

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Xigris 20 mg por oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg aktivált alfa drotrekogin injekciós üvegenként.

10 ml injekcióhoz való vízzel történő feloldást követően 2 mg aktivált alfa drotrekogint tartalmaz milliliterenként.

Az aktivált alfa drotrekogin az endogén aktivált protein C géntechnológiával, humán sejtvonal felhasználásával előállított rekombináns változata.

Segédanyag: Megközelítőleg 68 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.
A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz. A Xigris liofilizált, fehér vagy törtfehér por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Felnőtt betegek többszervi elégtelenséggel járó súlyos szepszisének kezelése a szakmai protokollok szerint végzett terápia kiegészítéseként. A Xigris elsősorban olyankor alkalmazható, amikor a kezelést a szervi elégtelenség fellépését követő 24 órán belül el lehet kezdeni (további információt lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Xigris-t a súlyos szepszis kezelésében jártas intézmények tapasztalt orvosai alkalmazhatják.

A kezelést az első igazoltan szepszis által okozott szervi elégtelenség fellépését követő 48 (lehetőleg 24) órán belül el kell kezdeni (lásd 5.1 pont).

A Xigris javasolt adagja 24 µg/ttkg/óra (az aktuális testtömeg alapján) folyamatos intravénás infúzióban 96 órán keresztül. Az infúzió sebességének pontos szabályozásához a Xigris-t javasolt infúziós pumpával adagolni. Ha az infúziót valamilyen okból megszakítják, a Xigris-kezelést szintén 24 µg/ttkg/óra sebességgel kell folytatni a javasolt összes 96 óra befejeztéig. Az infúzió megszakítása esetén nem szükséges a Xigris dózisének megemlése vagy bolus adagolása.

Súlyos szepszisben szenvedő felnőtt betegeknél korra, nemre, (a transzamináz szintek mérése alapján megítélt) májfunkcióra, veseműködésre, elhízásra vagy profilaktikus heparin együttes alkalmazására tekintettel nem szükséges az adag módosítása. Az aktivált alfa drotrekogin farmakokinetikáját nem vizsgálták súlyos szepszis és már előzetesen fennálló végstádiumú vesebetegség és krónikus májbetegség esetén.

Gyermekek: Egy 477, 0-17 éves korú beteg bevonásával történt placebo-kontrollos klinikai vizsgálati kezelés adatai, melyet eredménytelenség miatt leállítottak, nem erősítették meg a Xigris hatásosságát gyermekkorú betegekben és a központi idegrendszeri vérzések aránya magasabb volt a

placebo-csoporthoz képest. A Xigris alkalmazása 18 éves kor alatti gyermekeknél ellenjavallt (lásd 4.3 és 5.1 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával vagy bovin thrombinnal (mely nyomokban található maradvány a gyártási folyamatból) szembeni túlérzékenység.

Az aktivált alfa drotrekogin alkalmazása 18 éves kor alatti gyermekeknél ellenjavallt (lásd 5.1 pont).

Az aktivált alfa drotrekogin növelheti a vérzés kockázatát, ezért a Xigris alkalmazása ellenjavallt a következő esetekben:

- Aktív belső vérzés
- Intracranialis kórfolyamat; neoplasma vagy bizonyított agyi beékelődés
- Egyidejű, 15 NE/ttkg/óra dózisu, vagy ezt meghaladó heparin kezelés
- Ismert vérzéses diathesis, kivéve a szepszishez kapcsolódóan kialakult akut coagulopathia
- Súlyos krónikus májbetegség
- $30\,000 \times 10^6$ /l alatti thrombocytaszám, még akkor is, ha transzfúziókat követően a thrombocytaszám emelkedett
- Vérzés fokozott kockázata (például):
 - a) bármilyen nagyobb, általános vagy spinalis anaesthesiát igénylő sebészeti beavatkozás a készítmény beadását közvetlenül megelőző 12 órás időszakon belül, vagy bizonyított aktív posztoperatív vérzés, illetve a készítmény beadásának idejére tervezett vagy előrelátható műtéti beavatkozás
 - b) a megelőző 3 hónapon belül történt súlyos, hospitalizációt igénylő koponyatrauma, intracranialis vagy spinalis sebészeti beavatkozás, vagy vérzéses stroke, illetve az anamnézisben intracerebralis arteriovenosus malformatio, agyi aneurysma vagy központi idegrendszeri laesio; epiduralis katéter jelenléte vagy annak behelyezésének lehetősége a készítmény beadásának ideje alatt
 - c) congenitalis vérzéses diathesis az anamnézisben
 - d) 6 héten belül történt, orvosi beavatkozást igénylő gastrointestinalis vérzés, kivéve, ha végleges sebészeti megoldása megtörtént
 - e) trauma vérzés fokozott kockázatával

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az egyetlen pivotális vizsgálat hatásossági eredményeit további vizsgálat nem erősítette meg.

Egyszervi elégtelenség és közelmúltban végrehajtott műtét

A Xigris jóváhagyott indikációi között nem szerepel olyan betegek kezelése, akik egyszervi elégtelenségben szenvednek. Használata a betegek ezen alcsoportjában nem javasolt, különösen azoknál, akik a közelmúltban (30 napon belül) műtéten estek át. Mindkét randomizált, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban, a PROWESS-ben és az ADDRESS-ben is (lásd 5.1 pont), magasabb volt az aktivált alfa drotrekoginnal kezelt betegek 28-napos és kórházi mortalitása a placebo-csoportéhoz képest az egyszervi elégtelenségben szenvedő és közelmúltban műtéten átesett betegek alcsoportjában (PROWESS: n=98, ADDRESS: n=636).

Vérzés

Az aktivált alfa drotrekogin fokozza a vérzés kockázatát. A következő állapotokban mérlegelni kell a várható haszon/kockázat arányt a Xigris-kezelés elkezdése előtt:

- Thrombolyticus kezelés a megelőző 3 napon belül
- Orális anticoaguláns kezelés a megelőző 7 napon belül
- Aszpirin vagy egyéb thrombocytá gátló kezelés a megelőző 7 napon belül
- Ischaemiás stroke 3 hónapon belül
- Bármely más kórállapot, amelyben a kezelőorvos szerint jelentős vérzés valószínű

Vérzési kockázattal járó beavatkozások esetén az eljárás előtt 2 órával fel kell függeszteni a Xigris-kezelést. Nagyobb invazív beavatkozást vagy műtétet követően 12 órával, illetve egyszerűbb, kevésbé invazív eljárás után azonnal folytatható a Xigris-terápia, amennyiben megfelelő haemostasist sikerült biztosítani. A Xigris-szel kapcsolatos súlyos vérzések incidenciája magasabb volt azoknál a betegeknél, akik a közelmúltban (30 napon belül) műtéten estek át, mint azoknál, akiket nem operáltak (lásd 4.8 pont). A vérzés kockázatát figyelembe kell venni az egyes betegek esetében a haszon/kockázat mérlegelésekor. Egyszerűbb, kevésbé invazív eljárás után azonnal folytatható a Xigris-terápia, amennyiben megfelelő haemostasist sikerült biztosítani.

A rutin eljárás szerint a haemostasis paramétereit (pl. aktivált parciális thromboplastin idő (APTT), prothrombin idő (PT) és thrombocytá szám) meg kell határozni a Xigris infúziós kezelés ideje alatt. Amennyiben a hemostasis vizsgálatok kontrollálatlan vagy súlyosbodó coagulopathiát jeleznek, mely szignifikánsan növeli a vérzés kockázatát, a kezelés folytatásának hasznát mérlegelni kell a vérzés megnövekedett kockázatához képest.

Laboratóriumi vizsgálatok

Az aktivált alfa drotrekoginnak minimális hatása van a PT-re. Az APTT meghosszabbodásának oka a súlyosan szeptikus, Xigris-kezelésben részesülő betegeknél lehet a kórfolyamattal járó coagulopathia, az aktivált alfa drotrekogin farmakodinamikai hatása és/vagy az egyéb egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek hatása. Az aktivált alfa drotrekogin farmakodinamikai hatása az APTT-re függ a használt reagenstől és műszertől, valamint a vérvétel és a vizsgálat között eltelt időtartamtól. Az aktivált alfa drotrekogin infúzióban részesülő betegtől vett vér vagy plazma mintában lévő hatóanyagot a jelenlévő endogén plazma proteáz inhibitorok fokozatosan semlegesítik. 2 órával a vérvételt követően az aktivált alfa drotrekoginnak nincs mérhető aktivitása a vérmintában. Ezen biológiai és analitikai változók következtében az APTT-t nem javasolt használni az aktivált alfa drotrekogin farmakodinamikai hatásának meghatározására. Ezen felül, kb. 2 órával az infúziós kezelés befejezése után az aktivált alfa drotrekoginnak nincs mérhető aktivitása a beteg keringésében; az APTT meghatározására ez idő után vett vérmintát már nem befolyásolja a készítmény hatása. A PT és/vagy APTT sorozatos meghatározásának értékelésekor figyelembe kell venni a fenti változókat.

Miután az aktivált alfa drotrekogin befolyásolhatja az APTT vizsgálat eredményét, a vérmintában jelenlévő aktivált alfa drotrekogin befolyásolhatja az APTT-n alapuló "one-stage" véralvadásvizsgálatokat is (pl. a VIII, IX. és XI. faktor vizsgálatokat). A PT-n alapuló "one-stage" véralvadásvizsgálatokat (pl. a II., V., VII. és X. faktor vizsgálatokat) nem befolyásolja a vérmintában jelenlévő aktivált alfa drotrekogin.

Amennyiben a coagulopathia sorozatos mérései (beleértve a thrombocytá szám meghatározását is) súlyos vagy rosszabbodó véralvadási zavart jeleznek, az infúzió folytatásának kockázatát mérlegelni kell a várható haszonhoz képest.

Immunogenitás

Súlyos szepszisben lévő felnőtt betegeken végzett klinikai vizsgálatok során az anti-human aktivált protein C IgA/IgG/IgM antitestek vagy neutralizáló/semlegesítő antitestek gyakorisága alacsony és hasonló a vizsgált, aktivált alfa drotrekoginnal és a placebóval kezelt betegeknél. Azoknál a betegeknél, akiknél antitestek képződtek, a nemkívánatos események nem voltak gyakoribbak az aktivált alfa drotrekoginnal kezelték között, mint a placebóval kezelt betegeknél. Nem volt rá bizonyíték, hogy a kimutatott antitestek az aktivált alfa drotrekogin kezelésre adott specifikus immunválaszt jelentettek.

Súlyos szepszisben nem végeztek specifikus klinikai vizsgálatokat az aktivált alfa drotrekogin ismételt alkalmazásának a vizsgálatára. Mindazonáltal, súlyos szepszisben végzett kontrollós klinikai vizsgálatok során egy kis számú beteg korábban már kapott aktivált alfa drotrekogin kezelést. Ezeknél a betegeknél nem jelentettek túlérzékenységi reakciókat. Ezt követően megvizsgálták a rendelkezésre álló vérmintákat, és anti-human aktivált protein C antitestre mind negatív volt. Egészségesekben ismételt alkalmazás esetén sem észleltek aktivált protein C elleni antitest képződést.

Mindazonáltal a készítmény összetevőire kialakuló allergiás reakció lehetősége nem zárható ki teljesen egyes, allergiára hajlamos betegeknél. Amennyiben allergiás vagy anaphylaxiás reakció alakul

ki, a kezelést azonnal le kell állítani és megfelelő terápiában kell részesíteni a beteget. Amennyiben a Xigris-t ismételten alkalmazzák ilyen betegeknel, óvatosság szükséges.

A készítmény megközelítőleg 68 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként. Ezt figyelembe kell venni nátrium-szegény diétán lévő betegek esetén.

4.5 Gyógyszerköölcsönhatások és egyéb interakciók

Óvatosság szükséges a Xigris-nek egyéb haemostasist befolyásoló szerekkel (lásd 4.3 és 4.4 pont), pl. protein C-vel, thrombolyticus szerekkel (pl. sztreptokináz, tPA, rPA és urokináz), orális antikoagulánsokkal (pl. warfarin), hirudinokkal, antithrombinnal, aszpirinnel és más thrombocyta-ellenes szerekkel, pl. nem-szteroid gyulladásgátlókkal, tiklopidinnel és klopidoogrellel, glycoprotein IIb/IIIa antagonistákkal (pl. abciximab, eptifibatid, tirofiban) és prostacyclinekkel (pl. iloproszt) történő együttes alkalmazása esetén.

Alacsony dózisú heparin együttes alkalmazása vénás thrombotikus események (VTE) megelőzésére
Alacsony dózisú heparin alkalmazható aktivált alfa drotrekoginnal együttesen VTE megelőzésére. Egy heparint placebóval összehasonlító randomizált vizsgálat (XPRESS), melybe 1935 súlyos szepszisben szenvedő felnőtt beteget vontak be, és mindannyiukat aktivált alfa drotrekoginnal kezelték, a profilaktikus heparin nem befolyásolta kedvezőtlenül a mortalitást (heparin 28,3% versus placebo 31,9% a teljes ITT (intent to treat) populációban, és heparin 30,3% versus placebo 26,9% olyan többszervi elégtelenségben szenvedő betegeknel, akiknel az első szervi elégtelenség fellépését követően 24 órán belül elkezdték a kezelést (n=890)). A 885 beteget tartalmazó alcsoportban, melyben a betegek a vizsgálatba történő belépéstől kezdve heparint kaptak, a mortalitás 26,9% volt abban a csoportban, melyben a randomizáció szerint folytatták a heparin kezelést, míg 35,6% volt abban a csoportban, melyben a randomizáció (a placebóra) a heparin leállításához vezetett. Mindazonáltal az eltérés okai nem ismeretesek, és más tényezőkkel is összefüggésben lehetnek.
Ezenfelül a súlyos vérzés kockázata - beleértve a központi idegrendszeri vérzést - nem nőtt. A profilaktikus heparin növelte a nem súlyos mértékű vérzés kockázatát (lásd 4.8 pont).
A kezelési karok között a VTE mértékében nem volt statisztikai különbség.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Xigris-szel nem végeztek állatkísérleteket a terhességre, embrionális/magzati fejlődésre, szülésre és postnatalis fejlődésre gyakorolt hatással kapcsolatban. Ezért lehetséges kockázata embereknel nem ismeretes. A Xigris alkalmazása kerülendő terhességben, hacsak nem egyértelműen szükséges.

Nem ismeretes, hogy a Xigris kiválasztódik-e az anyatejbe vagy van-e hatása a szoptatott csecsemőre, ezért Xigris-szel kezelt beteg ne szoptasson.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Nem releváns.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A Xigris fokozza a vérzés kockázatát.

A III. fázisú nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatba (PROWESS) 850 aktivált alfa drotrekoginnal és 840 placebóval kezelt beteget vontak be. A két kezelési csoportban a legalább egy vérzéses esemény előfordulása 24,9% ill. 17,7% volt. A vérzéses események többsége ecchymosis vagy gastrointestinalis vérzés volt mindkét csoportban. A súlyos vérzéses események előfordulásában észlelt különbség a két betegcsoport között elsősorban a vizsgálati készítmény alkalmazásának ideje alatt fordult elő.

Összesen 2378 súlyos szepszisben szenvedő felnőtt beteg részesült aktivált alfa drotrekogin kezelésben egy IIb fázisú, nemzetközi, egykarú, nyílt klinikai vizsgálat (ENHANCE) során.

A PROWESS és ENHANCE-vizsgálatok során előforduló súlyos vérzéses események incidenciáját lejjebb közöljük. Ezekben a vizsgálatokban a súlyos vérzések közé tartozott bármely intracranialis vérzés, bármely életet veszélyeztető vagy fatális vérzés, bármely olyan vérzés, amely napi 3 vagy több egység vörösvértest koncentrátum adását tette szükségessé 2 egymást követő napon át, valamint minden olyan vérzés, amely a vizsgáló szerint súlyosnak minősült.

Egy IIb fázisú nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatba (ADDRESS) olyan súlyos szepszisben szenvedő felnőtt betegeket vontak be, akiknél a halálozás kockázata alacsony volt. 1317 beteget aktivált alfa drotrekoginnal és 1293 beteget placeboval kezeltek. A két kezelési csoportban a legalább egy vérzéses esemény előfordulása 10,9% ill. 6,4% volt ($p < 0,001$). A vérzéses események közé tartoztak a súlyos vérzések, az olyan vérzések, amelyek a vizsgáló szerint összefügghetnek a vizsgálati készítmény alkalmazásával, amelyeket transzfúzió adását tették szükségessé és amelyek a vizsgálati készítmény használatának végleges leállításához vezettek. Az ADDRESS-vizsgálatban a súlyos vérzéses események közé tartozott bármely fatális vérzés, életet veszélyeztető vérzés, központi idegrendszeri vérzés vagy olyan vérzés, amely a vizsgáló szerint súlyosnak minősült.

Súlyos vérzések az infúzió ideje alatt

A következő táblázat tartalmazza a PROWESS és ENHANCE-vizsgálatban a vizsgálati készítmény infúziójának ideje alatt (azaz az infúzió ideje alatt és az infúzió befejezését követő teljes nap során) előfordult súlyos vérzések százalékos arányát a vérzés helyének előfordulása szerint.

A vérzés helye	Aktivált alfa drotrekogin [PROWESS] N=850	Placebo [PROWESS] N=840	Aktivált alfa drotrekogin [ENHANCE] N=2378
Gastrointestinalis	5 (0,6%)	4 (0,5%)	19 (0,8%)
Intraabdominalis	2 (0,2%)	3 (0,4%)	18 (0,8%)
Intrathoracalis	4 (0,5%)	0	11 (0,5%)
Retroperitonealis	3 (0,4%)	0	4 (0,2%)
Központi idegrendszeri ¹	2 (0,2%)	0	15 (0,6%)
Urogenitalis	2 (0,2%)	0	0
Bőr/lágyszövet	1 (0,1%)	0	16 (0,7%)
Nasopharyngealis	0	0	4 (0,2%)
Ízület/Csont	0	0	1 (0,04%)
Ismeretlen lokalizáció ²	1 (0,1%)	1 (0,1%)	6 (0,3%)
Összes	20 (2,4%)	8 (1,0%)	85 ³ (3,6%)

¹ A meghatározás szerint központi idegrendszeri vérzés minden vérzés a központi idegrendszer területén, ide tartoznak a következő vérzéstípusok: petechia, parenchymalis, subarachnoidalis, subduralis vérzés és a vérzéses stroke.

² A vérzés helyének ismerete nélkül 2 egymást követő napon napi 3 vagy több egység vörösvértest koncentrátumot kapó betegek

³ Az ENHANCE-vizsgálatban hat betegnél észleltek többszörös súlyos vérzést a vizsgálati készítmény infúziójának ideje alatt (94 esemény 85 betegnél).

A PROWESS- és ENHANCE-vizsgálat infúziós időszaka alatt a Xigris-szel kapcsolatos súlyos vérzések incidenciája szám szerint magasabb volt azon betegeknél, akik a közelmúltban (30 napon belül) műtéten estek át, mint azoknál, akiket nem operáltak (PROWESS: 3,3% vs 2,0%, ENHANCE: 5,0% vs 3,1%. A PROWESS-vizsgálat placebo arányszámai: 0,4% vs 1,2%).

Az ADDRESS-vizsgálatban a kezelt betegeknél a súlyos vérzések százalékos aránya a vérzés helyét illetően hasonló volt a PROWESS-vizsgálatban észleltekhöz. Az infúzió ideje alatt (amit a 0.

vizsgálati naptól a 6. vizsgálati napig definiáltak) a súlyos vérzések incidenciája 31 (2,4%) volt az aktivált alfa drotrekoginnal kezelt betegekénél és 15 (1,2%) a placebóval kezeltékénél ($p=0,002$). Az infúzió alatt kialakuló központi idegrendszeri vérzések incidenciája 4 (0,3%) volt az aktivált alfa drotrekoginnal kezelt betegekénél és 3 (0,2%) a placebóval kezeltékénél. Számszerűen nagyobb volt az infúzió ideje alatti súlyos vérzés kockázata a közelmúltban elvégzett műtétek (a vizsgálatba bevonás előtt 30 napon belül) esetén mind a Xigris-szel, mind a placebóval kezelt betegekénél (Xigris-csoport: közelmúltban elvégzett műtét esetén 3,6%, előzetes műtét nélkül 1,6%; placebo-csoport: 1,6% ill. 0,9%).

Az XPRESS, profilaktikus heparint placebóval összehasonlító randomizált vizsgálatban, melybe súlyos szepszisben szenvedő felnőtt betegeket vontak be, és mindannyiukat aktivált alfa drotrekoginnal kezelték, a súlyos vérzések aránya megfelelt annak, amit az előző vizsgálatok során, a kezelés 0-6. napján észleltek, és a profilaktikus heparin placebóhoz képest nem növelte a súlyos vérzés kockázatát (2,3% vs 2,5%), beleértve a központi idegrendszeri vérzést (0,3% mindkét kezelési karon). Mindazonáltal a profilaktikus heparin placebóhoz képest növelte a nem súlyos vérzés kockázatát (8,7% vs 5,7%; $p=0,0116$).

Súlyos vérzések a 28 napos vizsgálat ideje alatt

A PROWESS-vizsgálatban a 28 napos vizsgálat ideje alatt a súlyos vérzések incidenciája az aktivált alfa drotrekoginnal kezelt betegekénél 3,5%, a placebóval kezelt betegekénél 2,0% volt. A központi idegrendszeri vérzések incidenciája a 28 napos vizsgálat ideje alatt az aktivált alfa drotrekoginnal kezelt betegekénél 0,2%, a placebóval kezelt betegekénél 0,1% volt. A központi idegrendszeri vérzés kockázata nőhet súlyos coagulopathia és súlyos thrombocytopenia esetében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A nyílt ENHANCE-vizsgálat során a 28 napos vizsgálat ideje alatt a súlyos vérzések incidenciája 6,5%, és a központi idegrendszeri vérzések incidenciája 1,5% volt.

A placebo-kontrollos ADDRESS-vizsgálatban a súlyos vérzések incidenciája a 28 napos vizsgálati időszak alatt 51 (3,9%) volt az aktivált alfa drotrekoginnal kezelt betegekénél és 28 (2,2%) a placebóval kezeltékénél ($p=0,01$). A központi idegrendszeri vérzések incidenciája a 28 napos vizsgálati időszak alatt 6 (0,5%) volt az aktivált alfa drotrekoginnal kezelt betegekénél és 5 (0,4%) a placebóval kezeltékénél.

Az XPRESS-vizsgálatban a súlyos vérzések aránya megfelelt annak, amit az előző vizsgálatok során, a 28 napos vizsgálati időszak alatt (0-28 nap) észleltek. A profilaktikus heparin placebóhoz képest nem növelte a súlyos vérzés kockázatát (3,9% vs 5,2%), beleértve a központi idegrendszeri vérzést (1,0% vs 0,7%).

Az egyes fázisú klinikai vizsgálatok során 5%-nál gyakrabban észlelt nemkívánatos események közé fejfájás (30,9%), ecchymosis (23,0%) és fájdalom (5,8%) tartozott.

4.9 Túladagolás

A klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően véletlen túladagolásokat jelentettek. Az esetek többségénél nem figyeltek meg nemkívánatos reakciót. A többi esetben a megfigyelt események megfeleltek a gyógyszerkészítmény ismert nemkívánatos hatásainak (lásd 4.8 pont) illetve laboratóriumi vizsgálatokra gyakorolt hatásainak (lásd 4.4 pont), vagy a szepszis, mint alapbetegség következményeinek.

Az aktivált alfa drotrekoginnak antidotuma nem ismeretes. Túladagolás esetén azonnal le kell állítani az infúziót (lásd 5.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antithromboticus hatású készítmények, enzimek, ATC kód: B01 AD10

Ez a gyógyszer ún. „kivételes forgalomba hozatali engedéllyel” rendelkezik. Ez azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan tudományos okokból kifolyólag nem áll rendelkezésre teljes körű információ. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

Hatásmechanizmus

A Xigris a plazmából származó természetes aktivált protein C rekombináns változata, attól csak egyes oligoszacharidokban különbözik a molekula szénhidrát részén. Az aktivált protein C döntő jelentőségű coagulációs regulator. Az Va és VIIIa faktorok inaktiválásával gátolja a thrombinképződést, így módon negatív visszajelzést adva a véralvadás szabályozásra. A súlyos szepszis pathofiziológiájában lényeges szerepet játszik, hogy a mikrocirkuláció szintjén túlzottan aktiválódik a véralvadás. Ezenfelül az aktivált protein C a fertőzésre adott szisztémás válasz fontos modulátora, antithromboticus és profibrinolyticus hatású. A Xigris az endogen aktivált protein C-hez hasonló hatású.

Farmakodinámiás hatások

A súlyos szepszisben szenvedő betegeket bevonó placebo-kontrollált klinikai vizsgálatokban a Xigris a thrombin-képzés gátlása útján fejtett ki antithromboticus hatást és javított a szepszissel kapcsolatban kialakult coagulopathián, mely a véralvadás és fibrinolysis markerének gyorsabb rendeződésével volt mérhető. A Xigris a thromboticus markerek, mint a D-dimer, prothrombin F1.2 és thrombin-antithrombin szintek gyorsabb csökkenését, valamint a protein C és antithrombin szintek gyorsabb növekedését idézte elő. A Xigris az endogén fibrinolyticus potenciált is helyreállította, melyet a plasminogen szintek gyorsabb rendeződése és a plasminogen-aktivátor inhibitor-1 szintek gyorsabb csökkenése révén észleltek. Ezenfelül a Xigris-szel kezelt betegeknél az interleukin-6 (a gyulladás általános markere) szintek gyorsabban csökkentek, összhangban a gyulladásos válasz csökkenésével.

Klinikai hatásosság

A Xigris hatásosságát 1690 súlyos szepszisben szenvedő beteget bevonó hármas fázisú nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált vizsgálatban (PROWESS) tanulmányozták. A súlyos szepszist olyan minősítésként határozták meg, ahol a szepszishez akut szervi dysfunctio is társult. A súlyos szepszisben szenvedő betegeknél a) ismert vagy gyanított infekció, b) a fertőzésre adott szisztémás válasz klinikai jelei (láz vagy hypothermia, leukopenia vagy leukocytosis, tachycardia és tachypnoe) és c) akut szervi dysfunctio volt jelen. A szervi dysfunctio kritériumai: shock, hypotensio vagy a megfelelő folyadékpótlás ellenére kialakult vasopressor támogatás szükségessége, relativ hypoxaemia (az oxigén Hgmm-ben mért parciális nyomásának aránya az artériás vérben a belégzett levegőben levő oxigén mennyiségéhez képest, abszolút értékben kifejezve ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány kisebb, mint 250/), oliguria az adekvát folyadékpótlás ellenére, a thrombocytá szám kifejezett csökkenése és/vagy emelkedett tejsav koncentráció.

Kizáró kritérium volt a vérzés magas kockázata (lásd 4.3 és 4.4 pontokat), a 28 napos túlélés valószínűtlensége valamely előzetesen fennálló, nem a szepszissel kapcsolatos kórállapot következtében, HIV pozitivitás (melynél a legutóbb mért CD_4 szám $\leq 50/\text{mm}^3$), krónikus dialysis, csontvelő-, tüdő-, máj-, pancreas- vagy vékonybél transzplantatio és akut klinikai pancreatitis bizonyított infekcióforrás nélkül.

A PROWESS-vizsgálatban a kezelést a szepszis által okozott első szervi elégtelenség fellépését követő 48 órán belül kezdték el. A szervi elégtelenség fennállásának középideje a kezelést megelőzően 18 óra volt. A betegek 24 $\mu\text{g}/\text{ttkg}/\text{óra}$ adagú Xigris (n=850) vagy placebo (n=840) tartalmú folyamatos iv. infúzióban részesültek 96 órán keresztül. A Xigris-t a szakmai protokollok szerint végzett standard terápia (megfelelő antibiotikumok adagolása, a folyamat eredetének tisztázása, a szupportív kezelés részeként folyadékterápia, inotropok, vasopressorok és szükség szerinti szervtámogatás) kiegészítéseként alkalmazták.

A Xigris-szel kezelt betegek 28 napos túlélése javult a placebo-csoportéhoz képest. A 28. napon a kezelt betegek mortalitási aránya 24,7%, a placebo-csoporté 30,8% volt ($p=0,005$).

Az abszolút mortalitási arány szignifikáns csökkenése kifejezettebb volt a súlyosabb szepszisben szenvedő betegek alcsoportjában, ahol az APACHE II érték ≥ 25 , illetve a kezelés kezdetekor legalább 2 akut szervi dysfunctiót észleltek. (Az APACHE II érték a mortalitás kockázatát méri az akut fiziológiai- és krónikus egészségi állapot értékelése alapján: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation). Az APACHE II ≥ 25 értékkel rendelkező betegek alcsoportjában a Xigris-szel kezelt betegek mortalitása 31% volt (414 betegből 128 halt meg), míg a placebo-csoporté 44% volt (403 betegből 176 halt meg). A kevésbé súlyos szepszisben szenvedő betegek alcsoportjában nem észlelték a mortalitás csökkenését. A legalább 2 akut szervi dysfunctióban szenvedő betegek alcsoportjában a Xigris-szel kezelt betegek mortalitása 26,5% volt (634 beteg közül 168 halt meg), míg a placebo-csoporté 33,9% volt (637 beteg közül 216 halt meg). Kettőnél kevesebb szervkárosodás esetében nem tapasztaltak szignifikáns mortalitási arány csökkenést.

A Xigris következetesen hatásosan csökkentette a mortalitást a különböző korú, nemű és infekciójú betegek alcsoportjaiban.

PROWESS utánkövetéses vizsgálat

A túlélést a PROWESS túlélőinek utánkövetéses vizsgálatában értékelték. Az 1690 PROWESS betegnél a kórházi kezelés ideje alatt 98%, 3 hónap alatt 94% volt a túlélés. A teljes populációban a Xigris-szel kezelt betegek kórházi kezelés ideje alatt tapasztalt mortalitása szignifikánsan alacsonyabb volt, mint placebo kezelés mellett (29,4% ill. 34,6%, $p=0,023$). A 3 hónapos túlélés szintén kedvezőbb volt a Xigris-szel kezelt csoportban a placebohoz viszonyítva (log rank $p=0,048$). Ezek az adatok igazolták, hogy a Xigris-kezelés előnye a súlyosabb állapotban lévő, pl. a többszervi elégtelenségben és shock-ban szenvedő betegekre korlátozódik.

További klinikai tapasztalat

Egy IIIb fázisú nemzetközi, egykarú, nyílt klinikai vizsgálat (ENHANCE) során 2378 súlyos szepszisben szenvedő felnőtt beteg aktivált alfa drotrekogin kezelésben részesült. A bevonás feltételei hasonlóak voltak a PROWESS-vizsgálatéhoz. A betegek a szepszis által okozott első szervi elégtelenség fellépését követő 48 órán belül kaptak aktivált alfa drotrekogint. A szervi elégtelenség fennállásának középideje a kezelést megelőzően 25 óra volt. A IIIb fázisú vizsgálatban a 28. napon a mortalitás aránya 25,3% volt. A körkép súlyossági különbségeinek figyelembevétele után is alacsonyabb volt a mortalitás aránya azoknál a betegeknél, akiknél a kezelést a szervi elégtelenség fellépését követő 24 órán belül elkezdték, mint azoknál, akiknél 24 órán túl kezdték el a terápiát.

Összesen 2640 olyan súlyos szepszisben szenvedő felnőtt beteget vontak be egy randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatba (ADDRESS), akiknél a halálozás kockázata alacsony volt (pl. akiknél az APACHE II < 25 , illetve csak egyetlen szepszis által okozott szervi elégtelenséget észleltek náluk). A vizsgálatot egy interim analízis után az eredménytelenség miatt leállították.

A 872, többszervi elégtelenségben szenvedő betegek alcsoportjában (akiknél a halálozás kockázata alacsony volt) nem találtak előnyösnek az aktivált alfa drotrekogint, így az ADDRESS-vizsgálat nem erősítette meg a PROWESS-vizsgálat hatásossági eredményeit.

Az ADDRESS-vizsgálat többszervi elégtelenségben szenvedők alcsoportjában a 28. napon a mortalitás 21,9% volt a placebo esetében, hasonlóan a PROWESS-vizsgálat egyszervi elégtelenségben szenvedők alcsoportjához (21,2%), ezzel megerősítve a hatásosság hiányát az olyan súlyos szepszisben szenvedő betegeknél, akiknél a halálozás kockázata alacsony.

Gyermekekori betegek

A Xigris alkalmazása 18 éves kor alatti gyermekeknél ellenjavallt (lásd még 4.2 és 4.3 pont). Egy placebo-kontrollos klinikai vizsgálat (RESOLVE) adatai nem erősítették meg a Xigris hatásosságát súlyos szepszisben, akut fertőzésben, szisztémás gyulladásban, ill. légzőszervi és kardiovaszkuláris diszfunkcióban szenvedő gyermekekori betegeknél. Ezt a vizsgálatot eredménytelenség miatt leállították, miután 477 beteget kezeltek a vizsgálati szerrel (a tervezett 600 betegből). A tervezett interim analízis (a 400 beteg bevonásával) alacsony valószínűséget mutatott

arra, hogy szignifikáns különbséget igazoljon az elsődleges végpont – a szervelégtelenség teljes megszűnéséhez szükséges kompozit idő „Composite Time to Complete Organ Failure Resolution” – tekintetében (a CTCOFR átlagértéke 9,8, illetve 9,7 nap volt a 14-napos követési periódusban). A 28 napos mortalitásban sem volt különbség (17,1%, illetve 17,3%) a Xigris- ill. a placebo-csoportokban).

A vizsgálók a Xigris-csoportban 2 és a placebo-csoportban 5 halálesetet tulajdonítottak vérzéses események következményének. A központi idegrendszeri vérzés magasabb arányban jelentkezett az aktivált alfa drotrekogin-csoportban, mint a placebo-csoportban. A teljes betegpopulációban az infúziós időszak alatt (0-6. vizsgálati nap) az aktivált alfa drotrekogin-csoportban 5 betegnél észleltek központi idegrendszeri vérzést, szemben a placebo-csoportban észlelt 1 esettel (2,1% az aktivált alfa drotrekogin, illetve 0,4% a placebo esetén). Az aktivált alfa drotrekogin-csoport 5 esete közül 4 eset 60 napos vagy ennél fiatalabb, illetve 3,5 kg-os vagy ennél kisebb testtömegű betegnél fordult elő. A fatális központi idegrendszeri vérzéses események, a súlyos vérzéses események (az infúziós időszak ideje alatt és a 28-napos vizsgálati időszak alatt), a súlyos mellékhatások és a major amputációk előfordulása hasonló volt az aktivált alfa drotrekogin- és a placebo-csoportokban.

A placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során a terápiás hatás azokon a vizsgálati helyeken volt a legnyilvánvalóbb, ahol sok beteget vontak be a vizsgálatba.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az aktivált alfa drotrekogint és az endogén humán aktivált protein C-t endogén proteáz inhibitorok inaktiválják a plazmában, azonban ennek mechanizmusa nem ismeretes. Az endogén humán aktivált protein C plazmában mért koncentrációi egészségesekben és súlyos szepszisben szenvedő betegekben általában a mérhetőség szintje alatt vannak (<5 ng/ml) és nem befolyásolják szignifikáns mértékben az aktivált alfa drotrekogin farmakokinetikai tulajdonságait.

Egészséges egyének több mint 90%-ában az állandó cseppszámú Xigris infúzió adását követően két órán belül kialakul a steady-state állapot. Az infúzió befejezése után a plazma aktivált alfa drotrekogin szintjének csökkenése kétfázisú, egy gyors kezdeti ($t_{1/2\alpha}$ = 13 perc) és lassúbb második ($t_{1/2\beta}$ = 1,6 óra) fázisból áll. A 13 perces rövid fél-életidő felelős a plazma koncentráció görbe alatti területének kb. 80%-áért és ez vezet a kezdeti gyors plazma aktivált alfa drotrekogin szint növekedéstől a steady-state állapothoz. Az aktivált alfa drotrekogin steady-state koncentrációja a plazmában arányos a beadott infúzió mennyiségével a 12 µg/kg/óra - 48 µg/kg/óra tartományban. Az átlagos steady-state aktivált alfa drotrekogin plazma koncentráció egészséges egyéneknél 24 µg/kg/óra adagolást követően 72 ng/ml.

Súlyos szepszisben szenvedő betegekben a 12 µg/kg/óra - 30 µg/kg/óra adagú aktivált alfa drotrekogin adagolását követően gyorsan kialakult a steady-state állapot, mely arányos volt a beadott infúzió sebességével. A hármás fázisú klinikai vizsgálatban 342 súlyos szepszisben szenvedő betegnél értékelték az aktivált alfa drotrekogin farmakokinetikáját 96 órán át tartó folyamatos 24 µg/kg/óra aktivált alfa drotrekogin adagolás mellett. A steady state plazma koncentráció az adagolását megkezdését követő két órán belül kialakult. A betegek többségénél az infúziós kezelés befejezését követő két órát követően az aktivált protein C szintje nem volt mérhető, mely az aktivált alfa drotrekoginnak a szisztémás keringésből való gyors eliminációjára utal. Szepszisben szenvedő betegeknél az aktivált alfa drotrekogin plazma clearance-e kb. 41,8 l/óra, míg egészségeseknél 28,1 l/óra.

Súlyos szepszisben szenvedő betegekben az aktivált alfa drotrekogin plazma clearance-ét a vese- és májkárosodás szignifikánsan csökkenti, azonban a clearance eltérések nagysága (<30%) nem indokolja az adagolás módosítását.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Majmoknál a maximális humán vagy ezt kissé meghaladó ismételt dóziszú vizsgálatokban mellett megfigyelt változások mindegyike a Xigris farmakológiai hatásával volt kapcsolatos, az APTT várható

megnyúlásán kívül a hemoglobin szint, vörösvérsejt szám és hematokrit csökkenését, valamint a reticulocytá szám és PT emelkedését észlelték.

Az aktivált alfa drotrekogin nem volt mutagén hatású sem az egerekben végzett *in vivo* micronucleus vizsgálat során, sem az *in vivo*, humán perifériás vér lymphocytáin végzett kromoszóma aberrációs vizsgálat során, melyet patkány máj metabolikus aktivációjával, illetve anélkül végeztek.

Carcinogenitási és állati reprodukciós vizsgálatokat nem végeztek a Xigris-szel. Mivel a lehetséges kockázata nem ismeretes, a Xigris alkalmazása kerülendő terhességben, hacsak nem feltétlenül szükséges (lásd 4.6 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Szacharóz
Nátrium-klorid
Nátrium-citrát
Citromsav
Sósav
Nátrium-hidroxid

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

A feloldást követően javasolt azonnal felhasználni. Az elkészített oldat az injekciós üvegben szobahőmérsékleten (15°C-30°C között) 3 órán át tartható el.

Az elkészítést követően az intravénás infúziós oldat szobahőmérsékleten (15°C -30°C között) 14 órán át tartható el.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C). Az injekciós üveg a külső kartondobozban, fénytől védve tartandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Por injekciós üvegben (I. típusú üveg). Egy injekciós üveget tartalmazó csomagolás.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

1. Használjon megfelelő, aszeptikus technikát, amikor a Xigris-t elkészíti az intravénás adagoláshoz.
2. Számítsa ki a dózist és a szükséges Xigris injekciós üvegek mennyiségét.

Minden Xigris injekciós üveg 20 mg aktivált alfa drotrekogint tartalmaz.

Az injekciós üveg ennél valamennyivel több aktivált alfa drotrekogint tartalmaz, hogy megkönnyítse az alkalmazási előiratban jelzett mennyiség beadását.

3. A beadást megelőzően a 20 mg-os Xigris injekciós üveget 10 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani, a keletkező oldat aktivált alfa drotrekogin koncentrációja kb. 2 mg/ml.

Lassan adja hozzá az injekcióhoz való vizet az injekciós üveghez, ne fordítsa fel, ne rázza az injekciós üveget. Finoman forgassa az injekciós üveget, amíg a por tökéletesen fel nem oldódik.

4. A feloldott Xigris-t tovább kell hígítani steril 0,9%-os nátrium-klorid oldattal a 100 µg/ml és 200 µg/ml közötti végső koncentráció eléréséhez. Lassan szívja ki a megfelelő mennyiségű, feloldott aktivált alfa drotrekogin oldatot az injekciós üvegből. Adja a feloldott aktivált alfa drotrekogint egy előkészített infúziós zsákhoz, melyben steril 0,9%-os nátrium-klorid injekció van. Amikor az aktivált alfa drotrekogint az infúziós zsákba adagolja, az áramlást a zsák oldala felé irányítsa, hogy minimalizálja az oldat felrázódását. Óvatosan fordítsa meg a zsákot, hogy homogén oldatot kapjon. Ne szállítsa mechanikus szállítóeszközök segítségével az infúziós zsákot a különböző helyszínek között.
5. A feloldást követően javasolt azonnal felhasználni. Az elkészített oldat az injekciós üvegben szobahőmérsékleten (15-30°C között) 3 órán át tartható el.
Az elkészítést követően az intravénás infúziós oldat szobahőmérsékleten (15-30°C között) 14 órán át tartható el.
6. A parenterális gyógyszereket beadás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, szemcsés részecskék és elszíneződés kizárására.
7. **Az infúzió sebességének pontos szabályozásához a Xigris-t javasolt infúziós pumpával adagolni.** A feloldott Xigris oldatot steril 0,9%-os nátrium klorid injekcióval kell hígítani a 100 µg/ml és 200 µg/ml közötti végső koncentrációra.
8. Ha az aktivált alfa drotrekogint alacsony áramlási sebességgel (kevesebb, mint körülbelül 5 ml/óra) adagolják, az infúziós szerelékét megközelítőleg 15 percig kb. 5 ml/órás áramlási sebességgel kell telíteni.
9. A Xigris-t külön, csak erre használt vénán át, vagy többlumenű katéter csak erre használt lumenén át kell adagolni. KIZÁRÓLAG a következő egyéb oldatok adhatók be ugyanabba a szerelékbe: 0,9%-os nátrium-klorid injekció, Ringer laktát injekció, dextróz, vagy dextróz és só keverékek.
10. Ne tegye ki az aktivált alfa drotrekogin oldatot hőnek és/vagy közvetlen napfénynek. Nem figyeltek meg inkompatibilitást az alfa drotrekogin és az üveg infúziós palackok vagy polivinilkloridból, polietilénből, polipropilénből vagy poliolefinből készült infúziós zsákok között. Más típusú infúziós szerelékek használata károsan befolyásolhatja a beadott aktivált alfa drotrekogin mennyiségét és potenciálját.
11. A Xigris-t megfelelő, a testsúlykg alapján kiszámolt adagban és pontos időtartamú infúzióban kell alkalmazni. Az infúziós zsákot javasolt megfelelő címkével ellátni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/225/002

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002. augusztus 22.

A forgalomba hozatali engedély megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Xigris 5 mg por oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

5 mg aktivált alfa drotrekogin injekciós üvegenként.

2,5 ml injekcióhoz való vízzel történő feloldást követően 2 mg aktivált alfa drotrekogint tartalmaz milliliterenként.

Az aktivált alfa drotrekogin az endogén aktivált protein C géntechnológiával, humán sejtvonal felhasználásával előállított rekombináns változata.

Segédanyag: Megközelítőleg 17 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1. pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz. A Xigris liofilizált, fehér vagy törtfehér por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Felnőtt betegek többszervi elégtelenséggel járó súlyos szepszisének kezelése a szakmai protokollok szerint végzett terápia kiegészítéseként. A Xigris elsősorban olyankor alkalmazható, amikor a kezelést a szervi elégtelenség fellépését követő 24 órán belül el lehet kezdeni (további információt lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Xigris a súlyos szepszis kezelésében jártas intézmények tapasztalt orvosai alkalmazhatják.

A kezelést az első igazoltan szepszis által okozott szervi elégtelenség fellépését követő 48 (lehetőleg 24) órán belül el kell kezdeni (lásd 5.1 pont).

A Xigris javasolt adagja 24 µg/ttkg/óra (az aktuális testtömeg alapján) folyamatos intravénás infúzióban 96 órán keresztül. Az infúzió sebességének pontos szabályozásához a Xigris-t javasolt infúziós pumpával adagolni. Ha az infúziót valamilyen okból megszakítják, a Xigris-kezelést szintén 24 µg/ttkg/óra sebességgel kell folytatni a javasolt összes 96 óra befejeztéig. Az infúzió megszakítása esetén nem szükséges a Xigris dózisének megemlése vagy bolus adagolása.

Súlyos szepszisben szenvedő felnőtt betegeknél korra, nemre, (a transzamináz szintek mérése alapján megítélt) májfunkcióra, veseműködésre, elhízásra vagy profilaktikus heparin együttes alkalmazására tekintettel nem szükséges az adag módosítása. Az aktivált alfa drotrekogin farmakokinetikáját nem vizsgálták súlyos szepszis és már előzetesen fennálló végstádiumú vesebetegség és krónikus májbetegség esetén.

Gyermekek: Egy 477, 0-17 éves korú beteg bevonásával történt placebo-kontrollos klinikai vizsgálati kezelés adatai, melyet eredménytelenség miatt leállítottak, nem erősítették meg a Xigris hatásosságát gyermekkorú betegekben és a központi idegrendszeri vérzések aránya magasabb volt a

placebo-csoporthoz képest. A Xigris alkalmazása 18 éves kor alatti gyermekeknél ellenjavallt (lásd 4.3 és 5.1 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával vagy bovin thrombinnal (mely nyomokban található maradvány a gyártási folyamatból) szembeni túlérzékenység.

Az aktivált alfa drotrekogin alkalmazása 18 éves kor alatti gyermekeknél ellenjavallt (lásd 5.1 pont).

Az aktivált alfa drotrekogin növelheti a vérzés kockázatát, ezért a Xigris alkalmazása ellenjavallt a következő esetekben:

- Aktív belső vérzés
- Intracranialis kórfolyamat; neoplasma vagy bizonyított agyi beékelődés
- Egyidejű, 15 NE/ttkg/óra dózisú, vagy ezt meghaladó heparin kezelés
- Ismert vérzéses diathesis, kivéve a szepszishez kapcsolódóan kialakult akut coagulopathia
- Súlyos krónikus májbetegség
- $30\,000 \times 10^6$ /l alatti thrombocytaszám, még akkor is, ha transzfúziókat követően a thrombocytaszám emelkedett
- Vérzés fokozott kockázata (például):
 - a) bármilyen nagyobb, általános vagy spinalis anaesthesiát igénylő sebészeti beavatkozás a készítmény beadását közvetlenül megelőző 12 órás időszakon belül, vagy bizonyított aktív posztoperatív vérzés, illetve a készítmény beadásának idejére tervezett vagy előrelátható műtéti beavatkozás
 - b) a megelőző 3 hónapon belül történt súlyos, hospitalizációt igénylő koponyatrauma, intracranialis vagy spinalis sebészeti beavatkozás, vagy vérzéses stroke, illetve az anamnézisben intracerebralis arteriovenosus malformatio, agyi aneurysma vagy központi idegrendszeri laesio; epiduralis katéter jelenléte vagy annak behelyezésének lehetősége a készítmény beadásának ideje alatt
 - c) congenitalis vérzéses diathesis az anamnézisben
 - d) 6 héten belül történt, orvosi beavatkozást igénylő gastrointestinalis vérzés, kivéve ha végleges sebészeti megoldása megtörtént
 - e) trauma vérzés fokozott kockázatával

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az egyetlen pivotális vizsgálat hatásossági eredményeit további vizsgálat nem erősítette meg.

Egyszervi elégtelenség és közelmúltban végrehajtott műtét

A Xigris jóváhagyott indikációi között nem szerepel olyan betegek kezelése, akik egyszervi elégtelenségben szenvednek. Használata a betegek ezen alcsoportjában nem javasolt, különösen azoknál, akik a közelmúltban (30 napon belül) műtéten estek át. Mindkét randomizált, placebo-kontrollt klinikai vizsgálatban, a PROWESS-ben és az ADDRESS-ben is (lásd 5.1 pont), magasabb volt az aktivált alfa drotrekoginnal kezelt betegek 28-napos és kórházi mortalitása a placebo-csoportéhoz képest az egyszervi elégtelenségben szenvedő és közelmúltban műtéten átesett betegek alcsoportjában (PROWESS: n=98, ADDRESS: n=636).

Vérzés

Az aktivált alfa drotrekogin fokozza a vérzés kockázatát. A következő állapotokban mérlegelni kell a várható haszon/kockázat arányt a Xigris-kezelés elkezdése előtt:

- Thrombolyticus kezelés a megelőző 3 napon belül
- Orális anticoaguláns kezelés a megelőző 7 napon belül
- Aszpirin vagy egyéb thrombocytá gátló kezelés a megelőző 7 napon belül
- Ischaemiás stroke 3 hónapon belül

- Bármely más kórállapot, amelyben a kezelőorvos szerint jelentős vérzés valószínű

Vérzési kockázattal járó beavatkozások esetén az eljárás előtt 2 órával fel kell függeszteni a Xigris-kezelést. Nagyobb invazív beavatkozást vagy műtétet követően 12 órával, illetve egyszerűbb, kevésbé invazív eljárás után azonnal folytatható a Xigris-terápia, amennyiben megfelelő haemostasist sikerült biztosítani. A Xigris-szel kapcsolatos súlyos vérzések incidenciája magasabb volt azoknál a betegeknél, akik a közelmúltban (30 napon belül) műtéten estek át, mint azoknál, akiket nem operáltak (lásd 4.8 pont, Nemkívánatos hatások). A vérzés kockázatát figyelembe kell venni az egyes betegek esetében a haszon/kockázat mérlegelésekor. Egyszerűbb, kevésbé invazív eljárás után azonnal folytatható a Xigris-terápia, amennyiben megfelelő haemostasist sikerült biztosítani.

A rutin eljárás szerint a haemostasis paramétereit (pl. aktivált parciális thromboplastin idő (APTT), prothrombin idő (PT) és thrombocyta szám) meg kell határozni a Xigris infúziós kezelés ideje alatt. Amennyiben a hemostasis vizsgálatok kontrollálatlan vagy súlyosbodó coagulopathiát jeleznek, mely szignifikánsan növeli a vérzés kockázatát, a kezelés folytatásának hasznát mérlegelni kell a vérzés megnövekedett kockázatához képest.

Laboratóriumi vizsgálatok

Az aktivált alfa drotrekoginnak minimális hatása van a PT-re. Az APTT meghosszabbodásának oka a súlyosan széptikus, Xigris-kezelésben részesülő betegeknél lehet a kórfolyamattal járó coagulopathia, az aktivált alfa drotrekogin farmakodinamikai hatása és/vagy az egyéb egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek hatása. Az aktivált alfa drotrekogin farmakodinamikai hatása az APTT-re függ a használt reagenstől és műszertől, valamint a vérvétel és a vizsgálat között eltelt időtartamtól. Az aktivált alfa drotrekogin infúzióban részesülő betegről vett vér vagy plazma mintában lévő hatóanyagot a jelenlévő endogén plazma proteáz inhibitorok fokozatosan semlegesítik. 2 órával a vérvételt követően az aktivált alfa drotrekoginnak nincs mérhető aktivitása a vérmintában. Ezen biológiai és analitikai változók következtében az APTT-t nem javasolt használni az aktivált alfa drotrekogin farmakodinamikai hatásának meghatározására. Ezen felül, kb. 2 órával az infúziós kezelés befejezése után az aktivált alfa drotrekoginnak nincs mérhető aktivitása a beteg keringésében; az APTT meghatározására ez idő után vett vérmintát már nem befolyásolja a készítmény hatása. A PT és/vagy APTT sorozatos meghatározásának értékelésekor figyelembe kell venni a fenti változókat.

Miután az aktivált alfa drotrekogin befolyásolhatja az APTT vizsgálat eredményét, a vérmintában jelenlévő aktivált alfa drotrekogin befolyásolhatja az APTT-n alapuló "one-stage" véralvadásvizsgálatokat is (pl. a VII., IX. és XI. faktor vizsgálatokat). A PT-n alapuló "one-stage" véralvadásvizsgálatokat (pl. a II., V., VII. és X. faktor vizsgálatokat) nem befolyásolja a vérmintában jelenlévő aktivált alfa drotrekogin.

Amennyiben a coagulopathia sorozatos mérései (beleértve a thrombocyta szám meghatározását is) súlyos vagy rosszabbodó véralvadási zavart jeleznek, az infúzió folytatásának kockázatát mérlegelni kell a várható haszonhoz képest.

Immunogenitás

Súlyos szepszisben lévő felnőtt betegeken végzett klinikai vizsgálatok során az anti-human aktivált protein C IgA/IgG/IgM antitestek vagy neutralizáló/semlegesítő antitestek gyakorisága alacsony és hasonló a vizsgált, aktivált alfa drotrekoginnal és a placebóval kezelt betegeknél. Azoknál a betegeknél, akiknél antitestek képződtek, a nemkívánatos események nem voltak gyakoribbak az aktivált alfa drotrekoginnal kezelt között, mint a placebóval kezelt betegeknél. Nem volt rá bizonyíték, hogy a kimutatott antitestek az aktivált alfa drotrekogin kezelésre adott specifikus immunválaszt jelentettek.

Súlyos szepszisben nem végeztek specifikus klinikai vizsgálatokat az aktivált alfa drotrekogin ismételt alkalmazásának a vizsgálatára. Mindazonáltal, súlyos szepszisben végzett kontrollós klinikai vizsgálatok során egy kis számú beteg korábban már kapott aktivált alfa drotrekogin kezelést. Ezeknél a betegeknél nem jelentettek túlérzékenységi reakciókat. Ezt követően megvizsgálták a rendelkezésre álló vérmintákat, és anti-human aktivált protein C antitestre mind negatív volt. Egészségesekben ismételt alkalmazás esetén sem észleltek aktivált protein C elleni antitest képződést.

Mindazonáltal a készítmény összetevőire kialakuló allergiás reakció lehetősége nem zárható ki teljesen egyes, allergiára hajlamos betegeknél. Amennyiben allergiás vagy anaphylaxiás reakció alakul ki, a kezelést azonnal le kell állítani és megfelelő terápiában kell részesíteni a beteget. Amennyiben a Xigris-t ismételten alkalmazzák ilyen betegeknél, óvatosság szükséges.

A készítmény megközelítőleg 17 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként. Ezt figyelembe kell venni nátrium-szegény diétán levő betegek esetén.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Szeepszisben szenvedő betegeknek nem vizsgálták a Xigris terápiával összefüggő gyógyszerkölsönhatásokat.

Óvatosság szükséges a Xigris-nek egyéb haemostasist befolyásoló szerekkel (lásd 4.3 és 4.4 pont), pl. protein C-vel, thrombolyticus szerekkel (pl. sztreptokináz, tPA, rPA és urokináz), orális antikoagulánsokkal (pl. warfarin), hirudinokkal, antithrombinnal, aszpirinnel és más thrombocytellenes szerekkel, pl. nem-szteroid gyulladásgátlókkal, tiklopidinnel és klopidoogrellel, glycoprotein IIb/IIIa antagonistákkal (pl. abciximab, eptifibatid, tirofiban) és prostacyclinekkel (pl. iloproszt) történő együttes alkalmazása esetén.

