

2,5%), w tym również krwawień w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (0,3% w obu grupach). Profilaktyczne stosowanie heparyny w porównaniu z placebo zwiększało jednak ryzyko krwawień niedefiniowanych jako ciężkie (odpowiednio 8,7% i 5,7%; $p=0,0116$).

Przypadki ciężkiego krwawienia w 28-dniowym okresie badania

W badaniu PROWESS częstość występowania poważnych przypadków krwawienia w 28-dniowym okresie trwania badania wynosiła odpowiednio 3,5 % u pacjentów leczonych drotrekoginą alfa (aktywowaną) oraz 2,0 % u pacjentów, którym podawano placebo. Częstość występowania przypadków krwawienia w ośrodkowym układzie nerwowym podczas 28-dniowego okresu trwania badania wynosiła odpowiednio 0,2 % u pacjentów leczonych drotrekoginą alfa (aktywowaną) oraz 0,1 % u pacjentów, którym podawano placebo. Ryzyko wystąpienia krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego może wzrosnąć u pacjentów z ciężką koagulopatią i ciężką małopłytkowością (patrz punkty 4.3 i 4.4).

W otwartym badaniu ENHANCE częstość występowania poważnych przypadków krwawienia w 28-dniowym okresie trwania badania wynosiła 6,5 % a częstość przypadków krwawienia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego 1,5 %.

W kontrolowanym badaniu z zastosowaniem placebo ADDRESS, częstość występowania przypadków ciężkiego krwawienia w okresie 28 dni trwania badania wynosiła odpowiednio 51 (3,9%) w grupie otrzymującej drotrekoginę alfa (aktywowaną) oraz 28 (2,2%) w grupie otrzymującej placebo ($p=0,01$). Częstość występowania krwawień w obrębie OUN w okresie 28 dni trwania badania wynosiła odpowiednio 6 (0,5%) w grupie otrzymującej drotrekoginę alfa (aktywowaną) i 5 (0,4%) w grupie otrzymującej placebo.

W badaniu XPRESS częstość występowania przypadków ciężkiego krwawienia była podobna do obserwowanej we wcześniejszych badaniach z 28-dniowym okresem leczenia (0-28 dni). Profilaktyczne stosowanie heparyny, w porównaniu z placebo, nie zwiększało ryzyka wystąpienia ciężkich krwawień (odpowiednio 3,9% i 5,2%), w tym krwawień w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (odpowiednio 1,0% i 0,7%).

W badaniach fazy 1, działania niepożądane występujące z częstością ≥ 5 % obejmowały bóle głowy (30,9 %), wybroczyny (23 %) i ból (5,8 %).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do sprzedaży zgłaszano przypadkowe przedawkowania. W większości przypadków nie obserwowano żadnych reakcji. W innych zgłoszeniach obserwowane zdarzenia odpowiadały działaniom niepożądanymi leku (patrz punkt 4.8), były spowodowane wpływem leku na wyniki testów laboratoryjnych (patrz punkt 4.4) lub skutkiem sepsy.

Nie jest znane antidotum dla drotrekoginy alfa (aktywowanej). W przypadku przedawkowania należy natychmiast wstrzymać podawanie leku (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty przeciwzakrzepowe, enzymy, kod ATC: B01 AD10

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą „dopuszczenia warunkowego”. Oznacza to, że z powodu ograniczeń naukowych nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego. Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych (EMA) dokona przeglądu wszystkich dostępnych nowych informacji o produkcie raz do roku i uzupełni ChPL, jeśli to będzie konieczne.

Mechanizm działania

Xigris jest rekombinowaną postacią naturalnego, aktywowanego białka C, pochodzącego z osocza, od którego różni się jedynie zawartością rzadkich oligosacharydów w części węglowodanowej cząsteczki. Aktywowane białko C jest bardzo ważnym regulatorem procesu krzepnięcia krwi. Ograniczając powstawanie trombiny poprzez inaktywowanie czynników Va i VIIIa, bierze udział w regulacji procesów krzepnięcia. Nadmierna aktywacja procesu krzepnięcia w mikrokrazeniu odgrywa znaczącą rolę w patofizjologii ciężkiej sepsy. Ponadto, aktywowane białko C jest ważnym modulatorem ogólnoustrojowej odpowiedzi na zakażenie, mającym działanie przeciwzakrzepowe i profibrynolityczne. Xigris ma właściwości podobne do endogennego aktywowanego ludzkiego białka C.

Działanie farmakodynamiczne

W kontrolowanych badaniach klinicznych z użyciem placebo, u pacjentów z ciężką sepsą, Xigris wykazywał działanie przeciwkrzepliwe poprzez ograniczenie tworzenia trombiny i wyrównywanie koagulopatii wywołanej sepsą, o czym przemawiała szybka poprawa wskaźników krzepnięcia i fibrynolizy. Świadczyło o tym szybkie obniżenie stężenia w osoczu produktów aktywacji krzepnięcia, takich jak: D-dimery, fragmenty protrombiny F_{1+2} i kompleksy trombina-antytrombina (TATc), oraz zwiększenie zawartości białka C i antytrombiny. Lek Xigris przywraca również endogenne potencjały fibrynolityczne osocza, czego dowodzi normalizacja stężenia plazminogenu i szybkie obniżenie zawartości inhibitora aktywatora plazminogenu - 1 (PAI-1) w osoczu. Ponadto, u pacjentów z ciężką sepsą otrzymujących Xigris, stwierdza się szybsze obniżenie zawartości interleukiny-6 (IL-6, wskaźnika uogólnionej reakcji zapalnej), związane z ograniczeniem odpowiedzi zapalnej organizmu.

Skuteczność kliniczna

Xigris oceniano w międzynarodowym, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu 3 fazy w warunkach podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo (PROWESS), do którego włączono 1690 pacjentów z ciężką sepsą. Ciężka sepsa jest definiowana jako sepsa z towarzyszącą ostrą niewydolnością narządową. U pacjentów, u których rozpoznano ciężką sepsę, obserwowano a) potwierdzoną lub podejrzaną infekcję, b) obecność kryteriów uogólnionej odpowiedzi zapalnej (gorączka lub hipotermia, leukopenia lub leukocytoza, tachykardia i tachypnoea) oraz c) cechy ostrej dysfunkcji narządowej. Jako kryterium niewydolności narządowej przyjęto obecność: wstrząsu, niedociśnienia tętniczego lub konieczność podawania leków wazopresyjnych (pomimo odpowiedniego uzupełniania płynów), względną hipoksemię (stosunek ciśnienia parcjalnego tlenu w krwi tętniczej w mmHg do procentowej zawartości tlenu w powietrzu wdychanym (PaO_2/FiO_2) < 250), oligurię pomimo odpowiedniego uzupełniania płynów, znaczący spadek liczby płytek krwi i (lub) podwyższone stężenie kwasu mlekowego.

Kryteria wyłączenia z badania obejmowały pacjentów z dużym ryzykiem krwawienia (patrz punkty 4.3 i 4.4), pacjentów, u których nie spodziewano się z powodu choroby podstawowej, a nie sepsy przeżycia najbliższych 28 dni, pacjentów z wirusem HIV i poziomem limfocytów $CD_4 \leq 50/mm^3$, pacjentów przewlekle dializowanych, po przeszczepieniu szpiku kostnego, płuc, wątroby, trzustki, jelita cienkiego oraz u pacjentów z klinicznymi objawami ostrego zapalenia trzustki bez udokumentowanego źródła infekcji.

W badaniu PROWESS, leczenie rozpoczynano w ciągu 48 godzin od wystąpienia pierwszych objawów zaburzenia czynności narządu spowodowanego sepsą. Mediana czasu od momentu wystąpienia niewydolności narządu do rozpoczęcia leczenia wynosiła 18 godzin. Pacjenci otrzymywali ciągłą, 96-godziną infuzję Xigris z szybkością 24 µg/kg mc./h (n=850) lub placebo (n=840). Xigris dodano do najlepszej, obowiązującej terapii. Najlepsza, standardowa terapia obejmowała leczenie odpowiednimi antybiotykami, kontrolę źródła zakażenia oraz leczenie wspomagające (płyny dożylnie, leki wspomagające układ krążenia, leki wazopresyjne, wspomaganie niewydolnych narządów).

Okres obserwacji pacjentów w badaniu wynosił 28 dni. W tym czasie w grupie pacjentów otrzymujących Xigris stwierdzono mniejszy odsetek śmiertelności (24,7 %) w porównaniu do pacjentów grupy placebo (30,8 %, p=0,005).

Statystycznie znamienne zmniejszenie śmiertelności dotyczyło pacjentów z podgrupy najczęściej chorych, tj. ocenianych w punktacji APACHE II ≥ 25 punktów lub z co najmniej 2 niewydolnymi narządami. (Punktacja APACHE II jest stosowana w celu oszacowania prawdopodobieństwa zgonu w oparciu o aktualny stan kliniczny pacjenta oraz obecność chorób towarzyszących, ang. *acute physiology and chronic health evaluation*). W grupie pacjentów z APACHE II ≥ 25 otrzymujących Xigris, śmiertelność wyniosła 31 % (128 z 414 pacjentów), a w grupie placebo 44 % (176 z 403 pacjentów). Nie obserwowano zmniejszenia śmiertelności w podgrupie pacjentów z chorobą o lżejszym nasileniu. W grupie z ostrą niewydolnością co najmniej 2 narządów, śmiertelność wśród pacjentów leczonych Xigris wyniosła 26,5 % (168 z 634 pacjentów) a w grupie placebo 33,9 % (216 z 637 pacjentów). Nie obserwowano statystycznie istotnego zmniejszenia śmiertelności w grupie pacjentów leczonych preparatem Xigris, z niewydolnością mniej niż 2 narządów.

Efekt terapeutyczny leku wpływający na zmniejszenie śmiertelności obserwowano u pacjentów niezależnie od wieku, płci i typu zakażenia.

Kontynuacja badania PROWESS

Przeżywalność określono w badaniu obserwacyjnym w grupie pacjentów biorących udział w badaniu PROWESS. Przeżywalność w okresie pobytu w szpitalu i w trzymiesięcznym okresie obserwacji, wśród 1690 pacjentów biorących udział w badaniu PROWESS, wynosiła odpowiednio 98 % i 94 %. W całej obserwowanej populacji, śmiertelność w okresie pobytu w szpitalu była istotnie mniejsza wśród pacjentów otrzymujących Xigris w porównaniu z grupą placebo (29,4 % w porównaniu z 34,6 %; p=0,023). Przeżywalność w ciągu 3 miesięcy od momentu włączenia do badania PROWESS była także większa w grupie otrzymującej preparat Xigris w porównaniu z grupą placebo (test rank – *log rank* p=0,048). Te dane potwierdzają, że korzyści ze stosowania leku Xigris ograniczają się do przypadków pacjentów z cięższą postacią sepsy tzn. pacjentów z niewydolnością wielonarządową i wstrząsem.

Dalsze doświadczenie kliniczne

W międzynarodowym, otwartym badaniu klinicznym fazy 3b, bez ramienia placebo (ENHANCE), 2378 dorosłych pacjentów z ciężką sepsą otrzymywało drotrekoginę alfa (aktywowaną). Kryteria włączenia pacjenta do badania były podobne do stosowanych w badaniu PROWESS. Podawanie drotrekoginy alfa (aktywowanej) rozpoczynano w ciągu 48 godzin od wystąpienia pierwszych objawów zaburzenia czynności narządu spowodowanego sepsą. Mediana czasu od momentu wystąpienia niewydolności narządu do rozpoczęcia leczenia wynosiła 25 godzin. W 28-dniowym okresie obserwacji, umieralność ogólna w badaniu fazy 3b wynosiła 25,3 %. Umieralność była niższa u pacjentów, u których leczenie rozpoczęto w ciągu pierwszych 24 godzin po wystąpieniu niewydolności narządu niż u pacjentów, u których leczenie rozpoczęto po 24 godzinach, nawet po porównaniu różnic w ciężkości stanu chorobowego.

W randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym w warunkach podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo (ADDRESS) wzięło udział 2640 dorosłych pacjentów z ciężką sepsą i małym ryzykiem zgonu (np. pacjenci oceniani w punktacji APACHE II < 25 lub z niewydolnością jednego narządu spowodowaną sepsą). Po przeprowadzeniu analizy okresowej badanie przerwano z powodu braku celowości. Nie obserwowano korzyści ze stosowania drotrekoginy alfa (aktywowanej) w

podgrupie 872 pacjentów z niewydolnością wielonarządową i małym ryzykiem zgonu. Badanie ADDRESS nie potwierdziło wyników dotyczących skuteczności uzyskanych w badaniu PROWESS. Po 28 dniach odsetek śmiertelności w podgrupie pacjentów z niewydolnością wielonarządową otrzymujących placebo w badaniu ADDRESS wynosił 21,9%, i był zbliżony do obserwowanego w podgrupie pacjentów z niewydolnością jednego narządu (21,2%) uczestniczących w badaniu PROWESS, co potwierdziło brak skuteczności u pacjentów z ciężką sepsą i małym ryzykiem zgonu.

Stosowanie u dzieci

Stosowanie produktu Xigris jest przeciwwskazane u dzieci w wieku poniżej 18 lat (Patrz punkty 4.2 i 4.3).

Na podstawie danych otrzymanych z kontrolowanego badania klinicznego z użyciem placebo (RESOLVE) nie można określić skuteczności produktu Xigris u dzieci z ciężką sepsą, ostrym zakażeniem, uogólnionym stanem zapalnym oraz zaburzeniami czynności układu oddechowego i sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przerwane ze względu na brak wartościowych danych po podaniu badanego leku 477 pacjentom (z zaplanowanych 600 pacjentów). Zaplanowana okresowa analiza danych (uzyskanych od 400 pacjentów włączonych do badania) ustaliła niewielkie prawdopodobieństwo wykazania istotnej różnicy dotyczącej końcowego parametru pierwszorzędowego „Łączny czas konieczny do uzyskania pełnego powrotu czynności niewydolnych narządów” (CTCOFR średnia ilości dni powyżej okresu 14 dni wynosiła 9,8 w porównaniu z 9,7). Nie było także różnicy w śmiertelności pacjentów w okresie 28 dni (17,1% w porównaniu z 17,3% odpowiednio w grupie stosującej Xigris i w grupie placebo).

Badacze przypisali, dwa zgony w grupie otrzymującej Xigris oraz pięć zgonów w grupie otrzymującej placebo, po wystąpieniu krwawienia. W grupie otrzymującej drotrekoginę alfa (aktywowaną) częstość występowania krwawień do OUN była większa niż w grupie placebo. W okresie podawania leku we wlewie (dni badania 0-6) liczba pacjentów, u których wystąpiło krwawienie do OUN wyniosła 5 w porównaniu do 1 (2,1% versus 0,4%) wszystkich pacjentów (drotrekogina alfa [aktywowana] versus placebo). W 4 na 5 przypadków krwawienie w grupie pacjentów otrzymujących drotrekoginę alfa (aktywowaną) wystąpiło u pacjentów w wieku ≤ 60 dni lub o masie ciała $\leq 3,5$ kg. Krwawienia do OUN ze skutkiem śmiertelnym, ciężkie krwawienia (w okresie podawania wlewu oraz w trwającym 28 dni okresie badania), ciężkie zdarzenia niepożądane oraz poważne amputacje występowały z podobną częstością w grupie otrzymującej drotrekoginę alfa (aktywowaną) i grupie placebo.

W kontrolowanych badaniach klinicznych z zastosowaniem placebo, wyniki leczenia były najbardziej widoczne w ośrodkach, gdzie w badaniach wzięło udział więcej pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Zarówno drotrekogina alfa (aktywowana), jak i endogenne aktywowane białko C, ulegają inaktywacji przez endogenne osoczowe inhibitory proteaz, ale mechanizm ich usuwania z osocza pozostaje nieznany. Stężenie endogennego aktywowanego białka C w osoczu jest zazwyczaj mniejsze od progu wykrywalności (≤ 5 ng/ml) zarówno u osób zdrowych, jak i u pacjentów z ciężką sepsą, i nie ma znaczącego wpływu na profil farmakokinetyczny drotrekoginy alfa (aktywowanej).

U zdrowych osób stężenie przekraczające 90 % stężenia w osoczu w stanie równowagi, jest osiągane w ciągu 2 godzin od rozpoczęcia podawania leku. Po zakończeniu podawania leku spadek stężenia drotrekoginy alfa (aktywowanej) w osoczu jest dwufazowy i składa się ze wstępnej fazy szybkiej ($t_{1/2\alpha}=13$ minut) i drugiej wolnej ($t_{1/2\beta}=1,6$ godziny). Faza o krótkim okresie półtrwania (13 minut) odpowiada około 80 % pola powierzchni pod krzywą stężenia w osoczu i powoduje początkowe szybkie zwiększanie stężenia drotrekoginy alfa (aktywowanej) w osoczu, aż do osiągnięcia stanu równowagi. Stężenie drotrekoginy alfa (aktywowanej) w osoczu w stanie równowagi jest proporcjonalne do szybkości jej podawania w zakresie dawek od 12 $\mu\text{g/kg mc./h}$ do 48 $\mu\text{g/kg mc./h}$. Średnie stężenie drotrekoginy alfa (aktywowanej), w stanie równowagi u osób zdrowych otrzymujących ten lek w dawce 24 $\mu\text{g/kg mc./h}$ wynosi 72 ng/ml.

U pacjentów z ciężką sepsą podawanie drotrekoginy alfa (aktywowanej) w dawce 12 $\mu\text{g/kg mc./h}$ do 30 $\mu\text{g/kg mc./h}$ szybko prowadzi do osiągnięcia stałego stężenia leku w osoczu, które jest proporcjonalne do szybkości infuzji. W badaniach klinicznych 3 fazy, farmakokinetyka drotrekoginy

alfa (aktywowanej) była oceniana u 342 pacjentów z ciężką sepsą, u których stosowano ciągłą, 96-godziną infuzję leku w dawce 24 µg/kg mc./h. Farmakokinetyka drotrekoginy alfa (aktywowanej) charakteryzowała się osiągnięciem stałego stężenia w osoczu w ciągu dwóch godzin od rozpoczęcia infuzji leku. U większości pacjentów stężenie drotrekoginy alfa (aktywowanej) w osoczu po 2 godzinach od zakończenia infuzji obniżyło się do wartości poniżej progu oznaczalności, co wskazuje na bardzo szybką eliminację drotrekoginy alfa (aktywowanej) z krążenia. Klirens osoczowy drotrekoginy alfa (aktywowanej) wynosi około 41,8 l/h u pacjentów z sepsą w porównaniu z 28,1 l/h w badaniach na zdrowych ochotnikach.

U pacjentów z ciężką sepsą klirens osoczowy drotrekoginy alfa (aktywowanej) był znacząco zmniejszony w niewydolności nerek i dysfunkcji wątroby, lecz nie wpływa to w sposób istotny na klirens (<30 %) i nie wiąże się z koniecznością zmiany dawkowania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Zmiany obserwowane w badaniach prowadzonych na małpach, a następnie na ochotnikach poddanych powtarzanej ekspozycji na kolejne dawki leku, były związane z działaniem farmakologicznym Xigris i obejmowały poza spodziewanym przedłużeniem czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APPT): zmniejszenie stężenia hemoglobiny, erytrocytów, hematokrytu oraz zwiększenie liczby retykulocytów i przedłużenie czasu protrombinowego (PT).

Drotrekogina alfa (aktywowana) nie wykazała działania mutagennego w badaniach *in vivo* na mikrojądrach komórkowych u myszy oraz w badaniach zaburzeń chromosomowych *in vitro* na ludzkich limfocytach krwi obwodowej bez aktywacji lub po metabolicznej aktywacji tkanką wątroby szczura.

Dotychczas nie przeprowadzono badań nad wpływem Xigris na karcynogenność i rozrodczość. W związku z tym, że potencjalne ryzyko tego leku na organizm ludzki nie jest jeszcze poznane, Xigris nie powinien być podawany w ciąży, chyba że jest to zdecydowanie konieczne (Patrz 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Sodu chlorek
Sodu cytrynian
Kwas cytrynowy
Kwas solny
Sodu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres trwałości

3 lata

Po rozpuszczeniu zalecane jest natychmiastowe użycie leku; sporządzony w fiolce roztwór może być przechowywany do 3 godzin w temperaturze pokojowej (15°C-30°C).
Rozcieńczony roztwór do infuzji dożylniej może być używany w temperaturze pokojowej (15°C-30°C), przez okres do 14 godzin.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Lek należy przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Fiolki należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Proszek w fiolce ze szkła typu I. Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

1. Przygotowanie leku Xigris do podawania dożylnego musi się odbywać przy zastosowaniu właściwych technik aseptyki.
2. Należy najpierw obliczyć całkowitą dawkę leku i liczbę niezbędnych fiolek Xigris.

Każda fiolka zawiera 5 mg drotrekoginy alfa (aktywowanej).

Fiolka zawiera pewną dodatkową ilość drotrekoginy alfa (aktywowanej), aby ułatwić podanie dokładnie takiej ilości leku, jaka jest podana na etykiecie.

3. Przed podaniem leku proszek w fiolce zawierającej 5 mg drotrekoginy alfa (aktywowanej) należy rozpuścić w 2,5 ml jałowej wody do wstrzykiwań. Stężenie drotrekoginy alfa (aktywowanej) w sporządzonym roztworze będzie wynosi około 2 mg/ml.

Wodę do wstrzykiwań należy dodawać powoli, unikając obracania i wstrząsania fiolką. Należy wykonywać delikatne ruchy obrotowe fiolką aż do całkowitego rozpuszczenia proszku.

4. Otrzymany roztwór Xigris należy rozcieńczyć jałowym 0,9 % roztworem chlorku sodu aż do uzyskania stężenia docelowego między 100 µg/ml a 200 µg/ml. Z fiolek należy powoli pobrać odpowiednią ilość rozpuszczonej drotrekoginy alfa (aktywowanej), a następnie dodać ją do przygotowanego worka z jałowym 0,9 % roztworem chlorku sodu. Podczas dodawania rozpuszczonej drotrekoginy alfa (aktywowanej), należy skierować strumień leku na boczną ściankę worka, aby uniknąć wstrząsania roztworu. Następnie należy delikatnie obrócić worek w celu otrzymania jednorodnego roztworu. Nie należy transportować przygotowanego worka z roztworem pomiędzy oddziałami przy pomocy urządzeń mechanicznych.
5. Po rozpuszczeniu zalecane jest natychmiastowe użycie, jednakże sporządzony roztwór w fiolce może być przechowywany do 3 godzin w temperaturze pokojowej 15-30°C. Rozcieńczony roztwór do infuzji dożylny może być używany w temperaturze pokojowej 15-30°C przez 14 godzin.
6. Wszystkie preparaty do stosowania pozajelitowego powinny przed podaniem pacjentowi zostać dokładnie obejrzone, czy nie zawierają wytrąconych cząstek lub przebarwień.
7. **Zalecane jest podawanie leku Xigris przez pompę infuzyjną w celu prawidłowej kontroli szybkości infuzji.** Roztwór Xigris należy rozcieńczyć w worku zawierającym jałowy 0,9 % roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań aż do uzyskania stężenia docelowego od 100 µg/ml do 200 µg/ml.
8. W sytuacji, gdy drotrekogina alfa (aktywowana) podawana jest z małą szybkością przepływu (poniżej 5 ml/h), zestaw infuzyjny należy najpierw przepłukać przez około 15 minut z szybkością około 5 ml/h.
9. Infuzja Xigris powinna się odbywać przez oddzielne wkłucie dożylnie lub oddzielny kanał w wielokanałowym cewniku w żyłę centralnej. Przez tę samą drogę dożylną podawać można

WYŁĄCZNIE następujące płyny: 0,9 % roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań, roztwór Ringera z mleczanem, glukozę oraz roztwory glukozy z chlorkiem sodu.

10. Roztwory drotrekoginy alfa (aktywowanej) należy chronić przed wysoką temperaturą i (lub) bezpośrednim działaniem światła słonecznego. Nie zaobserwowano żadnych niezgodności pomiędzy roztworem drotrekoginy alfa (aktywowanej) a szkłem, z którego wykonane są butelki i materiałami, z których wykonane są worki, takimi jak: polichlorek winylu, polietylen, polipropylen i poliolefina. Stosowanie zestawów infuzyjnych wykonanych z innych materiałów może mieć negatywny wpływ na ilość oraz działanie podanej drotrekoginy alfa (aktywowanej).
11. Należy zwrócić szczególną uwagę aby preparat Xigris podawać z właściwą prędkością obliczoną na kilogram masy ciała, we wlewie trwającym odpowiedni czas. Zaleca się stosowne oznaczenie worka z roztworem leku.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/225/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 22 sierpień 2002

Data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ)
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**
- C. SZCZEGÓLNE OBOWIĄZKI DO SPEŁNIENIA PRZEZ
PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY
POZVOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Produkt leczniczy bez wstępnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy substancji biologicznie czynnej(ych)

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

• **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

• **INNE WARUNKI**

Podmiot posiadający niniejsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi powiadomić Komisję Europejską o planach związanych z obrotem produktem leczniczym posiadającym pozwolenie na mocy tej decyzji.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań oraz dodatkowych działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii, wyszczególnionych w Planie Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, zgodnie z wersją Planu Zarządzania Ryzykiem z 18 kwietnia 2006, przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i we wszelkich późniejszych aktualizacjach Planu Zarządzania Ryzykiem zatwierdzonych przez CHMP.

Zgodnie z Wytocznymi CHMP dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u ludzi, jednocześnie z kolejnym Okresowym raportem o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR) należy przedłożyć zaktualizowany Plan Zarządzania Ryzykiem.

Ponadto, zaktualizowany Plan Zarządzania Ryzykiem należy przedłożyć:

- w przypadku uzyskania nowych informacji, które mogą wpływać na obecną Specyfikację dotyczącą Bezpieczeństwa, Plan Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii lub działania mające na celu minimalizację ryzyka,
- w ciągu 60 dni od uzyskania ważnych osiągnięć (dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii lub minimalizacji ryzyka),
- na żądanie Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA).

Podmiot odpowiedzialny będzie nadal corocznie przedkładać Okresowe raporty o bezpieczeństwie produktu leczniczego

**C. SZCZEGÓLNE OBOWIĄZKI DO SPEŁNIENIA PRZEZ PODMIOT
ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien przeprowadzić następujący program badań w wyznaczonym czasie, wyniki badań są podstawą rocznego oszacowania profilu korzyść/ryzyko.

Ocena pod względem klinicznym

1. „Ze względu na niepotwierdzone wnioski z badania XPRESS, w którym badano możliwe interakcje preparatu Xigris z heparyną, konieczne są dalsze wyjaśnienia dotyczące oceny korzyści i ryzyka stosowania preparatu Xigris. W celu potwierdzenia profilu korzyści i ryzyka stosowania preparatu Xigris, podmiot odpowiedzialny zobowiązał się do przeprowadzenia badania kontrolowanego placebo z udziałem pacjentów (którzy otrzymywali profilaktycznie małe dawki heparyny lub u których nie stosowano żadnych środków zapobiegających zakrzepicy) z ciężką sepsą i udokumentowaną niewydolnością narządową (np. niewydolnością wielonarządową lub we wstrząsie septycznym wymagającym podawania leków zwężających naczynia) w ściśle określonych ramach czasowych.”

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULÓTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKSTUROWE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xigris 20 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
drotrekogina alfa (aktywowana)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda fiolka zawiera 20 mg drotrekoginy alfa (aktywowanej).
Po rozpuszczeniu w 10 ml wody do wstrzykiwań, 1 ml zawiera 2 mg drotrekoginy alfa
(aktywowanej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu chlorek, sodu cytrynian, kwas cytrynowy, kwas solny i sodu wodorotlenek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania w infuzji dożylniej po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/225/002

13. NUMER SERII

Nr serii {numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
FIOLKA**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Xigris 20 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Do podawania w infuzji dożylniej po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii {numer}

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

20 mg

6. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKTUROWE**

TEKST NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM (PUDEŁKO TEKTUROWE)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xigris 5 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
drotrekogina alfa (aktywowana)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda fiolka zawiera 5 mg drotrekoginy alfa (aktywowanej).
Po rozpuszczeniu w 2,5 ml wody do wstrzykiwań, 1 ml zawiera 2 mg drotrekoginy alfa
(aktywowanej).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, sodu chlorek, sodu cytrynian, kwas cytrynowy, kwas solny i sodu wodorotlenek.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania w infuzji dożylniej po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/225/001

13. NUMER SERII

Nr serii {numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Produkt leczniczy bezwzględnie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
FIOLKA**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Xigris 5 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Do podawania w infuzji dożylniej po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do podawania w infuzji dożylniej po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Nr serii {numer}

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 mg

6. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia nadopuszczenie do obrotu

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Xigris 20 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji Drotrekogina alfa (aktywowana)

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku. Należy pamiętać, że pacjent nie może stosować Xigris samodzielnie. Leczona choroba i stosowanie leku wymaga stałego nadzoru medycznego.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Xigris i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xigris
3. Jak stosować lek Xigris
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xigris
6. Inne informacje

1. CO TO JEST XIGRIS I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Xigris jest bardzo podobny do białka, które naturalnie występuje we krwi. Białko to bierze udział w procesach krzepnięcia krwi i reakcji zapalnej. W czasie ciężkiego zakażenia, w naczyniach krwionośnych mogą powstawać skrzepliny. Mogą one uniemożliwiać dopływ krwi do ważnych narządów, takich jak nerki czy płuca. Może to powodować bardzo ciężki stan chorobowy, określany jako ciężka sepsa (posocznica). Niektórzy ludzie umierają z powodu tej choroby. Lek Xigris bierze udział w wyrównywaniu procesów krzepnięcia oraz zmniejszeniu stanu zapalnego powodowanego zakażeniem.

Lek Xigris jest stosowany do leczenia ciężkiej sepsy u osób dorosłych.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU XIGRIS

Kiedy nie stosować leku Xigris:

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na drotrekoginę alfa (aktywowaną), którykolwiek z pozostałych składników leku Xigris lub trombinę wołową (białko pochodzące od zwierząt rogowatych),
- u dzieci w wieku poniżej 18 lat,
- jeśli u pacjenta występuje czynne krwawienie wewnętrzne,
- jeśli u pacjenta występuje guz mózgu lub cechy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego,
- jeśli u pacjenta przeprowadzana jest jednoczesna terapia heparyną w dawce ≥ 15 jednostek międzynarodowych na kilogram masy ciała na godzinę,
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia krzepnięcia krwi niezwiązane z sepsą,
- jeśli u pacjenta występuje przewlekła ciężka choroba wątroby,
- jeśli u pacjenta występuje mała liczba płytek krwi (rodzaj komórek we krwi), nawet jeśli ich liczba zwiększy się po transfuzji,

- jeśli u pacjenta występuje zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia, np.:
 - a) w ciągu 12 godzin poprzedzających podawanie leku przeprowadzono duży zabieg chirurgiczny lub jeżeli występuje krwawienie po wcześniejszej operacji, lub planowany jest zabieg chirurgiczny w trakcie podawania leku,
 - b) pacjent przeżył: ciężki uraz głowy wymagający hospitalizacji, zabieg wewnątrzczaszkowy lub zabieg w obrębie kręgosłupa, udar krwotoczny mózgu w ciągu ostatnich 3 miesięcy, lub jeżeli występują nieprawidłowości w budowie naczyń mózgu, guz mózgu; obecność cewnika w przestrzeni zewnątrzoponowej,
 - c) jeżeli w wywiadzie występuje wrodzona skaza krwotoczna,
 - d) w ciągu ostatnich 6 tygodni wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego, chyba że zastosowano odpowiednie leczenie,
 - e) pacjent przeżył duży wypadek (duży uraz) i występuje u niego zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia.

Zachować szczególną ostrożność stosując lek Xigris w przypadku, gdy u pacjenta istnieje ryzyko wystąpienia krwawienia, np.:

- jeśli pacjent jednocześnie przyjmuje leki wpływające na krzepnięcie krwi (np. leki powodujące rozpuszczenie skrzepliny, leki rozrzedzające krew lub leki hamujące aktywność płytek krwi, takie jak kwas acetylosalicylowy)
- jeśli w ciągu ostatnich 3 miesięcy wystąpił u pacjenta udar mózgu spowodowany skrzepliną,
- jeśli u pacjenta stwierdzono zaburzenia krzepnięcia krwi.

Nie należy stosować leku Xigris w przypadku mniej ciężkich postaci sepsy (niewydolność tylko jednego narządu) oraz u pacjentów, którzy niedawno przeszli zabieg chirurgiczny.

Stosowanie innych leków:

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania leku Xigris i innych leków, które wpływają na krzepliwość krwi (np. leków powodujących rozpuszczenie skrzepliny, leków rozrzedzających krew lub leków hamujących aktywność płytek krwi, takich jak kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne lub klopidogrel).

Ciąża i karmienie piersią

Nie wiadomo czy drotrekogina alfa (aktywowana) powoduje uszkodzenie płodu lub wpływa na płodność kobiety. Lekarz może podać Xigris kobiecie w ciąży jedynie w przypadku, gdy jest to zdecydowanie konieczne.

Nie wiadomo czy drotrekogina alfa (aktywowana) jest wydzielana do mleka matki. Kobieta otrzymująca Xigris nie powinna karmić piersią.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Xigris

Produkt leczniczy zawiera około 68 mg sodu w fiole, co należy uwzględnić w przypadku pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

3. JAK STOSOWAĆ LEK XIGRIS

Zalecana dawka leku Xigris to 24 mikrogramy (μg) na kilogram masy ciała na godzinę. Leczenie powinno trwać 96 godzin.

Farmaceuta, pielęgniarka lub lekarz rozpuści lek Xigris w wodzie do wstrzykiwań i roztworze chlorku sodu. Tak przygotowany roztwór w worku będzie następnie podawany dożylnie pacjentowi przez okres 96 godzin.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Xigris może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Xigris zwiększa ryzyko krwawienia, które może być bardzo poważne albo zagrażające życiu. Ciężkie krwawienia w okresie infuzji występowały u 1% (u 1 na 100) pacjentów z ciężką sepsą i u 2,4% (w przybliżeniu u 1 na 40 pacjentów) pacjentów otrzymujących lek Xigris. W obu grupach były to głównie krwawienia z żołądka i jelit. Krwawienia w obrębie mózgu nie były częste i występowały u 0,2% (u 1 na 500) pacjentów otrzymujących lek Xigris.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK XIGRIS

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie należy stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Fiolkę należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Xigris

- Substancją czynną leku jest drotrekogina alfa (aktywowana) w ilości 20 mg w fiolce. Drotrekogina alfa (aktywowana) jest odpowiednikiem naturalnego białka, występującego we krwi, zwanego aktywowanym białkiem C i jest otrzymywana metodami inżynierii genetycznej.
- Inne składniki leku to sacharoza, sodu chlorek, sodu cytrynian, kwas cytrynowy, kwas solny i sodu wodorotlenek.

Jak wygląda Xigris i co zawiera opakowanie

Xigris jest to proszek do sporządzania roztworu do infuzji, w fiolce.

Fiolka zawiera 20 mg drotrekoginy alfa (aktywowanej). Po rozpuszczeniu w 10 ml wody do wstrzykiwań, 1 ml zawiera 2 mg drotrekoginy alfa (aktywowanej).

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny: Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Holandia.

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +3726441100

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7364000

Lietuva

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

Data zatwierdzenia ulotki:

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Ten lek został dopuszczony do obrotu w „wyjątkowych okolicznościach”. Oznacza to, że z powodu ograniczeń naukowych nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku. Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych (EMEA) dokona przeglądu wszystkich dostępnych nowych informacji o leku raz do roku i treść tej ulotki zostanie uzupełniona, jeśli to będzie konieczne.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMEA) <http://www.emea.europa.eu/>

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Instrukcja dotycząca sposobu użycia leku

1. Przygotowanie leku Xigris do podawania dożylnego musi się odbywać przy zastosowaniu właściwych technik aseptyki.
2. Należy najpierw obliczyć całkowitą dawkę leku i liczbę niezbędnych fiolek Xigris.

Każda fiołka zawiera 20 mg drotrekoginy alfa (aktywowanej).

Fiołka zawiera pewną dodatkową ilość drotrekoginy alfa (aktywowanej), aby ułatwić podanie dokładnie takiej ilości leku, jaka jest podana na etykiecie.
3. Przed podaniem leku proszek w fiołce zawierającej 20 mg drotrekoginy alfa (aktywowanej) należy rozpuścić w 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań. Stężenie drotrekoginy alfa (aktywowanej) w sporządzonym roztworze będzie wynosi około 2 mg/ml.

Wodę do wstrzykiwań należy dodawać powoli, unikając obracania i wstrząsania fiołką. Należy wykonywać delikatne ruchy obrotowe fiołką aż do całkowitego rozpuszczenia proszku.
4. Otrzymany roztwór Xigris należy rozcieńczyć jałowym 0,9% roztworem chlorku sodu. Z fiołki należy powoli pobrać odpowiednią ilość rozpuszczonej drotrekoginy alfa (aktywowanej), a następnie dodać ją do przygotowanego worka z jałowym 0,9 % roztworem chlorku sodu. Podczas dodawania rozpuszczonej drotrekoginy alfa (aktywowanej), należy skierować strumień leku na boczną ściankę worka, aby uniknąć wstrząsania roztworu. Następnie należy delikatnie obrócić worek w celu otrzymania jednorodnego roztworu. Nie należy transportować przygotowanego worka z roztworem pomiędzy oddziałami przy pomocy urządzeń mechanicznych.
5. Po rozpuszczeniu zalecane jest natychmiastowe użycie, jednakże sporządzony roztwór w fiołce może być przechowywany do 3 godzin w temperaturze pokojowej 15-30°C. Rozcieńczony roztwór do infuzji dożylny może być używany w temperaturze pokojowej 15-30°C przez 14 godzin.
6. Wszystkie preparaty do stosowania pozajelitowego powinny przed podaniem pacjentowi zostać dokładnie obejrzone, czy nie zawierają wytrąconych cząstek lub przebarwień.
7. **Zalecane jest podawanie leku Xigris przez pompę infuzyjną w celu prawidłowej kontroli szybkości infuzji.** Roztwór Xigris należy rozcieńczyć w worku zawierającym jałowy 0,9 % roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań aż do uzyskania stężenia docelowego od 100 µg/ml do 200 µg/ml.
8. W sytuacji, gdy drotrekogina alfa (aktywowana) podawana jest z małą szybkością przepływu (poniżej 5 ml/h), zestaw infuzyjny należy najpierw przepłukać przez około 15 minut z szybkością około 5 ml/h.
9. Infuzja Xigris powinna się odbywać przez oddzielne wkłucie dożylnie lub oddzielny kanał w wielokanałowym cewniku w żyłę centralnej. Przez tę samą drogę dożylną podawać można WYŁĄCZNIE następujące płyny: 0,9 % roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań, roztwór Ringera z mleczanem, glukozę oraz roztwory glukozy z chlorkiem sodu.
10. Roztwory drotrekoginy alfa (aktywowanej) należy chronić przed wysoką temperaturą i (lub) bezpośrednim działaniem światła słonecznego. Nie zaobserwowano żadnych niezgodności pomiędzy roztworem drotrekoginy alfa (aktywowanej) a szkłem, z którego wykonane są butelki

i materiałami, z których wykonane są worki, takimi jak: polichlorek winylu, polietylen, polipropylen i poliolefiny. Stosowanie zestawów infuzyjnych wykonanych z innych materiałów może mieć negatywny wpływ na ilość oraz działanie podanej drotrekoginy alfa (aktywowanej).

11. Należy zwrócić szczególną uwagę aby preparat Xigris podawać z właściwą prędkością obliczoną na kilogram masy ciała, we wlewie trwającym odpowiedni czas. Zaleca się stosowne oznaczenie worka z roztworem leku.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Xigris 5 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji Drotrekogina alfa (aktywowana)

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku. Należy pamiętać, że pacjent nie może stosować Xigris samodzielnie. Leczona choroba i stosowanie leku wymaga stałego nadzoru medycznego.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Xigris i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xigris
3. Jak stosować lek Xigris
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xigris
6. Inne informacje

1. CO TO JEST XIGRIS I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Xigris jest bardzo podobny do białka, które naturalnie występuje we krwi. Białko to bierze udział w procesach krzepnięcia krwi i reakcji zapalnej. W czasie ciężkiego zakażenia, w naczyniach krwionośnych mogą powstawać skrzepliny. Mogą one uniemożliwiać dopływ krwi do ważnych narządów, takich jak nerki czy płuca. Może to powodować bardzo ciężki stan chorobowy, określany jako ciężka sepsa (posocznica). Niektórzy ludzie umierają z powodu tej choroby. Lek Xigris bierze udział w wyrównywaniu procesów krzepnięcia oraz zmniejszeniu stanu zapalnego powodowanego zakażeniem.

Lek Xigris jest stosowany do leczenia ciężkiej sepsy u osób dorosłych.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU XIGRIS

Kiedy nie stosować leku Xigris:

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na drotrekoginę alfa (aktywowaną), którykolwiek z pozostałych składników leku Xigris lub trombinę wołową (białko pochodzące od zwierząt rogatych),
- u dzieci w wieku poniżej 18 lat,
- jeśli u pacjenta występuje czynne krwawienie wewnętrzne,
- jeśli u pacjenta występuje guz mózgu lub cechy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego,
- jeśli u pacjenta przeprowadzana jest jednoczesna terapia heparyną w dawce ≥ 15 jednostek międzynarodowych na kilogram masy ciała na godzinę,
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia krzepnięcia krwi niezwiązane z sepsą,
- jeśli u pacjenta występuje przewlekła ciężka choroba wątroby,
- jeśli u pacjenta występuje mała liczba płytek krwi (rodzaj komórek we krwi), nawet jeśli ich liczba zwiększy się po transfuzji,

- jeśli u pacjenta występuje zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia, np.:
 - a) w ciągu 12 godzin poprzedzających podawanie leku przeprowadzono duży zabieg chirurgiczny lub jeżeli występuje krwawienie po wcześniejszej operacji, lub planowany jest zabieg chirurgiczny w trakcie podawania leku,
 - b) pacjent przeżył: ciężki uraz głowy wymagający hospitalizacji, zabieg wewnątrzczaszkowy lub zabieg w obrębie kręgosłupa, udar krwotoczny mózgu w ciągu ostatnich 3 miesięcy, lub jeżeli występują nieprawidłowości w budowie naczyń mózgu, guz mózgu; obecność cewnika w przestrzeni zewnątrzoponowej,
 - c) jeżeli w wywiadzie występuje wrodzona skaza krwotoczna,
 - d) w ciągu ostatnich 6 tygodni wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego, chyba że zastosowano odpowiednie leczenie,
 - e) pacjent przeżył duży wypadek (duży uraz) i występuje u niego zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia.

Zachować szczególną ostrożność stosując lek Xigris w przypadku, gdy u pacjenta istnieje ryzyko wystąpienia krwawienia, np.:

- jeśli pacjent jednocześnie przyjmuje leki wpływające na krzepnięcie krwi (np. leki powodujące rozpuszczenie skrzepliny, leki rozrzedzające krew lub leki hamujące aktywność płytek krwi, takie jak kwas acetylosalicylowy),
- jeśli w ciągu ostatnich 3 miesięcy wystąpił u pacjenta udar mózgu spowodowany skrzepliną,
- jeśli u pacjenta stwierdzono zaburzenia krzepnięcia krwi.

Nie należy stosować leku Xigris w przypadku mniej ciężkich postaci sepsy (niewydolność tylko jednego narządu) oraz u pacjentów, którzy niedawno przeszli zabieg chirurgiczny.

Stosowanie innych leków:

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania leku Xigris i innych leków, które wpływają na krzepliwość krwi (np. leków powodujących rozpuszczenie skrzepliny, leków rozrzedzających krew lub leków hamujących aktywność płytek krwi, takich jak kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne lub klopidogrel).

Ciąża i karmienie piersią

Nie wiadomo czy drotrekogina alfa (aktywowana) powoduje uszkodzenie płodu lub wpływa na płodność kobiety. Lekarz może podać Xigris kobiecie w ciąży jedynie w przypadku, gdy jest to zdecydowanie konieczne.

Nie wiadomo czy drotrekogina alfa (aktywowana) jest wydzielana do mleka matki. Kobieta otrzymująca Xigris nie powinna karmić piersią.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Xigris

Produkt leczniczy zawiera około 17 mg sodu w fiole, co należy uwzględnić w przypadku pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

3. JAK STOSOWAĆ LEK XIGRIS

Zalecana dawka leku Xigris to 24 mikrogramy (μg) na kilogram masy ciała na godzinę. Leczenie powinno trwać 96 godzin.

Farmaceuta, pielęgniarka lub lekarz rozpuści lek Xigris w wodzie do wstrzykiwań i roztworze chlorku sodu. Tak przygotowany roztwór w worku będzie następnie podawany dożylnie pacjentowi przez okres 96 godzin.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Xigris może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Xigris zwiększa ryzyko krwawienia, które może być bardzo poważne albo zagrażające życiu. Ciężkie krwawienia w okresie infuzji występowały u 1% (u 1 na 100) pacjentów z ciężką sepsą i u 2,4% (w przybliżeniu u 1 na 40 pacjentów) pacjentów otrzymujących lek Xigris. W obu grupach były to głównie krwawienia z żołądka i jelit. Krwawienia w obrębie mózgu nie były częste i występowały u 0,2% (u 1 na 500) pacjentów otrzymujących lek Xigris.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK XIGRIS

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie należy stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Fiolkę należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Xigris

- Substancją czynną leku jest drotrekogina alfa (aktywowana) w ilości 5 mg w fiolce. Drotrekogina alfa (aktywowana) jest odpowiednikiem naturalnego białka, występującego we krwi, zwanego aktywowanym białkiem C. Jest otrzymywana metodami inżynierii genetycznej.
- Pozostałe składniki to sacharoza, sodu chlorek, sodu cytrynian, kwas cytrynowy, kwas solny i sodu wodorotlenek.

Jak wygląda Xigris i co zawiera opakowanie

Xigris jest to proszek do sporządzania roztworu do infuzji, w fiolce.

Fiolka zawiera 5 mg drotrekoginy alfa (aktywowanej). Po rozpuszczeniu w 2,5 ml wody do wstrzykiwań, 1 ml zawiera 2 mg drotrekoginy alfa (aktywowanej).

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny: Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Holandia.

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +3726441100

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7364000

Lietuva

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

Data zatwierdzenia ulotki:

Ten lek został dopuszczony do obrotu w „wyjątkowych okolicznościach”. Oznacza to, że z powodu ograniczeń naukowych nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku. Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych (EMEA) dokona przeglądu wszystkich dostępnych nowych informacji o leku raz do roku i treść tej ulotki zostanie uzupełniona, jeśli to będzie konieczne.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMEA) <http://www.emea.europa.eu/>

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla fachowego personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Instrukcja dotycząca sposobu użycia leku

1. Przygotowanie leku Xigris do podawania dożylnego musi się odbywać przy zastosowaniu właściwych technik aseptyki.

2. Należy najpierw obliczyć całkowitą dawkę leku i liczbę niezbędnych fiolek Xigris.

Każda fiołka zawiera 5 mg drotrekoginy alfa (aktywowanej).

Fiołka zawiera pewną dodatkową ilość drotrekoginy alfa (aktywowanej), aby ułatwić podanie dokładnie takiej ilości leku, jaka jest podana na etykiecie.

3. Przed podaniem leku proszek w fiołce zawierającej 5 mg drotrekoginy alfa (aktywowanej) należy rozpuścić w 2,5 ml jałowej wody do wstrzykiwań. Stężenie drotrekoginy alfa (aktywowanej) w sporządzonym roztworze będzie wynosi około 2 mg/ml.

Wodę do wstrzykiwań należy dodawać powoli, unikając obracania i wystrząsania fiołką. Należy wykonywać delikatne ruchy obrotowe fiołką aż do całkowitego rozpuszczenia proszku.

4. Otrzymany roztwór Xigris należy rozcieńczyć jałowym 0,9% roztworem chlorku sodu. Z fiołki należy powoli pobrać odpowiednią ilość rozpuszczonej drotrekoginy alfa (aktywowanej), a następnie dodać ją do przygotowanego worka z jałowym 0,9% roztworem chlorku sodu. Podczas dodawania rozpuszczonej drotrekoginy alfa (aktywowanej), należy skierować strumień leku na boczną ściankę worka, aby uniknąć wstrząsania roztworu. Następnie należy delikatnie obrócić worek w celu otrzymania jednorodnego roztworu. Nie należy transportować przygotowanego worka z roztworem pomiędzy oddziałami przy pomocy urządzeń mechanicznych.

5. Po rozpuszczeniu zalecane jest natychmiastowe użycie, jednakże sporządzony roztwór w fiołce może być przechowywany do 3 godzin w temperaturze pokojowej 15-30°C. Rozcieńczony roztwór do infuzji dożylny może być używany w temperaturze pokojowej 15-30°C przez 14 godzin.

6. Wszystkie preparaty do stosowania pozajelitowego powinny przed podaniem pacjentowi zostać dokładnie obejrzone, czy nie zawierają wytrąconych cząstek lub przebarwień.

7. **Zalecane jest podawanie leku Xigris przez pompę infuzyjną w celu prawidłowej kontroli szybkości infuzji.** Roztwór Xigris należy rozcieńczyć w worku zawierającym jałowy 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań aż do uzyskania stężenia docelowego od 100 µg/ml do 200 µg/ml.

8. W sytuacji, gdy drotrekogina alfa (aktywowana) podawana z małą szybkością przepływu (poniżej 5 ml/h), zestaw infuzyjny należy najpierw przepłukać przez około 15 minut z szybkością około 5 ml/h.

9. Infuzja Xigris powinna się odbywać przez oddzielne wklucie dożylne lub oddzielny kanał w wielokanałowym cewniku w żyłę centralnej. Przez tę samą drogę dożylną podawać można WYŁĄCZNIE następujące płyny: 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań, roztwór Ringera z mleczanem, glukozę oraz roztwory glukozy z chlorkiem sodu.

10. Roztwory drotrekoginy alfa (aktywowanej) należy chronić przed wysoką temperaturą i (lub) bezpośrednim działaniem światła słonecznego. Nie zaobserwowano żadnych niezgodności pomiędzy roztworem drotrekoginy alfa (aktywowanej) a szkłem, z którego wykonane są butelki

i materiałami, z których wykonane są worki, takimi jak: polichlorek winylu, polietylen, polipropylen i poliolefina. Stosowanie zestawów infuzyjnych wykonanych z innych materiałów może mieć negatywny wpływ na ilość oraz działanie podanej drotrekoginy alfa (aktywowanej).

11. Należy zwrócić szczególną uwagę aby preparat Xigris podawać z właściwą prędkością obliczoną na kilogram masy ciała, we wlewie trwającym odpowiedni czas. Zaleca się stosowne oznaczenie worka z roztworem leku.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu