

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Xigris 20 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 20 mg ta' Drotrecogin alfa (attivat)

Wara r-rikostituzzjoni b' 10 ml ta' ilma għall-Injezzjonijiet kull ml fih 2 mg ta' Drotrecogin alfa.

Kunjett fih 20 mg ta' drotrecogin alfa (attivat) biex ikun rikostitwit f' 10 ml ta' Ilma Sterili għall-Injezzjoni.

Drotrecogin alfa (attivat) huwa tip rikombinat tal-Proteina C attivata b'mod endoġenu li huwa magħmul b'inginerija ġenetika minn razza stabbilita ta' ċelloli umani.

Sustanza mhux attiva: Kull kunjett fih madwar 68 mg ta' sodium. Għal lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara Sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni. Xigris issibu bħala trab lijofilizzat ta' kulur abjad fil-griz jew abjad.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Xigris huwa indikat għal kura ta' pazjenti adulti b'sepsis gravi b'indeboliment ta' organi multipli, meta jingħata ma' l-aħjar kura standardizzata. L-izjed sitwazzjonijiet fejn għandu jiġi kkunsidrat l-użu ta' Xigris huma meta t-terapija tista' tingħata fi żmien 24 siegħa minn meta beda l-indeboliment ta' l-organi. (għal aktar tagħrif ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Xigris għandu jintuża minn tobba ta' esperjenza li jkunu mħarrġa f'istituzzjonijiet għall-kura ta' pazjenti b'sepsis gravi.

Il-kura għandha tibda fi żmien 48 siegħa, u preferibilmint fi żmien 24 siegħa, mill-ewwel sinjali dokumentati ta' nuqqas ta' funzjoni ta' l-organi minhabba s-sepsis (ara sezzjoni 5.1).

Id-doża rakkomandata ta' Xigris hi ta' 24µg/kg/siegħa (ibbażat fuq il-piż tal-ġisem attwali) li jingħataw bħala infużjoni kontinwa fil-vina għal perjodu totali ta' 96 siegħa. Hu rakkomandat li l-infużjoni ta' Xigris issir permezz ta' pompa biex ir-rata ta' l-infużjoni tkun ikkontrollata tajjeb. Jekk l-infużjoni titwaqqaf għal xi raġuni, Xigris għandu jerġa' jibda jingħata bir-rata ta' 24µg/kg/siegħa u jitkompla sakemm tintlaħaq id-doża shiħa rakkomandata ta' 96 siegħa. Mhux mehtieg li tiżdied id-doża jew li jingħataw dozi bolus ta' Xigris biex jagħmlu tajjeb għall-waqfa fl-infużjoni.

Mhux mehtieg tibdil fid-doża għal pazjenti adulti b'sepsis gravi għal dik li hi eż, sess, il-funzjoni tal-fwied (imkejla skond il-livelli transaminazi), il-funzjoni renali, l-obezità jew it-tehid fl-istess żmien ma' eparina mgħotija għal skop profilattiku. Il-farmakokinetika ta' drotrecogin alfa (attivat) ma ġietx studjata fil-pazjenti b'sepsis gravi li jkunu jbatu b'mard terminali tal-kliewi jew b'mard kroniku tal-fwied.

Pazjenti f'età pedjatrika: Skont l-informazzjoni li harghet minn studju kliniku kkontrollat bi placebo, li twaqqaf minhabba l-inutilità wara li 477 pazjent bejn it-twelid u s-17-il sena kienu ngħataw il-kura għal skopijiet ta' studju, instab li Xigris ma kienx effikaċi f'pazjenti żgħar, u wriet li daww li hađu Xigris kellhom rata ogħla ta' fsada fis-sistema nervuża ċentrali minn daww li hađu l-placebo. Xigris huwa kontra-indikat fit-tfal taħt it-18-il sena (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.1).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi jew għal trombin bovina (traċċa ta' residwu mill-proċess tal-manifattura).

Drotrecogin alfa (attivat) huwa kontra-indikat fit-tfal taħt it-18-il sena (ara sezzjoni 5.1).

Minhabba li drotrecogin alfa (attivat) jista' jżid ir-riskju ta' fsada, Xigris m'għandux jintuża f'dawn iċ-ċirkostanzi:

- Fsada interna u attiva
- Pazjenti b'patoloġija intrakranika; neoplażma jew evidenza ta' ernja ċerebrali
- Terapija bl-eparina fl-istess żmien ≥ 15 -il Unità Internazzjonali/kg/siegħa
- Dijateżi magħrufa tal-fsada, hlief għal koagulopatija akuta relatata mas-sepsis
- Mard gravi u kroniku tal-fwied
- Għadd tal-plejtlets $< 30,000 \times 10^6/l$, ukoll jekk l-għadd tal-plejtlets jiżdied wara t-trasfuzjonijiet
- Pazjenti li jkollhom riskju akbar ta' fsada (per eżempju):
 - a) kull kirurġija maġġura, definita bħala kirurġija li jehtigħiha anestezija ġenerali jew fis-sinsla, li tkun saret sa 12-il siegħa qabel ma ssir l-infużjoni tal-mediċina, jew kull pazjent li tkun saritlu operazzjoni u li jkollu fsada attiva, jew kull pazjent li jkun se jagħmel operazzjoni pjanata jew antiċipata matul iż-żmien ta' l-infużjoni;
 - b) passat mediku ta' xi trawma gravi fir-ras li tkun htieġet żmien fi sptar, kirurġija intrakranika jew intraspinali, jew attakk pupletku b'emorragija sa 3 xhur qabel, jew kull storja ta' xi malformazzjoni arterjoventrali intracerebrali, aneurizma ċerebrali, jew xi leżjoni serja tas-sistema nervuża ċentrali; pazjenti b'kateter epidurali jew li jkun se jingħatalhom kateter epidurali matul l-infużjoni tal-mediċina;
 - c) passat mediku ta' dijateżi kongenitali ta' fsada
 - d) fsada gastrointestinali matul is-6 ġimgħat ta' qabel, li kienet tehtieġ intervent mediku, sakemm ma tkunx saret kirurġija definittiva
 - e) pazjenti bi trawma li jkollhom riskju akbar ta' fsada

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

L-ebda studju ieħor ma kkonferma r-riżultati ta' effikaċja tal-uniku studju prinċipali.

Pazjenti b'disfunzjoni ta' organu wiehed u kirurġija reċenti

Xigris mhuwiex approvat għal kura ta' pazjenti b'disfunzjoni ta' organu wiehed u m'għandux jintuża f'dan is-sottogrupp partikolari ta' pazjenti, speċjalment jekk kellhom xi kirurġija reċenti (f'dawn l-aħħar 30 ġurnata). F'kull wiehed minn żewġ studji kkontrollati bi placebo u magħmula b'mod arbitrarju, PROWESS u ADDRESS (ara sezzjoni 5.1), il-mortalità wara t-28 ġurnata u f'pazjenti fl-isptar kienu ogħla fil-pazjenti li ġew mogħtija d-drotrecogin alfa (attivat) meta kkomparat mal-placebo fis-sottopopolazzjoni ta' pazjenti b'disfunzjoni ta' organu wiehed u kirurġija reċenti ($n=98$ f'PROWESS u $n=636$ f'ADDRESS)

Fsada

Drotrecogin alfa (attivat) iżid ir-riskju ta' fsada. Fil-kundizzjonijiet li ġejjin, ir-riskji ta' l-għoti ta' Xigris għandhom jitqiesu flimkien mal-benefiċċji mistennija:

- L-għoti reċenti (sa 3 ijiem) ta' terapija trombolitika
- L-għoti reċenti (sa 7 ijiem) ta' antikoagulanti orali
- L-għoti reċenti (sa 7 ijiem) ta' aspirini jew inibituri oħrajn tal-plejtlets

- Puplesija iskemika reċenti (sa 3 xhur)
- Kull kundizzjoni oħra meta t-tabib iqis li jkun hemm il-possibilità ta' fsada sinifikanti

Għal proċeduri b'riskju inerenti ta' fsada, waqqaf Xigris saghtejn qabel tibda l-proċedura. Xigris jista' jinbeda 12-il siegħa wara l-kirurġija jew proċeduri invażivi maġġuri jekk tkun intlaħqet emostażi xierqa. L-incidenza ta' kazijiet serji ta' fsada b'Xigris kienu oġġla f'pazjenti li kellhom kirurġija reċenti [fi żmien 30 ġurnata] milli f'pazjenti 'tal-medicina' li ma kellhom ebda kirurġija (ara sezzjoni 4.8). Dan ir-riskju ta' fsada jrid jiġi meqjus meta jiġi kkunsidrat ir-riskju u l-benefiċċju għal pazjenti individwali. Xigris jista' jerġa' jinbeda minnufih wara proċeduri inqas invażivi u mhux ikkomplikati jekk tkun intlaħqet emostażi xierqa.

Bħala parti mill-assistenza ta' rutina, għandhom jittiehdu miżuri ta' l-emostażi (eż., il-hin parzjali ta' thromboplastin attiv (APTT), il-hin ta' prothrombin (PT) u l-ghadd tal-plejtlets) waqt l-infuzjoni ta' Xigris. Jekk it-testijiet sekwenzjali ta' l-emostażi juru koagulopatija li ma tkunx kontrollata jew li tkun sejra għall-aħgar tant li jikber ir-riskju ta' fsada, wiehed għandu jkollha il-benefiċċji li titkompla l-infuzjoni, flimkien mar-riskju potenzjali akbar ta' fsada għall-pazjent.

Testijiet tal-laboratorju

Drotrecogin alfa (attivat) għandu effett minimu fuq il-PT. It-titwil ta' l-APTT f'pazjenti b'sepsis gravi li jkunu qegħdin jiehdu Xigris jista' jkun ġej minn koagulopatija eżistenti, mill-effett farmakodinamiku ta' drotrecogin alfa (attivat), u/jew mill-effett ta' prodotti mediċinali oħra li jkunu qegħdin jittiehdu fl-istess hin. L-effett farmakodinamiku ta' drotrecogin alfa (attivat) fuq l-analizi ta' l-APTT jiddependi mir-reagent u mill-istrument użati għall-analizi u mill-hin li jghaddi bejn it-tehd tal-kampjun u meta ssir l-analizi. Drotrecogin alfa (attivat) li jkun preżenti f'kampjun tad-demmi jew tal-plażma meħud minn pazjent li jkun qiegħed jiehdu infużjoni tal-medicina jiġi newtralizzat bil-mod il-mod permezz ta' inibituri endoġeni tal-proteazi tal-plażma li jkunu preżenti fil-kampjun. Tista' tgħid li l-ebda attività ta' drotrecogin alfa (attivat) li tista' titkejjel ma tkun preżenti saghtejn wara li jkun ittiehded il-kampjun tad-demmi. Minhabba dawn il-fatturi bijoloġiċi u analitiċi varji, l-APTT m'għandux jintuża biex jitkejjel l-effett farmakodinamiku ta' drotrecogin alfa (attivat). Barra minn hekk, xi saghtejn wara li tintemm l-infużjoni tal-medicina, ma jkun għad fadal kważi l-ebda ta' drotrecogin alfa (attivat) li tista' titkejjel fiċ-ċirkolazzjoni tal-pazjent; il-kampjuni tad-demmi migbura biex ikun determinat l-APTT minn issa 'l-quddiem ma jibqgħux effettwati mill-medicina. Wiehed għandu jzomm f'moħħu dawn il-fatturi varjabbli meta jiġi biex jinterpreta t-testijiet sekwenzjali tal-PT u/jew ta' l-APTT.

Minhabba li drotrecogin alfa (attivat) jista' jeffettwa l-analizi ta' l-APTT, drotrecogin alfa (attivat) li jkun preżenti fil-kampjuni tal-plażma jista' jfixxkel l-analizi tal-koagulazzjoni magħmula f'daqqa, ibbażata fuq l-APTT (bħall-analizi għall-fattur VIII, IX u XI).

Jekk il-miżuri sekwenzjali tal-koagulopatija (fosthom l-ghadd tal-plejtlets) juru koagulopatija gravi jew sejra għall-aħgar, wiehed għandu jkollha bejn ir-riskju li titkompla l-infużjoni u l-benefiċċju mistenni.

L-Immunogeniċità

F'studji kliniċi ta' pazjenti adulti b'sepsis gravi, il-frekwenza ta' antikorpi IgA/IgG/IgM kontra l-Proteina C Attivata umana jew ta' antikorpi ta' newtralizzazzjoni hija baxxa u fil-pazjenti taħt studju, hija l-istess kemm għal dawk ikkurati b'drotrecogin alfa (attivat) u kemm għal dawk ikkurati bi placebo. F'pazjenti li jkollhom l-antikorpi, l-avvenimenti avversi f'dawk ikkurati b'drotrecogin alfa (attivat) ma kienux iżjed frekwenti minn dawk ikkurati bi placebo. Ma kien hemm ebda evidenza li l-antikorpi li nstabu jirrapprezentaw xi rispons immuni speċifiku għat-terapija b'drotrecogin alfa (attivat). F'sepsis gravi, m'hemmx studji kliniċi li b'mod speċifiku investigaw l-ghoti mill-ġdid ta' drotrecogin alfa (attivat). Madankollu, f'studji kliniċi kkontrollati, numru żgħir ta' pazjenti b'sepsis gravi kienu rċevew kors qabel ta' drotrecogin alfa (attivat). F'dawn il-pazjenti ma ġewx irrapportati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva. Sussegwentement ġew eżaminati xi kampjuni u kollha kienu negattivi għall-antikorp kontra l-Proteina C Attivata umana. Ma nstabux formazzjonijiet ta' antikorpi kontra l-Proteina C attivata f'individwi b'saħħithom, ukoll jekk hađu l-kura aktar minn darba. Madankollu, il-possibilità ta' reazzjoni allergika għal xi kostitwenti tas-sustanza ma tistax titneħħa għal kollox f'xi pazjenti li jkunu predisposti. Jekk isehħu reazzjonijiet allergiċi jew anafilattiċi, il-kura

għandha titwaqqaf minnufih u minflokha tibda terapija xierqa. Jekk Xigris jerga' jingħata lill-pazjenti, wiehed għandu joqgħod attent.

Dan il-prodott mediċinali fih madwar 68 mg ta' sodium. Pazjenti li qegħdin fuq dieta ta' restrizzjoni ta' sodium għandhom jagħtu kas ta' dan il-fatt.

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Wiehed għandu joqgħod attent meta Xigris jintuża ma' mediċini oħra li jeffettwaw l-emostażi (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4) fosthom il-Proteina C, trombolitici (eż. streptokinase, tPA, rPA u urokinase), antikoagulant orali (eż. warfarin), hirudins, antithrombin, aspirina u sustanzi oħra li għandhom effett kontra l-plejtllets, eż. mediċini kontra l-infjammazzjoni li mhumex steroidi, ticlopidine, u clopidogrel, antagonisti tal-glikoproteini IIb/IIIa (bħal abciximab, eptifibatide, tirofiban) u prostaċiklini bħal iloprost.

Tehid flimkien ma' doża baxxa ta' eparina mġhotija sabiex tilqa' kontra każijiet ta' trombożi fil-vini (VTE)

Doża baxxa ta' eparina mġhotija sabiex tilqa' kontra VTE tista' tingħata flimkien ma' drotrecogin alfa (attivat). Fi studju kliniku ta' eparina kontra placebo (XPRESS) magħmul b'mod arbitrarju fuq 1935 pazjent adult b'sepsis gravi, kollha kkurati b'drotrecogin alfa (attivat), eparina mġhotija bħala profilassi m'affettwax b'mod negattiv il-mortalità (eparina 28.3% kontra placebo 31.9% fil-popolazzjoni ITT kollha u eparina 30.3% kontra placebo 26.9% f'pazjenti b'disfunzjoni ta' organi multipli kkurati fi żmien 24 siegħa mill-ewwel disfunzjoni ta' organu tagħhom ikkawżat mis-sepsis (n=890). Fis-sottogrupp ta' 885 pazjent li meta beda l-istudju kliniku kienu diġa' qegħdin jirċievu eparina bħala profilassi, il-mortalità kienet ta' 26.9% fil-grupp li b'mod arbitrarju baqgħu jirċievu l-eparina kontra dik ta' 35.6% fil-grupp li minhabba l-arbitrarjetà (li jirċievu placebo) waslithom biex ma jibqgħux jirċievu l-eparina. Madankollu, m'humiex magħrufa r-raġunijiet ta' din id-differenza u jistgħu jkunu marbuta ma' fatturi oħra.

Barra minn hekk ma kien hemm ebda żieda fir-riskju ta' fsada serja, li tinkludi fsada fis-sistema nervuża ċentrali (CNS). Eparina mġhotija bħala profilassi żdiedet ir-riskju ta' dik il-fsada li m'hijiex serja (ara sezzjoni 4.8).

Statistikament, ma kien hemm ebda differenza fir-rati ta' VTE bejn iż-żewġ ferġhat ta' studju.

4.6 Tqala u Treddigh

Ma sarux studji fuq l-animali dwar l-effetti ta' Xigris fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp ta' l-embriju/fetu, fuq it-twelid u fuq l-iżvilupp wara t-twelid. Għalhekk ir-riskju potenzjali għall-bnedmin mhuwiex magħruf. Xigris m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm ma jkunx meħtieġ b'mod ċar.

Mhux magħruf jekk Xigris johroġx fil-halib tal-bniedem jew jekk hemm xi effett potenzjali fuq it-tarbiya li titradda'. Għalhekk il-pazjenta m'għandhiex tradda' waqt li tkun qiegħda tiegħu Xigris.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Mhux relevanti

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Xigris iżid ir-riskju ta' fsada.

Fl-istudju kliniku Fażi 3 internazzjonali, multiċentriku, magħmul b'mod arbitrarju, double-blind, ikkontrollat bi placebo (PROWESS) ħadu sehem 850 pazjent li ħadu drotrecogin alfa (attivat) u 840 li ħadu l-placebo. Il-perċentwal ta' pazjenti li għaddew minn għallinqas każ wiehed ta' fsada fiż-żewġ

gruppi kien ta' 24.9% u 17.7% rispettivament. Fiz-żewġ gruppi, il-biċċa l-kbira tal-każijiet ta' fsada kienu ta' ekkimozi jew ta' fsada gastrointestinali. Id-differenza fl-inċidenza ta' każijiet serji ta' fsada bejn iż-żewġ gruppi sehhiet prinċipalment waqt l-ghoti tal-medicina fl-istudju.

Għadd ta' 2,378 pazjent adult b'sepsis gravi ħadu drotrecogin alfa (attivat) fl-istudju kliniku Fażi 3b, internazzjonali, f'fergha wahda, fil-miftuh (ENHANCE).

L-inċidenza ta' każijiet serji ta' fsada fl-istudji PROWESS u ENHANCE qieghda tidher aktar 'l isfel. F'dawn l-istudji, il-każijiet ta' fsada serja kienu jgħbru kull emorraġija intrakranika, kull fsada li kienet ta' periklu għall-ħajja, kull każ ta' fsada li kienet tehtieg l-ghoti ta' ≥ 3 unitajiet kuljum ta' ċelloli ħomor tad-demmi ippakkjati għal jumejn wara xulxin, jew kull każ ta' fsada meqjus bħala serju mill-investigatur.

Fl-istudju kliniku Fażi 3b, internazzjonali, multiċentriku, magħmul b'mod arbitrarju, double-blind u kkontrollat bi placebo (ADDRESS) ta' pazjenti adulti b'sepsis gravi b'riskju żgħir ta' mewt, ħadu sehem 1,317-il pazjent li ħadu drotrecogin alfa (attivat) u 1,293 li ħadu l-placebo. Il-perċentwal ta' pazjenti li għaddew minn għallinqas każ wiehed ta' fsada fiz-żewġ gruppi kien ta' 10.9% u 6.4% rispettivament ($p < 0.001$). Fost il-każijiet ta' fsada kien hemm daww serji, daww li l-investigatur ikkunsidra bħala li kellhom x'jaqsmu mal-medicina li nġhatat waqt l-istudju, daww li kellhom x'jaqsmu mal-htieġa ta' trasfużjoni ta' ċelloli ħomor tad-demmi, u daww li wasslu biex titwaqqaf għal kollox il-medicina li kienet qed tiġi studjata. Fl-istudju ADDRESS, il-każijiet ta' fsada serja kienu jinkludu daww li jwasslu għall-mewt, daww li jipperikolaw il-ħajja, daww fis-sistema nervuża ċentrali (CNS), jew daww meqjusa bħala serji mill-investigatur.

Każijiet serji ta' fsada matul il-perijodu ta' l-infużjoni

Fit-tabella ta' taht jinstab il-perċentwal ta' pazjenti fi PROWESS u ENHANCE li kellhom każijiet serji ta' fsada skond il-post ta' l-emorraġija matul il-perijodu ta' l-infużjoni tal-medicina studjata (definit bħala l-perjodu ta' l-infużjoni magħduda miegħu l-gurnata kalendarja shiħa li jmiss wara t-tmiem ta' l-infużjoni).

	Drotrecogin alfa (attivat)	Placebo	Drotrecogin alfa (attivat)
Post ta' l-emorraġija	[PROWESS] N=850	[PROWESS] N=840	[ENHANCE] N=2378
Gastrointestinali	5 (0.6%)	4 (0.5%)	19 (0.8%)
Intra-abdominali	2 (0.2%)	3 (0.4%)	18 (0.8%)
Intra-toraċiku	4 (0.5%)	0	11 (0.5%)
Retroperitoneali	3 (0.4%)	0	4 (0.2%)
Sistema Nervuża Ċentrali (CNS) ¹	2 (0.2%)	0	15 (0.6%)
Ġenitourinarju	2 (0.2%)	0	0
Ġilda/tessut artab	1 (0.1%)	0	16 (0.7%)
Nażofaringali	0	0	4 (0.2%)
Ġog/Ġhadma	0	0	1 (0.04%)
Post mhux magħruf ²	1 (0.1%)	1 (0.1%)	6 (0.3%)
Total	20 (2.4%)	8 (1.0%)	85 ³ (3.6%)

¹Fsada fis-CNS hija definita bħala kull fsada fis-sistema ċentrali nervuża, fosthom dawn it-tipi ta' emorraġija: petekjali, parenkimali, subaraknojdji, subdurali u attakk pupletku bi trasformazzjoni f'emorraġija.

²Pazjenti li jkunu jehtieġu ≥ 3 unitajiet kuljum ta' ċelluli ħomor tad-demmi ikkonċentratu għal jumejn wara xulxin bla ma jkun idetifikat il-post tal-fsada

³F'ENHANCE sitt pazjenti kellhom diversi każijiet ta' fsada serja matul il-perijodu ta' l-infużjoni tal-medicina studjata (kienu osservati 94 każ f'85 pazjent).

Waqt il-perijodu ta' infużjoni fi PROWESS u ENHANCE, l-inċidenza ta' każijiet serji ta' fsada bi Xigris kienet numerikament oghla f'pazjenti li kellhom kirurgija reċenti [fi żmien 30 gurnata] milli

f'pazjenti li ma kellhom ebda kirurgija (PROWESS: 3.3% kontra 2.0%, ENHANCE: 5.0% kontra 3.1% rispettivament. Ir-rati ta' placebo fi PROWESS 0.4% kontra 1.2% rispettivament)

F'ADDRESS, il-percentwal ta' pazjenti kkurati li kellhom każ serju ta' fsada skond il-post ta' l-emorraġija kien l-istess bhal dak osservat fi PROWESS. L-inċidenza ta' każijiet ta' fsada serja waqt l-infuzjoni (definita bhal Gurnata ta' Studju 0 sa Gurnata ta' Studju 6) kienet ta' 31 (2.4%) u ta' 15 (1.2%) fil-pazjenti li hadu drotrecogin alfa (attivat) u l-placebo, rispettivament ($p=0.02$). L-inċidenza ta' fsada fis-Sistema Nervuża Ċentrali waqt l-infuzjoni kienet ta' 4 (0.3%) u ta' 3 (0.2%) għal dawk li hadu drotrecogin alfa (attivat) u dawk li hadu l-placebo, rispettivament. Kirurgija reċenti (sa 30 gurnata qabel beda l-istudju) kienet assoċjata ma' għadd oghla ta' riskju ta' fsada serja waqt l-infuzjoni, kemm fil-pazjenti li hadu Xigris kif ukoll f'dawk li hadu l-placebo (Xigris: 3.6% fil-pazjenti li kellhom kirurgija reċenti kontra 1.6% fil-pazjenti li ma kellhomx kirurgija reċenti; placebo: 1.6% kontra 0.9% rispettivament).

F'XPRESS, studju kliniku magħmul b'mod arbitrarju ta' eparina mghotija bhala profilassi kontra placebo f'pazjenti adulti b'sepsis gravi, kollha kkurati b'drotrecogin alfa (attivat), ir-rati ta' fsada serja matul il-perijodu ta' kura ta' 0-6 ġranet, kienu konsistenti ma' dawk ta' studji kliniċi preċedenti, u eparina mghotija bhala profilassi ma' ziedetx ir-riskju ta' fsada serja meta mqabbla ma' placebo (2.3% kontra 2.5%, rispettivament), inkluz il-fsada fis-CNS (0.3% fiż-żewġ ferġat). Madankollu eparina mghotija bhala profilassi ziedet ir-riskju ta' dik il-fsada li m'hijiex serja meta mqabbla ma' placebo (8.7% kontra 5.7%, rispettivament; $p=0.0116$)

Każijiet serji ta' fsada matul il-perijodu ta' studju ta' 28 gurnata

Fi PROWESS, l-inċidenza ta' każijiet serji ta' fsada matul il-perijodu ta' studju ta' 28 gurnata kien ta' 3.5% u ta' 2.0% fil-pazjenti li hadu drotrecogin alfa (attivat) u dawk li hadu l-placebo, rispettivament. L-inċidenza ta' każijiet ta' fsada fis-Sistema Nervuża Ċentrali matul it-terminu ta' studju ta' 28 gurnata kienet ta' 0.2% u ta' 0.1% fil-pazjenti li hadu drotrecogin alfa (attivat) u l-placebo, rispettivament. Ir-risk ta' fsada fis-CNS jista' jżied jekk ikun hemm koagulopatija gravi u tromboċitopenija gravi (ara Sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Fl-istudju bil-miftuh ENHANCE, l-inċidenza ta' każijiet serji ta' fsada matul il-perijodu ta' studju ta' 28 gurnata kienet ta' 6.5%, u l-inċidenza ta' fsada fis-CNS fl-istess perijodu ta' żmien kienet ta' 1.5%.

Fl-istudju ADDRESS ikkontrollat mill-placebo, l-inċidenza ta' każijiet serji ta' fsada matul il-perijodu ta' studju ta' 28 gurnata kienet ta' 51 (3.9%) u ta' 28 (2.2%) fil-pazjenti li hadu drotrecogin alfa (attivat) u l-placebo, rispettivament ($p=0.01$). L-inċidenza ta' fsada fis-CNS matul il-perijodu ta' studju ta' 28 gurnata kienet ta' 6 (0.5%) u ta' 5 (0.4%) fil-pazjenti li hadu drotrecogin alfa (attivat) u l-placebo, rispettivament.

F'XPRESS ir-rati ta' fsada serja matul il-perijodu ta' studju ta' 28 gurnata (ġranet 0-28) kienu konsistenti ma' dawk osservati f'studji kliniċi preċedenti. Eparina mghotija bhala profilassi ma' ziedetx ir-riskju ta' fsada serja meta mqabbla ma' placebo (3.9% kontra 5.2%, rispettivament), inkluz il-fsada fis-CNS (1.0% kontra 0.7%, rispettivament)

Fl-istudju ta' Fażi 1, il-każijiet avversi bi frekwenza ta' $\geq 5\%$ jgħbru fihom l-uġigh ta' ras (30.9%), l-ekkimozi (23.0%), u l-uġigh (5.8%).

4.9 Doża eċċessiva

F'studji kliniċi u mill-esperjenza wara li l-prodott tpoġġa fis-suq kien hemm xi rapporti ta' doża eċċessiva aċċidentali. Fil-biċċa l-kbira tal-każijiet, ma kienet osservata l-ebda reazzjoni. Dwar ir-rapporti l-oħra, il-każijiet osservati kienu konsistenti fl-effetti avversi magħrufa tal-medicina (ara Sezzjoni 4.8), fl-effetti tal-medicina waqt it-testijiet fil-laboratorju (ara Sezzjoni 4.4), jew fil-konsegwenzi li ggħib magħha l-kondizzjoni tas-sepsis.

M'hemm l-ebda antidotu magħruf għal drotrecogin alfa (attivat). Fil-każ ta' doża eċċessiva, waqqaf l-infuzjoni minnufih (ara sezzjoni 5.2).

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antitrombotiċi, enzimi, Kodiċi ATC: B01AD10

Dan il-prodott mediċinali għe awtorizzat taht “Ċirkustanzi ta’ Eċċezzjoni”. Dan ifisser li minhabba raġunijiet xjentifiċi ma kienx possibbli li tinkiseb informazzjoni kompleta dwar dan il-prodott. Kull sena l-Aġenzija Ewropeja tal-Mediċini se tirrevedi kull informazzjoni ġdida li jista’ jkun hemm u jekk ikun hemm il-bżonn dan l-SPC jiġi aġġornat.

Mekkaniżmu ta’ kif jaħdem

Xigris huwa verżjoni rikombinanti tal-Proteina Ċ attivata derivata mill-plażma b’mod naturali, u huwa differenti minnha biss minhabba l-oligosakkaridi uniċi fil-porzjoni tal-karboidrati tal-molekula. Il-Proteina Ċ attivata hija regulatur kruċjali tal-koagulazzjoni. Hija tillimita l-formazzjoni tat-trombina billi tinattiva l-fatturi Va u VIIIa, u b’hekk tikkontrolla l-koagulazzjoni permezz ta’ *feedback* negattiv. L-attivazzjoni eċċessiva tal-koagulazzjoni fil-livell mikroċirkolatorju għandha parti sinifikanti fil-patofizjoloġija ta’ sepsis gravi. Barra minn hekk, il-Proteina Ċ attivata hija modulatur importanti tar-rispons sistemiku għall-infezzjoni u għandha karatteristiċi antitrombotiċi u profibrinolitiki. Xigris għandu l-istess karatteristiċi tal-Proteina Ċ attivata umana endoġena.

Effetti farmakodinamiċi

F’studji kliniċi kkontrollati bi placebo f’pazjenti b’sepsis gravi, Xigris kellu effett antitrombotiku billi llimita l-formazzjoni tat-trombina u tejjeb il-koagulopatija assoċjata mas-sepsis, kif jidher minn titjib aktar mgħaġġel fl-indikaturi tal-koagulazzjoni u fibrinolizi. Xigris ikkawża tnaqqis aktar rapidu fl-indikaturi trombotiċi bħal D-dimer, protrombina F1.2, u livelli ta’ trombina-antitrombina u zieda aktar mgħaġġla fil-livelli tal-Proteina Ċ u l-antitrombina. Xigris radd lura wkoll il-potenzjal fibrinolitiku endoġenu, kif jidher minn tendenza aktar mgħaġġla lejn in-normalizzazzjoni fil-livelli tal-plażminogen u tnaqqis aktar mgħaġġel fil-livelli ta’ l-inibitor-1 ta’ l-attivatur tal-plażminogen. Barra minn hekk, il-pazjenti b’sepsis gravi ikkurati b’Xigris kellhom tnaqqis aktar mgħaġġel fil-livelli ta’ interleukin-6, li huwa indikatur globali ta’ l-infjammazzjoni, flimkien ma’ tnaqqis tar-rispons infjammatorju.

Effikaċja klinika

Xigris kien studjat f’studju wieħed Fazi 3 internazzjonali, magħmul b’mod arbitrarju, double-blind, multicentriku, ikkontrollat bi placebo (PROWESS) f’1,690 pazjent b’sepsis gravi. Is-sepsis gravi hija definita bħala sepsis assoċjata ma’ nuqqas akut fil-funzjoni ta’ l-organi. Il-pazjenti li kkwilifikaw għad-dijanjożi klinika ta’ sepsis gravi kellhom a) infezzjoni magħrufa jew suspettata, b) evidenza klinika ta’ rispons sistemiku għall-infezzjoni inkluż deni jew ipotermja, lewkopenija jew lewkoċitożi, takikardija u takipnea, u c) nuqqas akut fil-funzjoni ta’ l-organi. In-nuqqas fil-funzjoni ta’ l-organi kien definit bħala xokk, pressjoni baxxa tad-demem jew il-htieġa għal għajjnuna b’vażopressuri, minkejja resusxittazzjoni adegwata bil-fluwidi, ipoksemija relattiva (proporzjon ta’ pressjoni parzjali ta’ l-ossigenu fid-demem fl-arterji f’mmHg għall-perċentwal ta’ l-ossigenu fl-arja inspirata espress bħala decimu (proporzjon ta’ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) < 250), oligurja minkejja resusxittazzjoni adegwata bil-fluwidi, tnaqqis gmielu fil-ghadd tal-plejtlets, u/jew livelli għoljin ta’ konċentrazzjonijiet ta’ aċidu lattiku.

Il-kriterji ta’ esklużjoni inkludew pazjenti b’riskju għoli ta’ fsada (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4), pazjenti li ma kinux mistennija li jgħixu għal 28 jum minhabba kundizzjoni medika pri-eżistenti u mhix relatata mas-sepsis, pazjenti li kienu pożittivi għall-HIV li kellhom l-ghadd ta’ CD_4 l-aktar reċenti tagħhom ta’ $\leq 50/\text{mm}^3$, pazjenti b’dijalizi kronika, u pazjenti li sarulhom trapjanti tal-mudullun, tal-pulmun, tal-fwied, tal-frixa jew tal-musrana ż-żgħira, kif ukoll pazjenti b’pankreatite klinika akuta mingħajr kawża ppruvata ta’ infezzjoni.

Fl-istudju PROWESS, il-kura bdiet fi żmien 48 siegħa minn meta l-organu ma baqax jiffunzjona minhabba s-sepsis. In-nuqqas ta’ funzjoni ta’ l-organu damet għal medja ta’ 18-il siegħa qabel il-kura.

Il-pazjenti ngħataw infużjoni ta' 24 µg/kg/siegħa ta' Xigris b'rata kostanti għal 96 siegħa (n=850) jew placebo (n=840). Xigris ingħata flimkien ma' l-aqwa kura indikata. Il-kura msemmija kienet tinkludi antibijotiċi adegwati, kontroll tal-kawża tas-sepsis u kura ta' għajjnuna (fluwidi, inotropi, vażopressuri u għajjnuna għall-organi li ma kinux jiffunzjonaw tajjeb, kif mehtieg).

Il-pazjenti ikkurati b'Xigris urew titjib fis-sopravvivenza f'terminu ta' 28 ġurnata, ahjar minn dawk li hadu l-placebo. Mat-28 jum, ir-rata ta' mortalità ġenerali kienet ta' 24.7% għall-grupp li ha Xigris u ta' 30.8% għall-grupp li ha l-placebo (p=0.005).

It-tnaqqis sinifikanti assolut fl-imwiet kien limitat għas-sottogrupp ta' pazjenti b'mard aktar gravi i.e., linja bażi ta' APACHE II >25 jew dawk b'mill-inqas żewġ organi li ma jiffunzjonawx b'mod akut fil-linja bażi. (Il-marka ta' APACHE II hija mahsuba li tkejjel ir-riskju tal-mortalità a bażi ta' l-evalwazzjoni tal-fizjoloġija akuta u tas-saħħa kronika). Fis-sottogrupp ta' pazjenti b'marka bażi ta' APACHE II >25, il-mortalità kienet ta' 31% fil-grupp Xigris (128 minn 414) u ta' 44% fil-grupp tal-placebo (176 minn 403). L-ebda tnaqqis fl-imwiet ma kien osservat fis-sottogrupp ta' pazjenti b'mard anqas gravi. Fis-sottogrupp ta' pazjenti b'mill-anqas żewġ organi li ma jiffunzjonawx b'mod akut fil-linja bażi, il-mortalità kienet ta' 26.5% fil-grupp ta' Xigris (168 minn 634) u ta' 33.9% fil-grupp tal-placebo (216 minn 637). L-ebda tnaqqis sinifikanti fl-imwiet ma kien osservat fis-sottogrupp ta' pazjenti b'anqas minn żewġ organi li ma jiffunzjonawx b'mod akut fil-linja bażi.

Kien osservat effett konsistenti fuq il-mortalità bil-kura ta' Xigris f'sottogruppi ta' pazjenti magħżula bl-età, bis-sess u bit-tip ta' infezzjoni.

PROWESS Studju Sussegwenti

L-istatus tas-sopravvivenza kien analizzat fi studju sussegwenti fuq is-sopravvivenzi ta' PROWESS. L-istatus tas-sopravvivenza fl-isptar u għat-3 xhur ta' wara kien ta' 98% u ta' 94% ta' l-1,690 pazjent ta' PROWESS rispettivament. Fil-popolazzjoni ġenerali, il-mortalità fl-isptar kienet aktar baxxa b'mod sinifikanti f'pazjenti li hadu Xigris milli f'pazjenti li hadu l-placebo (29.4% vs. 34.6%; p=0.023). Is-sopravvivenza wara 3 xhur kienet ukoll ahjar fil-grupp ta' Xigris milli f'dawk li hadu l-placebo (log rank p=0.048). Din l-informazzjoni kkonfermat li l-benefiċċju ta' Xigris huwa limitat għall-pazjenti effettwati b'sepsis gravi, bħal pazjenti li jkollhom aktar minn organu wiehed li ma jiffunzjonaw u jkollhom xokk.

Aktar Esperjenza Klinika

F'studju kliniku Fażi 3b internazzjonali, b'fergħa waħda, double-blind (ENHANCE), 2,378 pazjent adult b'sepsis gravi hadu drotrecogin alfa (attivat). Il-kriterji tar-reġistrazzjoni kienu l-istess bħal dawk li ntuzaw fi PROWESS. Il-pazjenti hadu drotrecogin alfa (attivat) fi żmien 48 siegħa minn meta s-sepsis ikkawża n-nuqqas ta' funzjoni ta' l-organi. Iż-żmien medju minn meta l-organi ma baqgħux jiffunzjonaw sa qabel il-kura kien ta' 25 siegħa. Mat-28 ġurnata, ir-rata tal-mortalità fil-Fażi 3b ta' l-istudju kienet ta' 25.3%. Ir-rata tal-mortalità kienet iktar baxxa għal dawk il-pazjenti li hadu l-kura fi żmien 24 siegħa minn meta l-organi ma baqgħux jiffunzjonaw milli għal dawk li hadu l-kura wara 24 siegħa, anki wara li sar l-aġġustament għall-gravità tal-mard.

Għadd ta' 2,640 pazjent b'sepsis gravi li kellhom riskju baxx ta' mewt (p.e. pazjenti b'APACHE II <25 jew b'organu wiehed li ma kienx jiffunzjona minhabba s-sepsis) iddaħħlu fi studju magħmul b'mod arbitrarju, double-blind, ikkontrollat bi placebo (ADDRESS). L-istudju twaqqaf minhabba l-inutilità wara analiżi ad interim.

Ma gie osservat ebda benefiċċju ta' drotrecogin alfa fis-sottogrupp ta' 872 pazjent b'riskju baxx ta' mewt u b'hafna organi li ma kinux qed jiffunzjonaw tajjeb, għalhekk ADDRESS ma kkonfermax ir-riżultati ta' effikaċja tal-istudju PROWESS.

Fis-sottogrupp ta' hafna organi li mhux qed jiffunzjonaw tajjeb ta' ADDRESS, il-mortalità wara 28 ġurnata fil-grupp tal-placebo kienet ta' 21.9 % li hija simili għal dik tas-sottogrupp b'organu wiehed li mhux jiffunzjona ta' PROWESS (21.2 %), li tikkonferma n-nuqqas ta' effikaċja f'pazjenti b'sepsis gravi u li huma f'riskju baxx ta' mewt.

Pazjenti f'età pedjatrika

Xigris huwa kontra-indikat fit-tfal taht it-18-il sena (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3).

L-informazzjoni minn studju kliniku kkontrollat bil-plaċebo (RESOLVE)) ma wrietx li Xigris huwa effikaċi fil-kura ta' tfal li jbatu b'sepsis gravi, infezzjoni akuta, infjammazzjoni sistematika u nuqqas ta' funzjoni ta' l-organi respiratorji u kardjovaskulari. Dan l-istudju twaqqaf minhabba l-inutilità wara li 477 pazjent kienu rċevew l-medicina studjata (minn 600 li suppost kellhom jehduha).

Analizi parzjali li kienet ippjanata (fuq 400 pazjent irregistrat) uriet li f'tit kien hemm iċ-ċans li tohroġ xi differenza sinifikanti fil-konkluzjoni ewlenija tar-"Rizoluzzjoni Ħin Kompożitu sa meta l-Organu Jieqaf Jahdem Għal Kollox" (Skor CTCOFR ta' 9.8 kontra 9.7 medja ta' granet iktar minn 14-il ġurnata). Lanqas ma kien hemm differenza fil-mortalità fuq 28 ġurnata (17.1% kontra 17.3% fil-gruppi Xigris u plaċebo, rispettivament).

L-investigaturi attribwew 2 imwiet fil-grupp Xigris u 5 imwiet fil-grupp plaċebo għal każi ta' fsada. Fil-grupp drotrecogin alfa (attivata) kien hemm rata ogħla ta' fsada fis-sistema nervuża ċentrali (CNS) milli fil-grupp plaċebo. Waqt il-perjodu ta' l-infuzjoni (granet ta' studju 0-6) l-ghadd ta' pazjenti li kellhom fsada fis-CNS kien ta' 5 kontra 1 (2.1% kontra 0.4%) għall-popolazzjoni totali (drotrecogin alfa (attivat) kontra plaċebo), b'4 mill-5 każi fil-grupp drotrecogin alfa (attivat) ikunu ta' pazjenti ta' ≤ 60 ġurnata jew b'piz ≤ minn 3.5kg. L-ghadd ta' każi ta' fsada fatali fis-CNS, każi ta' fsada gravi (waqt il-perjodu ta' infuzjoni u waqt iż-żmien ta' studju ta' 28 ġurnata), każi gravi avversi, u każi ta' amputazzjonijiet maġġuri kien l-istess fil-grupp drotrecogin alfa (attivat) u fil-grupp plaċebo.

F'studji kliniċi kkontrollati bi plaċebo, l-effett tal-kura kien evidenti l-aktar f'postijiet li rreġistraw għadd kbir ta' pazjenti.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Drotrecogin alfa (attivat) u l-Proteina Ċ Attivata umana endoġena huma inattivati fil-plażma bl-inibituri endoġeni tal-proteazi iżda l-mekkanizmu li bih jitnehhew mill-plażma mhux magħruf. Konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' Proteina Ċ Attivata endoġena f'persuni u pazjenti b'saħħithom u daww b'sepsis gravi ġeneralment ikunu taht il-livelli li jistgħu jitkejlu (< 5 ng/ml) u ma jeffettwawx b'mod sinifikanti l-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' drotrecogin alfa (attivat).

F'persuni b'saħħithom, aktar minn 90% tal-kundizzjoni fejn il-konċentrazzjoni tkun stabbli jintlaħaq fi żmien sagħtejn minn mindu tibda l-infuzjoni fil-vina b'rata kostanti ta' Xigris. Wara tmiem l-infuzjoni, it-tnaqqis tal-konċentrazzjonijiet ta' drotrecogin alfa (attivat) fil-plażma jsir f'żewġ fażijiet u jikkonsisti f'fażi inizjali rapida ($t_{1/2\alpha}$ =13-il minuta) u t-tieni fażi aktar bil-mod ($t_{1/2\beta}$ =1.6 sigħat). Il-half life qasira ta' 13-il minuta tgħodd għal madwar 80% ta' l-erja taht il-kurva tal-konċentrazzjoni tal-plażma u tirregola ż-żieda rapida inizjali tal-konċentrazzjonijiet ta' drotrecogin alfa (attivat) fil-plażma lejn stat stabbli. Il-konċentrazzjonijiet fi stat stabbli ta' drotrecogin alfa (attivat) fil-plażma huma proporzjonali għar-rata ta' infuzjoni fi skala ta' rati ta' infuzjoni minn 12 µg/kg/sieġha sa 48 µg/kg/sieġha. Il-medja tal-konċentrazzjoni ta' drotrecogin alfa (attivat) fil-plażma fi stat stabbli f'persuni b'saħħithom li jiehdu 24 µg/kg/sieġha hija ta' 72 ng/ml.

F'pazjenti b'sepsis gravi, l-infuzjoni ta' drotrecogin alfa (attivat) ta' bejn 12 µg/kg/sieġha u 30 µg/kg/sieġha pproduċiet bil-heffa konċentrazzjonijiet ta' drotrecogin alfa (attivat) fil-plażma fi stat stabbli li kienu proporzjonati għar-rati ta' infuzjoni. Fl-istudju tal-Fażi 3, il-farmakokinetiċi ta' drotrecogin alfa (attivat) kienu evalwati fi 342 pazjent b'sepsis gravi li nġatatilhom infuzjoni kontinwa għal 96 sieġha b'rata ta' 24 µg/kg/sieġha. Il-farmakokinetiċi ta' drotrecogin alfa (attivat) kienu karatterizzati minn konċentrazzjoni ta' plazma ta' stat stabbli fi żmien sagħtejn mill-bidu ta' l-infuzjoni. Fil-maġġoranza tal-pazjenti, il-kwantità ta' Proteina Ċ attivata wara aktar minn sagħtejn minn tmiem l-infuzjoni kienet inqas mil-limitu kwantifikabbli, li jissuggerixxi t-tnehhija mgħaġġla ta' drotrecogin alfa (attivat) miċ-ċirkolazzjoni sistemika. It-tnehhija mill-plażma ta' drotrecogin alfa (attivat) hija ta' madwar 41.8 l/sieġha għal pazjenti bis-sepsis meta nqabbluha ma' 28.1 l/sieġha f'persuni b'saħħithom.

Fil-pazjenti b'sepsis gravi, it-tnehhija ta' drotrecogin alfa (attivat) mill-plażma naqset b'mod sinifikanti f'min kelli mard fil-kliewi u l-fwied, iżda d-differenzi fit-tnehhija (< 30 %) ma jiġġustifikawx tibdil fid-doża.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Fi studji ripetuti dwar id-doża, it-tibdiliet osservati fix-xadini, meta kienu esposti għal doża simili jew ftit aktar għolja minn dik massima li jista' jkun espost għaliha l-bniedem, kienu kollha relatati ma' l-effett farmakologiku ta' Xigris u jinkludu, minbarra t-titwil mistenni ta' l-APTT, tnaqqis fl-emoglobina, fl-eritrociti (fiċ-ċelluli ħomor tad-demem) u fl-ematokrit, u żidiet fl-għadd taċ-ċelluli retikuloċiti u fil-PT.

Drotrecogin alfa (attivat) ma kienx mutageniku fi studju mikronukleju *in vivo* li sar fuq il-grieden jew studju *in vitro* ta' aberrazzjoni kromozomali fil-linfoċiti tad-demem periferali tal-bniedem b'attivazzjoni metabolika bil-fwied tal-firien jew minghajrha.

Ma sarux studji b'Xigris dwar il-karċinogeniċità u dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali. Madanakollu, rigward din ta' l-aħħar, u minhabba li r-riskji għall-bniedem mhumiex magħrufa, Xigris m'għadux jintuża waqt it-tqala sakemm ma jkunx meħtieġ b'mod ċar (ara sezzjoni 4.6).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Sucrose
Sodium chloride
Sodium citrate
Citric acid
Hydrochloric acid
Sodium hydroxide.

6.2 Inkompatibilitajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għadux jithallat ma' prodotti mediċinali oħra hlief ma' daww imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idur ta' jieb il-prodott mediċinali

Tliet snin

Wara r-rikostituzzjoni huwa rakkomandat li jintuża minnufih. Madanakollu, s-soluzzjoni rikostitwita fil-kunjett tista' tinżamm sa 3 sigħat f'temperatura ambjentali (15°C - 30°C).

Wara l-preparazzjoni, s-soluzzjoni ta' infużjoni għal gol-vina tista' tintuża f'temperatura ambjentali (15°C - 30°C) għal terminu ta' 14-il siegħa.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigg (2°C - 8°C). Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Trab f'kunjett tal-ħġieġ tat-Tip I. Pakkett ta' kunjett wiehed.

6.6 Prekawżjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor

1. Uża teknika asettika xierqa matul il-preparazzjoni ta' Xigris għall-ghoti minn ġol-vina
2. Ikkalkula d-doża u l-ghadd ta' kunjetti ta' Xigris meħtieġa.

Kull kunjett Xigris fih 20 mg drotrecogin alfa (attivat).

Il-kunjett ikun fih drotrecogin alfa (attivat) żejjed biex jassigura li jkun hemm l-ammont imsemmi fuq it-tikketta.

3. Qabel jingħata, il-kunjetti ta' 20 mg ta' Xigris għandhom jiġu rikostitwiti b' 10 ml Ilma Sterili għall-Injezzjoni, li jirriżulta f' soluzzjoni b' konċentrazzjoni ta' madwar 2 mg/ml drotrecogin alfa (attivat).

Żid l-Ilma Sterili għall-Injezzjoni bil-mod fil-kunjett u evita li taqleb ta' taht fuq il-kunjett jew li thawwad il-kunjet. Dawwar bil-mod kull kunjett sakemm it-trab jinħall kompletament.

4. Is-soluzzjoni ta' Xigris rikostitwit trid tkompli tiġi dilwita b' injezzjoni ta' soluzzjoni sterili ta' 0.9% sodium chloride għal konċentrazzjoni finali li tkun bejn 100 µg/ml u 200 µg/ml. . Iġbed bil-mod l-ammont xieraq ta' soluzzjoni ta' drotrecogin alfa (attivat) rikostitwit mill-kunjett. Żid d-drotrecogin alfa (attivat) rikostitwit f' borża ta' infużjoni ppreparata b' 0.9% sodium chloride sterili. Meta tkun qed iżżid d-drotrecogin alfa (attivat) rikostitwit fil-borża ta' infużjoni, iddirezżjona s-soluzzjoni lejn il-ġenb tal-borża biex tnaqqas kemm jista' jkun l-aġitazzjoni tas-soluzzjoni. Aqleb bil-mod il-borża rasha 'l isfel biex ikollok soluzzjoni omoġena. Tmexx il-borża ta' infużjoni minn post għall-iehor billi tuża sistemi tat-trasport mekkaniċi.

5. Wara r-rikostituzzjoni, huwa rrakkomandat li l-prodott jintuża immedjatament. Madanakollu, s-soluzzjoni rikostitwita fil-kunjett tista' tinżamm sa 3 sigħat f' temperatura ambjentali (15 sa 30°C).

Wara l-preparazzjoni, is-soluzzjoni għall-infużjoni fil-vina tista' tintuża f' temperatura ambjentali (15 sa 30°C) għal perijodu sa 14-il siegħa.

6. Prodotti tal-medicina parenterali għandhom ikunu spezzjonati viżwalment għal xi frak u xi tibdil fil-kulur qabel jingħataw.

7. **Huwa rrakkomandat li Xigris jiġi infuż b' pompa għall-infużjoni sabiex tiġi kkontrollata bi preċiżjoni r-rata ta' infużjoni.** Is-soluzzjoni ta' Xigris rikostitwit għandha tiġi dilwita f' borża ta' infużjoni li fih injezzjoni sterili ta' 0.9% Sodium Chloride sakemm tintlahaq konċentrazzjoni finali ta' bejn 100µg/ml u 200µg/ml.

8. Meta jingħata drotrecogin alfa (attivat) b' rati baxxi ta' infużjoni (inqas minn madwar 5 ml/siegħa), is-sett ta' l-infużjoni għandu jkun imhejji għal madwar 15-il minuta b' rata ta' infużjoni ta' madwar 5 ml/siegħa.

9. Xigris għandu jingħata permezz ta' linja minn ġol-vina apposta jew lumen apposta ta' kateter ċentrali fil-vina multilumen. Mill-istess linja jistgħu jingħataw BISS is-soluzjonijiet li ġejjin: Injezzjoni ta' 0.9% Sodium Chloride, Injezzjoni ta' Ringer Lactated, Dextrose jew tahlitiet ta' Dextrose u Ilma bil-Melh.

10. Evita li tesponi s-soluzzjoni ta' drotrecogin alfa (attivat) għas-shana u/jew għad-dawl dirett tax-xemx. L-ebda inkompatibilitajiet ma kienu osservati bejn drotrecogin alfa (attivat) u l-fliexken ta' l-infużjoni tal-ħġieġ jew boroż ta' l-infużjoni magħmula mill-polyvinylchloride, polyethylene, polypropylene, jew polyolefin. L-użu ta' tipi oħrajn ta' settijiet ta' l-infużjoni jista' jkollhom impatt negattiv fuq l-ammont u l-qawwa ta' drotrecogin alfa (attivat) li jingħata.

11. Trid tittiehed attenzjoni biex Xigris jingħata b'rata adatta, ikkalkulata fuq bażi tal-piż tal-gisem f'kg u infuża għal tul ta' żmien korrett. Huwa rrakkomandat li l-borża jkollha t-tikketta kif xieraq.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/02/225/002

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIGDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Awissu 2002

Data ta' l-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Xigris 5 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 5 mg ta' Drotrecogin alfa (attivat)

Wara r-rikostituzzjoni b'2.5 ml ta' ilma għall-Injezzjonijiet kull ml fih 2 mg ta' Drotrecogin alfa.

Drotrecogin alfa (attivat) huwa tip rikombinat tal-Proteina C endoġena attivata u huwa magħmul b'inginerija ġenetika minn razza stabbilita ta' ċelloli umani stabbilita.

Sustanza mhux attiva: Kull kunjett fih madwar 17 mg ta' sodium.
Għal lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara Sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni. Xigris issibu bħala trab lijoofilizzat ta' kulur abjad fil-griż jew abjad.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Xigris huwa indikat għal kura ta' pazjenti adulti b'sepsis gravi b'indeboliment ta' organi multipli, meta jingħata ma' l-ahjar kura standardizzata. L-izjed sitwazzjonijiet fejn għandu jiġi kkunsidrat l-użu ta' Xigris huma meta t-terapija tista' tingħata fi żmien 24 siegħa minn meta beda l-indeboliment ta' l-organi. (għal aktar tagħrif ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Xigris għandu jintuża minn tobba ta' esperjenza li jkunu mharrġa f'istituzzjonijiet għall-kura ta' pazjenti b'sepsis gravi.

Il-kura għandha tibda fi żmien 48 siegħa, u preferibilmint fi żmien 24 siegħa, mill-ewwel sinjali dokumentati ta' nuqqas ta' funzjoni ta' l-organi minhabba s-sepsis (ara sezzjoni 5.1).

Id-doża rakkomandata ta' Xigris hi ta' 24µg/kg/siegħa (ibbażat fuq il-piż tal-ġisem attwali) li jingħataw bħala infużjoni kontinwa fil-vina għal perjodu totali ta' 96 siegħa. Hu rakkomandat li l-infużjoni ta' Xigris issir permezz ta' pompa biex ir-rata ta' l-infużjoni tkun ikkontrollata tajjeb. Jekk l-infużjoni titwaqqaf għal xi raġuni, Xigris għandu jerġa' jibda jingħata bir-rata ta' 24µg/kg/siegħa u jitkompla sakemm tintlaħaq id-doża shiha rakkomandata ta' 96 siegħa. Mhux mehtieg li tiżdied id-doża jew li jingħataw doži bolus ta' Xigris biex jagħmlu tajjeb għall-waqfa fl-infużjoni.

Mhux mehtieg tibdil fid-doża għal pazjenti adulti b'sepsis gravi għal dik li hi eż, sess, il-funzjoni tal-fwied (imkejla skond il-livelli transaminazi), il-funzjoni renali, obeżità jew it-tehid fl-istess żmien ma' eparina mgħotija għal skop profilattiku. Il-farmakokinetika ta' drotrecogin alfa (attivat) ma għetx studjata fil-pazjenti b'sepsis gravi li jkunu jbatu b'mard terminali tal-kliewi jew b'mard kroniku tal-fwied.

Pazjenti f'eż pedjatrika: Skont l-informazzjoni li hargħet minn studju kliniku kkontrollat bi placebo, li twaqqaf minhabba l-inutilità wara li 477 pazjent bejn it-twelid u s-17-il sena kienu ngħataw il-kura għal skopijiet ta' studju, instab li Xigris ma kienx effikaċi f'pazjenti żgħar, u wriet li daww li hađu

Xigris kellhom rata oghla ta' fsada fis-sistema nervuża ċentrali minn dawk li hađu l-plaċebo. Xigris huwa kontra-indikat fit-tfal taħt it-18-il sena (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.1).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi jew għal trombin bovina (traċċa ta' residwu mill-proċess tal-manifattura).

Drotrecogin alfa (attivat) huwa kontra-indikat fit-tfal taħt it-18-il sena (ara sezzjoni 5.1).

Minhabba li drotrecogin alfa (attivat) jista' jżid ir-riskju ta' fsada, Xigris m'għandux jintuża f'dawn iċ-ċirkostanzi:

- Fsada interna u attiva
- Pazjenti b'patoloġija intrakranika; neoplażma jew evidenza ta' ernja ċerebrali
- Terapija bl-eparina fl-istess żmien ≥ 15 -il Unità Internazzjonali/kg/siegha
- Dijatezi magħrufa tal-fsada, hliet għal koagulopatija akuta relatata mas-sepsis
- Mard gravi u kroniku tal-fwied
- Għadd tal-plejtlets $< 30,000 \times 10^6/l$, ukoll jekk l-għadd tal-plejtlets jizdied wara t-trasfuzjonijiet
- Pazjenti li jkollhom riskju akbar ta' fsada (per eżempju):
 - a) kull kirurġija maġġura, definita bħala kirurġija li jehtigilha anestezja ġenerali jew fis-sinsla, li tkun saret sa 12-il siegha qabel ma ssir l-infużjoni tal-medicina, jew kull pazjent li tkun saritlu operazzjoni u li jkollu fsada attiva, jew kull pazjent li jkun se jagħmel operazzjoni pjanata jew antiċipata matul iż-żmien ta' l-infużjoni;
 - b) passat mediku ta' xi trauma gravi fir-ras li tkun htieget żmien fi sptar, kirurġija intrakranika jew intraspinali, jew attakk pupletku b'emorragija sa 3 xhur qabel, jew kull storja ta' xi malformazzjoni arterjo-venali intracerebrali, aneurizma ċerebrali, jew xi leżjoni serja tas-sistema nervuża ċentrali; pazjenti b'kateter epidurali jew li jkun se jingħatalhom kateter epidurali matul l-infużjoni tal-medicina;
 - c) passat mediku ta' dijjatezi kongenitali ta' fsada
 - d) fsada gastrointestinali matul is-6 gimgħat ta' qabel, li kienet tehtieg intervent mediku, sakemm ma tkunx saret kirurġija definittiva
 - e) pazjenti bi trauma li jkollhom riskju akbar ta' fsada

4.4 Twissijiet speċjali u prekawżjonijiet għall-użu

L-ebda studju ieħor ma kkonferma r-riżultati ta' effikaċja tal-uniku studju prinċipali.

Pazjenti b'disfunzjoni ta' organu wiehed u kirurġija reċenti

Xigris mhuwiex approvat għal kura ta' pazjenti b'disfunzjoni ta' organu wiehed u m'għandux jintuża f'dan is-sottogrupp partikolari ta' pazjenti, speċjalment jekk kellhom xi kirurġija reċenti (f'dawn l-aħħar 30 ġurnata). F'kull wiehed minn żewġ studji kkontrollati bi plaċebo u magħmula b'mod arbitrarju, PROWESS u ADDRESS (ara sezzjoni 5.1), il-mortalità wara t-28 ġurnata u f'pazjenti fl-isptar kienu oghla fil-pazjenti li ġew mogħtija d-drotrecogin alfa (attivat) meta kkomparat mal-plaċebo fis-sottopopolazzjoni ta' pazjenti b'disfunzjoni ta' organu wiehed u kirurġija reċenti (n=98 f'PROWESS u n=636 f'ADDRESS)

Fsada

Drotrecogin alfa (attivat) iżid ir-riskju ta' fsada. Fil-kundizzjonijiet li ġejjin, ir-riskji ta' l-għoti ta' Xigris għandhom jitqiesu flimkien mal-benefiċċji mistennija:

- L-għoti reċenti (sa 3 ijiem) ta' terapija trombolitika
- L-għoti reċenti (sa 7 ijiem) ta' antikoagulanti orali
- L-għoti reċenti (sa 7 ijiem) ta' aspirini jew inibituri oħrajn tal-plejtlets
- Puplesija iskemika reċenti (sa 3 xhur)
- Kull kundizzjoni oħra meta t-tabib iqis li jkun hemm il-possibilità ta' fsada sinifikanti

Għal proċeduri b'riskju inerenti ta' fsada, waqqaf Xigris sagħtejn qabel tibda l-proċedura. Xigris jista' jinbada 12-il siegħa wara l-kirurġija jew proċeduri invażivi maġġuri jekk tkun intlaħqet emostazi xierqa. L-inċidenza ta' każijiet serji ta' fsada b'Xigris kienu oġġla f'pazjenti li kellhom kirurġija reċenti [fi żmien 30 ġurnata] milli f'pazjenti 'tal-mediċina' li ma kellhom ebda kirurġija (ara sezzjoni 4.8). Dan ir-riskju ta' fsada jrid jiġi meqjus meta jiġi kkunsidrat ir-riskju u l-benefiċċju għal pazjenti individwali. Xigris jista' jerga' jinbada minnufih wara proċeduri inqas invażivi u mhux ikkomplikati jekk tkun intlaħqet emostazi xierqa.

Bħala parti mill-assistenza ta' rutina, għandhom jittiehdu miżuri ta' l-emostazi (eż., il-hin parzjali ta' thromboplastin attiv (APTT), il-hin ta' prothrombin (PT) u l-ghadd tal-plejtlets) waqt l-infużjoni ta' Xigris. Jekk it-testijiet sekwenzjali ta' l-emostazi juru koagulopatija li ma tkunx kontrollata jew li tkun sejra għall-agħar tant li jikber ir-riskju ta' fsada, wiehed għandu jqis il-benefiċċji li titkompla l-infużjoni, flimkien mar-riskju potenzjali akbar ta' fsada għall-pazjent.

Testijiet tal-laboratorju

Drotrecogin alfa (attivat) għandu effett minimu fuq il-PT. It-titwil ta' l-APTT f'pazjenti b'sepsis gravi li jkunu qegħdin jiehdu Xigris jista' jkun ġej minn koagulopatija eżistenti, mill-effett farmakodinamiku ta' drotrecogin alfa (attivat), u/jew mill-effett ta' prodotti mediċinali oħra li jkunu qegħdin jittiehdu fl-istess hin. L-effett farmakodinamiku ta' drotrecogin alfa (attivat) fuq l-analizi ta' l-APTT jiddependi mir-reagent u mill-istrument użati għall-analizi u mill-hin li jghaddi bejn it-tehd tal-kampjun u meta ssir l-analizi. Drotrecogin alfa (attivat) li jkun preżenti f'kampjun tad-demm jew tal-plażma mehud minn pazjent li jkun qiegħed jiehu infużjoni tal-mediċina jiġi newtralizzat bil-mod il-mod permezz ta' inibituri endoġeni tal-proteazi tal-plażma li jkunu preżenti fil-kampjun. Tista' tgħid li l-ebda attività ta' drotrecogin alfa (attivat) li tista' titkejjel ma tkun preżenti sagħtejn wara li jkun ittiehded il-kampjun tad-demm. Minhabba dawn il-fatturi bijoloġiċi u analitiċi varji, l-APTT m'għandux jintuza biex jitkejjel l-effett farmakodinamiku ta' drotrecogin alfa (attivat). Barra minn hekk, xi sagħtejn wara li tintemm l-infużjoni tal-mediċina, ma jkun għad fadal kważi l-ebda ta' drotrecogin alfa (attivat) li tista' titkejjel fiċ-ċirkolazzjoni tal-pazjent; il-kampjuni tad-demm migbura biex ikun determinat l-APTT minn issa 'l quddiem ma jibqgħux effettwati mill-mediċina. Wiehed għandu jzomm f'moħħu dawn il-fatturi varjabbli meta jiġi biex jinterpreta t-testijiet sekwenzjali tal-PT u/jew ta' l-APTT.

Minhabba li drotrecogin alfa (attivat) jista' jeffettwa l-analizi ta' l-APTT, drotrecogin alfa (attivat) li jkun preżenti fil-kampjuni tal-plażma jista' jfixkel l-analizi tal-koagulazzjoni magħmula f'daqqa, ibbażata fuq l-APTT (bhall-analizi għall-fattur VIII, IX u XI).

Jekk il-miżuri sekwenzjali tal-koagulopatija (fosthom l-ghadd tal-plejtlets) juru koagulopatija gravi jew sejra għall-agħar, wiehed għandu jqis bejn ir-riskju li titkompla l-infużjoni u l-benefiċċju mistenni.

L-Immunogeniċità

F'studji kliniċi ta' pazjenti adulti b'sepsis gravi, il-frekwenza ta' antikorpi IgA/IgG/IgM kontra l-Proteina C Attivata umana jew ta' antikorpi ta' newtralizzazzjoni hija baxxa u fil-pazjenti taħt studju, hija l-istess kemm għal daww ikkurati b'drotrecogin alfa (attivat) u kemm għal daww ikkurati bi placebo. F'pazjenti li jkollhom l-antikorpi, l-avvenimenti avversi f'daww ikkurati b'drotrecogin alfa (attivat) ma kienux iżjed frekwenti minn daww ikkurati bi placebo. Ma kien hemm ebda evidenza li l-antikorpi li nstabu jirrapprezentaw xi rispons immuni speċifiku għat-terapija b'drotrecogin alfa (attivat). F'sepsis gravi, m'hemmx studji kliniċi li b'mod speċifiku investigaw l-ghoti mill-ġdid ta' drotrecogin alfa (attivat). Madankollu, f'studji kliniċi kkontrollati, numru żgħir ta' pazjenti b'sepsis gravi kienu rċevew kors qabel ta' drotrecogin alfa (attivat). F'dawn il-pazjenti ma ġewx irrapporati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva. Sussegwentement ġew eżaminati xi kampjuni u kollha kienu negattivi għall-antikorp kontra l-Proteina C Attivata umana. Ma nstabux formazzjonijiet ta' antikorpi kontra l-Proteina C attivata f'individwi b'saħħithom, ukoll jekk hađu l-kura aktar minn darba.

Madankollu, il-possibilità ta' reazzjoni allergika għal xi kostitwenti tas-sustanza ma tistax titneħħa għal kollox f'xi pazjenti li jkunu predisposti. Jekk isehħu reazzjonijiet allergiċi jew anafilattiċi, il-kura għandha titwaqqaf minnufih u minflokha tibda terapija xierqa.

Jekk Xigris jerga' jingħata lill-pazjenti, wiehed għandu joqgħod attent.

Dan il-prodott mediċinali fih madwar 17 mg ta' sodium. Pazjenti li qegħdin fuq dieta ta' restrizzjoni ta' sodium għandhom jagħtu kas ta' dan il-fatt.

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet oħra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Wieħed għandu joqgħod attent meta Xigris jintuża ma' mediċini oħra li jeffettwaw l-emostazi (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4) fosthom il-Proteina C, trombolitici (eż. streptokinase, tPA, rPA u urokinase), antikoagulanti orali (eż. warfarin), hirudins, antithrombin, aspirina u sustanzi oħra li għandhom effett kontra l-plejtllets, eż. mediċini kontra l-infjammazzjoni li mhumix steroidi, ticlopidine, u clopidogrel, antagonisti tal-glikoproteini IIb/IIIa (bħal abciximab, eptifibatide, tirofiban) u prostaċiklini bħal iloprost.

Tehid flimkien ma' doża baxxa ta' eparina mġhotija sabiex tilqa' kontra każijiet ta' trombozi fil-vini (VTE)

Doża baxxa ta' eparina mġhotija sabiex tilqa' kontra VTE tista' tingħata flimkien ma' drotrecogin alfa (attivat). Fi studju kliniku ta' eparina kontra placebo (XPRESS) magħmul b'mod arbitrarju fuq 1935 pazjent adult b'sepsis gravi, kollha kkurati b'drotrecogin alfa (attivat), eparina mġhotija bħala profilassi m'affettwax b'mod negattiv il-mortalità (eparina 28.3% kontra placebo 31.9% fil-popolazzjoni ITT kollha u eparina 30.3% kontra placebo 26.9% f'pazjenti b'disfunzjoni ta' organi multipli kkurati fi żmien 24 siegħa mill-ewwel disfunzjoni ta' organu tagħhom ikkawżat mis-sepsis (n=890). Fis-sottogrupp ta' 885 pazjent li meta beda l-istudju kliniku kienu diġà qegħdin jirċievu eparina bħala profilassi, il-mortalità kienet ta' 26.9% fil-grupp li b'mod arbitrarju baqgħu jirċievu l-eparina kontra dik ta' 35.6% fil-grupp li minhabba l-arbitrarjetà (li jirċievu placebo) waslithom biex ma jibqgħux jirċievu l-eparina. Madankollu, m'humiex magħrufa r-raġunijiet ta' din id-differenza u jistghu jkunu marbuta ma' fatturi oħra.

Barra minn hekk ma kien hemm ebda żieda fir-riskju ta' fsada serja, li tinkludi fsada fis-sistema nervuża ċentrali (CNS). Eparina mġhotija bħala profilassi żdiedet ir-riskju ta' dik il-fsada li m'hijiex serja (ara sezzjoni 4.8).

Statistikament, ma kien hemm ebda differenza fir-rati ta' VTE bejn iż-żewġ ferġhat ta' studju.

4.6 Tqala u Treddigh

Ma sarux studji fuq l-annimali dwar l-effetti ta' Xigris fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp ta' l-embriju/fetu, fuq it-twelid u fuq l-iżvilupp wara t-twelid. Għalhekk ir-riskju potenzjali għall-bnedmin mhuwiex magħruf. Xigris m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm ma jkunx meħtieġ b'mod ċar.

Mhux magħruf jekk Xigris johroġx fil-halib tal-bniedem jew jekk hemm xi effett potenzjali fuq it-tarbija li titradda. Għalhekk il-pazjenta m'għandhiex tradda' waqt li tkun qiegħda tiehu Xigris.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Mhux relevanti

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Xigris iżid ir-riskju ta' fsada.

Fl-istudju kliniku Fażi 3 internazzjonali, multicentriku, magħmul b'mod arbitrarju, double-blind, ikkontrollat bi placebo (PROWESS) hađu sehem 850 pazjent li hađu drotrecogin alfa (attivat) u 840 li hađu l-placebo. Il-percentwal ta' pazjenti li għaddew minn għallinqas każ wieħed ta' fsada fiż-żewġ gruppi kien ta' 24.9% u 17.7% rispettivament. Fiż-żewġ gruppi, il-biċċa l-kbira tal-każijiet ta' fsada kienu ta' ekkimozi jew ta' fsada gastrointestinali. Id-differenza fl-inċidenza ta' każijiet serji ta' fsada bejn iż-żewġ gruppi seħhet prinċipalment waqt l-ghoti tal-mediċina fl-istudju.

Għadd ta' 2,378 pazjent adult b'sepsis gravi hadu drotrecogin alfa (attivat) fl-istudju kliniku Fazi 3b, internazzjonali, f'fergħa wahda, fil-miftuh (ENHANCE).

L-inċidenza ta' każijiet serji ta' fsada fl-istudji PROWESS u ENHANCE qiegħda tidher aktar 'l isfel. F'dawn l-istudji, il-każijiet ta' fsada serja kienu jgħbru kull emorraġija intrakranika, kull fsada li kienet ta' periklu għall-ħajja, kull każ ta' fsada li kienet teħtieġ l-ghoti ta' ≥ 3 unitajiet kuljum ta' ċelloli ħomor tad-demmi ippakkjati għal jumejn wara xulxin, jew kull każ ta' fsada meqjus bħala serju mill-investigatur.

Fl-istudju kliniku Fazi 3b, internazzjonali, multiċentriku, magħmul b'mod arbitrarju, double-blind u kkontrollat bi placebo (ADDRESS) ta' pazjenti adulti b'sepsis gravi b'riskju żgħir ta' mewt, hadu sehem 1,317-il pazjent li hadu drotrecogin alfa (attivat) u 1,293 li hadu l-placebo. Il-perċentwal ta' pazjenti li għaddew minn għallinqas każ wieħed ta' fsada fiż-żewġ gruppi kien ta' 10.9% u 6.4% rispettivament ($p < 0.001$). Fost il-każijiet ta' fsada kien hemm dawk serji, dawk li l-investigatur ikkunsidra bħala li kellhom x'jaqsmu mal-medicina li nġhatat waqt l-istudju, dawk li kellhom x'jaqsmu mal-ħtieġa ta' trasfużjoni ta' ċelloli ħomor tad-demmi, u dawk li wasslu biex itwaqqaf għal kollox il-medicina li kienet qed tigi studjata. Fl-istudju ADDRESS, il-każijiet ta' fsada serja kienu jinkludu dawk li jwasslu għall-mewt, dawk li jipperikolaw il-ħajja, dawk fis-sistema nervuża ċentrali (CNS), jew dawk meqjusa bħala serji mill-investigatur.

Każijiet serji ta' fsada matul il-perijodu ta' l-infużjoni

Fit-tabella ta' taħt jinstab il-perċentwal ta' pazjenti fi PROWESS u ENHANCE li kellhom każijiet serji ta' fsada skond il-post ta' l-emorraġija matul il-perijodu ta' l-infużjoni tal-medicina studjata (definit bħala l-perjodu ta' l-infużjoni magħduda miegħu l-għurnata kalendarja shiha li jmiss wara t-tmiem ta' l-infużjoni).

	Drotrecogin alfa (attivat)	Placebo	Drotrecogin alfa (attivat)
Post ta' l-emorraġija	[PROWESS] N=850	[PROWESS] N=840	[ENHANCE] N=2378
Gastrointestinali	5 (0.6%)	4 (0.5%)	19 (0.8%)
Intra-abdominali	2 (0.2%)	3 (0.4%)	18 (0.8%)
Intra-toraċiku	4 (0.5%)	0	11 (0.5%)
Retroperitoneali	3 (0.4%)	0	4 (0.2%)
Sistema Nervuża Ċentrali (CNS) ¹	2 (0.2%)	0	15 (0.6%)
Ġenitourinarju	2 (0.2%)	0	0
Ġilda/tessut artab	1 (0.1%)	0	16 (0.7%)
Nażofaringali	0	0	4 (0.2%)
Ġog/Għadma	0	0	1 (0.04%)
Post mhux magħruf ²	1 (0.1%)	1 (0.1%)	6 (0.3%)
Total	20 (2.4%)	8 (1.0%)	85³ (3.6%)

¹Fsada fis-CNS hija definita bħala kull fsada fis-sistema ċentrali nervuża, fosthom dawn it-tipi ta' emorraġija: petekjali, parenkimali, subaraknojdi, subdurali u attakk pupletku bi trasformazzjoni f'emorraġija.

²Pazjenti li jkunu jeħtieġu ≥ 3 unitajiet kuljum ta' ċelluli ħomor tad-demmi ikkonċentratu għal jumejn wara xulxin bla ma jkun idetifikat il-post tal-fsada

³F'ENHANCE sitt pazjenti kellhom diversi każijiet ta' fsada serja matul il-perijodu ta' l-infużjoni tal-medicina studjata (kienu osservati 94 każ f'85 pazjent).

Waqt il-perijodu ta' infużjoni fi PROWESS u ENHANCE, l-inċidenza ta' każijiet serji ta' fsada bi Xigris kienet numerikament oghla f'pazjenti li kellhom kirurġija reċenti [fi żmien 30 għurnata] milli f'pazjenti li ma kellhom ebda kirurġija (PROWESS: 3.3% kontra 2.0%, ENHANCE: 5.0% kontra 3.1% rispettivament. Ir-rati ta' placebo fi PROWESS 0.4% kontra 1.2% rispettivament)

F'ADDRESS, il-perċentwal ta' pazjenti kkurati li kellhom każ serju ta' fsada skond il-post ta' l-emorraġġija kien l-istess bhal dak osservat fi PROWESS. L-inċidenza ta' każijiet ta' fsada serja waqt l-infużjoni (definita bħala Ġurnata ta' Studju 0 sa Ġurnata ta' Studju 6) kienet ta' 31 (2.4%) u ta' 15 (1.2%) fil-pazjenti li ħadu drotrecogin alfa (attivat) u l-placebo, rispettivament ($p=0.02$). L-inċidenza ta' fsada fis-Sistema Nervuża Ċentrali waqt l-infużjoni kienet ta' 4 (0.3%) u ta' 3 (0.2%) għal dawk li ħadu drotrecogin alfa (attivat) u dawk li ħadu l-placebo, rispettivament. Kirurġija reċenti (sa 30 ġurnata qabel beda l-istudju) kienet assoċjata ma' għadd oghla ta' riskju ta' fsada serja waqt l-infużjoni, kemm fil-pazjenti li ħadu Xigris kif ukoll f'dawk li ħadu l-placebo (Xigris: 3.6% fil-pazjenti li kellhom kirurġija reċenti kontra 1.6% fil-pazjenti li ma kellhomx kirurġija reċenti; placebo: 1.6% kontra 0.9% rispettivament).

F'XPRESS, studju kliniku magħmul b'mod arbitrarju ta' eparina mgħotija bħala profilassi kontra placebo f'pazjenti adulti b'sepsis gravi, kollha kkurati b'drotrecogin alfa (attivat), ir-rati ta' fsada serja matul il-perijodu ta' kura ta' 0-6 ġranet, kienu konsistenti ma' dawk ta' studji kliniċi preċedenti, u eparina mgħotija bħala profilassi ma żiedetx ir-riskju ta' fsada serja meta mqabbla ma' placebo (2.3% kontra 2.5%, rispettivament), inkluż il-fsada fis-CNS (0.3% fiż-żewġ ferghat). Madankollu eparina mgħotija bħala profilassi żiedet ir-riskju ta' dik il-fsada li m'hijiex serja meta mqabbla ma' placebo (8.7% kontra 5.7%, rispettivament; $p=0.0116$).

Każijiet serji ta' fsada matul il-perijodu ta' studju ta' 28 ġurnata

Fi PROWESS, l-inċidenza ta' każijiet serji ta' fsada matul il-perijodu ta' studju ta' 28 ġurnata kien ta' 3.5% u ta' 2.0% fil-pazjenti li ħadu drotrecogin alfa (attivat) u dawk li ħadu l-placebo, rispettivament. L-inċidenza ta' każijiet ta' fsada fis-Sistema Nervuża Ċentrali matul it-terminu ta' studju ta' 28 ġurnata kienet ta' 0.2% u ta' 0.1% fil-pazjenti li ħadu drotrecogin alfa (attivat) u l-placebo, rispettivament. Ir-risk ta' fsada fis-CNS jista' jiżdied jekk ikun hemm koagulopatija gravi u tromboċitopenija gravi (ara Sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Fl-istudju bil-miftuħ ENHANCE, l-inċidenza ta' każijiet serji ta' fsada matul il-perijodu ta' studju ta' 28 ġurnata kienet ta' 6.5%, u l-inċidenza ta' fsada fis-CNS fl-istess perijodu ta' żmien kienet ta' 1.5%.

Fl-istudju ADDRESS ikkontrollat mill-placebo, l-inċidenza ta' każijiet serji ta' fsada matul il-perijodu ta' studju ta' 28 ġurnata kienet ta' 51 (3.9%) u ta' 28 (2.2%) fil-pazjenti li ħadu drotrecogin alfa (attivat) u l-placebo, rispettivament ($p=0.01$). L-inċidenza ta' fsada fis-CNS matul il-perijodu ta' studju ta' 28 ġurnata kienet ta' 6 (0.5%) u ta' 5 (0.4%) fil-pazjenti li ħadu drotrecogin alfa (attivat) u l-placebo, rispettivament.

F'XPRESS ir-rati ta' fsada serja matul il-perijodu ta' studju ta' 28 ġurnata (ġranet 0-28) kienu konsistenti ma' dawk osservati f'studji kliniċi preċedenti. Eparina mgħotija bħala profilassi ma żiedetx ir-riskju ta' fsada serja meta mqabbla ma' placebo (3.9% kontra 5.2%, rispettivament), inkluż il-fsada fis-CNS (1.0% kontra 0.7%, rispettivament).

Fl-istudji ta' Fażi 1, il-każijiet avversi bi frekwenza ta' $\geq 5\%$ jiġbru fihom l-uġiġh ta' ras (30.9%), l-ekkimozi (23.0%), u l-uġiġh (5.8%).

4.9 Doża eċċessiva

F'studji kliniċi u mill-esperjenza wara li l-prodott tpoġġa fis-suq kien hemm xi rapporti ta' doża eċċessiva aċċidentali. Fil-biċċa l-kbira tal-każijiet, ma kienet osservata l-ebda reazzjoni. Dwar ir-rapporti l-oħra, il-każijiet osservati kienu konsistenti fl-effetti avversi magħrufa tal-medicina (ara Sezzjoni 4.8), fl-effetti tal-medicina waqt it-testijiet fil-laboratorju (ara Sezzjoni 4.4), jew fil-konsegwenzi li ġgħib magħha l-kondizzjoni tas-sepsis.

M'hemm l-ebda antidotu magħruf għal drotrecogin alfa (attivat). Fil-każ ta' doża eċċessiva, waqqaf l-infużjoni minnufih (ara sezzjoni 5.2).

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi antitrombotiċi, enzimi, Kodiċi ATC: B01AD10

Dan il-prodott mediċinali għe awtorizzat taht “Ċirkustanzi ta’ Eċċezzjoni”. Dan ifisser li minhabba raġunijiet xjentifiċi ma kienx possibbli li tinkiseb informazzjoni kompleta dwar dan il-prodott. Kull sena l-Aġenzija Ewropeja tal-Mediċini se tirrevedi kull informazzjoni ġdida li jista’ jkun hemm u jekk ikun hemm il-bżonn dan l-SPC jiġi aġġornat.

Mekkaniżmu ta’ kif jaħdem

Xigris huwa verżjoni rikombinanti tal-Proteina C attivata derivata mill-plażma b’mod naturali, u huwa differenti minnha biss minhabba l-oligosakkaridi uniċi fil-porzjoni tal-karboidrati tal-molekula. Il-Proteina C attivata hija regulatur kruċjali tal-koagulazzjoni. Hija tillimita l-formazzjoni tat-trombina billi tinattiva l-fatturi Va u VIIIa, u b’hekk tikkontrolla l-koagulazzjoni permezz ta’ *feedback* negattiv. L-attivazzjoni eċċessiva tal-koagulazzjoni fil-livell mikroċirkolatorju għandha parti sinifikanti fil-patofizjoloġija ta’ sepsis gravi. Barra minn hekk, il-Proteina C attivata hija modulatur importanti tar-rispons sistemiku għall-infezzjoni u għandha karatteristiċi antitrombotiċi u profibrinolitiki. Xigris għandu l-istess karatteristiċi tal-Proteina C attivata umana endoġena.

Effetti farmakodinamiċi

F’studji kliniċi kkontrollati bi placebo f’pazjenti b’sepsis gravi, Xigris kellu effett antitrombotiku billi llimita l-formazzjoni tat-trombina u tejjeb il-koagulopatija assoċjata mas-sepsis, kif jidher minn titjib aktar mgħaġġel fl-indikaturi tal-koagulazzjoni u fibrinolizi. Xigris ikkawża tnaqqis aktar rapidu fl-indikaturi trombotiċi bħal D-dimer, protrombina F1.2, u livelli ta’ trombina-antitrombina u zieda aktar mgħaġġla fil-livelli tal-Proteina C u l-antitrombina. Xigris radd lura wkoll il-potenzjal fibrinolitiku endoġenu, kif jidher minn tendenza aktar mgħaġġla lejn in-normalizzazzjoni fil-livelli tal-plażminogen u tnaqqis aktar mgħaġġel fil-livelli ta’ l-inibitur-1 ta’ l-attivatur tal-plażminogen. Barra minn hekk, il-pazjenti b’sepsis gravi ikkurati b’Xigris kellhom tnaqqis aktar mgħaġġel fil-livelli ta’ interleukin-6, li huwa indikatur globali ta’ l-infjammazzjoni, flimkien ma’ tnaqqis tar-rispons infjammatorju.

Effikaċja klinika

Xigris kien studjat f’studju wiehed Fazi 3 internazzjonali, magħmul b’mod arbitrarju, double-blind, multicentriku, ikkontrollat bi placebo (PROWESS) f’1,690 pazjent b’sepsis gravi. Is-sepsis gravi hija definita bħala sepsis assoċjata ma’ nuqqas akut fil-funzjoni ta’ l-organi. Il-pazjenti li kkwilifikaw għad-dijanjożi klinika ta’ sepsis gravi kellhom a) infezzjoni magħrufa jew suspettata, b) evidenza klinika ta’ rispons sistemiku għall-infezzjoni inkluż deni jew ipotermja, lewkopenija jew lewkoċitożi, takikardija u takipnea, u c) nuqqas akut fil-funzjoni ta’ l-organi. In-nuqqas fil-funzjoni ta’ l-organi kien definit bħala xokk, pressjoni baxxa tad-demmi jew il-htieġa għal għajjnuna b’vażopressuri, minkejja resusxittazzjoni adegwata bil-fluwidi, ipoksemija relattiva (proporzjon ta’ pressjoni parzjali ta’ l-ossiġenu fid-demmi fl-arterji f’mmHg għall-perċentwal ta’ l-ossiġenu fl-arja inspirata espress bħala deċimu (proporzjon ta’ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) < 250), oligurja minkejja resusxittazzjoni adegwata bil-fluwidi, tnaqqis ġmielu fil-għadd tal-plejtlets, u/jew livelli għoljin ta’ konċentrazzjonijiet ta’ aċidu lattiku.

Il-kriterji ta’ esklużjoni inkludew pazjenti b’riskju għoli ta’ fsada (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4), pazjenti li ma kinux mistennija li jgħixu għal 28 jum minhabba kundizzjoni medika pri-eżistenti u mhix relatata mas-sepsis, pazjenti li kienu pożittivi għall-HIV li kellhom l-għadd ta’ CD₄ l-aktar reċenti tagħhom ta’ $\leq 50/\text{mm}^3$, pazjenti b’dijalizi kronika, u pazjenti li sarulhom trapjanti tal-mudullun, tal-pulmun, tal-fwied, tal-frixa jew tal-musrana ż-żgħira, kif ukoll pazjenti b’pankreatite klinika akuta mingħajr kawża ppruvata ta’ infezzjoni.

Fl-istudju PROWESS, il-kura bdiet fi żmien 48 siegħa minn meta l-organu ma baqax jiffunzjona minhabba s-sepsis. In-nuqqas ta’ funzjoni ta’ l-organu damet għal medja ta’ 18-il siegħa qabel il-kura. Il-pazjenti ngħataw infużjoni ta’ 24 µg/kg/siegħa ta’ Xigris b’rata kostanti għal 96 siegħa (n=850) jew placebo (n=840). Xigris ingħata flimkien ma’ l-aqwa kura indikata. Il-kura msemmija kienet tinkludi

antibijotiċi adegwati, kontroll tal-kawża tas-sepsis u kura ta' għajnuna (fluwidi, inotropi, vażopressuri u għajnuna għall-organi li ma kinux jiffunzjonaw tajjeb, kif mehtieg).

Il-pazjenti ikkurati b'Xigris urew titjib fis-sopravvivenza f'terminu ta' 28 ġurnata, ahjar minn dawk li hadu l-placebo. Mat-28 jum, ir-rata ta' mortalità ġenerali kienet ta' 24.7% għall-grupp li ha Xigris u ta' 30.8% għall-grupp li ha l-placebo ($p=0.005$).

It-tnaqqis sinifikanti assolut fl-imwiet kien limitat għas-sottogrupp ta' pazjenti b'mard aktar gravi i.e., linja bażi ta' APACHE II >25 jew dawk b'mill-inqas żewġ organi li ma jiffunzjonawx b'mod akut fil-linja bażi. (Il-marka ta' APACHE II hija mahsuba li tkejjel ir-riskju tal-mortalità a bażi ta' l-evalwazzjoni tal-fizjoloġija akuta u tas-saħħa kronika). Fis-sottogrupp ta' pazjenti b'marka bażi ta' APACHE II >25 , il-mortalità kienet ta' 31% fil-grupp Xigris (128 minn 414) u ta' 44% fil-grupp tal-placebo (176 minn 403). L-ebda tnaqqis fl-imwiet ma kien osservat fis-sottogrupp ta' pazjenti b'mard anqas gravi. Fis-sottogrupp ta' pazjenti b'mill-anqas żewġ organi li ma jiffunzjonawx b'mod akut fil-linja bażi, il-mortalità kienet ta' 26.5% fil-grupp ta' Xigris (168 minn 634) u ta' 33.9% fil-grupp tal-placebo (216 minn 637). L-ebda tnaqqis sinifikanti fl-imwiet ma kien osservat fis-sottogrupp ta' pazjenti b'anqas minn żewġ organi li ma jiffunzjonawx b'mod akut fil-linja bażi.

Kien osservat effett konsistenti fuq il-mortalità bil-kura ta' Xigris f'sottogruppi ta' pazjenti magħżula bl-età, bis-sess u bit-tip ta' infezzjoni.

PROWESS Studju Sussegwenti

L-istatus tas-sopravvivenza kien analizzat fi studju sussegwenti fuq is-sopravvivenza ta' PROWESS. L-istatus tas-sopravvivenza fl-isptar u għat-3 xhur ta' wara kien ta' 98% u ta' 94% ta' l-1,690 pazjent ta' PROWESS rispettivament. Fil-popolazzjoni ġenerali, il-mortalità fl-isptar kienet aktar baxxa b'mod sinifikanti f'pazjenti li hadu Xigris milli f'pazjenti li hadu l-placebo (29.4% vs. 34.6%; $p=0.023$). Is-sopravvivenza wara 3 xhur kienet ukoll ahjar fil-grupp ta' Xigris milli f'dawk li hadu l-placebo (log rank $p=0.048$). Din l-informazzjoni kkonfermat li l-benefiċċju ta' Xigris huwa limitat għall-pazjenti effettwati b'sepsis gravi, bhal pazjenti li jkollhom aktar minn organu wiehed li ma jiffunzjonawx u jkollhom xokk.

Aktar Esperjenza Klinika

F'studju kliniku Fazi 3b internazzjonali, b'fergħa waħda, double-blind (ENHANCE), 2,378 pazjent adult b'sepsis gravi hadu drotrecogin alfa (attivat). Il-kriterji tar-registrazzjoni kienu l-istess bhal dawk li ntuzaw fi PROWESS. Il-pazjenti hadu drotrecogin alfa (attivat) fi żmien 48 siegħa minn meta s-sepsis ikkawża n-nuqqas ta' funzjoni ta' l-organi. Iz-żmien medju minn meta l-organi ma baqghux jiffunzjonaw sa qabel il-kura kien ta' 25 siegħa. Mat-28 ġurnata, ir-rata tal-mortalità fil-Fazi 3b ta' l-istudju kienet ta' 25.3%. Ir-rata tal-mortalità kienet iktar baxxa għal dawk il-pazjenti li hadu l-kura fi żmien 24 siegħa minn meta l-organi ma baqghux jiffunzjonaw milli għal dawk li hadu l-kura wara 24 siegħa, anki wara li sar l-aġġustament għall-gravità tal-mard.

Għadd ta' 2,640 pazjent b'sepsis gravi li kellhom riskju baxx ta' mewt (p.e. pazjenti b'APACHE II <25 jew b'organu wiehed li ma kienx jiffunzjona minhabba s-sepsis) iddahhlu fi studju magħmul b'mod arbitrarju, double-blind, ikkontrollat bi placebo (ADDRESS). L-istudju twaqqaf minhabba l-inutilità wara analiżi ad interim..

Ma ġie osservat ebda benefiċċju ta' drotrecogin alfa fis-sottogrupp ta' 872 pazjent b'riskju baxx ta' mewt u b'hafna organi li ma kinux qed jiffunzjonaw tajjeb, għalhekk ADDRESS ma kkonfermax ir-riżultati ta' effikaċja tal-istudju PROWESS.

Fis-sottogrupp ta' hafna organi li mhux qed jiffunzjonaw tajjeb ta' ADDRESS, il-mortalità wara 28 ġurnata fil-grupp tal-placebo kienet ta' 21.9 % li hija simili għal dik tas-sottogrupp b'organu wiehed li mhux jiffunzjona ta' PROWESS (21.2 %), li tikkonferma n-nuqqas ta' effikaċja f'pazjenti b'sepsis gravi u li huma f'riskju baxx ta' mewt.

Pazjenti f'età pedjatrika

Xigris huwa kontra-indikat fit-tfal taħt it-18-il sena (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3).

L-informazzjoni minn studju kliniku kkontrollat bil-plaċebo (RESOLVE)) ma wrietx li Xigris huwa effikaċi fil-kura ta' tfal li jbatu b'sepsis gravi, infezzjoni akuta, infjammazzjoni sistematika u nuqqas ta' funzjoni ta' l-organi respiratorji u kardjovaskulari. Dan l-istudju twaqqaf minhabba l-inutilità wara li 477 pazjent kienu rċevew l-mediċina studjata (minn 600 li suppost kellhom jehduha).

Analizi parzjali li kienet ippjanata (fuq 400 pazjent irregistrat) uriet li ftit kien hemm iċ-ċans li tohroġ xi differenza sinifikanti fil-konkluzzjoni ewlenija tar-“Riżoluzzjoni Hin Kompożitu sa meta l-Organu Jieqaf Jahdem Għal Kollox” (Skor CTOFR ta' 9.8 kontra 9.7 medja ta' granet iktar minn 14-il ġurnata). Lanqas ma kien hemm differenza fil-mortalità fuq 28 ġurnata (17.1% kontra 17.3% fil-gruppi Xigris u plaċebo, rispettivament).

L-investigaturi attribbew 2 imwiet fil-grupp Xigris u 5 imwiet fil-grupp plaċebo għal każi ta' fsada. Fil-grupp drotrecogin alfa (attivat) kien hemm rata ogħla ta' fsada fis-sistema nervuża ċentrali (CNS) milli fil-grupp plaċebo. Waqt il-perjodu ta' l-infuzjoni (granet ta' studju 0-6) l-ghadd ta' pazjenti li kellhom fsada fis-CNS kien ta' 5 kontra 1 (2.1% kontra 0.4%) għall-popolazzjoni totali (drotrecogin alfa (attivat) kontra plaċebo), b'4 mill-5 każi fil-grupp drotrecogin alfa (attivat) ikunu ta' pazjenti ta' ≤ 60 ġurnata jew b'piz ≤ minn 3.5kg. L-ghadd ta' każi ta' fsada fatali fis-CNS, każi ta' fsada gravi (waqt il-perjodu ta' infuzjoni u waqt iż-żmien ta' studju ta' 28 ġurnata), każi gravi avversi, u każi ta' amputazzjonijiet maġġuri kien l-istess fil-grupp drotrecogin alfa (attivat) u fil-grupp plaċebo.

F'studji kliniċi kkontrollati bi plaċebo, l-effett tal-kura kien evidenti l-aktar f'pazjenti li rreġistraw għadd kbir ta' pazjenti.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Drotrecogin alfa (attivat) u l-Proteina Ċ Attivata umana endoġena huma inattivati fil-plażma bl-inibituri endoġeni tal-proteazi iżda l-mekkanizmu li bih jitnehhew mill-plażma mhux magħruf. Konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' Proteina Ċ Attivata endoġena f'persuni u pazjenti b'saħħithom u dawk b'sepsis gravi ġeneralment ikunu taħt il-livelli li jistgħu jitkejlu (< 5 ng/ml) u ma jeffettwawx b'mod sinifikanti l-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' drotrecogin alfa (attivat).

F'persuni b'saħħithom, aktar minn 90% tal-kundizzjoni fejn il-konċentrazzjoni tkun stabbli jintlaħaq fi żmien sagħtejn minn mindu tibda l-infuzjoni fil-vina b'rata kostanti ta' Xigris. Wara tmim l-infuzjoni, it-tnaqqis tal-konċentrazzjonijiet ta' drotrecogin alfa (attivat) fil-plażma jsir f'żewġ fażijiet u jikkonsisti f'fażi inizjali rapida ($t_{1/2\alpha}$ = 13-il minuta) u t-tieni fażi aktar bil-mod ($t_{1/2\beta}$ = 1.6 sigħat). Il-*half life* qasira ta' 13-il minuta tghodd għal madwar 80% ta' l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni tal-plażma u tirregola ż-żieda rapida minzjali tal-konċentrazzjonijiet ta' drotrecogin alfa (attivat) fil-plażma lejn stat stabbli. Il-konċentrazzjonijiet fi stat stabbli ta' drotrecogin alfa (attivat) fil-plażma huma proporzjonali għar-rata ta' infuzjoni fi skala ta' rata ta' infuzjoni minn 12 µg/kg/sieġha sa 48 µg/kg/sieġha. Il-medja tal-konċentrazzjoni ta' drotrecogin alfa (attivat) fil-plażma fi stat stabbli f'persuni b'saħħithom li jiehdu 24 µg/kg/sieġha hija ta' 72 ng/ml.

F'pazjenti b'sepsis gravi, l-infuzjoni ta' drotrecogin alfa (attivat) ta' bejn 12 µg/kg/sieġha u 30 µg/kg/sieġha pproduċiet bil-heffa konċentrazzjonijiet ta' drotrecogin alfa (attivat) fil-plażma fi stat stabbli li kienu proporzjonati għar-rati ta' infuzjoni. Fl-istudju tal-Fażi 3, il-farmakokinetiċi ta' drotrecogin alfa (attivat) kienu evalwati fi 342 pazjent b'sepsis gravi li nġhatat ilhom infuzjoni kontinwa għal 96 sieġha b'rata ta' 24 µg/kg/sieġha. Il-farmakokinetiċi ta' drotrecogin alfa (attivat) kienu karatterizzati minn konċentrazzjoni ta' plazma ta' stat stabbli fi żmien sagħtejn mill-bidu ta' l-infuzjoni. Fil-maġġoranza tal-pazjenti, il-kwantità ta' Proteina Ċ attivata wara aktar minn sagħtejn minn tmim l-infuzjoni kienet inqas mil-limitu kwantifikabbli, li jissuggerixxi t-tnehhija mgħaġġla ta' drotrecogin alfa (attivat) miċ-ċirkolazzjoni sistemika. It-tnehhija mill-plażma ta' drotrecogin alfa (attivat) hija ta' madwar 41.8 l/sieġha għal pazjenti bis-sepsis meta nqabbluha ma' 28.1 l/sieġha f'persuni b'saħħithom.

Fil-pazjenti b'sepsis gravi, it-tnehhija ta' drotrecogin alfa (attivat) mill-plażma naqset b'mod sinifikanti f'min kellu mard fil-kliewi u l-fwied, iżda d-differenzi fit-tnehhija (< 30 %) ma jiġġustifikawx tibdil fid-doża.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina

Fi studji ripetuti dwar id-doża, it-tibdiliet osservati fix-xadini, meta kienu esposti għal doża simili jew ftit aktar għolja minn dik massima li jista' jkun espost għaliha l-bniedem, kienu kollha relatati ma' l-effett farmakoloġiku ta' Xigris u jinkludu, minbarra t-titwil mistenni ta' l-APTT, tnaqqis fl-emoglobina, fl-eritrociti (fiċ-ċelluli ħomor tad-demem) u fl-ematokrit, u żidiet fl-ghadd taċ-ċelluli retikuloċiti u fil-PT.

Drotrecogin alfa (attivat) ma kienx mutageniku fi studju mikronukleju *in vivo* li sar fuq il-ġrieden jew studju *in vitro* ta' aberrazzjoni kromozomali fil-linfoċiti tad-demem periferali tal-bniedem b'attivazzjoni metabolika bil-fwied tal-firien jew mingħajrha.

Ma sarux studji b'Xigris dwar il-karċinogeniċità u dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali. Madanakollu, rigward din ta' l-aħhar, u minhabba li r-riskji għall-bnedmin mhumiex magħrufa, Xigris m'għadux jintuza waqt it-tqala sakemm ma jkunx meħtieġ b'mod ċar (ara sezzjoni 4.6).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Sucrose
Sodium chloride
Sodium citrate
Citric acid
Hydrochloric acid
Sodium hydroxide.

6.2 Inkompatibilitajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għadux jithallat ma' prodotti mediċinali oħra hlief ma' daww imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Tliet snin

Wara r-rikostituzzjoni huwa rakkomandat li jintuza minnufih. Madanakollu, s-soluzzjoni rikostitwita fil-kunjett tista' tinżamm sa 3 sigħat f'temperatura ambjentali (15°C - 30°C).

Wara l-preparazzjoni, s-soluzzjoni ta' infużjoni għal ġol-vina tista' tintuza f'temperatura ambjentali (15°C - 30°C) għal terminu ta' 14-il siegħa.

6.4 Prekawżjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C). Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Trab f'kunjett tal-ħġieġ tat-Tip I. Pakkett ta' kunjett wiehed.

6.6 Prekawżjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

1. Uża teknika aseptika xierqa matul il-preparazzjoni ta' Xigris għall-ġhoti minn ġol-vina.
2. Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' Xigris meħtieġa.

Kull kunjett Xigris fih 5 mg drotrecogin alfa (attivat).

Il-kunjett fih drotrecogin alfa (attivat) żejjed biex jiffacilita li jinghata l-ammont imsemmi fuq it-tikketta.

3. Qabel jinghataw, il-kunjetti ta' 5 mg ta' Xigris ghandhom jigu rikostitwiti ma' 2.5 ml Ilma Sterili ghall-Injezzjoni, li jirrizulta f' soluzzjoni b' koncentrazzjoni ta' madwar 2 mg/ml drotrecogin alfa (attivat).

Żid l-ilma Sterili ghall-Injezzjoni fil-kunjett bil-mod u evita li taqleb ta' taht fuq jew li thawwad il-kunjett. Dawwar bil-mod kull kunjett sakemm it-trab jinhall kompletament.

4. Is-soluzzjoni ta' Xigris rikostitwit trid tkompli tigi dilwita b' injezzjoni ta' soluzzjoni sterili ta' 0.9% sodium chloride ghal koncentrazzjoni finali li tkun bejn 100 µg/ml u 200 µg/ml. Igħed bil-mod l-ammont xieraq ta' soluzzjoni ta' drotrecogin alfa (attivat) rikostitwit mill-kunjett. Żid d-drotrecogin alfa (attivat) rikostitwit f' borża ta' infużjoni ppreparata b' 0.9% sodium chloride sterili. Meta tkun qed iżżid d-drotrecogin alfa (attivat) rikostitwit fil-borża ta' infużjoni, iddirezzjona s-soluzzjoni lejn il-ġenb tal-borża biex tnaqqas kemm jista' jkun l-agitazzjoni tas-soluzzjoni. Aqleb bil-mod il-borża rasha 'l isfel biex ikollok soluzzjoni omogena. Tmexx il-borża ta' infużjoni minn post għall-ieħor billi tuża sistemi tat-trasport mekkaniċi.
5. Wara r-rikostituzzjoni, huwa rrakkomandat li l-prodott jintuża immedjatament. Madanakollu, s-soluzzjoni rikostitwita fil-kunjett tista' tinżamm sa 3 sigħat f' temperatura ambjentali (15 sa 30°C). Wara l-preparazzjoni, is-soluzzjoni għall-infużjoni fil-vina tista' tintuża f' temperatura ambjentali (15 sa 30°C) għal perijodu sa 14-il siegħa.
6. Prodotti mediċinali parenterali għandhom jigu spezzjonati viżwalment għal xi fraq u tibdil fil-kulur qabel jinghataw.
7. **Huwa rrakkomandat li Xigris jiġi infuż b' pompa għall-infużjoni sabiex tiġi kkontrollata bi preċiżjoni r-rata ta' infużjoni.** Is-soluzzjoni ta' Xigris rikostitwit għandha tiġi dilwita f' borża ta' infużjoni li fiha injezzjoni sterili ta' 0.9% Sodium Chloride sakemm tintlahaq koncentrazzjoni finali ta' bejn 100 µg/ml u 200 µg/ml.
8. Meta jinghata drotrecogin alfa (attivat) b' rata ta' infużjoni baxxi (inqas minn madwar 5 ml/siegħa), is-sett ta' l-infużjoni għandu jkun imhejji għal perijodu ta' madwar 15-il minuta b' rata ta' infużjoni ta' madwar 5 ml/siegħa.
9. Xigris għandu jinghata permezz ta' linja minn ġol-vina apposta jew lumen apposta ta' kateter ċentrali fil-vina multilumen. Mill-istess linja jistgħu jinghataw BISS is-soluzjonijiet li ġejjin: Injezzjoni ta' 0.9% Sodium Chloride, Injezzjoni ta' Ringer Lactated, Dextrose jew tahlitiet ta' Dextrose u Ilma bil-Melh.
10. Evita li tesponi s-soluzzjoni ta' drotrecogin alfa (attivat) għas-shana u/jew id-dawl tax-xemx dirett. Ma ġewx innutati inkompatibilitajiet bejn drotrecogin alfa (attivat) u fliexken ta' l-infużjoni tal-ħġieġ jew boroż ta' l-infużjoni magħmulin minn polyvinylchloride, polyethylene, polypropylene, jew polyolefin. L-użu ta' tipi oħra ta' settijiet ta' l-infużjoni jista' jkollhom impatt negattiv fuq l-ammont u l-qawwa ta' drotrecogin alfa (attivat) li jiġi mogħti.
11. Trid tittiehed attenzjoni biex Xigris jinghata b' rata adatta, ikkalkulata fuq bażi tal-piż tal-ġisem f' kg u infuża għal tul ta' żmien korrett. Huwa rrakkomandat li l-borża jkollha t-tikketta kif xieraq.

7. ID_DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5,39991 RA,Houten L-Olanda

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/02/225/001

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIGDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni:22 ta' Awissu 2002

Data ta' l-ahhar tigdid

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

ANNESS II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOĠIKA ATTIVA U
DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-
MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-
TQEGHID FIS-SUQ**
- Ċ. OBBLIGAZZJONIJIET SPECIFIĊI TAD-DETENTUR TA'
L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Lonza Biologicals Inc.
101 International Drive
Portsmouth
New Hampshire
03801-2815 Stati Uniti ta' L-Amerika

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott.

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

B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FUQ IL-FORNIMENT U L-UŻU IMPOSTI FUQ ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Prodott mediċinali jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (Ara Anness I : Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TA' L-UŻU MINGHAJR PERIKLU U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ma jghoddx f'dan il-każ.

- **KUNDIZZJONIJIET OHRA**

Id-detentur ta' din l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jagħti tagħrif lill-Kummissjoni Ewropeja dwar il-pjanijiet kummerċjali tal-prodott mediċinali awtorizzati b'din id-deċiżjoni.

Pjan dwar l-Immaniġġar tar-Riskju

L-MAH jintrabat li jagħmel l-istudji u l-attivitajiet addizzjonali ta' farmakovigilanza mnizzlin fil-Pjan ta' Farmakovigilanza, kif miftiehem fil-verżjoni tat-18 ta' April 2006 tal-Pjan dwar l-Immaniġġar tar-Riskju (RMP) ipprezentat fit-Taqsima 1.8.2 ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u f'kull aġġornament ta' l-RMP li jista' jkun hemm u li jkun qabel miegħu is-CHMP.

Kif hemm fil-Linji Gwida tas-CHMP dwar is-Sistemi ta' l-Immaniġġar tar-Riskju għal prodotti mediċinali għall-użu fil-bniedem, l-RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat fl-istess żmien mar-Rapport ta' Aġġornament Perjodiku dwar is-Sigurtà (PSUR) li jkun imiss.

Barra minn hekk, RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta jkun hemm informazzjoni ġdida li jista' jkollha impatt fuq l-Ispeċifikazzjonijiet tas-Sigurtà, fuq il-Pjan ta' Farmakovigilanza jew fuq l-attivitajiet li jnaqqsu ir-riskju li jkunu jghoddu f'dak il-mument.
- Fi żmien 60 gurnata li jkun milhuq xi avveniment importanti (ta' farmakovigilanza jew tat-tnaqqis tar-riskju)
- Fuq talba ta' l-EMA

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq għandu jkompli jipprezenta l-PSUR's kull sena.

Ċ. OBBLIGAZZJONIJIET SPECIFIĊI TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Id-Detentur ta' L-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq għandu jtemm il-programm ta' studji li ġejjin fiż-żmien speċifikat, u r-riżultati ta' dawn l-istudji għandhom iservu ta' bażi għall-istima tal-profil bejn il-benefiċċju/riskju li ssir kull sena.

Aspetti kliniċi

1. “Minhabba l-konklużjonijiet inċerti ta' l-istudju kliniku XPRESS li kien qiegħed jinvestiga l-interazzjoni possibbli bejn Xigris u eparina, hemm bżonn ta' iżjed kjarifiki fir-rigward tar-relazzjoni benefiċċju/riskju ta' Xigris. Għalhekk l-MAH huwa marbut li jagħmel studju kliniku kkontrollat bi placebo f'pazjenti (li jew qegħdin fuq doża baxxa ta' eparina bħala profilassi jew li mhux qegħdin jirċievu ebda tip ta' profilassi kontra t-trombozi) b'sepsis gravi u b'indeboliment ta' organu dokumentat (eż. MOD jew xokk settiku dipendenti fuq vasopressor) meta jkunu kkurati f'perijodu ta' żmien li jkun definit b'mod preċiż sabiex tiġi aċċertata r-relazzjoni benefiċċju/riskju ta' Xigris.”

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX III

TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

A. TIKKETTA

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KITBA FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xigris 20 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
drotrecogin alfa (attivat)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull kunjett fih 20 mg ta' Drotrecogin alfa (attivat).
Wara r-rikostituzzjoni b'10 ml ta' ilma għall-Injezzjonijiet kull ml fih 2 mg ta' Drotrecogin alfa (attivat)

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi : sucrose, sodium chloride, sodium citrate, citric acid, hydrochloric acid u sodium hydroxide.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kunjett wiehed, trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-infużjoni minn ġol-vina wara li jiġi rikostitwit u dilwit.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS {XX/SSSS}

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg (2°C – 8°C).
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/02/225/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott {numru}

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN KITBA FUQ IL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Xigris 20mg trab għal infużjoni

Għall-infużjoni fil-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA META JISKADI

JIS {XX/SSSS}

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott {numru}

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI.

20mg

6. OHRAJN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KITBA FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xigris 5 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
drotrecogin alfa (attivat)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull kunjett fih 5 mg ta' Drotrecogin alfa (attivat).
Wara r-rikostituzzjoni b'2.5 ml ta' ilma għall-Injezzjonijiet kull ml fih 2 mg ta' Drotrecogin alfa (attivat)

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi : sucrose, sodium chloride, sodium citrate, citric acid, hydrochloric acid u sodium hydroxide.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kunjett wiehed, trab għal soluzzjoni għall-infużjoni

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-infużjoni minn ġol-vina wara li jiġi rikostitwit u dilwit.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS {XX/SSSS}

9. KUNDIZZJONIJIET SPECJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg (2°C – 8°C).
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/02/225/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott {numru}

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN KITBA FUQ IL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Xigris 5 mg trab għal infużjoni

Għall-infużjoni fil-vini wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA META JISKADI

JIS {XX/SSSS}

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott {numru}

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI.

5 mg

6. OHRAJN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU

Xigris 20 mg trab ghal soluzzjoni għall-infużjoni Drotrecogin alfa (attivat)

Aqra sew dan il-fuljett kollu. Ftakar li ma tistax tiehu Xigris wahdek billi kemm il-marda tiegħek kif ukoll l-użu ta' din il-medicina għandhom bżonn ta' attenzjoni medika kontinwa.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wieħed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humieq imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Xigris u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tiehu Xigris
3. Kif għandek tuża Xigris
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħzen Xigris
6. Aktar tagħrif

1. X'INHUM XIGRIS U GħALXIEX JINTUŻA

Xigris huwa simili hafna għal proteina li tinsab naturali f'demmek. Din il-proteina tgħin biex jiġi kkontrollat it-tagħqid tad-demm u l-infjammazzjoni. Meta għisek ikollu infezzjoni qawwija, demmek jista' jiffirma biċċiet magħqudin tad-demm. Dawn jistgħu jibblukaw il-provvista tad-demm għal partijiet importanti ta' għisek bħall-kliem u l-pulmuni. Dan jikkawża marda msejha sepsis serja li tista' tmarrdek hafna. Xi nies imutu minn din il-marda. Xigris jgħin lil għisek jehles mill-biċċiet magħqudin tad-demm kif ukoll inaqas l-infjammazzjoni kkawżata mill-infezzjoni.

Xigris jintuża għall-kura ta' adulti b'sepsis serja.

2. QABEL MA TIEHU XIGRIS

M'għandux jingħatalek Xigris

- jekk inti allergiku/a (tbat minn sensitività eċċessiva) għal drotrecogin alfa (attivat), jew sustanzi oħra ta' Xigris, jew trombina (proteina) bovina (gejja mill-baqar)
- jekk inti tifel/tifla taht it-18-il sena
- jekk għandek fsada interna
- jekk għandek tumor fil-moħħ, jew pressjoni fuq il-moħħ
- jekk qiegħed fuq terapija b'eparina fl-istess żmien (≥ 15 Unità Internazzjonali /kg/siegha)
- jekk għandek tendenza ta' fsada mhux relatata mas-sepsis
- jekk għandek problema serja fil-fwied li ilha hafna
- jekk l-għadd ta' plejtlits (tip ta' ċellola fid-demm) ikun baxx, anki jekk dan ikun żdied b'trasfużjoni
- jekk għandek riskju kbir ta' fsada (per eżempju):
 - a) jekk kellek kirurgija fi żmien tnax-il siegha qabel ma tingħata Xigris, jew fsada minn kirurgija preċedenti, jew kirurgija fl-istess żmien li tkun qed tingħata Xigris

- b) jekk dhalt fl-isptar minhabba trawma serja tar-ras, jew kellek kirurgija tal-mohh jew ta' l-ispina, jew kellek fsada fil-mohh (puplesija emorragika) fl-ahhar tliet xhur, jew ghandek vini jew arterji anormali fil-mohh, jew massa fir-ras; ghandek kateter epidurali (tubu fl-ispina)
- c) jekk ghandek tendenzi ta' fsada mit-twelid
- d) jekk kellek fsada mill-imsaren fl-ahhar sitt gimghat, sakemm ma saritx il-kura neccessarja
- e) jekk kellek incident serju u ghandek riskju akbar ta' fsada

Oqghod attent hafna b'Xigris jekk ghandek riskju ta' fsada, per eżempju:

- jekk qieghed tiehu medicini ohra li jaffettwaw kif jaghqad id-demmm(per eżempju medicini li jhollu l-koaguli tad-demmm, iraqqu d-demmm jew medicini li jinibixxu l-plejtlits bhall-aspirina)
- jekk fl-ahhar tliet xhur kellek puplesija minhabba bicciet maghqudin tad-demmm
- jekk ghandek problema ta' fsada li taf biha

Xigris m'ghandux jintuza jekk ghandek xi tip inqas serju ta' sepsis (insufficjenza ta' organu wiehed biss) u recentement kellek xi operazzjoni

Meta tiehu medicini ohra

Jekk joghg'bok ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qieghed tiehu jew hadt dan l-ahhar xi medicini ohra, anki daww minghajr ricetta. Trid toqghod attent meta Xigris jinghata ma' medicini ohra li jaffettwaw il-mod kif jghaqqad id-demmm (per eżempju medicini li jhollu l-koaguli tad-demmm, iraqqu d-demmm jew medicini li jinibixxu l-plejtlits bhall-aspirina, medicini antiinfjammatorji li m'humiex steroidi jew clopidegrol).

Tqala u Tredidigh

Mhux maghruf jekk drotrecogin alfa (attivat) jaghmilx hsara lit-tarbija fil-guf jew jekk jaffettwax l-abbiltà li jkollok tfal. Fit-tqala Xigris jinghata biss jekk ikun neccessarju.

Mhux maghruf jekk drotrecogin alfa (attivat) johrogx fil-halib tal-bniedem u ghalhekk m'ghandux isir tredidigh waqt il-tehid ta' Xigris.

Taghrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Xigris.

Ghal kull kunjett dan il-prodott medicinali fih madwar 68 mg ta' sodium. Pazjenti li qeghdin fuq dieta ta' restrizzjoni ta' sodium ghandhom jaghtu kas ta' dan il-fatt.

3. KIF GHANDEK TIEHU XIGRIS

Id-doza rrakkomandata ta' Xigris hija 24 mikrogrammi (µg) kull kilogramm (kg) tal-piz tal-gisem kull siegha ghal 96 siegha.

Spizjar fl-isptar, infermier jew tabib ikun hall it-trab Xigris fl-ilma għall-injezzjonijiet u soluzzjoni ta' sodium chloride. Dan il-likwidu mbagħad jghaddi minn go borza permezz ta' tubu ghal go wahda mill-vini tieghek ghal perijodu ta' 96 siegha

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull medicina ohra, Xigris jista' jkollu effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux fuq kulhadd. Xigris jista' jzid ir-riskju ta' fsada li jista' jkun serju jew ta' periklu għall-hajja. Fsada serja waqt il-perijodu ta' l-infuzjoni sehhet f'1% (1 minn kull 100) ta' pazjenti b'sepsis serja u f'2.4% (madwar 1 minn kull 40) ta' pazjenti kkurati b'Xigris, bil-parti l-kbira tal-fsada fiz-żewg gruppi jkun fl-istonku u fl-imsaren. Fsada fil-mohh ma kinitx komuni, sehhet f'0.2% (1 minn kull 500) ta' pazjenti kkurati b'Xigris.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk joghg'bok, ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

5. KIF TAHŻEN XIGRIS

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.
Tuzahx wara d-data ta' skadenza li tidher fuq it-tikketta

Aħżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).
Żomm il-kunjett fil-kartuna sabiex tilqa' mid-dawl.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih Xigris:

- Is-sustanza attiva hija 20 mg ta' drotrecogin alfa (attivat) f'kull kunjett. Drotrecogin alfa huwa verżjoni ta' Proteina C Attivata li hija proteina naturali li tinsab fid-demm u huwa magħmul b'teknoloġija rikombinanti.
- Is-sustanzi l-oħra huma sucrose, sodium chloride, sodium citrate, citric acid, hydrochloric acid u sodium hydroxide.

Id-Dehra ta' Xigris u l-kontenuti tal-pakkett

Xigris jiġi bħala trab għal soluzzjoni għall-infużjoni f'kunjett

Kunjett fih 20 mg ta' drotrecogin alfa (attivat). Wara r-rikostituzzjoni b'10 ml ta' ilma għall-Injezzjonijiet kull ml fih 2 mg ta' Drotrecogin alfa (attivat).

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Id-Detentur ta' L-Awtorizzazzjoni Għat-Tqeghid fis-Suq: Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, L-Olanda
Manifattur: Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, D- 35396 Giessen, Il-Germanja.

Għal kull taghrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq:

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84.84

България

ТП "Ели Лили Нидерланд" 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

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

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

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

Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f' {XX/SSSS}

Din il-medicina kienet awtorizzata taht 'Ċirkustanzi ta' Eċċezzjoni'. Dan ifisser li għal raġunijiet xjentifiċi kien impossibbli li tinkiseb informazzjoni kompleta dwar din il-medicina. L-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) ser tinfexxi kull tip ta' informazzjoni għida li tohroġ kull sena u dan il-fuljett ser jiġi aġġornat, skond il-bżonn.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

<-----

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professionisti fil-qasam mediku:

Struzzjonijiet għall-użu u mmaniġġar

1. Uża teknika aseptika adattata matul il-preparazzjoni biex Xigris jinghata fil-vina.

2. Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' Xigris meħtieġa.

Kull kunjett ta' Xigris fih 20 mg drotrecogin alfa (attivat).

Il-kunjett fih drotrecogin alfa (attivat) żejjed biex jiffacilita li jinghata l-ammont imsemmi fuq it-tikketta.

3. Qabel jinghata, il-kunjetti ta' 20 mg ta' Xigris għandhom jiġu rikostitwiti b'10 ml Ilma Sterili għall-Injezzjoni, li jirriżulta f'soluzzjoni b'koncentrazzjoni ta' madwar 2 mg/ml drotrecogin alfa (attivat).

Żid l-Ilma Sterili għall-Injezzjoni fil-kunjett bil-mod u evita li taqleb ta' taht fuq jew li thawwad il-kunjett. Dawwar bil-mod kull kunjett sakemm it-trab jinhall kompletament.

4. Is-soluzzjoni ta' Xigris rikostitwit trid tkompli tiġi dilwita b'injezzjoni sterili ta' 0.9% sodium chloride. Iġbed bil-mod l-ammont xieraq ta' soluzzjoni ta' drotrecogin alfa (attivat) rikostitwit mill-kunjett. Żid d-drotrecogin alfa (attivat) rikostitwit f'borża ta' infużjoni ppreparata b' 0.9% sodium chloride sterili. Meta tkun qed iżżid d-drotrecogin alfa (attivat) rikostitwit fil-borża ta' infużjoni, iddirezżjona s-soluzzjoni lejn il-ġenb tal-borża biex tnaqqas kemm jista' jkun l-aġitazzjoni tas-soluzzjoni. Aqleb bil-mod il-borża rasha 'l isfel biex ikollok soluzzjoni omogenea. Tmexx il-borża ta' infużjoni minn post għall-iehor billi tuża sistemi tat-trasport mekkaniċi.

5. Wara r-rikostituzzjoni, huwa rrakkomandat li l-prodott jintuża immedjatament. Madanakollu, s-soluzzjoni rikostitwita fil-kunjett tista' tinzamm sa 3 sigħat fit-temperatura ambjentali (15 sa 30°C).

Wara l-preparazzjoni, is-soluzzjoni għall-infużjoni fil-vina tista' tintuża fit-temperatura ambjentali (15 sa 30°C) għal perijodu sa 14-il siegħa.

6. Prodotti mediċinali parenterali għandhom ikunu spezzjonati viżwalment għal xi frak u tibdil fil-kulur qabel jinghataw.

7. **Huwa rrakkomandat li Xigris jiġi infuż b'pompa għall-infużjoni sabiex tiġi kkontrollata bi preċiżjoni r-rata ta' infużjoni.** Is-soluzzjoni ta' Xigris rikostitwit għandha tiġi dilwita f'borża ta' infużjoni li fiha injezzjoni sterili ta' 0.9% Sodium Chloride sakemm tintlaħaq konċentrazzjoni finali ta' bejn 100 µg/ml u 200 µg/ml.

8. Meta jinghata drotrecogin alfa (attivat) b'rati ta' infużjoni baxxi (inqas minn madwar 5 ml/siegħa), is-sett ta' l-infużjoni għandu jkun imhejji għal perijodu ta' madwar 15-il minuta b'rata ta' infużjoni ta' madwar 5 ml/siegħa.

9. Xigris għandu jinghata permezz ta' linja minn ġol-vina apposta jew lumen apposta ta' kateter ċentrali fil-vina multilumen. Mill-istess linja jistgħu jinghataw BISS is-soluzzjonijiet li ġejjin: Injezzjoni ta' 0.9% Sodium Chloride, Injezzjoni ta' Ringer Lactated, Dextrose jew tahlitiet ta' Dextrose u Ilma bil-Melh.

10. Evita li tesponi s-soluzzjoni ta' drotrecogin alfa (attivat) għas-shana u/jew id-dawl tax-xemx dirett. Ma ġewx innutati inkompatibilitajiet bejn drotrecogin alfa (attivat) u fliexken ta' l-infużjoni tal-ħġieġ jew boroż ta' l-infużjoni magħmulin minn polyvinylchloride, polyethylene,

polypropylene, jew polyolefin. L-użu ta' tipi ohra ta' settijiet ta' l-infuzjoni jista' jkollhom impatt negattiv fuq l-ammont u l-qawwa ta' drotrecogin alfa (attivat) li jigi moghti.

11. Trid tittiehed attenzjoni biex Xigris jinghata b'rata adattata, ikkalkulata fuq bażi tal-piż tal-giżem f'kg u infuża għal tul ta' żmien korrett. Huwa rrakkomandat li l-borża jkollha t-tiketta kif xieraq.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU

Xigris 5 mg trab ghal soluzzjoni għall-infuzjoni Drotrecogin alfa (attivat)

Aqra sew dan il-fuljett kollu. Ftakar li ma tistax tiehu Xigris wahdek billi kemm il-marda tieghek kif ukoll l-użu ta' din il-medicina għandhom bżonn ta' attenzjoni medika kontinwa.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tieghek.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humieq imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Xigris u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tiehu Xigris
3. Kif għandek tuża Xigris
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħzen Xigris
6. Aktar tagħrif

1. X'INHU XIGRIS U GHALXIEX JINTUŻA

Xigris huwa simili hafna għal proteina li tinsab naturali f'demmek. Din il-proteina tgħin biex jiġi kkontrollat it-tagħqid tad-demm u l-infjammazzjoni. Meta ġismek ikollu infezzjoni qawwija, demmek jista' jiffirma biċċiet magħqudin tad-demm. Dawn jistgħu jibblukaw il-provvista tad-demm għal partijiet importanti ta' ġismek bħall-kliem u l-pulmuni. Dan jikkawża marda msejha sepsis serja li tista' tmarrdek hafna. Xi nies imutu minn din il-marda. Xigris jgħin lil ġismek jehles mill-biċċiet magħqudin tad-demm kif ukoll inaqas l-infjammazzjoni kkawżata mill-infezzjoni.

Xigris jintuża għall-kura ta' adulti b'sepsis serja.

2. QABEL MA TIEHU XIGRIS

M'għandux jingħatalek Xigris

- jekk inti allergiku/a (tbat minn sensitività eċċessiva) għal drotrecogin alfa (attivat), jew sustanzi oħra ta' Xigris, jew trombina (proteina) bovina (ġejja mill-baqar)
- jekk inti tifel/tifla taht it-18-il sena
- jekk għandek fsada interna
- jekk għandek tumor fil-moħħ, jew pressjoni fuq il-moħħ
- jekk qiegħed fuq terapija b'eparina fl-istess żmien (≥ 15 Unità Internazzjonali /kg/siegha)
- jekk għandek tendenza ta' fsada mhux relatata mas-sepsis
- jekk għandek problema serja fil-fwied li ilha hafna
- jekk l-għadd ta' plejtlits (tip ta' ċellola fid-demm) ikun baxx, anki jekk dan ikun żdied b'trasfużjoni
- jekk għandek riskju kbir ta' fsada (per eżempju):
 - a) jekk kellek kirurgija fi żmien tnax-il siegha qabel ma tingħata Xigris, jew fsada minn kirurgija preċedenti, jew kirurgija fl-istess żmien li tkun qed tingħata Xigris
 - b) jekk dhalt fl-isptar minħabba trawma serja tar-ras, jew kellek kirurgija tal-moħħ jew ta' l-ispina, jew kellek fsada fil-moħħ (puplesija emorragika) fl-aħħar tliet xhur, jew għandek

vini jew arterji anormali fil-mohh, jew massa fir-ras; ghandek kateter epidurali (tubu fl-ispina)

- c) jekk ghandek tendenzi ta' fsada mit-twelid
- d) jekk kellek fsada mill-imsaren fl-ahhar sitt gimghat, sakemm ma saritx il-kura neccessarja
- e) jekk kellek incident serju u ghandek riskju akbar ta' fsada

Oqghod attent hafna b'Xigris jekk ghandek riskju ta' fsada, per eżempju:

- jekk qieghed tiehu medicini ohra li jaffettwaw kif jaghqad id-demm(per eżempju medicini li jhollu l-koaguli tad-demm, iraqqu d-demm jew medicini li jinibixxu l-plejtlits bhall-aspirina)
- jekk fl-ahhar tliet xhur kellek puplesija minhabba bicciet maghqudin tad-demm
- jekk ghandek problema ta' fsada li taf biha

Xigris m'ghandux jintuza jekk ghandek xi tip inqas serju ta' sepsis (insufficjenza ta' organu wiehed biss) u recentement kellek xi operazzjoni

Meta tiehu medicini ohra

Jekk joghgħbok ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qieghed tiehu jew hadt dan l-ahhar xi medicini ohra, anki daww minghajr ricetta. Trid toqghod attent meta Xigris jinghata ma' medicini ohra li jaffettwaw il-mod kif jghaqqad id-demm (per eżempju medicini li jhollu l-koaguli tad-demm, iraqqu d-demm jew medicini li jinibixxu l-plejtlits bhall-aspirina, medicini antiinfjammatorji li m'humiex steroidi jew clopidegrol).

Tqala u Tredidgh

Mhux maghruf jekk drotrecogin alfa (attivat) jaghmilx hsara lit-tarbija fil-guf jew jekk jaffettwax l-abbiltà li jkollok tfal. Fit-tqala Xigris jinghata biss jekk ikun neccessarju.

Mhux maghruf jekk drotrecogin alfa (attivat) johrogx fil-halib tal-bniedem u ghalhekk m'ghandux isir tredidgh waqt il-tehid ta' Xigris.

Taghrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Xigris.

Ghal kull kunjett dan il-prodott medicinali fih madwar 17 mg ta' sodium. Pazjenti li qeghdin fuq dieta ta' restrizzjoni ta' sodium ghandhom jaghtu kas ta' dan il-fatt.

3. KIF GHANDEK TIEHU XIGRIS

Id-doza rrakkomandata ta' Xigris hija 24 mikrogrammi (μg) kull kilogramm (kg) tal-piz tal-gisem kull siegha ghal 96 siegha.

Spizjar fl-isptar, infermier jew tabib ikun hall it-trab Xigris fl-ilma għall-injezzjonijiet u soluzzjoni ta' sodium chloride. Dan il-likwidu mbagħad jghaddi minn go borza permezz ta' tubu għal go wahda mill-vini tieghek għal perijodu ta' 96 siegha

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull medicina ohra, Xigris jista' jkollu effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux fuq kulhadd. Xigris jista' jzid ir-riskju ta' fsada li jista' jkun serju jew ta' periklu għall-hajja. Fsada serja waqt il-perijodu ta' l-infuzjoni sehhet f'1% (1 minn kull 100) ta' pazjenti b'sepsis serja u f'2.4% (madwar 1 minn kull 40) ta' pazjenti kkurati b'Xigris, bil-parti l-kbira tal-fsada fiz-żewg gruppi jkun fl-istonku u fl-imsaren. Fsada fil-mohh ma kinitx komuni, sehhet f'0.2% (1 minn kull 500) ta' pazjenti kkurati b'Xigris.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk joghgħbok, ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

5. KIF TAHZEN XIGRIS

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Tużahx wara d-data ta' skadenza li tidher fuq it-tikketta

Ahżen fi frigg (2°C – 8°C).

Żomm il-kunjett fil-kartuna sabiex tilqa' mid-dawl.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih Xigris:

- Is-sustanza attiva hija 5 mg ta' drotrecogin alfa (attivat) f'kull kunjett. Drotrecogin alfa huwa verżjoni ta' Proteina C Attivata li hija proteina naturali li tinsab fid-demm u huwa magħmul b'teknoloġija rikombinanti.
- Is-sustanzi l-oħra huma sucrose, sodium chloride, sodium citrate, citric acid, hydrochloric acid u sodium hydroxide.

Id-Dehra ta' Xigris u l-kontenuti tal-pakkett

Xigris jiġi bħala trab għal soluzzjoni għall-infuzzjoni f'kunjett

Kunjett fih 5 mg ta' drotrecogin alfa (attivat). Wara r-rikostituzzjoni b'2.5 ml ta' ilma għall-Injezzjonijiet kull ml fih 2 mg ta' Drotrecogin alfa (attivat).

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Id-Detentur ta' L-Awtorizzazzjoni Għat-Tqeghid fis-Suq: Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, L-Olanda

Manifattur: Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, D- 35396 Giessen, Il-Ġermanja.

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq:

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

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.

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

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

Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f' {XX/SSSS}

Din il-medicina kienet awtorizzata taht 'Ċirkustanzi ta' Eċċezzjoni'. Dan ifisser li għal raġunijiet xjentifiċi kien impossibbli li tinkiseb informazzjoni kompleta dwar din il-medicina. L-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida li toħroġ kull sena u dan il-fuljett ser jiġi aġġornat, skond il-bżonn.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professionisti fil-qasam mediku:

Struzzjonijiet għall-użu u mmaniġġar

1. Uża teknika aseptika adattata matul il-preparazzjoni biex Xigris jinghata fil-vina.
2. Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' Xigris meħtieġa.

Kull kunjett ta' Xigris fih 5 mg drotrecogin alfa (attivat).

Il-kunjett fih drotrecogin alfa (attivat) żejjed biex jiffacilita li jinghata l-ammont imsemmi fuq it-tikketta.
3. Qabel jinghata, il-kunjetti ta' 5 mg ta' Xigris għandhom jiġu rikostitwiti b'2.5 ml Ilma Sterili għall-Injezzjoni, li jirriżulta f'soluzzjoni b'koncentrazzjoni ta' madwar 2 mg/ml drotrecogin alfa (attivat).

Żid l-Ilma Sterili għall-Injezzjoni fil-kunjett bil-mod u evita li taqleb ta' taht fuq jew li thawwad il-kunjett. Dawwar bil-mod kull kunjett sakemm it-trab jinhall kompletament.
4. Is-soluzzjoni ta' Xigris rikostitwit trid tkompli tiġi dilwita b'injezzjoni sterili ta' 0.9% sodium chloride. Iġbed bil-mod l-ammont xieraq ta' soluzzjoni ta' drotrecogin alfa (attivat) rikostitwit mill-kunjett. Żid d-drotrecogin alfa (attivat) rikostitwit f'borża ta' infużjoni ppreparata b' 0.9% sodium chloride sterili. Meta tkun qed iżżid d-drotrecogin alfa (attivat) rikostitwit fil-borża ta' infużjoni, iddirezżjona s-soluzzjoni lejn il-ġenb tal-borża biex tnaqqas kemm jista' jkun l-aġitazzjoni tas-soluzzjoni. Aqleb bil-mod il-borża rasha 'l isfel biex ikollok soluzzjoni omogenea. Tmexx il-borża ta' infużjoni minn post għall-iehor billi tuża sistemi tat-trasport mekkaniċi.
5. Wara r-rikostituzzjoni, huwa rrakkomandat li l-prodott jintuża immedjatament. Madanakollu, s-soluzzjoni rikostitwita fil-kunjett tista' tinzamm sa 3 sigħat fit-temperatura ambjentali (15 sa 30°C).
Wara l-preparazzjoni, is-soluzzjoni għall-infużjoni fil-vina tista' tintuża fit-temperatura ambjentali (15 sa 30°C) għal perijodu sa 14-il siegħa.
6. Prodotti medikinali parenterali għandhom ikunu spezzjonati viżwalment għal xi frak u tibdil fil-kulur qabel jinghataw.
7. **Huwa rrakkomandat li Xigris jiġi infuż b'pompa għall-infużjoni sabiex tiġi kkontrollata bi preċiżjoni r-rata ta' infużjoni.** Is-soluzzjoni ta' Xigris rikostitwit għandha tiġi dilwita f'borża ta' infużjoni li fiha injezzjoni sterili ta' 0.9% Sodium Chloride sakemm tintlaħaq koncentrazzjoni finali ta' bejn 100 µg/ml u 200 µg/ml.
8. Meta jinghata drotrecogin alfa (attivat) b'rati ta' infużjoni baxxi (inqas minn madwar 5 ml/siegħa), is-sett ta' l-infużjoni għandu jkun imhejji għal perijodu ta' madwar 15-il minuta b'rata ta' infużjoni ta' madwar 5 ml/siegħa.
9. Xigris għandu jinghata permezz ta' linja minn ġol-vina apposta jew lumen apposta ta' kateter ċentrali fil-vina multilumen. Mill-istess linja jistgħu jinghataw BISS is-soluzzjonijiet li ġejjin: Injezzjoni ta' 0.9% Sodium Chloride, Injezzjoni ta' Ringer Lactated, Dextrose jew tahlitiet ta' Dextrose u Ilma bil-Meħ.
10. Evita li tesponi s-soluzzjoni ta' drotrecogin alfa (attivat) għas-sħana u/jew id-dawl tax-xemx dirett. Ma ġewx innutati inkompatibilitajiet bejn drotrecogin alfa (attivat) u fliexken ta' l-

infużjoni tal-ħġieġ jew boroż ta' l-infużjoni magħmulin minn polyvinylchloride, polyethylene, polypropylene, jew polyolefin. L-użu ta' tipi oħra ta' settijiet ta' l-infużjoni jista' jkollhom impatt negattiv fuq l-ammont u l-qawwa ta' drotrecogin alfa (attivat) li jiġi mogħti.

11. Trid tittiehed attenzjoni biex Xigris jingħata b'rata adattata, ikkalkulata fuq bażi tal-piż tal-ġisem f'kg u infuża għal tul ta' żmien korrett. Huwa rrakkomandat li l-borża jkollha t-tiketta kif xieraq.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat