazmos koncentracine kreive ir nulemia greitą plazmoje esančio drotrekogino alfa (aktyvinto) koncentracijos pakilimą ir priartėjimą prie pusiausvyrinės būsenos. Pusiausvyrinė plazmos drotrekogino alfa (aktyvinto) koncentracija yra proporcinga infuzijos greičiui, tada, kai infuzijos greičio diapozonas yra didesnis negu 12 µg/kg/val. - 48 µg/kg/val. Vidutinė pusiausvyrinė drotrekogino alfa (aktyvinto) plazmos koncentracija sveikiems asmenims, esant infuzijos greičiui 24 µg/kg/val., yra 72 ng/ml.

Pacientams, sergantiems sunkiu sepsiu, infuzuojant drotrekoginą alfa (aktyvintą) nuo 12 µg/kg/val. iki 30 µg/kg/val. greičiu, pusiausvyrinė plazmos koncentracija buvo pasiekta greitai ir buvo proporcinga infuzijos greičiui. Trečiosios fazės klinikiniame tyrime farmakokinetinės drotrekogino alfa (aktyvinto) savybės buvo įvertintos 342 pacientams, sergantiems sunkiu sepsiu, kuriems buvo skiriamos nepertraukiamos 96 valandas truncančios, 24 µg/kg/val. greičiu infuzijos. Farmakokinetinės drotrekogino alfa (aktyvinto) savybės buvo apibūdinamos pusiausvyrine plazmos koncentracija pasiekima per 2 valandas nuo infuzijų pradžios. Daugumai pacientų aktyvinto proteino C kiekis, praėjus 2 valandoms po infuzijos nutraukimo, buvo žemiau kiekybiškai nustatomos ribos; tai rodo, kad drotrekoginas alfa (aktyvintas) greitai šalinamas iš sisteminės cirkuliacijos. Sergančiųjų sepsiu pacientų drotrekogino alfa (aktyvinto) plazmos klirensas yra apie 41,8 l/val., o sveikų asmenų - 28,1 l/val.

Sergančiųjų sunkiu sepsiu pacientų, drotrekogino alfa (aktyvinto) plazmos klirensas buvo žymiai sumažėjęs esant inkstų funkcijos pablogėjimui ir kepenų disfunkcijai, tačiau dėl klirenso skirtumo (< 30 %) dozės koreguoti nereikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Pakitimai, stebėti tiriant beždžiones, panaudojant maksimalią žmogui arba šiek tiek didesnę ekspoziciją, pakartotinių dozių tyrimų metu, buvo siejami su farmakologiniu Xigris veikimu, ir be laukiamo DTAL prailgėjimo, jis dar mažino hemoglobino, eritrocitų ir hematokrito rodiklius ir padidino retikulocitų skaičių ir PL.

Drotrekoginas alfa (aktyvintas) nebuvo mutageniškas *in vivo* mikrobranduoliniame tyrime su pelėmis arba *in vitro* chromosomų aberacijos tyrime su žmogaus periferinio kraujo limfocitais, kai buvo ar nebuvo panaudotas žiurkių kepenų metabolizmo aktyvinimas.

Karcinogeniškumo tyrimai ir gyvūnų reprodukcijos tyrimai su Xigris nebuvo atlikti. Tačiau atsižvelgiant į tai, jog potenciali rizika žmonėms yra nežinoma, Xigris neturėtų būti vartojamas nėštumo metu, nebent tai neabejotinai būtina (žr. 4.6 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sacharozė
Natrio chloridas
Natrio citratas
Citrinų rūgštis
Vandenilio chlorido rūgštis
Natrio hidroksidas.

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje..

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Ištirpinus miltelius gautą tirpalą rekomenduojama naudoti iš karto. Paruoštas tirpalas buteliuke gali būti laikomas iki 3 valandų kambario temperatūroje (15 °C - 30 °C).

Po paruošimo intraveninis infuzinis tirpalas kambario temperatūroje (15 °C - 30 °C) gali būti naudojamas iki 14 valandų.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Buteliuką laikyti dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

I tipo stiklo buteliukas, kuriame yra miltelių. Pakuotėje yra 1 buteliukas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

1. Paruošiant Xigris intraveniniam vartojimui, laikytis tinkamų aseptikos reikalavimų.
2. Apskaičiuoti dozę ir reikiamą Xigris buteliukų skaičių.

Kiekviename Xigris buteliuke yra 5 mg drotrekogino alfa (aktyvinto).

Buteliuke yra drotrekogino alfa (aktyvinto) perteklius, kad galima būtų lengviau panaudoti etiketėje pažymėtą kiekį.

3. 5 mg Xigris buteliukų turinį ištirpdžius 2,5 ml sterilaus injekcijų vandens, gaunamas apie 2 mg/ml koncentracijos drotrekogino alfa (aktyvinto) tirpalas.

Sterilus injekcijų vanduo lėtai švirkščiamas į buteliuką, vengiant buteliuką apversti arba supurtyti. Švelniai pasukioti kiekvieną buteliuką, kol milteliai pilnai ištirps.

4. Xigris tirpalą praskiesti steriliu 0,9% natrio chlorido tirpalu tiek, kad galutinė koncentracija būtų 100 – 200 µg/ml. Lėtai ištraukti reikiamą drotrekogino alfa (aktyvinto) tirpalo kiekį iš buteliuko. Drotrekogino alfa (aktyvinto) tirpalą sušvirkšti į paruoštą sterilaus 0,9% natrio chlorido tirpalo maišelį. Švirkščiant ištirpdytą drotrekoginą alfa (aktyvintą) į infuzijų maišelį, nukreipti srovę į maišelio sienelę, kad tirpalas mažiau susiplaktų. Švelniai apversti infuzijos maišelį, kad susidarytų homogeniškas tirpalas. Negabenti infuzijos maišelio iš vienos vietos į kitą, naudojant mechanines transportavimo priemones.
5. Po miltelių ištirpinimo paruoštą tirpalą rekomenduojama naudoti iš karto, tačiau tirpalas buteliuke gali būti laikomas iki 3 valandų kambario temperatūroje (nuo 15 iki 30 °C). Po paruošimo intraveninis infuzinis tirpalas kambario temperatūroje (nuo 15 iki 30 °C) gali būti naudojamas iki 14 valandų.
6. Parenteriniai vaistiniai preparatai prieš vartojimą turėtų būti apžiūrėti vizualiai ar juose nėra dalelių ir ar jų spalva nepakitusi.
7. **Skiriant Xigris rekomenduojama naudoti infuzinę pompą, kad būtų galima tiksliau kontroliuoti infuzijos greitį.** Ištirpintas Xigris tirpalas turi būti skiedžiamas pačiame infuzijų maišelyje, steriliu 0,9% natrio chlorido tirpalu, iki galutinės koncentracijos nuo 100 µg/ml iki 200 µg/ml.
8. Skiriant drotrekoginą alfa (aktyvintą) mažu greičiu (mažiau nei apie 5 ml/val.), infuzijų prietaisas turi būti apytikriai papildomas 15 minučių, nustatant maždaug 5 ml/val. infuzijos greitį.
9. Xigris infuzijos skiriamos per atskirtą intraveninių infuzijų sistemą arba per atskirą daugiaspindžio centrinės venos kateterio spindį. VIENINTELIAI kiti tirpalai, kuriuos galima skirti per tą pačią intraveninių infuzijų sistemą, yra 0,9% natrio chlorido tirpalas, Ringerio laktato tirpalas, dekstrozė arba dekstrozės ir druskų mišiniai.
10. Vengti laikyti drotrekoginą alfa (aktyvinto) kaitroje ir/arba tiesioginiuose saulės spinduliuose. Drotrekogino alfa (aktyvinto) ir stiklinių infuzijų butelių arba infuzijų maišelių iš polivinilchlorido, polietileno arba poliolefino nesuderinamumo nebuvo pastebėta. Kitokios infuzijų įrangos naudojimas gali turėti neigiamos įtakos skiriamo drotrekogino alfa (aktyvinto) kiekiui ir veikimo stiprumui.
11. Skiriant Xigris būtina atidžiai paskaičiuoti tinkamą dozę pagal kūno svorį (kg) ir nustatyti teisingą infuzijos trukmę. Rekomenduojama atitinkamai pažymėti infuzijų maišelį.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Olandija (Nyderlandai).

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

EU/1/02/225/001

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Pirmojo registravimo data: 2002 m. rugpjūčio 22 d.

Perregistravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami vaistinio preparato informacija pateikiama Europos vaistų agentūros (EMA) tinklalapyje <http://www.emea.europa.eu/>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

II PRIEDAS

- A. **BIOLIGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS, ATSAKINGAS
UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. **RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS**
- C. **SPECIFINIAI ĮPAREIGOJIMAI RINKODAROS TEISĖS
TURĖTOJUI**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMYBOS LICENCIJOS TURĖTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

• **TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**

Receptinis vaistinis preparatas, kurio išrašymas ribojamas (žr. I priedo “Preparato charakteristikų santrauka“ 4.2 skyrių)

• **SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

Nebūtini.

• **KITOS SĄLYGOS**

Rinkodaros teisės turėtojas privalo informuoti Europos komisiją apie vaistinio preparato, registruoto šiuo sprendimu, rinkodaros planus.

Rizikos valdymo planas

Rinkodaros teisės turėtojas įsipareigoja atlikti tyrimus ir papildomą farmakologinio budrumo darbą, detalizuotą Farmakologinio budrumo plane, atitinkančiame 2006 m. balandžio 18 d. Rizikos valdymo plano (RVP), pateikto 1.8.2 Rinkodaros teisės modulyje, versiją ir atnaujintus RVP pagal CHMP.

Atsižvelgiant į CHMP rekomendacijas dėl žmonėms skirtų vaistinių preparatų rizikos valdymo sistemos, atnaujintus RVP reikės pateikti kartu su nauju periodiniškai atnaujinamu saugumo protokolu (PASP).

Be to, RVP reikės pateikti:

- gavus naujos informacijos, galinčios daryti įtaką turimai saugumo specifikacijai, Farmakologinio budrumo planui arba rizikos mažinimo veiksams;
- per 60 parų nuo svarbių (farmakologinio budrumo arba rizikos mažinimo) duomenų gavimo;
- pareikalavus EMEA.

Rinkodaros teisės turėtojas PASP turės pateikti kasmet.

C. SPECIFINIAI ĮSIPAREIGOJIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

Registravimo liudijimo turėtojas per nustatytą laiką turi įvykdyti žemiau nurodytą tyrimų programą, kurios rezultatais remiantis kasmet bus nustatomas preparato naudos ir pavojaus santykis.

Klinikiniai aspektai

1. "Be abejotinų tyrimo XPRESS, kuriuo nustatinėta galima Xigris ir heparino sąveika, išvadų, būtina papildomai išaiškinti Xigris naudos ir rizikos pusiausvyrą. Vadinasi, norint įrodyti Xigris naudos ir rizikos santykį, Rinkodaros teisės turėtojas įsipareigoja atlikti placebo kontroliuojamą tyrimą su pacientais (kurie profilaktikai vartojo mažą heparino dozę arba kuriems trombozės profilaktika nebuvo taikyta), sergančiais sunkiu sepsiu ir dokumentuotu organų nepakankamumu (pvz., subrendus prasidėjusiu nuo insulino nepriklausomu cukriniu diabetu arba nuo vasopresorių priklausomu sepsiniu šoku), kurie būtų gydomi tiksliai apibrėžtu laikotarpiu".

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Vaistinis preparatas neberegistruotas

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
TEKSTAS ANT KARTONINĖS DĖŽUTĖS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xigris 20 mg milteliai infuziniam tirpalui
Drotrekoginas alfa (aktyvintas)

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename buteliuke yra 20 mg drotrekogino alfa (aktyvinto).
Miltelius ištirpdžius 10 ml injekcinio vandens, kiekviename ml yra 2 mg drotrekogino alfa (aktyvinto).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, natrio chloridas, natrio citratas, citrinų rūgštis, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuziniam tirpalui
1 buteliukas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Infuzijoms į veną, prieš tai ištirpdžius ir praskiedus.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {MMMM/mm}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Buteliuką laikyti kartoninėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Olandija (Nyderlandai)

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

EU/1/02/225/002

13. SERIJOS NUMERIS

Ser. Nr.

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
TEKSTAS ANT BUTELIUKO**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Xigris 20 mg milteliai infuziniam tirpalui
Infuzijoms į veną, prieš tai ištirpdžius ir praskiedus.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {MMMM/mm}

4. SERIJOS NUMERIS

Ser. Nr.

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

20 mg

6. KITA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
TEKSTAS ANT KARTONINĖS DĖŽUTĖS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xigris 5 mg milteliai infuziniam tirpalui
Drotrekoginas alfa (aktyvintas)

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename buteliuke yra 5 mg drotrekogino alfa (aktyvinto).
Miltelius ištirpdžius 2.5 ml injekcinio vandens, kiekviename ml yra 2 mg drotrekogino alfa (aktyvinto).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, natrio chloridas, natrio citratas, citrinų rūgštis, vandenilio chlorid rūgštis ir natrio hidroksidas.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuziniam tirpalui
1 buteliukas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Infuzijoms į veną, prieš tai ištirpdžius ir praskiedus.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {MMMM/mm}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Buteliuką laikyti kartoninėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Olandija (Nyderlandai)

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

EU/1/02/225/001

13. SERIJOS NUMERIS

Ser. Nr.

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
TEKSTAS ANT BUTELIUKO**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Xigris 5 mg milteliai infuziniam tirpalui

Infuzijoms į veną, prieš tai ištirpdžius ir praskiedus.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {MMMM/mm}

4. SERIJOS NUMERIS

Ser. Nr.

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 mg

6. KITA

Vaistinis preparatas neberegistruotas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Vaistinis preparāts neberegistrēots

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Xigris 20 mg milteliai infuziniam tirpalui Drotrekoginas alfa (aktyvintas)

Atidžiai perskaitykite visą informacinį lapelį. Atsiminkite, kad be gydytojo nurodymų negalite vartoti Xigris, nes tiek Jūsų liga, tiek šio vaisto vartojimas reikalauja pastovios medicininės priežiūros.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra Xigris ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Xigris
3. Kaip vartoti Xigris
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Xigris
6. Kita informacija

1. KAS YRA XIGRIS IR KAM JIS VARTOJAMAS

Xigris yra labai panašus į baltymą, kuris natūraliai aptinkamas Jūsų kraujyje. Šis baltymas padeda reguliuoti kraujo krešėjimą ir uždegiminį procesą. Jei Jūs užsikrėtėte sunkia infekcija, tai Jūsų kraujyje gali susidaryti krešuliai, galintys trukdyti kraujui patekti į gyvybiškai svarbius Jūsų organus, tokius kaip inkstai ir plaučiai. Tai sukelia ligą, vadinamą sunkiu sepsiu, kuris labai pablogins Jūsų būklę. Kai kurie žmonės nuo šios ligos miršta. Xigris padės Jums išsivaduoti nuo kraujo krešulių, o taip pat sumažins, infekcijos sukeltą uždegimą.

Xigris vartojamas sunkaus suaugusių žmonių sepsio gydymui.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT XIGRIS

Xigris vartoti negalima:

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) drotrekoginui alfa (aktyvintam) arba bet kuriai pagalbinei Xigris medžiagai, arba galvijų trombinui (baltymas);
- jeigu esate jaunesnis negu 18 metų vaikas;
- jeigu yra vidinis kraujavimas;
- jeigu yra smegenų auglys arba smegenų spaudimas;
- jeigu tuo pačiu metu vartojate hepariną (≥ 15 tarptautinių vienetų/kg/val.);
- jeigu yra polinkis kraujuoti, ir tai nesiejama su sepsiu;
- jeigu turite ilgalaikių rimtų problemų dėl kepenų;
- jeigu Jūsų trombocitų (kraujo ląstelių rūšis) skaičius yra mažas, net ir tuo atveju jeigu jis buvo padidintas perpylus kraują;
- jeigu yra didelė kraujavimo rizika (pavyzdžiui):
 - a) jeigu Jūs buvote operuotas dvylikos valandų laikotarpiu prieš gaunant Xigris, arba kraujuojate po ankstesnės operacijos, arba galite būti operuojamas Xigris vartojimo laikotarpiu;
 - b) jeigu Jūs gulėjote ligoninėje dėl sunkių galvos sužeidimų, jums buvo operuotos smegenys arba stuburas, buvo kraujavimas smegenyse (hemoraginis insultas) per pastaruosius tris

- mėnesius, Jūsų smegenų kraujagyslės nėra normalios, Jūsų galvoje yra auglys, Jums įstatytas epidurinis kateteris (vamzdelis stubure);
- c) jeigu Jūs turite įgimtą polinkį kraujavimui;
 - d) jeigu Jums per pastarąsias šešias savaites buvo žarnyno kraujavimas (nebent buvote tinkamai gydomas);
 - e) jeigu Jūs patyrėte smarkią avarią ir Jums yra padidėjusi kraujavimo rizika.

Specialių atsargumo priemonių reikia:

- jeigu vartojate kitus vaistus, kurie daro įtaką kraujo krešėjimui (pvz., tirpdančius kraujo krešulius, skystinančius kraują, slopinančius trombocitų funkciją, pvz., aspiriną);
- jeigu per pastaruosius tris mėnesius patyrėte insultą dėl kraujo krešulių;
- jeigu Jūs žinote, jog turite problemų dėl kraujavimo.

Jeigu sergate lengvesniu sepsiu (nepakankama yra tik vieno organo veikla) ir neseniai Jums atliko operaciją, Xigris vartoti negalima.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant išgytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Kartu su kitais kraujo krešėjimą veikiančiais vaistais (pvz., tirpdančiais kraujo krešulius, skystinančiais kraują, slopinančiais trombocitų funkciją, pvz., aspirinu, nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo ar klopidoireliu) Xigris reikia vartoti atsargiai.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėra žinoma, ar drotrekoginas alfa (aktyvintas) pažeidžia vaisių ir ar daro įtaką galimybei turėti vaikų. Jeigu esate nėščia, gydytojas Jums skirs Xigris tik tada, jei tai būtina.

Nėra žinoma, ar drotrekogino alfa (aktyvinto) patenka į moters pieną, todėl Xigris vartojimo laikotarpiu kūdikio krūtimi maitinti negalima.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Xigris medžiagas

Viename šio vaisto buteliuke yra maždaug 68 mg natrio. Į tai reikia atsižvelgti pacientams, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis dietoje.

3. KAIP VARTOTI XIGRIS

Rekomenduojama Xigris dozė yra 24 mikrogramai (µg) vienam kilogramui (kg) kūno svorio per valandą 96 valandas.

Xigris miltelius ištirpins injekciniame vandenyje ir praskies natrio chlorido tirpalu klinikinis farmacininkas, slaugytojas arba gydytojas. Paruoštą tirpalą iš maišelio vamzdeliu lašins Jums į veną 96 val.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Xigris, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Xigris didina kraujavimo, kuris gali būti stiprus arba pavojingas gyvybei, riziką. Infuzijos metu stiprus kraujavimas prasidėjo 1% (1 iš 100) sunkiu sepsiu sergančių pacientų ir 2,4% (apytikriai 1 iš 40) Xigris gydytų ligonių. Abiejų grupių pacientams daugiausiai pasireiškė skrandžio ir žarnų kraujavimas. Kraujavimas į smegenis buvo nedažnas. Jis prasidėjo 0,2% (1 iš 500) Xigris gydytų pacientų.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI XIGRIS

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant etiketės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Xigris vartoti negalima.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Buteliuką laikyti kartoninėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6. KITA INFORMACIJA

Xigris sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra drotrekoginas alfa (aktyvintas). Kiekviename buteliuke jo yra 20 mg. Drotrekoginas alfa (aktyvintas) yra natūralaus kraujo baltymo, vadinamo aktyvintu proteinu C, variantas, gaminamas rekombinantinės technologijos būdu.
- Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, natrio chloridas, natrio citratas, citrinių rūgštis, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas.

Xigris išvaizda ir kiekis pakuotėje

Xigris tiekiamas miltelių infuziniam tirpalui pavidalu buteliukais.

Kiekviename buteliuke yra 20 mg drotrekogino alfa (aktyvinto). Miltelius ištirpinus 10 ml injekcinio tirpalo, kiekviename ml yra 2 mg drotrekogino alfa (aktyvinto).

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

Rinkodaros teisės turėtojas:

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Olandija (Nyderlandai).

Gamintojas:

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Česká republika

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +3726441100

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

Polska

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

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

Portugal

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

France

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

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 402300

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 (2) 59224 111

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige

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

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7364000

United Kingdom

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

Lietuva

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Informacinis lapelis paskutinį kartą patvirtintas {data}

Šis vaistinis preparatas buvo registruotas „išimtinėmis sąlygomis“. Tai reiškia, kad dėl mokslinių argumentų nebuvo įmanoma gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą. Europos vaistų agentūra (EMA) kasmet peržiūrės visą naujai gautą informaciją ir jei reikės atnaujins šią PCS.

Išsami vaistinio preparato informacija pateikiama Europos vaistų agentūros (EMA) tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Žemiau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams

Vartojimo ir darbo su vaistiniu preparatu instrukcija

1. Ruošiant Xigris intraveniniam vartojimui, laikytis tinkamų aseptikos reikalavimų.
2. Apskaičiuoti dozę ir reikiamą Xigris buteliukų skaičių.

Kiekviename Xigris buteliuke yra 20 mg drotrekogino alfa (aktyvinto).

Buteliuke yra drotrekogino alfa (aktyvinto) perteklius, kad galima būtų lengviau panaudoti etiketėje pažymėtą kiekį.
3. 20 mg Xigris buteliukų turinį ištirpdžius 10 ml sterilaus injekcijų vandens, gaunamas apie 2 mg/ml koncentracijos drotrekogino alfa (aktyvinto) tirpalas.

Sterilus injekcijų vanduo lėtai švirkščiamas į buteliuką, vengiant buteliuką apversti arba supurtyti. Švelniai pasukioti kiekvieną buteliuką, kol milteliai pilnai ištirps.
4. Xigris tirpalą toliau skiesti steriliu 0,9% natrio chlorido tirpalu. Lėtai pritraukti reikiamą drotrekogino alfa (aktyvinto) tirpalo kiekį iš buteliuko. Drotrekogino alfa (aktyvinto) tirpalą sušvirkšti į paruoštą sterilaus 0,9% natrio chlorido tirpalo maišelį. Švirkščiant ištirpdytą drotrekoginą alfa (aktyvintą) į infuzijų maišelį, nukreipti srovę į maišelio sienelę, kad tirpalas mažiau susiplaktų. Švelniai apversti infuzijos maišelį, kad susidarytų homogeniškas tirpalas. Negabenti infuzijos maišelio iš vienos vietos į kitą, naudojant mechanines transportavimo priemones.
5. Po miltelių ištirpinimo paruoštą tirpalą rekomenduojama naudoti iš karto, tačiau tirpalas buteliuke gali būti laikomas iki 3 valandų kambario temperatūroje (nuo 15 iki 30 °C). Po paruošimo intraveninis infuzinis tirpalas kambario temperatūroje (nuo 15 iki 30 °C) gali būti naudojamas iki 14 valandų.
6. Parenteriniai vaistiniai preparatai prieš vartojimą turėtų būti apžiūrėti vizualiai ar juose nėra dalelių ir ar jų spalva nepakitusi.
7. **Skiriant Xigris rekomenduojama naudoti infuzinę pompą, kad būtų galima tiksliau kontroliuoti infuzijos greitį.** Ištirpintas Xigris tirpalas turi būti skiedžiamas pačiame infuzijų maišelyje, steriliu 0,9% natrio chlorido tirpalu, iki galutinės koncentracijos nuo 100 µg/ml iki 200 µg/ml.
8. Skiriant drotrekoginą alfa (aktyvintą) mažu greičiu (mažiau nei apie 5 ml/val.), infuzijų prietaisas turi būti apytikriai pripildomas 15 minučių, nustatant maždaug 5 ml/val. infuzijos greitį.
9. Xigris infuzijos skiriamos per atskirtą intraveninių infuzijų sistemą arba per atskirą daugiaspindžio centrinės venos kateterio spindį. VIENINTELIAI kiti tirpalai, kuriuos galima skirti per tą pačią intraveninių infuzijų sistemą, yra 0,9% natrio chlorido tirpalas, Ringerio laktato tirpalas, dekstrozė arba dekstrozės ir druskų mišiniai.
10. Vengti laikyti drotrekogino alfa (aktyvinto) kaitroje ir/arba tiesioginiuose saulės spinduliuose. Drotrekogino alfa (aktyvinto) ir stiklinių infuzijų butelių arba infuzijų maišelių iš polivinilchlorido, polietileno arba poliolefino nesuderinamumo nebuvo pastebėta. Kitokios infuzijų įrangos naudojimas gali turėti neigiamos įtakos skiriamo drotrekogino alfa (aktyvinto) kiekiui ir veikimo stiprumui.
11. Skiriant Xigris būtina atidžiai paskaičiuoti tinkamą dozę pagal kūno svorį (kg) ir nustatyti teisingą infuzijos trukmę. Rekomenduojama atitinkamai pažymėti infuzijų maišelį.

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Xigris 5 mg milteliai infuziniam tirpalui Drotrekoginas alfa (aktyvintas)

Atidžiai perskaitykite visą informacinį lapelį. Atsiminkite, kad be gydytojo nurodymų negalite vartoti Xigris, nes tiek Jūsų liga, tiek šio vaisto vartojimas reikalauja pastovios medicininės priežiūros.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra Xigris ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Xigris
3. Kaip vartoti Xigris
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Xigris
6. Kita informacija

1. KAS YRA XIGRIS IR KAM JIS VARTOJAMAS

Xigris yra labai panašus į baltymą, kuris natūraliai aptinkamas Jūsų kraujyje. Šis baltymas padeda reguliuoti kraujo krešėjimą ir uždegiminį procesą. Jei Jūs užsikrėtėte sunkia infekcija, tai Jūsų kraujyje gali susidaryti krešuliai, galintys trukdyti kraujui patekti į gyvybiškai svarbius Jūsų organus, tokius kaip inkstai ir plaučiai. Tai sukelia ligą, vadinamą sunkiu sepsiu, kuris labai pablogins Jūsų būklę. Kai kurie žmonės nuo šios ligos miršta. Xigris padės Jums išsivaduoti nuo kraujo krešulių, o taip pat sumažins, infekcijos sukeltą uždegimą.

Xigris vartojamas sunkaus suaugusių žmonių sepsio gydymui.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT XIGRIS

Xigris vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) drotrekoginui alfa (aktyvintam) arba bet kuriai pagalbinei Xigris medžiagai, arba galvijų trombinui (baltymas);
- jeigu esate jaunesnis negu 18 metų vaikas;
- jeigu yra vidinis kraujavimas;
- jeigu yra smegenų auglys arba smegenų spaudimas;
- jeigu tuo pačiu metu vartojate hepariną (≥ 15 tarptautinių vienetų/kg/val.);
- jeigu yra polinkis kraujuoti, ir tai nesiejama su sepsiu;
- jeigu turite ilgalaikių rimtų problemų dėl kepenų;
- jeigu Jūsų trombocitų (kraujo ląstelių rūšis) skaičius yra mažas, net ir tuo atveju jeigu jis buvo padidintas perpylus kraują;
- jeigu yra didelė kraujavimo rizika (pavyzdžiui):
 - a) jeigu Jūs buvote operuotas dvylikos valandų laikotarpiu prieš gaunant Xigris, arba kraujuojate po ankstesnės operacijos, arba galite būti operuojamas Xigris vartojimo laikotarpiu;
 - b) jeigu Jūs gulėjote ligoninėje dėl sunkių galvos sužeidimų, jums buvo operuotos smegenys arba stuburas, buvo kraujavimas smegenyse (hemoraginis insultas) per pastaruosius tris

- mėnesius, Jūsų smegenų kraujagyslės nėra normalios, Jūsų galvoje yra auglys, Jums įstatytas epidurinis kateteris (vamzdelis stubure);
- c) jeigu Jūs turite įgimtą polinkį kraujavimui;
 - d) jeigu Jums per pastarąsias šešias savaites buvo žarnyno kraujavimas (nebent buvote tinkamai gydomas);
 - e) jeigu Jūs patyrėte smarkią avarią ir Jums yra padidėjusi kraujavimo rizika.

Specialių atsargumo priemonių reikia:

- jeigu vartojate kitus vaistus, kurie daro įtaką kraujo krešėjimui (pvz., tirpdančius kraujo krešulius, skystinančius kraują, slopinančius trombocitų funkciją, pvz., aspiriną);
- jeigu per pastaruosius tris mėnesius patyrėte insultą dėl kraujo krešulių;
- jeigu Jūs žinote, jog turite problemų dėl kraujavimo.

Jeigu sergate lengvesniu sepsiu (nepakankama yra tik vieno organo veikla) ir neseniai Jums atliko operaciją, Xigris vartoti negalima.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant išgytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Kartu su kitais kraujo krešėjimą veikiančiais vaistais (pvz., tirpdančiais kraujo krešulius, skystinančiais kraują, slopinančiais trombocitų funkciją, pvz., aspirinu, nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo ar klopidoireliu) Xigris reikia vartoti atsargiai.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėra žinoma, ar drotrekoginas alfa (aktyvintas) pažeidžia vaisių ir ar daro įtaką galimybei turėti vaikų. Jeigu esate nėščia, gydytojas Jums skirs Xigris tik tada, jei tai būtina.

Nėra žinoma, ar drotrekogino alfa (aktyvinto) patenka į moters pieną, todėl Xigris vartojimo laikotarpiu kūdikio krūtimi maitinti negalima.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Xigris medžiagas

Viename šio vaisto buteliuke yra maždaug 17 mg natrio. Į tai reikia atsižvelgti pacientams, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis dietoje.

3. KAIP VARTOTI XIGRIS

Rekomenduojama Xigris dozė yra 24 mikrogramai (µg) vienam kilogramui (kg) kūno svorio per valandą 96 valandas.

Xigris miltelius ištirpins injekciniam vandenyje ir praskies natrio chlorido tirpalu klinikinis farmacininkas, slaugytojas arba gydytojas. Paruoštą tirpalą iš maišelio vamzdeliu lašins Jums į veną 96 val.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Xigris, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Xigris didina kraujavimo, kuris gali būti stiprus arba pavojingas gyvybei, riziką. Infuzijos metu stiprus kraujavimas prasidėjo 1% (1 iš 100) sunkiu sepsiu sergančių pacientų ir 2,4% (apytikriai 1 iš 40) Xigris gydytų ligonių. Abiejų grupių pacientams daugiausiai pasireiškė skrandžio ir žarnų kraujavimas. Kraujavimas į smegenis buvo nedažnas. Jis prasidėjo 0,2% (1 iš 500) Xigris gydytų pacientų.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI XIGRIS

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant etiketės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Xigris vartoti negalima.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Buteliuką laikyti kartoninėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6. KITA INFORMACIJA

Xigris sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra drotrekoginas alfa (aktyvintas). Kiekviename buteliuke jo yra 5 mg. Drotrekoginas alfa (aktyvintas) yra natūralaus kraujo baltymo, vadinamo aktyvintu proteinu C, variantas, gaminamas rekombinantinės technologijos būdu.
- Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, natrio chloridas, natrio citratas, citrinių rūgštis, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas.

Xigris išvaizda ir kiekis pakuotėje

Xigris tiekiamas miltelių infuziniam tirpalui pavidalu buteliukais.

Kiekviename buteliuke yra 5 mg drotrekogino alfa (aktyvinto). Miltelius ištirpinus 2,5 ml injekcinio tirpalo, kiekviename ml yra 2 mg drotrekogino alfa (aktyvinto).

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

Rinkodaros teisės turėtojas:

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Olandija (Nyderlandai).

Gamintojas:

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Česká republika

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +3726441100

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

Polska

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

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 (2) 59224 111

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige

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

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7364000

United Kingdom

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

Lietuva

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

Informacinis lapelis paskutinį kartą patvirtintas {data}

Šis vaistinis preparatas buvo registruotas „išimtinėmis sąlygomis“. Tai reiškia, kad dėl mokslinių argumentų nebūti įmanoma gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra (EMA) kasmet peržiūrės visą naujai gautą informaciją ir jei reikės atnaujins šią PCS..

Išsami vaistinio preparato informacija pateikiama Europos vaistų agentūros (EMA) tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>

Vaistinis preparatas neberegistruotas

Žemiau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams

Vartojimo ir darbo su vaistiniu preparatu instrukcija

1. Ruošiant Xigris intraveniniam vartojimui, laikytis tinkamų aseptikos reikalavimų.
2. Apskaičiuoti dozę ir reikiamą Xigris buteliukų skaičių.

Kiekviename Xigris buteliuke yra 5 mg drotrekogino alfa (aktyvinto).

Buteliuke yra drotrekogino alfa (aktyvinto) perteklius, kad galima būtų lengviau panaudoti etiketėje pažymėtą kiekį.

3. 5 mg Xigris buteliukų turinį ištirpdžius 2,5 ml sterilaus injekcijų vandens, gaunamas apie 2 mg/ml koncentracijos drotrekogino alfa (aktyvinto) tirpalas.

Sterilus injekcijų vanduo lėtai švirksčiamas į buteliuką, vengiant buteliuką apversti arba supurtyti. Švelniai pasukioti kiekvieną buteliuką, kol milteliai pilnai ištirps.

4. Xigris tirpalą toliau skiesti steriliu 0,9% natrio chlorido tirpalu. Lėtai pritraukti reikiamą drotrekogino alfa (aktyvinto) tirpalo kiekį iš buteliuko. Drotrekogino alfa (aktyvinto) tirpalą sušvirksinti į paruoštą sterilaus 0,9% natrio chlorido tirpalo maišelį. Švirksčiant ištirpdytą drotrekoginą alfa (aktyvintą) į infuzijų maišelį, nukreipti srovę į maišelio sienelę, kad tirpalas mažiau susiplaktų. Švelniai apversti infuzijos maišelį, kad susidarytų homogeniškas tirpalas. Negabenti infuzijos maišelio iš vienos vietos į kitą, naudojant mechanines transportavimo priemones.
5. Po miltelių ištirpinimo paruoštą tirpalą rekomenduojama naudoti iš karto, tačiau tirpalas buteliuke gali būti laikomas iki 3 valandų kambario temperatūroje (nuo 15 iki 30 °C). Po paruošimo intraveninis infuzinis tirpalas kambario temperatūroje (nuo 15 iki 30 °C) gali būti naudojamas iki 14 valandų.
6. Parenteriniai vaistiniai preparatai prieš vartojimą turėtų būti apžiūrėti vizualiai ar juose nėra dalelių ir ar jų spalva nepakitusi.
7. **Skiriant Xigris rekomenduojama naudoti infuzinę pompą, kad būtų galima tiksliau kontroliuoti infuzijos greitį.** Ištirpintas Xigris tirpalas turi būti skiedžiamas pačiame infuzijų maišelyje, steriliu 0,9% natrio chlorido tirpalu, iki galutinės koncentracijos nuo 100 µg/ml iki 200 µg/ml.
8. Skiriant drotrekoginą alfa (aktyvintą) mažu greičiu (mažiau nei apie 5 ml/val.), infuzijų prietaisas turi būti apytikriai pripildomas 15 minučių, nustatant maždaug 5 ml/val. infuzijos greitį.
9. Xigris infuzijos skiriamos per atskirtą intraveninių infuzijų sistemą arba per atskirą daugiaspindžio centrinės venos kateterio spindį. VIENINTELIAI kiti tirpalai, kuriuos galima skirti per tą pačią intraveninių infuzijų sistemą, yra 0,9% natrio chlorido tirpalas, Ringerio laktato tirpalas, dekstrozė arba dekstrozės ir druskų mišiniai.
10. Vengti laikyti drotrekogino alfa (aktyvinto) kaitroje ir/arba tiesioginiuose saulės spinduliuose. Drotrekogino alfa (aktyvinto) ir stiklinių infuzijų butelių arba infuzijų maišelių iš polivinilchlorido, polietileno arba poliolefino nesuderinamumo nebuvo pastebėta. Kitokios infuzijų įrangos naudojimas gali turėti neigiamos įtakos skiriamo drotrekogino alfa (aktyvinto) kiekiui ir veikimo stiprumui.
11. Skiriant Xigris būtina atidžiai paskaičiuoti tinkamą dozę pagal kūno svorį (kg) ir nustatyti teisingą infuzijos trukmę. Rekomenduojama atitinkamai pažymėti infuzijų maišelį.