Alacsony dózisú heparin együttes alkalmazása vénás thrombotikus események (VTE) megelőzésére
Alacsony dózisú heparin alkalmazható aktivált alfa drotrekoginnal együttesen VTE megelőzésére. Egy heparint placebóval összehasonlító randomizált vizsgálat (XPRESS), melybe 1935, súlyos szeepszisben szenvedő felnőtt beteget vontak be, és mindannyiukat aktivált alfa drotrekoginnal kezelték, a profilaktikus heparin nem befolyásolta kedvezőtlenül a mortalitást (heparin 28,3% versus placebo 31,9% a teljes ITT (intent to treat) populációban, és heparin 30,3% versus placebo 26,9% olyan többszervi elégtelenségben szenvedő betegeknek, akiknél az első szervi elégtelenség fellépését követően 24 órán belül elkezdték a kezelést (n=890)). A 885 beteget tartalmazó alcsoportban, melyben a betegek a vizsgálatba történő belépéstől kezdve heparint kaptak, a mortalitás 26,9% volt abban a csoportban, melyben a randomizáció szerint folytatták a heparin kezelést, míg 35,6% volt abban a csoportban, melyben a randomizáció (a placebo) a heparin leállításához vezetett. Mindazonáltal az eltérés okai nem ismeretesek, és más tényezőkkel is összefüggésben lehetnek. Ezenfelül a súlyos vérzés kockázata - beleértve a központi idegrendszeri vérzést - nem nőtt. A profilaktikus heparin növelte a nem súlyos mértékű vérzés kockázatát (lásd 4.8 pont). A kezelési karok között a VTE mértékében nem volt statisztikai különbség.

4.6 Terhesség és szoptatás

A Xigris-szel nem végeztek állatkísérleteket a terhességre, embrionális/magzati fejlődésre, szülésre és postnatalis fejlődésre gyakorolt hatással kapcsolatban. Ezért lehetséges kockázata embereknek nem ismeretes. A Xigris alkalmazása kerülendő terhességben, hacsak nem egyértelműen szükséges.

Nem ismeretes, hogy a Xigris kiválasztódik-e az anyatejbe vagy van-e hatása a szoptatott csecsemőre, ezért Xigris-szel kezelt beteg ne szoptasson.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Nem releváns.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A Xigris fokozza a vérzés kockázatát.

A III fázisú nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatba (PROWESS) 850 aktivált alfa drotrekoginnal és 840 placebóval kezelt beteget vontak be. A két kezelési csoportban a legalább egy vérzéses esemény előfordulása 24,9% ill. 17,7% volt. A vérzéses események többsége ecchymosis vagy gastrointestinalis vérzés volt mindkét csoportban. A súlyos vérzéses események előfordulásában észlelt különbség a két betegcsoport között elsősorban a vizsgálati készítmény alkalmazásának ideje alatt fordult elő.

Összesen 2378 súlyos szepszisben szenvedő felnőtt beteg részesült aktivált alfa drotrekogin kezelésben egy 3b fázisú, nemzetközi, egykarú, nyílt klinikai vizsgálat (ENHANCE) során.

A PROWESS és ENHANCE-vizsgálatok során előforduló súlyos vérzéses események incidenciáját lejjebb közöljük. Ezekben a vizsgálatokban a súlyos vérzések közé tartozott bármely intracraniális vérzés, bármely életet veszélyeztető vagy fatális vérzés, bármely olyan vérzés, amely napi 3 vagy több egység vörösvértest koncentrációját adását tette szükségessé 2 egymást követő napon át, valamint minden olyan vérzés, amely a vizsgáló szerint súlyosnak minősült.

Egy IIb fázisú nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatba (ADDRESS) olyan súlyos szepszisben szenvedő felnőtt beteget vontak be, akiknél a halálozás kockázata alacsony volt. 1317 beteget aktivált alfa drotrekoginnal és 1293 beteget placebóval kezeltek. A két kezelési csoportban a legalább egy vérzéses esemény előfordulása 10,9% ill. 6,4% volt ($p < 0,001$). A vérzéses események közé tartoztak a súlyos vérzések, az olyan vérzések, amelyek a vizsgáló szerint összefüggtek a vizsgálati készítmény alkalmazásával, amelyek transzfúzió adását tették szükségessé és amelyek a vizsgálati készítmény használatának végleges leállításához vezettek. Az ADDRESS-vizsgálatban a súlyos vérzéses események közé tartozott bármely fatális vérzés, életet veszélyeztető vérzés, központi idegrendszeri vérzés vagy olyan vérzés, amely a vizsgáló szerint súlyosnak minősült.

Súlyos vérzések az infúzió ideje alatt

A következő táblázat tartalmazza a PROWESS és ENHANCE-vizsgálatban a vizsgálati készítmény infúziójának ideje alatt (azaz az infúzió ideje alatt és az infúzió befejezését követő teljes nap során) előfordult súlyos vérzések százalékos arányát a vérzés helyének előfordulása szerint.

A vérzés helye	Aktivált alfa drotrekogin [PROWESS] N=850	Placebo [PROWESS] N=840	Aktivált alfa drotrekogin [ENHANCE] N=2378
Gastrointestinalis	5 (0,6%)	4 (0,5%)	19 (0,8%)
Intraabdominális	2 (0,2%)	3 (0,4%)	18 (0,8%)
Intrathoracalis	4 (0,5%)	0	11 (0,5%)
Retropertonealis	3 (0,4%)	0	4 (0,2%)
Központi idegrendszeri ¹	2 (0,2%)	0	15 (0,6%)
Urogenitalis	2 (0,2%)	0	0
Bőr/lágyszövet	1 (0,1%)	0	16 (0,7%)
Nasopharyngealis	0	0	4 (0,2%)
Ízület/Csont	0	0	1 (0,04%)
Ismeretlen lokalizáció ²	1 (0,1%)	1 (0,1%)	6 (0,3%)
Összes	20 (2,4%)	8 (1,0%)	85 ³ (3,6%)

¹ A meghatározás szerint központi idegrendszeri vérzés minden vérzés a központi idegrendszer területén, ide tartoznak a következő vérzéstípusok: petechia, parenchymalis, subarachnoidalis, subduralis vérzés és a vérzéses stroke.

² A vérzés helyének ismerete nélkül 2 egymást követő napon napi 3 vagy több egység vörösvértest koncentrátumot kapó betegek

³ Az ENHANCE-vizsgálatban hat betegnél észleltek többszörös súlyos vérzést a vizsgálati készítmény infúziójának ideje alatt (94 esemény 85 betegnél).

A PROWESS- és ENHANCE-vizsgálat infúziós időszaka alatt a Xigris-szel kapcsolatos súlyos vérzések incidenciája szám szerint magasabb volt azon betegeknél, akik a közelmúltban (30 napon belül) műtéten estek át, mint azoknál, akiket nem operáltak (PROWESS: 3,3% vs 2,0%, ENHANCE: 5,0% vs 3,1%. A PROWESS-vizsgálat placebo arányszámai: 0,4% vs 1,2%).

Az ADDRESS-vizsgálatban a kezelt betegeknél a súlyos vérzések százalékos aránya a vérzés helyét illetően hasonló volt a PROWESS-vizsgálatban észleltekhöz. Az infúzió ideje alatt (amit a 0. vizsgálati naptól a 6. vizsgálati napig definiáltak) a súlyos vérzések incidenciája 31 (2,4%) volt az aktivált alfa drotrekoginnal kezelt betegeknél és 15 (1,2%) a placebóval kezelt betegeknél ($p=0,002$). Az infúzió alatt kialakuló központi idegrendszeri vérzések incidenciája 4 (0,3%) volt az aktivált alfa drotrekoginnal kezelt betegeknél és 3 (0,2%) a placebóval kezelt betegeknél. Számszerűen nagyobb volt az infúzió ideje alatti súlyos vérzés kockázata a közelmúltban elvégzett műtétek (a vizsgálatba bevonás előtt 30 napon belül) esetén mind a Xigris-szel, mind a placebóval kezelt betegeknél (Xigris-csoport: közelmúltban elvégzett műtét esetén 3,6%, előzetes műtét nélkül 1,6%; placebo-csoport: 1,6% ill. 0,9%).

Az XPRESS, profilaktikus heparint placebóval összehasonlító randomizált vizsgálatban, melybe súlyos szepszisben szenvedő felnőtt betegeket vontak be, és mindannyukat aktivált alfa drotrekoginnal kezelték, a súlyos vérzések aránya megfelelt annak, amit az előző vizsgálatok során, a kezelés 0-6. napján észleltek, és a profilaktikus heparin placebóhoz képest nem növelte a súlyos vérzés kockázatát (2,3% vs 2,5%), beleértve a központi idegrendszeri vérzést (0,3% mindkét kezelési karon). Mindazonáltal a profilaktikus heparin placebóhoz képest növelte a nem súlyos vérzés kockázatát (8,7% vs 5,7%; $p=0,0116$).

Súlyos vérzések a 28 napos vizsgálat ideje alatt

A PROWESS-vizsgálatban a 28 napos vizsgálat ideje alatt a súlyos vérzések incidenciája az aktivált alfa drotrekoginnal kezelt betegeknél 3,5%, a placebóval kezelt betegeknél 2,0% volt. A központi idegrendszeri vérzések incidenciája a 28 napos vizsgálat ideje alatt az aktivált alfa drotrekoginnal kezelt betegeknél 0,2%, a placebóval kezelt betegeknél 0,1% volt. A központi idegrendszeri vérzés kockázata nőhet súlyos coagulopathia és súlyos thrombocytopenia esetében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A nyílt ENHANCE-vizsgálat során a 28 napos vizsgálat ideje alatt a súlyos vérzések incidenciája 6,5%, és a központi idegrendszeri vérzések incidenciája 1,5% volt.

A placebo-kontrollos ADDRESS-vizsgálatban a súlyos vérzések incidenciája a 28 napos vizsgálati időszak alatt 51 (3,9%) volt az aktivált alfa drotrekoginnal kezelt betegeknél és 28 (2,2%) a placebóval kezelt betegeknél ($p=0,01$). A központi idegrendszeri vérzések incidenciája a 28 napos vizsgálati időszak alatt 6 (0,5%) volt az aktivált alfa drotrekoginnal kezelt betegeknél és 5 (0,4%) a placebóval kezelt betegeknél.

Az XPRESS-vizsgálatban a súlyos vérzések aránya megfelelt annak, amit az előző vizsgálatok során, a 28 napos vizsgálati időszak alatt (0-28 nap) észleltek. A profilaktikus heparin placebóhoz képest nem növelte a súlyos vérzés kockázatát (3,9% vs 5,2%), beleértve a központi idegrendszeri vérzést (1,0% vs 0,7%).

Az egyes fázisú klinikai vizsgálatok során 5%-nál gyakrabban észlelt nemkívánatos események közé fejfájás (30,9%), ecchymosis (23,0%) és fájdalom (5,8%) tartozott.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően véletlen túlادagolásokat jelentettek. Az esetek többségénél nem figyeltek meg nemkívánatos reakciót. A többi esetben a megfigyelt

események megfeleltek a gyógyszerkészítmény ismert nemkívánatos hatásainak (lásd 4.8 pont) illetve laboratóriumi vizsgálatokra gyakorolt hatásainak (lásd 4.4 pont), vagy a szepszis, mint alapbetegség következményeinek.

Az aktivált alfa drotrekoginnak antidotuma nem ismeretes. Túladagolás esetén azonnal le kell állítani az infúziót (lásd 5.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antithromboticus hatású készítmények, enzimek, ATC kód: B01 AD10

Ez a gyógyszer ún. „kivételes forgalomba hozatali engedéllyel” rendelkezik. Ez azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan tudományos okokból kifolyólag nem áll rendelkezésre teljes körű információ. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

Hatásmechanizmus

A Xigris a plazmából származó természetes aktivált protein C rekombináns változata, attól csak egyes oligoszacharidokban különbözik a molekula szénhidrát részén. Az aktivált protein C döntő jelentőségű coagulációs regulator. Az Va és VIIIa faktorok inaktiválásával gátolja a thrombinképződést, így módon negatív visszajelzést adva a véralvadás szabályozásra. A súlyos szepszis pathofiziológiájában lényeges szerepet játszik, hogy a mikrocirkuláció szintjén túlzottan aktiválódik a véralvadás. Ezenfelül az aktivált protein C a fertőzésre adott szisztémás válasz fontos modulátora, antithromboticus és profibrinolyticus hatású. A Xigris az endogen aktivált protein C-hez hasonló hatású.

Farmakodinámiás hatások

A súlyos szepszisben szenvedő betegeket bevonó placebo-kontrollált klinikai vizsgálatokban a Xigris a thrombin-képzés gátlása útján fejtett ki antithromboticus hatást és javított a szepszissel kapcsolatban kialakult coagulopathián, mely a véralvadás és fibrinolysis markereinek gyorsabb rendeződésével volt mérhető. A Xigris a thromboticus markerek, mint a D-dimer, prothrombin F1.2 és thrombin-antithrombin szintek gyorsabb csökkenését, valamint a protein C és antithrombin szintek gyorsabb növekedését idézte elő. A Xigris az endogén fibrinolyticus potenciált is helyreállította, melyet a plasminogen szintek gyorsabb rendeződése és a plasminogen-aktivátor inhibitor-1 szintek gyorsabb csökkenése révén észleltek. Ezenfelül a Xigris-szel kezelt betegeknél az interleukin-6 (a gyulladás általános markere) szintek gyorsabban csökkentek, összhangban a gyulladásos válasz csökkenésével.

Klinikai hatásosság

A Xigris hatásosságát 1690 súlyos szepszisben szenvedő beteget bevonó hármas fázisú nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált vizsgálatban (PROWESS) tanulmányozták. A súlyos szepszist olyan minősítésként határozták meg, ahol a szepsziszhez akut szervi dysfunctio is társult. A súlyos szepszisben szenvedő betegeknél a) ismert vagy gyanított infekció, b) a fertőzésre adott szisztémás válasz klinikai jelei (láz vagy hypothermia, leukopenia vagy leukocytosis, tachycardia és tachypnoe) és c) akut szervi dysfunctio volt jelen. A szervi dysfunctio kritériumai: shock, hypotensio vagy a megfelelő folyadékpótlás ellenére kialakult vasopressor támogatás szükségessége, relatív hypoxaemia (az oxigén Hgmm-ben mért parciális nyomásának aránya az artériás vérben a belégzett levegőben levő oxigén mennyiségéhez képest, abszolút értékben kifejezve ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ arány kisebb, mint 250/), oliguria az adekvát folyadékpótlás ellenére, a thrombocyta szám kifejezett csökkenése és/vagy emelkedett tejsav koncentráció.

Kizáró kritérium volt a vérzés magas kockázata (lásd 4.3 és 4.4 pontokat), a 28 napos túlélés valószínűtlensége valamely előzetesen fennálló, nem a szepszissel kapcsolatos kórallapot következtében, HIV pozitivitás (melynél a legutóbb mért CD_4 szám $\leq 50/\text{mm}^3$), krónikus dialysis, csontvelő-, tüdő-, máj-, pancreas- vagy vékonybél transzplantatio és akut klinikai pancreatitis bizonyított infekcióforrás nélkül.

A PROWESS-vizsgálatban a kezelést a szepszis által okozott első szervi elégtelenség fellépését követő 48 órán belül kezdték el. A szervi elégtelenség fennállásának középideje a kezelést megelőzően 18 óra volt. A betegek 24 µg/ttkg/óra adagú Xigris (n=850) vagy placebo (n=840) tartalmú folyamatos iv. infúzióban részesültek 96 órán keresztül. A Xigris-t a szakmai protokollok szerint végzett standard terápia (megfelelő antibiotikumok adagolása, a folyamat eredetének tisztázása, a szupportív kezelés részeként folyadékterápia, inotropok, vasopressorok és szükség szerinti szervtámogatás) kiegészítéseként alkalmazták.

A Xigris-szel kezelt betegek 28 napos túlélése javult a placebo-csoportéhoz képest. A 28. napon a kezelt betegek mortalitási aránya 24,7%, a placebo-csoporté 30,8% volt (p=0,005).

Az abszolút mortalitási arány szignifikáns csökkenése kifejezettebb volt a súlyosabb szepszisben szenvedő betegek alcsoportjában, ahol az APACHE II érték ≥ 25 , illetve a kezelés kezdetekor legalább 2 akut szervi dysfunctiót észleltek. (Az APACHE II érték a mortalitás kockázatát méri az akut fiziológiai- és krónikus egészségi állapot értékelése alapján, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation). Az APACHE II ≥ 25 értékkel rendelkező betegek alcsoportjában a Xigris-szel kezelt betegek mortalitása 31% volt (414 betegből 128 halt meg), míg a placebo-csoporté 44% volt (403 betegből 176 halt meg). A kevésbé súlyos szepszisben szenvedő betegek alcsoportjában nem észlelték a mortalitás csökkenését. A legalább 2 akut szervi dysfunctióban szenvedő betegek alcsoportjában a Xigris-szel kezelt betegek mortalitása 26,5% volt (634 beteg közül 168 halt meg), míg a placebo-csoporté 33,9% volt (637 beteg közül 216 halt meg). Kettőnél kevesebb szervkárosodás esetében nem tapasztaltak szignifikáns mortalitási arány csökkenést.

A Xigris következetesen hatásosan csökkentette a mortalitást a különböző korú, nemű és infekciójú betegek alcsoportjaiban.

PROWESS utánkövetéses vizsgálat

A túlélést a PROWESS túlélőinek utánkövetéses vizsgálatában értékelték. Az 1690 PROWESS betegnél a kórházi kezelés ideje alatt 98%, 3 hónap alatt 94% volt a túlélés. A teljes populációban a Xigris-szel kezelt betegek kórházi kezelés ideje alatt tapasztalt mortalitása szignifikánsan alacsonyabb volt, mint placebo kezelés mellett (29,4% ill. 34,6%, p=0,023). A 3 hónapos túlélés szintén kedvezőbb volt a Xigris-szel kezelt csoportban a placebohoz viszonyítva (log rank p=0,048). Ezek az adatok igazolták, hogy a Xigris-kezelés előnye a súlyosabb állapotban lévő, pl. a többszervi elégtelenségben és shock-ban szenvedő betegekre korlátozódik.

További klinikai tapasztalat

Egy IIIb fázisú nemzetközi, egykarú, nyílt klinikai vizsgálat (ENHANCE) során 2378 súlyos szepszisben szenvedő felnőtt beteg aktivált alfa drotrekogin kezelésben részesült. A bevonás feltételei hasonlóak voltak a PROWESS-vizsgálatéhoz. A betegek a szepszis által okozott első szervi elégtelenség fellépését követő 48 órán belül kaptak aktivált alfa drotrekogint. A szervi elégtelenség fennállásának középideje a kezelést megelőzően 25 óra volt. A IIIb fázisú vizsgálatban a 28. napon a mortalitás aránya 25,3% volt. A kórkép súlyossági különbségeinek figyelembevétele után is alacsonyabb volt a mortalitás aránya azoknál a betegeknél, akiknél a kezelést a szervi elégtelenség fellépését követő 24 órán belül kezdték el, mint azoknál, akiknél 24 órán túl kezdték el a terápiát.

Összesen 2640 olyan súlyos szepszisben szenvedő felnőtt beteget vontak be egy randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatba (ADDRESS), akiknél a halálozás kockázata alacsony volt (pl. akiknél az APACHE II < 25, illetve csak egyetlen szepszis által okozott szervi elégtelenséget észleltek náluk). A vizsgálatot egy interim analízis után az eredménytelenség miatt leállították.

A 872, többszervi elégtelenségben szenvedő betegek alcsoportjában (akiknél a halálozás kockázata alacsony volt) nem találták előnyösnek az aktivált alfa drotrekogint, így az ADDRESS-vizsgálat nem erősítette meg a PROWESS-vizsgálat hatásossági eredményeit.

Az ADDRESS-vizsgálat többszervi elégtelenségben szenvedők alcsoportjában a 28. napon a mortalitás 21,9% volt a placebo esetében, hasonlóan a PROWESS-vizsgálat egyszervi elégtelenségben szenvedők alcsoportjához (21,2%), ezzel megerősítve a hatásosság hiányát az olyan súlyos szepszisben szenvedő betegeknél, akiknél a halálozás kockázata alacsony.

Gyermekekori betegek

A Xigris alkalmazása 18 éves kor alatti gyermekeknél ellenjavallt (lásd még 4.2 és 4.3 pont). Egy placebo-kontrollos klinikai vizsgálat (RESOLVE) adatai nem erősítették meg a Xigris hatásosságát súlyos szepszisben, akut fertőzésben, szisztémás gyulladásban ill. légzőszervi és kardiovaszkuláris diszfunkcióban szenvedő gyermekekori betegeknek. Ezt a vizsgálatot eredménytelenség miatt leállították, miután 477 beteget kezeltek a vizsgálati szerrel (a tervezett 600 betegből). A tervezett interim analízis (a 400 beteg bevonásával) alacsony valószínűséget mutatott arra, hogy szignifikáns különbséget igazoljon az elsődleges végpont – a szervelégtelenség teljes megszűnéséhez szükséges kompozit idő „Composite Time to Complete Organ Failure Resolution” – tekintetében (a CTCOFR átlagértéke 9,8 illetve 9,7 nap volt a 14-napos követési periódusban). A 28 napos mortalitásban sem volt különbség (17,1% illetve 17,3%) a Xigris- ill. a placebo-csoportokban).

A vizsgálok a Xigris-csoportban 2 és a placebo-csoportban 5 halálesetet tulajdonítottak vérzéses események következményének. A központi idegrendszeri vérzés magasabb arányban jelentkezett az aktivált alfa drotrekogin-csoportban, mint a placebo-csoportban. A teljes betegpopulációban az infúziós időszak alatt (0-6. vizsgálati nap) az aktivált alfa drotrekogin-csoportban 5 betegnél észlelték központi idegrendszeri vérzést, szemben a placebo-csoportban észlelt 1 esettel (2,1% az aktivált alfa drotrekogin, illetve 0,4% a placebo esetén). Az aktivált alfa drotrekogin-csoport 5 esete közül 4 eset 60 napos vagy ennél fiatalabb, illetve 3,5 kg-os vagy ennél kisebb testtömegű betegnél fordult elő. A fatális központi idegrendszeri vérzéses események, a súlyos vérzéses események (az infúziós időszak ideje alatt és a 28-napos vizsgálati időszak alatt), a súlyos mellékhatások és a major amputációk előfordulása hasonló volt az aktivált alfa drotrekogin- és a placebo-csoportokban.

A placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok során a terápiás hatás azokon a vizsgálati helyeken volt a legnyilvánvalóbb, ahol sok beteget vontak be a vizsgálatba.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az aktivált alfa drotrekogint és az endogén humán aktivált protein C-t endogén proteáz inhibitorok inaktíválják a plazmában, azonban ennek mechanizmusa nem ismeretes. Az endogén humán aktivált protein C plazmában mért koncentrációi egészségesekben és súlyos szepszisben szenvedő betegekben általában a mérhetőség szintje alatt vannak (<5 ng/ml) és nem befolyásolják szignifikáns mértékben az aktivált alfa drotrekogin farmakokinetikai tulajdonságait.

Egészséges egyének több, mint 90%-ában az állandó cseppszámú Xigris infúzió adását követően két órán belül kialakul a steady-state állapot. Az infúzió befejezése után a plazma aktivált alfa drotrekogin szintjének csökkenése kétfázisú, egy gyors kezdeti ($t_{1/2\alpha} = 13$ perc) és lassúbb második ($t_{1/2\beta} = 1,6$ óra) fázisból áll. A 13 perces rövid fél-életidő felelős a plazma koncentráció görbe alatti területének kb. 80%-áért és ez vezet a kezdeti gyors plazma aktivált alfa drotrekogin szint növekedéstől a steady-state állapothoz. Az aktivált alfa drotrekogin steady-state koncentrációja a plazmában arányos a beadott infúzió mennyiségével a $12 \mu\text{g/kg/óra} - 48 \mu\text{g/kg/óra}$ tartományban. Az átlagos steady-state aktivált alfa drotrekogin plazma koncentráció egészséges egyéneknél $24 \mu\text{g/kg/óra}$ adagolást követően 72 ng/ml .

Súlyos szepszisben szenvedő betegekben a $12 \mu\text{g/kg/óra} - 30 \mu\text{g/kg/óra}$ adagú aktivált alfa drotrekogin adagolását követően gyorsan kialakult a steady-state állapot, mely arányos volt a beadott infúzió sebességével. A hármas fázisú klinikai vizsgálatban 342 súlyos szepszisben szenvedő betegnél értékelték az aktivált alfa drotrekogin farmakokinetikáját 96 órán át tartó folyamatos $24 \mu\text{g/kg/óra}$ aktivált alfa drotrekogin adagolás mellett. A steady state plazma koncentráció az adagolását megkezdését követő két órán belül kialakult. A betegek többségénél az infúziós kezelés befejezését követő két órát követően az aktivált protein C szintje nem volt mérhető, mely az aktivált alfa drotrekoginnak a szisztémás keringésből való gyors eliminációjára utal. Szepszisben szenvedő betegekben az aktivált alfa drotrekogin plazma clearance-e kb. $41,8 \text{ l/óra}$, míg egészségeseknél $28,1 \text{ l/óra}$.

Súlyos szepszisben szenvedő betegekben az aktivált alfa drotrekogin plazma clearance-ét a vese- és májkárosodás szignifikánsan csökkenti, azonban a clearance eltérések nagysága (<30%) nem indokolja az adagolás módosítását.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Majmokon a maximális humán vagy ezt kissé meghaladó ismételt dózisu vizsgálatokban mellett megfigyelt változások mindegyike a Xigris farmakológiai hatásával volt kapcsolatos, az APTT várható megnyúlásán kívül a hemoglobin szint, vörösvérsejt szám és hematokrit csökkenését, valamint a reticulocyták szám és PT emelkedését észlelték.

Az aktivált alfa drotrekogin nem volt mutagén hatású sem az egerekben végzett *in vivo* micronucleus vizsgálat során, sem az *in vivo*, humán perifériás vér lymphocytáin végzett kromoszóma aberrációs vizsgálat során, melyet patkány máj metabolikus aktivációjával, illetve anélkül végeztek.

Carcinogenitási és állati reprodukciós vizsgálatokat nem végeztek a Xigris-szel. Mivel a lehetséges kockázata nem ismeretes, a Xigris alkalmazása kerülendő terhességben, hacsak nem feltétlenül szükséges (lásd 4.6 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

Segédanyagok felsorolása

Szacharóz
Nátrium-klorid
Nátrium-citrát
Citromsav
Sósav
Nátrium-hidroxid

Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

Felhasználhatósági időtartam

3 év.

A feloldást követően javasolt azonnal felhasználni. Az elkészített oldat az injekciós üvegben szobahőmérsékleten (15°C -30°C között) 3 órán át tartható el.

Az elkészítést követően az intravénás infúziós oldat szobahőmérsékleten (15°C -30°C között) 14 órán át tartható el.

Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C) Az injekciós üveg a külső kartondobozban, fénytől védve tartandó.

Csomagolás típusa és kiszerelése

Por injekciós üvegben (I. típusú üveg). Egy injekciós üveget tartalmazó csomagolás.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

1. Használjon megfelelő, aszeptikus technikát, amikor a Xigris-t elkészíti az intravénás adagoláshoz.
2. Számítsa ki a dózist és a szükséges Xigris injekciós üvegek mennyiségét.

Minden Xigris injekciós üveg 5 mg aktivált alfa drotrekogint tartalmaz.

Az injekciós üveg ennél valamennyivel több aktivált alfa drotrekogint tartalmaz, hogy megkönnyítse az alkalmazási előiratban jelzett mennyiség beadását.

3. A beadást megelőzően az 5 mg-os Xigris injekciós üveget 2,5 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani, a keletkező oldat aktivált alfa drotrekogin koncentrációja kb. 2 mg/ml.

Lassan adja hozzá az injekcióhoz való vizet az injekciós üveghez, ne fordítsa fel, ne rázza az injekciós üveget. Finoman forgassa az injekciós üveget, amíg a por tökéletesen fel nem oldódik.

4. A feloldott Xigris-t tovább kell hígítani steril 0,9%-os nátrium-klorid oldattal a 100 µg/ml és 200 µg/ml közötti végső koncentráció eléréséhez. Lassan szívja ki a megfelelő mennyiségű, feloldott aktivált alfa drotrekogin oldatot az injekciós üvegből. Adja a feloldott aktivált alfa drotrekogint egy előkészített infúziós zsákhoz, melyben steril 0,9%-os nátrium-klorid injekció van. Amikor az aktivált alfa drotrekogint az infúziós zsákba adagolja, az áramlást a zsák oldala felé irányítsa, hogy minimalizálja az oldat felrázódását. Óvatosan fordítsa meg a zsákot, hogy homogén oldatot kapjon. Ne szállítsa mechanikus szállítóeszközök segítségével az infúziós zsákot a különböző helyszínek között.
5. A feloldást követően javasolt azonnal felhasználni. Az elkészített oldat az injekciós üvegben szobahőmérsékleten (15-30°C között) 3 órán át tartható el.
Az elkészítést követően az intravénás infúziós oldat szobahőmérsékleten (15-30°C között) 14 órán át tartható el.
6. A parenterális gyógyszereket beadás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, szemcsés részecskék és elszíneződés kizárására.
7. **Az infúzió sebességének pontos szabályozásához a Xigris-t javasolt infúziós pumpával adagolni.** A feloldott Xigris oldatot általában steril 0,9%-os nátrium klorid injekcióval kell hígítani a 100 µg/ml és 200 µg/ml közötti végső koncentrációra.
8. Ha az aktivált alfa drotrekogint alacsony áramlási sebességgel (kevesebb, mint körülbelül 5 ml/óra) adagolják, az infúziós szerelékét megközelítőleg 15 percig kb. 5 ml/órás áramlási sebességgel kell telíteni.
9. A Xigris-t külön, csak erre használt vénán át, vagy többlumenű katéter csak erre használt lumenén át kell adagolni. KIZÁRÓLAG a következő egyéb oldatok adhatók be ugyanabba a szerelékbe: 0,9%-os nátrium-klorid injekció, Ringer laktát injekció, dextróz, vagy dextróz és só keverékek.
10. Ne tegye ki az aktivált alfa drotrekogin oldatot hőnek és/vagy közvetlen napfénynek. Nem figyeltek meg inkompatibilitást az alfa drotrekogin és az üveg infúziós palackok vagy polivinilkloridból, polietilénből, polipropilénből vagy poliolefinből készült infúziós zsákok között. Más típusú infúziós szerelékek használata károsan befolyásolhatja a beadott aktivált alfa drotrekogin mennyiségét és potenciálját.
11. A Xigris-t megfelelő, a testsúlykg alapján kiszámolt adagban és pontos időtartamú infúzióban kell alkalmazni. Az infúziós zsákot javasolt megfelelő címkével ellátni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag1-5, 3991 RA Houten, Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/225/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002. augusztus 22.

A forgalomba hozatali engedély megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I)**
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉGEI**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I)

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Lonza Biologicals Inc.
101 International Drive
Portsmouth
New Hampshire
03801-2815 Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2)

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA**

Nem értelmezhető.

- **EGYÉB FELTÉTELEK**

A nevezett forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles tájékoztatni az Európai Bizottságot az ezen határozat által engedélyezett gyógyszerkészítményt érintő forgalmazási terveiről.

Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezettséget vállal, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2. moduljában található kockázatkezelési terv 2006. április 18-i változatában leírtaknak megfelelően elvégzi a farmakovigilancia tervben részletezett vizsgálatokat és további farmakovigilancia tevékenységeket, és elvégzi a kockázatkezelési terv bármely, azt követő aktualizálását, melyet jóváhagyott a CHMP.

Az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerekre vonatkozó kockázatkezelési rendszerekről szóló CHMP irányelvnek (Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use) megfelelően aktualizált kockázatkezelési tervet kell benyújtani a következő időszakos biztonsági jelentéssel (PSUR) egyidejűleg.

Ezenfelül aktualizált kockázatkezelési tervet kell benyújtani

- Ha olyan új információ érkezik, mely befolyásolhatja a jelenlegi biztonságossági specifikációt, a farmakovigilancia tervet vagy a kockázatot minimálisra csökkentő tevékenységeket.
- Fontos (farmakovigilancia vagy a kockázatot minimálisra csökkentő) mérföldkö elérését követő 60 napon belül
- Az EMEA kérésére

A forgalomba hozatali engedély jogosultja továbbra is évente benyújt időszakos biztonsági jelentéseket.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉGEI

A forgalomba hozatali engedély jogosultja elvégzi a következő vizsgálati programot a megadott időkereten belül, amelyeknek az eredményei az előny-kockázat arány elemzés évenkénti újbóli értékelésének alapját fogják képezni.

Klinikai szempontok alapján

1. „A Xigris és heparin lehetséges interakcióját tanulmányozó XPRESS-vizsgálat bizonytalan végeredményét követően a Xigris haszon/kockázat arányának további tisztázása szükséges. Ezért a Xigris haszon/kockázat profiljának megerősítésére a forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát egy placebo-kontrollos vizsgálat elvégzésére súlyos szepszisben és igazolt szervi elégtelenségben szenvedő betegekben (pl. MOD vagy vazopresszor dependens szeptikus shock), akik szigorúan megadott időintervallumon belül történő Xigris-kezelés mellett alacsony dózisú profilaktikus heparint kapnak vagy nem részesülnek thrombosis profilaxisban.”

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszünt

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
KÜLSŐ FALTKARTON SZÖVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xigris 20 mg por oldatos infúzióhoz
aktivált alfa drotrekogin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg aktivált alfa drotrekogin injekciós üvegenként.
10 ml injekcióhoz való vízzel történő feloldást követően 2 mg aktivált alfa drotrekogint tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szacharóz, nátrium-klorid, nátrium-citrát, citromsav, sósav és nátrium-hidroxid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 injekciós üveg, por oldatos infúzióhoz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Elkészítést és feloldást követően intravenás infúzióhoz.
Használat előtt olvassa el a betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C)
Az injekciós üveg a külső csomagolásban, fénytől védve tartandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/225/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK INJEKCIÓS ÜVEG SZÖVEG
--

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Xigris 20 mg por oldatos infúzióhoz
Elkészítést és feloldást követően intravénás infúzióhoz.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

20 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK KÜLSŐ FALTKARTON SZÖVEG
--

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xigris 5 mg por oldatos infúzióhoz
aktivált alfa drotrekogin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg aktivált alfa drotrekogin injekciós üvegenként.
2,5 ml injekcióhoz való vízzel történő feloldást követően 2 mg aktivált alfa drotrekogint tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szacharóz, nátrium-klorid, nátrium-citrát, citromsav, sósav és nátrium-hidroxid.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 injekciós üveg, por oldatos infúzióhoz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Elkészítést és feloldást követően intravénás infúzióhoz.
Használat előtt olvassa el a betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI
--

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES
--

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C)
Az injekciós üveg a külső csomagolásban, fénytől védve tartandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/225/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK INJEKCIÓS ÜVEG SZÖVEG
--

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Xigris 5 mg por oldatos infúzióhoz

Elkészítést és feloldást követően intravénás infúzióhoz.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Xigris 20 mg por oldatos infúzióhoz aktivált alfa drotrekogin

Kérjük, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót. Kérjük, ne felejtse el, hogy nem alkalmazhatja egyedül a Xigris-t, mert mind a betegsége, mind a készítmény használata állandó orvosi felügyeletet igényel.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Xigris és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Xigris alkalmazása előtt.
3. Hogyan kell alkalmazni a Xigris-t
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Xigris-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A XIGRIS ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Xigris nagyon hasonló a vérben található egyik fehérjéhez, mely a véralvadást és a gyulladásos folyamatot szabályozza. Súlyos fertőzés esetén vérrögök képződhetnek a vérben. Ezek akadályozzák fontos szerveknek, pl. a vese és a tüdő vérellátását. Ez a folyamat súlyos, vérmérgezésnek (szepszis) nevezett betegséget idéz elő, mely halálos kimenetű lehet. A Xigris segíti a szervezetet a vérrögök feloldásában és csökkenti a fertőzés által okozott gyulladást is.

A Xigris-t felnőttek súlyos szepszisének kezelésére alkalmazzák.

2. TUDNIVALÓK A XIGRIS ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza a Xigris-t,

- ha túlérzékeny (allergiás) a(z) (aktivált)alfa drotrekoginra, a Xigris bármely összetevőjére vagy szárvasmarha eredetű thrombin fehérjére
- ha 18 év alatti gyermek
- ha belső vérzése van
- ha agydaganata vagy koponyaűri nyomásfokozódása van
- ha egyidejű heparin kezelésben részesül (≥ 15 nemzetközi egység/kg/óra)
- ha a szepszistól függetlenül vérzésre hajlamos
- ha régóta fennálló, súlyos májbetegsége van
- ha a vérlemezkék (egy bizonyos fajta sejt a vérben) száma alacsony, még akkor is, ha vérátömlesztést követően ez a szám emelkedett
- ha fokozott Önnél a vérzés kockázata, mert pl.
 - a) a Xigris-kezelést megelőző 12 órán belül operálták, vagy egy megelőző műtét után vérzik, vagy műtétet terveznek Önnél a Xigris-kezelés idejére

- b) súlyos koponyasérülés miatt kórházban volt, vagy koponya- illetve gerincműtéten esett át, vagy agyvérzése volt az utóbbi 3 hónapban, illetve rendellenes érzékszervi vagy térfoglaló folyamat található a koponyájában, vagy epidurális katéter van a gerincében
- c) veleszületett vérzési rendellenessége van
- d) bél-eredetű vérzése volt az utóbbi 6 hétben, hacsak nem operálták meg
- e) súlyos balesete volt és emiatt fokozott a vérzés kockázata

A Xigris fokozott elővigyázatossággal alkalmazható, ha Önnél fennáll a vérzés kockázata, például:

- ha egyéb véralvadásra ható gyógyszereket szed (például olyan gyógyszereket, melyek feloldják a vérrögöket, hígítják a vért vagy gátolják a vérlemezkéket, mint az aszpirin).
- ha az utóbbi 3 hónapban érelzáródás által kiváltott agyi keringészavara volt
- ha ismert véralvadási problémája van

Nem alkalmazható a Xigris, ha a szepszisnek egy kevésbé súlyos formájában szenved (csak egy szerve károsodott), és ha műtéti beavatkozáson esett át nemrégiben.

Egyéb gyógyszerek szedése:

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Elővigyázatosság szükséges, ha a Xigris-t olyan gyógyszerekkel együttesen alkalmazzák, melyek befolyásolják a véralvadást (például olyan gyógyszerekkel, melyek feloldják a vérrögöket, hígítják a vért vagy gátolják a vérlemezkéket, mint az aszpirin, nem-szteroid gyulladásgátlók vagy a klopido-grél).

Terhesség és szoptatás

Nem ismeretes, hogy az aktivált alfa drotrekogin károsítja-e a magzatot vagy befolyásolja-e a termékenységet. Amennyiben Ön terhes, kezelőorvosa csak akkor kezeli Xigris-szel, ha szükséges. Nem ismeretes, hogy az aktivált alfa drotrekogin kiválasztódik-e az anyatejbe, ezért Xigris-kezelés ideje alatt ne szoptasson.

Fontos információk a Xigris egyes összetevőiről

A készítmény megközelítőleg 68 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként. Ezt figyelembe kell venni nátrium-szegény diétán lévő betegek esetén.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A XIGRIS-T

A Xigris javasolt adagja 24 mikrogramm/testtömeg-kg óránként 96 órán keresztül.

A Xigris port injekcióhoz való vízben és nátrium-klorid oldatban oldja fel a kórházi gyógyszerész, nővér vagy orvos. Ezt követően a folyadékot az infúziós zsákból vénásan adagolják 96 órán keresztül.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Xigris is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A Xigris növelheti a vérzés kockázatát, mely lehet súlyos vagy életveszélyes. Az infúzió ideje alatt súlyos vérzés a súlyos szepszisben szenvedő betegek 1%-ánál (100 közül egynél) és a Xigris-szel kezelt betegek 2,4%-ánál (megközelítőleg 40 közül egynél) fordult elő, a legtöbb vérzés a gyomorban és a belekben jelentkezett mindkét csoportban. Agyvérzés nem volt gyakori, a Xigris-szel kezelt betegek 0,2%-ánál (500 közül egynél) fordult elő.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét

5. HOGYAN KELL A XIGRIS-T TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza a Xigris-t.

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

Az injekciós üveg a külső kartondobozban, fénytől védve tárolandó.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Xigris

- A készítmény hatóanyaga 20 mg aktivált alfa drotrekogin injekciós üvegenként. Az aktivált alfa drotrekogin a vérben található aktivált protein C nevű fehérje rekombináns technológiával előállított változata.
- Egyéb összetevők: szacharóz, nátrium-klorid, nátrium-citrát, citromsav, sósav és nátrium-hidroxid.

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Xigris por oldatos infúzióhoz, injekciós üvegben.

Az injekciós üveg 20 mg aktivált alfa drotrekogint tartalmaz. 10 ml injekcióhoz való vízzel történő feloldást követően 2 mg aktivált alfa drotrekogint tartalmaz milliliterenként.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Eli Lilly Nederland B. V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Hollandia.

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +3726441100

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7364000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

Ez a gyógyszer ún. „kivételes forgalomba hozatali engedéllyel” rendelkezik. Ez azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan tudományos okokból kifolyólag nem áll rendelkezésre teljes körű információ. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

A készítmény felhasználására, kezelésére vonatkozó útmutatások

1. Használjon megfelelő, aszeptikus technikát, amikor a Xigris-t elkészíti az intravénás adagoláshoz.
2. Számítsa ki a dózist és a szükséges Xigris injekciós üvegek mennyiségét.

Minden Xigris injekciós üveg 20 mg aktivált alfa drotrekogint tartalmaz.

Az injekciós üveg ennél valamennyivel több aktivált alfa drotrekogint tartalmaz, hogy megkönnyítse az alkalmazási előiratban jelzett mennyiség beadását.

3. A beadást megelőzően az 20 mg-os Xigris injekciós üveget 10 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani, a keletkező oldat aktivált alfa drotrekogin koncentrációja kb. 2 mg/ml.

Lassan adja hozzá az injekcióhoz való vizet az injekciós üveghez, ne fordítsa fel, ne rázza az injekciós üveget. Finoman forgassa az injekciós üveget, amíg a por tökéletesen fel nem oldódik.

4. A feloldott Xigris-t tovább kell hígítani steril 0,9%-os nátrium-klorid oldattal. Lassan szívja ki a megfelelő mennyiségű, feloldott aktivált alfa drotrekogin oldatot az injekciós üvegből. Adja a feloldott aktivált alfa drotrekogint egy előkészített infúziós zsákhoz, melyben steril 0,9%-os nátrium-klorid injekció van. Amikor az aktivált alfa drotrekogint az infúziós zsákba adagolja, az áramlást a zsák oldala felé irányítsa, hogy minimalizálja az oldat felrázódását. Óvatosan fordítsa meg a zsákot, hogy homogén oldatot kapjon. Ne szállítsa mechanikus szállítóeszközök segítségével az infúziós zsákot a különböző helyszínek között.

5. A feloldást követően javasolt azonnal felhasználni. Az elkészített oldat az injekciós üvegben szobahőmérsékleten (15-30°C között) 3 órán át tartható el.

Az elkészítést követően az intravénás infúziós oldat szobahőmérsékleten (15-30°C között) 14 órán át tartható el.

6. A parenterális gyógyszert beadás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, szemcsés részecskék és elszíneződés kizárására.

7. **Az infúzió sebességének pontos szabályozásához a Xigris-t javasolt infúziós pumpával adagolni.** A feloldott Xigris oldatot általában steril 0,9%-os nátrium-klorid injekcióval kell hígítani a 100 µg/ml és 200 µg/ml közötti végső koncentrációra.

8. Ha az aktivált alfa drotrekogint alacsony áramlási sebességgel (kevesebb, mint körülbelül 5 ml/óra) adagolják, az infúziós szerelék megközelítőleg 15 percig kb. 5 ml/órás áramlási sebességgel kell telíteni.

9. A Xigris-t külön, csak erre használt vénán át, vagy többlumenű katéter csak erre használt lumenén át kell adagolni. KIZÁRÓLAG a következő egyéb oldatok adhatók be ugyanabba a szerelékbe: 0,9%-os nátrium-klorid injekció, Ringer laktát injekció, dextróz, vagy dextróz és só keverékek.

10. Ne tegye ki az aktivált alfa drotrekogin oldatot hőnek és/vagy direkt napfénynek. Nem figyeltek meg inkompatibilitást az alfa drotrekogin és az üveg infúziós palackok vagy polivinilkloridból, polietilénből, polipropilénből vagy poliolefinből készült infúziós zsákok között. Más típusú infúziós szerelékek használata károsan befolyásolhatja a beadott aktivált alfa drotrekogin mennyiségét és potenciálját.

11. A Xigris-t megfelelő, a testsúlykg alapján kiszámolt adagban és pontos időtartamú infúzióban kell alkalmazni. Az infúziós zsákot javasolt megfelelő címkével ellátni.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Xigris 5 mg por oldatos infúzióhoz aktivált alfa drotrekogin

Kérjük, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót. Kérjük, ne felejtse el, hogy nem alkalmazhatja egyedül a Xigris-t, mert mind a betegsége, mind a készítmény használata állandó orvosi felügyeletet igényel.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos személyesen Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Xigris és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Xigris alkalmazása előtt.
3. Hogyan kell alkalmazni a Xigris-t
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Xigris-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A XIGRIS ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Xigris nagyon hasonló az egyik vérben található fehérjéhez, mely a véralvadást és a gyulladásos folyamatot szabályozza. Súlyos fertőzés esetén vérrögök képződhetnek a vérben. Ezek akadályozzák fontos szerveknek, pl. a vese és a tüdő vérellátását. Ez a folyamat súlyos vérmérgezésnek (szepszis) nevezett betegséget idéz elő, mely halálos kimenetű lehet. A Xigris segíti a szervezetet a vérrögök feloldásában és csökkenti a fertőzés által okozott gyulladást is.

A Xigris-t felnőttek súlyos szepszisének kezelésére alkalmazzák.

2. TUDNIVALÓK A XIGRIS ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza a Xigris-t,

- ha túlérzékeny (allergiás) a(z) (aktivált)alfa drotrekoginra, a Xigris bármely összetevőjére vagy szárvasmarha eredetű thrombin fehérjére
- ha 18 év alatti gyermek
- ha belső vérzése van
- ha agydaganata vagy koponyaűri nyomásfokozódása van
- ha egyidejű heparin kezelésben részesül (≥ 15 nemzetközi egység/kg/óra)
- ha a szepszistól függetlenül vérzésre hajlamos
- ha régóta fennálló, súlyos májbetegsége van
- ha a vérlemezkék (egy bizonyos fajta sejt a vérben) száma alacsony, még akkor is, ha vérátömlesztést követően ez a szám emelkedett
- ha fokozott Önnél a vérzés kockázata, mert pl.
 - a) a Xigris-kezelést megelőző 12 órán belül operálták, vagy egy megelőző műtét után vérzik, vagy műtétet terveznek Önnél a Xigris-kezelés idejére

- b) súlyos koponyasérülés miatt kórházban volt, vagy koponya- illetve gerincműtéten esett át, vagy agyvérzése volt az utóbbi 3 hónapban, illetve rendellenes érzékszervi tünet vagy térfoglaló folyamat található a koponyájában, vagy epidurális katéter van a gerincében
- c) veleszületett vérzési rendellenessége van
- d) bél-eredetű vérzése volt az utóbbi 6 hétben, hacsak nem operálták meg
- e) súlyos balesete volt és emiatt fokozott a vérzés kockázata

A Xigris fokozott elővigyázatossággal alkalmazható, ha Önnél fennáll a vérzés kockázata, például:

- ha egyéb vérárvadásra ható gyógyszereket szed (például olyan gyógyszereket, melyek feloldják a vérrögöket, hígítják a vért vagy gátolják a vérlemezskéket, mint az aszpirin).
- ha az utóbbi 3 hónapban érelzáródás által kiváltott agyi keringészavara volt
- ha ismert vérárvadási problémája van

Nem alkalmazható a Xigris, ha a szepszisnek egy kevésbé súlyos formájában szenved (csak egy szerve károsodott) és ha műtéti beavatkozáson esett át nemrégiben.

Egyéb gyógyszerek szedése:

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Elővigyázatosság szükséges, ha a Xigris-t olyan gyógyszerekkel együttesen alkalmazzák, melyek befolyásolják a vérárvadást (például olyan gyógyszerekkel, melyek feloldják a vérrögöket, hígítják a vért vagy gátolják a vérlemezskéket, mint az aszpirin, nem-szteroid gyulladásgátlók vagy a klopido-grél).

Terhesség és szoptatás

Nem ismeretes, hogy az aktivált alfa drotrekogin károsítja-e a magzatot vagy befolyásolja-e a termékenységet. Amennyiben Ön terhes, kezelőorvosa csak akkor kezeli Xigris-szel, ha szükséges. Nem ismeretes, hogy az aktivált alfa drotrekogin kiválasztódik-e az anyatejbe, ezért Xigris-kezelés ideje alatt ne szoptasson.

Fontos információk a Xigris egyes összetevőiről

A készítmény megközelítőleg 17 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként. Ezt figyelembe kell venni nátrium-szegény diétán lévő betegek esetén.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A XIGRIS-T

A Xigris javasolt adagja 24 mikrogramm/testtömeg-kg óránként 96 órán keresztül.

A Xigris port injekcióhoz való vízben és nátrium klorid oldatban oldja fel a kórházi gyógyszerész, nővér vagy orvos. Ezt követően a folyadékot az infúziós zsákból vénásan adagolják 96 órán keresztül.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Xigris is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A Xigris növelheti a vérzés kockázatát, mely lehet súlyos vagy életveszélyes. Az infúzió ideje alatt súlyos vérzés a súlyos szepszisben szenvedő betegek 1%-ánál (100 közül egynél) és a Xigris-szel kezelt betegek 2,4%-ánál (megközelítőleg 40 közül egynél) fordult elő, a legtöbb vérzés a gyomorban és a belekben jelentkezett mindkét csoportban. Agyvérzés nem volt gyakori, a Xigris-szel kezelt betegek 0,2%-ánál (500 közül egynél) fordult elő.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a beteg tájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét

5. HOGYAN KELL A XIGRIS-T TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza a Xigris-t.

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C).

Az injekciós üveg a külső kartondobozban, fénytől védve tárolandó.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Xigris

- A készítmény hatóanyaga 5 mg aktivált alfa drotrekogin injekciós üvegenként. Az aktivált alfa drotrekogin a vérben található aktivált protein C nevű fehérje rekombináns technológiával előállított változata.
- Egyéb összetevők: szacharóz, nátrium-klorid, nátrium-citrát, citromsav, sósav és nátrium-hidroxid.

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Xigris por oldatos infúzióhoz, injekciós üvegben.

Az injekciós üveg 5 mg aktivált alfa drotrekogint tartalmaz. 2,5 ml injekcióhoz való vízzel történő feloldást követően 2 mg aktivált alfa drotrekogint tartalmaz milliliterenként.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Eli Lilly Nederland B. V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Hollandia.

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +3726441100

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7364000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

Ez a gyógyszer ún. „kivételes forgalomba hozatali engedéllyel” rendelkezik. Ez azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan tudományos okokból kifolyólag nem áll rendelkezésre teljes körű információ. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

A készítmény felhasználására, kezelésére vonatkozó útmutatások

1. Használjon megfelelő, aszeptikus technikát, amikor a Xigris-t elkészíti az intravénás adagoláshoz.
2. Számítsa ki a dózist és a szükséges Xigris injekciós üvegek mennyiségét.

Minden Xigris injekciós üveg 5 mg aktivált alfa drotrekogint tartalmaz.

Az injekciós üveg ennél valamennyivel több aktivált alfa drotrekogint tartalmaz, hogy megkönnyítse az alkalmazási előiratban jelzett mennyiség beadását.

3. A beadást megelőzően az 5 mg-os Xigris injekciós üveget 2,5 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani, a keletkező oldat aktivált alfa drotrekogin koncentrációja kb. 2 mg/ml.

Lassan adja hozzá az injekcióhoz való vizet az injekciós üveghez, ne fordítsa fel, ne rázza az injekciós üveget. Finoman forgassa az injekciós üveget, amíg a por teljesen fel nem oldódik.

4. A feloldott Xigris-t tovább kell hígítani steril 0,9%-os nátrium-klorid oldattal. Lassan szívja ki a megfelelő mennyiségű, feloldott aktivált alfa drotrekogin oldatot az injekciós üvegből. Adja a feloldott aktivált alfa drotrekogint egy előkészített infúziós zsákhoz, melyben steril 0,9%-os nátrium-klorid injekció van. Amikor az aktivált alfa drotrekogint az infúziós zsákba adagolja, az áramlást a zsák oldala felé irányítsa, hogy minimalizálja az oldat felrázódását. Óvatosan fordítsa meg a zsákot, hogy homogén oldatot kapjon. Ne szállítsa mechanikus szállítóeszközök segítségével az infúziós zsákot a különböző helyszínek között.

5. A feloldást követően javasolt azonnal felhasználni. Az elkészített oldat az injekciós üvegben szobahőmérsékleten (15-30°C között) 3 órán át tartható el.
Az elkészítést követően az intravénás infúziós oldat szobahőmérsékleten (15-30°C között) 14 órán át tartható el.

6. A parenterális gyógyszereket beadás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, szemcsés részecskék és elszíneződés kizárására.

7. **Az infúzió sebességének pontos szabályozásához a Xigris-t javasolt infúziós pumpával adagolni.** A feloldott Xigris oldatot általában steril 0,9%-os nátrium-klorid injekcióval kell hígítani a 100 µg/ml és 200 µg/ml közötti végső koncentrációra.

8. Ha az aktivált alfa drotrekogint alacsony áramlási sebességgel (kevesebb, mint körülbelül 5 ml/óra) adagolják, az infúziós szerelékét megközelítőleg 15 percig kb. 5 ml/órás áramlási sebességgel kell telíteni.

9. A Xigris-t külön, csak erre használt vénán át, vagy többlumenű katéter csak erre használt lumenén át kell adagolni. KIZÁRÓLAG a következő egyéb oldatok adhatók be ugyanabba a szerelékbe: 0,9%-os nátrium-klorid injekció, Ringer laktát injekció, dextróz, vagy dextróz és só keverékek.

10. Ne tegye ki az aktivált alfa drotrekogin oldatot hőnek és/vagy direkt napfénynek. Nem figyeltek meg inkompatibilitást az alfa drotrekogin és az üveg infúziós palackok vagy polivinilkloridból, polietilénből, polipropilénből vagy poliolefinből készült infúziós zsákok között. Más típusú infúziós szerelékek használata károsan befolyásolhatja a beadott aktivált alfa drotrekogin mennyiségét és potenciálját.

11. A Xigris-t megfelelő, a testsúlykg alapján kiszámolt adagban és pontos időtartamú infúzióban kell alkalmazni. Az infúziós zsákot javasolt megfelelő címkével ellátni.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt