

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Xigris 20 mg prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 20 mg drotrekogina alfa (aktiviranega).

Po pripravi (rekonstituciji) z 10 ml vode za injekcije vsak ml vsebuje 2 mg drotrekogina alfa (aktiviranega).

Drotrekogin alfa (aktiviran) je rekombinantna različica endogenega aktiviranega proteina C, ki jo izdelujejo s pomočjo genskega inženiringa iz posebne humane celične kulture.

Pomožna snov: Vsaka viala vsebuje približno 68 mg natrija.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za infundiranje. Zdravilo Xigris je na voljo kot liofiliziran, bel do sivo bel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Xigris je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s hudo sepsa z odpovedjo več organov kot dodatek najboljšemu standardnemu zdravljenju. O uporabi zdravila Xigris razmislimo zlasti v okoliščinah, ko lahko zdravljenje pričnemo v roku 24 ur od pojava odpovedovanja organov (za nadaljnje podatke glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Xigris naj uporabljajo izkušeni zdravniki v ustanovah z usposobljenim osebjem za zdravljenje bolnikov s hudo sepsa.

Zdravljenje začnemo v roku 48 ur, najbolje v 24 urah, po pojavu prve zabeležene motnje delovanja organov, ki jo povzroči sepsa (glejte poglavje 5.1).

Priporočeni odmerek zdravila Xigris je 24 µg/kg/h (na osnovi dejanske telesne mase), ki ga dajemo kot neprekinjeno intravensko infuzijo v skupnem trajanju 96 ur. Za natančen nadzor hitrosti infundiranja, za infundiranje zdravila Xigris priporočamo uporabo infuzijske črpalke. Če je infuzija iz kakršnegakoli vzroka prekinjena, je treba zdravilo Xigris ponovno uvesti s hitrostjo infuzije 24 µg/kg/h in nadaljevati do dopolnitve priporočenih 96 ur dajanja odmerka. Višanje odmerka ali bolusni odmerki zdravila Xigris za nadomeščanje prekinitve infuzije niso potrebni.

Pri odraslih bolnikih s hudo sepsa niso potrebne prilagoditve odmerka glede na starost, spol, jetrno delovanje (kot ga merimo z ravnmi transaminaz), ledvično delovanje, debelost ali sočasno dajanje profilaktičnega heparina. Farmakokinetike drotrekogina alfa (aktiviranega) pri bolnikih s hudo sepsa in končno odpovedjo ledvic ali s kroničnim obolenjem jeter niso preučevali.

Pediatrični bolniki: Rezultati s placebom nadzorovanega kliničnega preskušanja, ki so ga zaradi neuspešnosti prekinili potem, ko je študijsko zdravljenje prejelo 477 bolnikov, starih 0 do 17 let, niso pokazali učinkovitosti zdravila Xigris pri pediatričnih bolnikih in so pokazali višjo stopnjo krvavitve v osrednje živčevje v skupini bolnikov, ki so prejeli zdravilo Xigris, v primerjavi s skupino, ki je

prejemala placebo. Uporaba zdravila Xigris je pri otrocih, mlajših od 18 let, kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 5.1).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, za katerokoli pomožno snov ali za goveji trombin (ostanek postopka izdelave v sledovih).

Uporaba drotrekogina alfa (aktiviranega) je pri otrocih, mlajših od 18 let, kontraindicirana (glejte poglavje 5.1).

Ker lahko drotrekogin alfa (aktiviran) poveča tveganje za krvavitev, je zdravilo Xigris kontraindicirano v naslednjih primerih:

- Aktivna notranja krvavitev
- Bolniki z intrakranialnim obolenjem; novotvorbo ali znaki herniacije možganov
- Sočasno zdravljenje s heparinom ≥ 15 mednarodnih enot/kg/h
- Znana nagnjenost h krvavitvam z izjemo akutne koagulopatije, povezane s sepsa
- Hudo kronično obolenje jeter
- Število trombocitov $< 30.000 \times 10^6/l$, tudi če je število trombocitov povečano po transfuzijah
- Bolniki s povečanim tveganjem za krvavitev (na primer):
 - a) kakršenkoli večji operacijski poseg, opredeljen kot operacijski poseg, ki zahteva splošno ali spinalno anestezijo, opravljen v 12-urnem obdobju neposredno pred infuzijo zdravila, ali katerikoli bolnik po operaciji, ki kaže znake aktivne krvavitve, ali katerikoli bolnik z načrtovanim ali pričakovanim operacijskim posegom v obdobju infuzije zdravila
 - b) huda poškodba glave, ki je zahtevala hospitalizacijo, intrakranialni ali intraspinalni operacijski poseg ali hemoragični cerebrovaskularni insult v prejšnjih 3 mesecih, kakršnekoli intracerebralne arteriovenske malformacije, možganska anevrizma ali ekspanzivni proces osrednjega živčevja kadarkoli v preteklosti; bolniki z epiduralnim katetrom ali bolniki pri katerih se pričakuje, da jim bodo med infuzijo vstavili epiduralni kateter
 - c) prirojena nagnjenost h krvavitvam v anamnezi
 - d) krvavitev v prebavila v zadnjih 6 tednih, ki je zahtevala medicinsko posredovanje, z izjemo krvavitve, ki so bile dokončno ozdravljene s kirurškim posegom
 - e) bolniki po poškodbah s povečanim tveganjem za krvavitev

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nobena nadaljnja študija ni potrdila učinkovitosti rezultatov posameznega ključnega preskušanja.

Bolniki z okvarjenim delovanjem enega organa in nedavnim operacijskim posegom

Zdravilo Xigris ni odobreno za zdravljenje bolnikov z okvarjenim delovanjem enega organa in ga pri tej podskupini bolnikov ne smemo uporabljati, zlasti, če so imeli nedavno operacijski poseg (v zadnjih 30 dneh). V vsakem od dveh randomiziranih s placebom kontroliranih preskušanj, PROWESS in ADDRESS (glejte poglavje 5.1), sta bili 28-dnevna umrljivost in umrljivost v času hospitalizacije višji pri bolnikih, zdravljenih z drotrekoginom alfa (aktiviranim), v primerjavi s placebom, pri podskupini bolnikov z okvarjenim delovanjem enega organa in nedavnim operacijskim posegom ($n = 98$ v preskušanju PROWESS in $n = 636$ v preskušanju ADDRESS).

Krvavitev

Drotrekogin alfa (aktiviran) poveča tveganje za krvavitev. Pri naslednjih stanjih je potrebno oceniti tveganje dajanja zdravila Xigris glede na pričakovane koristi:

- Trombolitično zdravljenje v zadnjih 3 dnevih
- Uporaba peroralnih antikoagulantov v zadnjih 7 dnevih
- Uporaba aspirina ali drugih zaviralcev agregacije trombocitov v zadnjih 7 dnevih

- Ishemični cerebrovaskularni insult v zadnjih 3 mesecih
- Katerokoli drugo stanje, pri katerem zdravnik meni, da je verjetna močnejša krvavitev

Pri posegih s tveganjem za krvavitev prenehajte dajati zdravilo Xigris 2 uri pred začetkom posega. Zdravilo Xigris lahko ponovno uvedemo 12 ur po večjih invazivnih posegih ali operacijah, če je dosežena zadostna hemostaza. Incidenca resnih primerov krvavitve z zdravilom Xigris je bila višja pri bolnikih, ki so bili nedavno (do vključno pred 30 dnevi) operirani, kot pri bolnikih, ki niso bili operirani (glejte poglavje 4.8). Pri oceni tveganja in koristi za posameznega bolnika, je potrebno upoštevati tveganje za krvavitev. Zdravilo Xigris lahko po nezapletenih manj invazivnih posegih ponovno uvedemo takoj, če je dosežena zadostna hemostaza.

Med infuzijo zdravila Xigris morate rutinsko meriti parametre hemostaze (npr. aktivirani parcialni trombotični čas (APTT), protrombinski čas (PT) in število trombocitov). Če zaporedni testi hemostaze pokažejo, da je koagulopatija nenadzorovana ali se slabša, kar pomembno povečuje tveganje za krvavitev, je potrebno oceniti koristi nadaljevanja infuzije glede na možno povečano tveganje za krvavitev pri tem bolniku.

Laboratorijski testi

Drotrekogin alfa (aktiviran) ima minimalen učinek na PT. Podaljšanje APTT pri bolnikih s hudo sepso, ki prejemajo zdravilo Xigris, je lahko posledica prej obstoječe koagulopatije, farmakodinamičnega učinka drotrekogina alfa (aktiviranega) in/ali učinka drugih sočasno uporabljenih zdravil. Farmakodinamični učinek drotrekogina alfa (aktiviranega) na test APTT je odvisen tudi od reagenta in instrumenta, uporabljenih za izvedbo testa, ter časa, ki je pretekel od odvzema vzorca do izvedbe testa. Drotrekogin alfa (aktiviran), ki je prisoten v vzorcu krvi ali plazme, odvzetem bolniku, ki mu infundiramo zdravilo, bo postopoma nevtraliziran z endogenimi zaviralci proteaz plazme, prisotnimi v vzorcu. 2 uri po odvzemu vzorca krvi praktično ni več merljivega delovanja drotrekogina alfa (aktiviranega). Zaradi teh bioloških in analitičnih spremenljivk APTT ne moremo uporabljati za vrednotenje farmakodinamičnega učinka drotrekogina alfa (aktiviranega). Poleg tega po približno 2 urah po zaključku infuzije zdravila praktično ni merljivega delovanja drotrekogina alfa (aktiviranega) v obtoku bolnika; po tem času zdravilo ne vpliva več na vzorce krvi, odvzete za določanje APTT. Pri interpretaciji zaporednih določanj PT in/ali APTT moramo upoštevati vse omenjene dejavnike.

Ker drotrekogin alfa (aktiviran) lahko vpliva na teste APTT, lahko drotrekogin alfa (aktiviran), prisoten v vzorcih plazme, vpliva na enostopenjske teste koagulacije, ki temeljijo na APTT (kot so testi faktorjev VIII, IX in XI). Drotrekogin alfa (aktiviran) v vzorcih plazme ne vpliva na enostopenjske teste faktorjev, ki temeljijo na PT (kot so testi faktorjev II, V, VII in X).

Če zaporedne meritve koagulopatije (vključujoč število trombocitov) kažejo na hudo ali slabšajočo se koagulopatijo, je treba pretehtati tveganje nadaljevanja infuzije glede na pričakovano korist.

Imunogenost

V kliničnih študijah hude sepse pri odraslih bolnikih, je pogostnost protiteles IgA/IgG/IgM proti humanemu aktiviranemu proteinu C ali nevtralizirajočih protiteles nizka ter podobna kot med testiranimi bolniki, zdravljenimi z drotrekoginom alfa (aktiviranim) in s placebom. Pri bolnikih, ki so razvili protitelesa, neželeni učinki niso bili bolj pogosti pri bolnikih zdravljenih z drotrekoginom alfa (aktiviranim) kot pri bolnikih s placebom. Dokazov, da so zaznana protitelesa predstavljal specifičen imunski odgovor na zdravljenje z drotrekogin alfa (aktiviranim) ni bilo.

Kliničnih preskušanj hude sepse, ki bi podrobno preučevala ponovno dajanje drotrekogin alfa (aktiviranega) ni bilo. Vendar je majhno število bolnikov v kliničnih preskušanjih hude sepse predhodno prejelo zdravljenje z drotrekogin alfa (aktiviranim). Pri teh bolnikih niso poročali o nobenih preobčutljivostnih reakcijah. Vzorce, ki so bili na voljo, so naknadno testirali in vsi so bili negativni glede protiteles proti humanemu aktiviranemu proteinu C. Pri zdravih osebah tvorbe protiteles proti aktiviranemu proteinu C, tudi po večkratnem dajanju zdravila Xigris niso zaznali. Vendar pa možnosti alergijskih reakcij na sestavine pripravka pri nekaterih bolnikih z nagnjenostjo ne moremo povsem izključiti. Če se pojavijo alergijske ali anafilaktične reakcije, moramo zdravljenje

nemudoma prekiniti in začeti z ustreznim zdravljenjem alergijske ali anafilaktične reakcije. Če se odločimo za ponovno uporabo zdravila Xigris, moramo to storiti previdno.

To zdravilo vsebuje približno 68 mg natrija na vialo. To je potrebno upoštevati pri bolnikih z nadzorovano dieto natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Previdnost je potrebna, kadar zdravilo Xigris uporabljamo skupaj z drugimi zdravili, ki vplivajo na hemostazo (glejte poglavji 4.3 in 4.4), vključno s proteinom C, trombolitiki (npr. streptokinazo, tPA, rPA in urokinazo), peroralnimi antikoagulantmi (npr. varfarinom), hirudini, antitrombinom, aspirinom in drugimi zaviralci agregacije trombocitov, npr. nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, tiklopidinom in klopidogrelom, antagonistami glikoproteina IIb/IIIa (kot so abciximab, eptifibatid, tirofiban) in prostaciklini, kot je iloprost.

Sočasno dajanje heparina v nizkih odmerkih za profilakso venskih trombotičnih dogodkov (VTE – *venous thrombotic events*)

Heparin v nizkih odmerkih za profilakso VTE lahko dajemo sočasno z drotrekoginom alfa (aktiviranim). V randomizirani študiji heparina proti placebu (XPRESS) pri 1935 odraslih bolnikih s hudo sepso, zdravljenih z drotrekoginom alfa (aktiviranim), profilaktični heparin ni negativno vplival na smrtnost (heparin 28,3 % proti placebu 31,9 % v celotni ITT populaciji in heparin 30,3 % proti placebu 26,9 % pri bolnikih s slabim delovanjem več organov, ki so bili zdravljeni v 24 urah po pojavu s sepso inducirane disfunkcije organov (n=890)). V podskupini 885 bolnikov, ki so ob vključitvi v študijo že prejeli profilaktični heparin, je bila smrtnost v randomizirani skupini, ki je nadaljevala s heparinom 26,9 %, v primerjavi s 35,6 % v skupini, ki so jo randomizirali na placebo. Vendar so razlogi za to razliko neznani in so lahko povezani z drugimi dejavniki.

Poleg tega ni bilo povečanega tveganja za resno krvavitev, vključno s krvavitvijo v centralnem živčnem sistemu (CŽS). Profilaktični heparin je povečal tveganje za neresno krvavitev (glejte poglavje 4.8).

Med obema krakoma študije ni bilo statistične razlike v stopnjah VTE.

4.6 Nosečnost in dojenje

Študij vpliva zdravila Xigris na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod in postnatalni razvoj pri živalih niso opravili. Zato možno tveganje za človeka ni znano. Zdravila Xigris med nosečnostjo ne smemo uporabljati, razen če to ni neobhodno potrebno.

Ni znano, ali se zdravilo Xigris izloča v materino mleko in ali obstaja možno tveganje za dojenega otroka. Zato bolnice med zdravljenjem z zdravilom Xigris ne smejo dojiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Zdravilo Xigris poveča tveganje za krvavitev.

V mednarodnem multicentričnem randomiziranemu dvojno slepemu s placebom kontroliranemu kliničnemu preskušanju faze 3 (PROWESS) je sodelovalo 850 bolnikov, ki so prejeli drotrekogin alfa (aktiviran) in 840 bolnikov, ki so prejeli placebo. Odstotek bolnikov v obeh skupinah zdravljenja, ki so doživeli vsaj eno krvavitev, je bil 24,9 % oziroma 17,7 %. V obeh skupinah zdravljenja je v večini krvavitev šlo za ekhimoze in krvavitve v prebavila. Razlika v incidenci resnih krvavitev med obema skupinama zdravljenja se je pojavila predvsem med dajanjem študijskega zdravila.

V mednarodnem kliničnem preskušanju faze 3b (ENHANCE) z enim krakom in znanim zdravilom je drotrekogin alfa (aktiviran) prejemalo skupno 2378 odraslih bolnikov s hudo sepso.

Incidenca resnih krvavitev v študijah PROWESS in ENHANCE je navedena spodaj. V teh študijah so resne krvavitve vključevale katerokoli intrakranialno krvavitev, kakršnokoli smrtno nevarno ali usodno krvavitev, kakršnokoli krvavitev, ki je zahtevala dajanje ≥ 3 enot koncentriranih eritrocitov na dan 2 zaporedna dneva, ali kakršnokoli krvavitev, ki jo je kot resno ocenil preiskovalec.

V mednarodnemu multicentričnemu randomiziranemu dvojno slepemu s placebo kontroliranemu kliničnemu preskušanju faze 3b (ADDRESS) odraslih bolnikov s hudo sepso z nizkim tveganjem za smrt je sodelovalo 1317 bolnikov, ki so prejeli drotrekogin alfa (aktiviran), in 1293 bolnikov, ki so prejeli placebo. Delež bolnikov, ki so doživeli vsaj eno krvavitev, je bil v dveh skupinah zdravljenja 10,9 % oziroma 6,4 % ($p < 0,001$). Krvavitve so vključevale resne krvavitve, krvavitve, ki jih je kot možno povezane s preiskovanim zdravilom ocenil preiskovalec, krvavitve, ki so zahtevale dajanje transfuzije eritrocitov, in krvavitve, zaradi katerih je bilo preiskovano zdravilo trajno ukinjeno. V preskušanju ADDRESS so resne krvavitve vključevale kakršnokoli usodno krvavitev, kakršnokoli smrtno nevarno krvavitev, kakršnokoli krvavitev v osrednje živčevje ali kakršnokoli krvavitev, ki jo je kot resno ocenil preiskovalec.

Resne krvavitve v času infundiranja

V naslednji preglednici so navedeni odstotki bolnikov v preskušanjih PROWESS in ENHANCE z resno krvavitvijo po mestih krvavitve v času infundiranja preiskovanega zdravila (kar je definirano kot trajanje infuzije skupaj z naslednjim polnim koledarskim dnevom po koncu infundiranja).

Mesto krvavitve	Drotrekogin alfa (aktiviran) [PROWESS] N=850	Placebo [PROWESS] N=840	Drotrekogin alfa (aktiviran) [ENHANCE] N=2378
Prebavila	5 (0,6 %)	4 (0,5 %)	19 (0,8 %)
Intraabdominalno	2 (0,2 %)	3 (0,4 %)	18 (0,8 %)
Intratorakalno	4 (0,5 %)	0	11 (0,5 %)
Retroperitonealno	3 (0,4 %)	0	4 (0,2 %)
Osrednje živčevje ¹	2 (0,2 %)	0	15 (0,6 %)
Genitourinarno	2 (0,2 %)	0	0
Koža/mehka tkiva	1 (0,1 %)	0	16 (0,7 %)
Nosnožrelno	0	0	4 (0,2 %)
Sklep/kost	0	0	1 (0,04 %)
Neznano mesto ²	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)	6 (0,3 %)
Skupaj	20 (2,4 %)	8 (1,0 %)	85 ³ (3,6 %)

¹Krvavitev v osrednje živčevje je definirana kot kakršnakoli krvavitev v osrednje živčevje, vključno z naslednjimi vrstami krvavitve: petehije, parenhimska, subarahnoidna in subduralna krvavitev ter cerebrovaskularni insult s hemoragično preobrazbo.

²Bolniki, ki so potrebovali dajanje ≥ 3 enot koncentriranih eritrocitov na dan 2 zaporedna dneva brez ugotovljenega mesta krvavitve.

³V študiji ENHANCE je šest bolnikov izkusilo več resnih krvavitve v času infundiranja preiskovanega zdravila (94 krvavitve pri 85 bolnikih).

V času infuzije v študiji PROWESS in ENHANCE je bila incidenca resnih primerov krvavitve z zdravilom Xigris številčno višja pri bolnikih, ki so bili nedavno (do vključno pred 30 dnevi) operirani, kot pri bolnikih, ki niso bili operirani (PROWESS: 3,3 % oziroma 2,0 %; ENHANCE: 5,0 % oziroma 3,1 %. Placebo vrednosti v študiji PROWESS 0,4 % oziroma 1,2 %).

V preskušanju ADDRESS je bil delež zdravljenih bolnikov, ki so doživeli resno krvavitev, po mestu krvavitve podoben opažanju v preskušanju PROWESS. Incidenca resnih krvavitve v času infundiranja (definirano kot obdobje od dneva študije 0 do dneva študije 6) je bila 31 (2,4 %) oziroma 15 (1,2 %),

pri bolnikih, zdravljenih z drotrekoginom alfa (aktiviranim), oziroma bolnikih, ki so prejeli placebo, ($p = 0,02$). Incidenca krvavitev v osrednje živčevje v času infundiranja je bila 4 (0,3 %) oziroma 3 (0,2 %), pri bolnikih, zdravljenih z drotrekoginom alfa (aktiviranim), oziroma bolnikih, ki so prejeli placebo. Nedavni operacijski poseg (v 30 dneh pred vstopom v študijo) je bil povezan s številčno višjim tveganjem za resno krvavitev v času infundiranja tako pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Xigris, kot tudi pri bolnikih, ki so prejeli placebo (zdravilo Xigris: 3,6 % bolnikov z nedavnim operacijskim posegom v primerjavi z 1,6 % bolnikov brez nedavnega operacijskega posega; placebo: 1,6 % oziroma 0,9 %).

V XPRESS, randomizirani študiji profilaktičnega heparina proti placebo pri odraslih bolnikih s hudo sepsa, vsi zdravljeni z drotrekoginom alfa (aktiviranim), so bile stopnje resne krvavitve v skladu s tistimi, ki so jih opazili v predhodnih študijah v obdobju zdravljenja 0-6 dni, pa tudi profilaktični heparin ni povečal tveganja za resno krvavitev v primerjavi s placebom (2,3 % oziroma 2,5 %), vključno s krvavitvijo v ČŽS (0,3 % v obeh krakih). Vendar pa je profilaktični heparin povečal tveganje za neresno krvavitev v primerjavi s placebom (8,7 % oziroma 5,7 %; $p=0,0116$).

Resne krvavitve v 28-dnevnem obdobju študije

V študiji PROWESS je bila incidenca resnih krvavitev v 28-dnevnem trajanju študije 3,5 % oziroma 2,0 % pri bolnikih, zdravljenih z drotrekoginom alfa (aktiviranim), oziroma bolnikih, ki so prejeli placebo. Incidenca krvavitev v osrednje živčevje v 28-dnevnem trajanju študije je bila 0,2 % oziroma 0,1 % pri bolnikih, zdravljenih z drotrekoginom alfa (aktiviranim), oziroma bolnikih, ki so prejeli placebo. Tveganje za krvavitev v osrednje živčevje je lahko pri hudi koagulopatiji in hudi trombocitopeniji povečano (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

V študiji z znanim zdravilom ENHANCE je bila incidenca resnih krvavitev v 28-dnevnem trajanju študije 6,5 %, incidenca krvavitev v osrednje živčevje v 28-dnevnem trajanju študije pa 1,5 %.

V s placebom kontrolirani študiji ADDRESS je bila incidenca resnih krvavitev v 28-dnevnem trajanju študije 51 (3,9 %) oziroma 28 (2,2 %), pri bolnikih, zdravljenih z drotrekoginom alfa (aktiviranim), oziroma bolnikih, ki so prejeli placebo, ($p = 0,01$). Incidenca krvavitev v osrednje živčevje v 28-dnevnem trajanju študije je bila 6 (0,5 %) oziroma 5 (0,4 %), pri bolnikih, zdravljenih z drotrekoginom alfa (aktiviranim), oziroma bolnikih, ki so prejeli placebo.

V XPRESS so bile stopnje resne krvavitve v skladu s tistimi, ki so jih opazili v predhodnih študijah v obdobju 28-dnevnega preučevanja (dnevi 0-28). Profilaktični heparin ni povečal tveganja za resno krvavitev v primerjavi s placebom (3,9 % oziroma 5,2 %), vključno s krvavitvijo v ČŽS (1,0 % oziroma 0,7 %).

V študijah faze 1 so neželeni dogodki s pogostnostjo $\geq 5\%$ vključevali: glavobol (30,9 %), ekhimoze (23,0 %) in bolečine (5,8 %).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih in iz izkušenj po uvedbi zdravila na trg so poročali o nezgodnih prevelikih odmerjanjih. V večini primerov niso opazili nobenih reakcij. V drugih poročilih so poročali o dogodkih v skladu z znanimi neželenimi učinki zdravila (glejte poglavje 4.8), učinkih zdravila na laboratorijske teste (glejte poglavje 4.4) ali posledicah sepse kot osnovne bolezni.

Za drotrekogin alfa (aktiviran) ni znanega antidota. Ob prevelikem odmerjanju nemudoma ustavite infuzijo (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antitrombotiki, encimi, Oznaka ATC: B01AD10

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v "izjemnih okoliščinah". To pomeni, da iz znanstvenih razlogov ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu. Evropska agencija za zdravila (EMA) bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o zdravilu, ki bodo morda na voljo in posodobila SPC, če bo potrebno.

Mehanizem delovanja

Zdravilo Xigris je rekombinantna različica naravnega aktiviranega proteina C iz plazme, od katerega se razlikuje samo po posebnih oligosaharidih v delu molekule iz ogljikovih hidratov. Aktivirani protein C je ključni regulator koagulacije. Z inaktiviranjem faktorjev Va in VIIIa omeji tvorbo trombina in tako omogoči uravnavanje koagulacije z negativno povratno zvezo. Čezmerna aktivacija koagulacije v mikrocirkulaciji ima pomembno vlogo pri patofiziologiji hude sepse. Nadalje je aktivirani protein C pomemben modulator sistemskega odziva na okužbo in ima antitrombotične in profibrinolitične lastnosti. Zdravilo Xigris ima podobne lastnosti kot endogeni humani aktivirani protein C.

Farmakodinamični učinki

V s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih pri bolnikih s hudo sepsa je zdravilo Xigris pokazalo antitrombotični učinek z omejevanjem tvorbe trombina in izboljšalo s sepsa povezano koagulopatijo, kar se je pokazalo s hitrejšim izboljšanjem pokazateljev koagulacije in fibrinolize. Zdravilo Xigris je povzročilo hitrejši padec trombotičnih pokazateljev, kot so D-dimer, protrombin F1.2 in ravni razmerja trombin-antitrombin, ter hitrejšo rast ravni proteina C in antitrombina. Zdravilo Xigris je obnovilo tudi endogeno fibrinolitično sposobnost, kot je bilo dokazano s hitrejšo normalizacijo ravni plazminogena in hitrejšim padcem ravni zaviralca-1 aktivatorja plazminogena. Poleg tega so bolniki s hudo sepsa, zdravljeni z zdravilom Xigris, kazali hitrejši padec ravni interleukina-6, splošnega pokazatelja vnetja, kar je v skladu z zmanjšanjem vnetnega odziva.

Klinična učinkovitost

Zdravilo Xigris so preučevali v mednarodnem multicentričnem randomiziranem dvojno slepem s placebom kontroliranim preskušanju faze 3 (PROWESS) pri 1690 bolnikih s hudo sepsa. Huda sepsa je opredeljena kot sepsa, povezana z akutnimi okvarami delovanja organov. Bolniki, ki so ustrezali klinični diagnozi hude sepse, so imeli a) znano okužbo ali sum nanjo, b) klinične znake sistemskega odziva na okužbo, vključno s povišano ali znižano telesno temperaturo, levkopenijo ali levkocitozo, tahikardijo in tahipnejo, ter c) akutno okvaro delovanja organov. Akutna okvara delovanja organov je bila opredeljena kot šok, hipotenzija ali potreba po zdravljenju z vazopresorji kljub zadostnemu nadomeščanju tekočin, relativna hipoksemija (razmerje med parcialnim tlakom kisika v arterijski krvi v mm Hg in odstotkom kisika v vdihanem zraku, izraženo v decimalni obliki (razmerje $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) < 250), oligurija kljub zadostnemu nadomeščanju tekočin, pomembno znižanje števila trombocitov in/ali povišanje koncentracije mlečne kisline.

Merila za izključitev so obsegala bolnike z velikim tveganjem za krvavitev (glejte poglavji 4.3 in 4.4), bolnike, za katere niso pričakovali, da bodo preživelih 28 dni zaradi predhodnih zdravstvenih stanj, ki niso bila povezana s sepsa, HIV pozitivne bolnike, katerih zadnja koncentracija CD_4 je bila $\leq 50/\text{mm}^3$, bolnike zdravljenih s kronično dializo, bolnike, ki so imeli presajen kostni mozeg, pljuča, jetra, trebušno slinavko ali tanko črevo, in bolnike z akutnim klinično zaznavnim pankreatitisom brez dokazanega vira okužbe.

V preskušanju PROWESS so z zdravljenjem začeli v 48 urah po pojavu prve motnje delovanja organov, povzročene s sepsa. Srednje trajanje motenega delovanja organov pred zdravljenjem je bilo 18 ur. Bolniki so prejeli 96-urno infuzijo zdravila Xigris s stalno hitrostjo v odmerku $24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ($n = 850$) ali placebo ($n = 840$). Zdravilo Xigris je bilo dodano najboljšemu standardnemu zdravljenju. Najboljše standardno zdravljenje vključuje ustrezne antibiotike, nadzor izvora okužbe in podporno zdravljenje (tekočine, inotropna sredstva, vazopresorje in podporo odpovedujočim organom, po potrebi).

28-dnevno preživetje bolnikov, zdravljenih z zdravilom Xigris, je bilo večje v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Po 28 dneh je bila celokupna umrljivost bolnikov 24,7 % pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Xigris, in 30,8 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo ($p = 0,005$).

Značilno absolutno znižanje števila smrti je bilo omejeno na podskupino bolnikov z večjo resnostjo bolezni, t. j. z izhodiščnim številom točk po APACHE II ≥ 25 ali z vsaj 2 akutnima okvarama delovanja organov ob izhodišču. (Število točk po APACHE II je zasnovano kot ocena tveganja za umrljivost na podlagi vrednotenja akutne fiziologije in kroničnega zdravja (*acute physiology and chronic health evaluation*)). V podskupini bolnikov s številom točk po APACHE II ≥ 25 ob izhodišču je bila umrljivost 31 % v skupini zdravila Xigris (128 od 414) in 44 % v skupini placeba (176 od 403). V podskupini bolnikov z manjšo resnostjo bolezni niso opazili zmanjšanja števila smrti. V podskupini bolnikov z vsaj 2 akutnima okvarama delovanja organov ob izhodišču je bila umrljivost 26,5 % v skupini zdravila Xigris (168 od 634) in 33,9 % v skupini placeba (216 od 637). V podskupini bolnikov z manj kot 2 akutnima okvarama delovanja organov ob izhodišču niso opazili značilnega zmanjšanja števila smrti.

Učinek zdravila Xigris na umrljivost je bil enak, ne glede na starost bolnikov, spol ali vrsto okužbe.

PROWESS kontrolna študija

V kontrolni študiji preživelih iz študije PROWESS so vrednotili stanje preživetja. O preživetju v bolnišnici in po 3 mesecih so poročali za 98 % oziroma 94 % od 1690 oseb, ki so sodelovale v študiji PROWESS. V celotni populaciji je bila umrljivost v bolnišnici značilno nižja pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Xigris, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (29,4 % v primerjavi s 34,6 %; $p = 0,023$). Preživetje po 3 mesecih je bilo prav tako boljše v skupini zdravila Xigris v primerjavi s skupino placeba (log rang $p = 0,048$). Ti podatki so potrdili, da je koristno delovanje zdravila Xigris omejeno na huje prizadete bolnike s sepsa, kot so bolniki z odpovedjo več organov in bolniki s šokom.

Nadaljnje klinične izkušnje

V mednarodnem kliničnem preskušanju (ENHANCE) faze 3b z enim krakom in znanim zdravilom je 2378 odraslih bolnikov s hudo sepsa prejelo drotrekogin alfa (aktiviran). Merila za vključitev so bila podobna kot v študiji PROWESS. Bolniki so drotrekogin alfa (aktiviran) prejeli v 48 urah po pojavu prve motnje delovanja organov, povzročene s sepsa. Srednje trajanje motenega delovanja organov pred zdravljenjem je bilo 25 ur.

Po 28 dnevih je bila stopnja umrljivosti v študiji faze 3b 25,3 %. Stopnja umrljivosti je bila nižja pri bolnikih, zdravljenih v roku 24 ur od motenega delovanja organov v primerjavi s tistimi, ki so zdravilo prejeli po 24 urah, tudi po prilagoditvi glede razlik v resnosti bolezni.

V randomiziranemu dvojno slepemu s placebom kontroliranemu preskušanju (ADDRESS) je sodelovalo skupno 2640 odraslih bolnikov s hudo sepsa z nizkim tveganjem za smrt (denimo, bolniki s številom točk po lestvici APACHE II < 25 ali s sepsa povzročenim okvarjenim delovanjem samo enega organa). Preskušanje so po vmesni analizi ustavili zaradi neuspešnosti.

V podskupini 872 bolnikov z nizkim tveganjem za smrt in z okvarjenim delovanjem večih organov niso opazili nobene koristi drotrekogina alfa (aktiviranega), tako da preskušanje ADDRESS ni potrdilo učinkovitosti rezultatov študije PROWESS.

V podskupini z okvarjenim delovanjem večih organov v preskušanju ADDRESS je bila 28-dnevna umrljivost pri bolnikih, ki so prejeli placebo, 21,9%, kar je podobno kot v podskupini z okvarjenim delovanjem enega organa v študiji PROWESS (21,2%), kar potrjuje neučinkovitost pri bolnikih s hudo sepsa, ki imajo majhno tveganje za smrt.

Pediatrični bolniki

Uporaba zdravila Xigris je pri otrocih, mlajših od 18 let, kontraindicirana (glejte poglavji 4.2 in 4.3). Rezultati s placebom nadzorovanega kliničnega preskušanja (RESOLVE) niso pokazali učinkovitosti zdravila Xigris pri pediatričnih bolnikih s hudo sepsa, akutno okužbo, sistemskim vnetjem in motenim delovanjem dihal in srčno-žilnih organov. Preskušanje so zaradi neuspešnosti prekinili, potem, ko je študijsko zdravilo prejelo 477 bolnikov (od predvidenih 600 bolnikov).

Načrtovana vmesna analiza (s 400 sodelujočimi) je pokazala majhno verjetnost za statistično značilno razliko pri cilju študije "čas do izboljšanja po popolni odpovedi organov" (CTCOFR (*Composite Time to Complete Organ Failure Resolution*)) rezultat -; 9,8 proti 9,7 povprečnih dni v obdobju 14 dni). Tudi ni bilo razlike v 28-dnevni umrljivosti (17,1 % pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Xigris, v primerjavi s 17,3 % v skupini s placebom).

Raziskovalci so pripisali krvavitvi 2 smrtna primera v skupini bolnikov, ki so prejeli zdravilo Xigris, in 5 smrtnih primerov v skupini s placebom. Stopnja krvavitve v osrednje živčevje je bila višja v skupini, ki je prejela drotrekogin alfa (aktiviranega) v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Med infundiranjem (dnevi študije 0-6) je bilo za celotno populacijo število bolnikov s krvavitvijo v osrednje živčevje 5 proti 1 (2,1 % proti 0,4 % za drotrekogin alfa (aktivirani) proti placebo), s pojavnostjo 4 od 5 dogodkov v skupini z drotrekoginom alfa (aktiviranim) pri bolnikih, starih ≤ 60 dni oz. s telesno maso $\leq 3,5$ kg. Pojavnost krvavitev v osrednje živčevje, ki so povzročile smrt, hudih krvavitev (med infundiranjem in v 28-dnevnem obdobju trajanja študije), resnih neželenih učinkov in obsežnejših amputacij je bila v skupini z drotrekoginom alfa (aktiviranim) podobna kot v skupini s placebom.

V s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih je bil učinek zdravljenja najbolj očit na mestih, kjer je sodelovalo večje število bolnikov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Drotrekogin alfa (aktiviran) in endogeni humani aktivirani protein C v plazmi inaktivirajo endogeni zaviralci proteaz, mehanizem, s katerim ju odstranijo iz plazme, pa ni znan. Plazemske koncentracije endogenega aktiviranega proteina C pri zdravih osebah in bolnikih s hudo sepso so običajno pod pragom zaznave (< 5 ng/ml) in na farmakokinetične lastnosti drotrekogina alfa (aktiviranega) ne vplivajo pomembno.

Pri zdravih osebah je več kot 90 % ravnovesnega stanja doseženo v 2 urah po začetku intravenske infuzije zdravila Xigris s stalno hitrostjo. Po zaključku infuzije je padec plazemskih koncentracij drotrekogina alfa (aktiviranega) dvofazen in ga sestavljata hitra začetna faza ($t_{1/2\alpha} = 13$ minut) in počasnejša druga faza ($t_{1/2\beta} = 1,6$ ure). Kratek razpolovni čas 13 minut velja za približno 80 % področja pod krivuljo plazemske koncentracije in vpliva na hitro začetno naraščanje plazemskih koncentracij drotrekogina alfa (aktiviranega) proti ravnovesnemu stanju. Plazemske koncentracije drotrekogina alfa (aktiviranega) v ravnovesnem stanju so sorazmerne hitrosti infuzije v razponu hitrosti infuzije od $12 \mu\text{g/kg/h}$ do $48 \mu\text{g/kg/h}$. Povprečna plazemska koncentracija drotrekogina alfa (aktiviranega) ravnovesnega stanja pri zdravih osebah, ki prejema $24 \mu\text{g/kg/h}$, je 72 ng/ml .

Pri bolnikih s hudo sepso je infuzija drotrekogina alfa (aktiviranega) od $12 \mu\text{g/kg/h}$ do $30 \mu\text{g/kg/h}$ hitro povzročila plazemske koncentracije ravnovesnega stanja, sorazmerne hitrostim infuzije. V preskušanju faze 3 so vrednotili farmakokinetiko drotrekogina alfa (aktiviranega) pri 342 bolnikih s hudo sepso, ki so prejeli 96-urno neprekinjeno infuzijo v odmerku $24 \mu\text{g/kg/h}$. Za farmakokinetiko drotrekogina alfa (aktiviranega) je bilo značilno doseganje plazemske koncentracije ravnovesnega stanja v 2 urah po začetku infuzije. Pri večini bolnikov so bile meritve aktiviranega proteina C po preteku 2 ur po zaključku infuzije pod zaznavnim pragom, kar kaže na hitro izločanje drotrekogina alfa (aktiviranega) iz sistemskega obtoka. Plazemski očistek drotrekogina alfa (aktiviranega) je približno $41,8 \text{ l/h}$ pri bolnikih s sepso v primerjavi z $28,1 \text{ l/h}$ pri zdravih osebah.

Pri bolnikih s hudo sepso je bil plazemski očistek drotrekogina alfa (aktiviranega) zaradi okvarjenega delovanja ledvic in jeter značilno znižan, vendar velikost razlik očistka (< 30 %) ne upravičuje prilagoditve odmerka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Vse spremembe, ki so jih opazili pri opicah pri enakih ali nekoliko večjih odmerkih od največjega odmerka pri ljudeh, med študijami ponovljenega odmerjanja, so bile povezane s farmakološkim učinkom zdravila Xigris in so poleg pričakovanega podaljšanja APTT vključevale znižanja koncentracij hemoglobina, eritrocitov in hematokrita ter povišanje koncentracije retikulocitov in podaljšanje PT.

Drotrekogin alfa (aktiviran) ni bil mutagen v *in vivo* študiji mikronukleusa pri miših ali v *in vitro* študiji kromosomskih aberacij v človeških limfocitih periferne krvi s presnovno aktivacijo s podganjimi jetri ali brez nje.

Z zdravilom Xigris niso opravljali študij kancerogenosti in študij razmnoževanja pri živalih. Ker pa glede na to možno tveganje za človeka ni znano, se zdravila Xigris med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če to ni nujno potrebno (glejte poglavje 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza
natrijev klorid
natrijev citrat
citronska kislina
klorovodikova kislina
natrijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so navedeni v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

Po raztapljanju (rekonstituciji) priporočamo takojšnjo uporabo. Sicer lahko pripravljeno (rekonstituirano) raztopino hranimo do 3 ure v viali pri sobni temperaturi (15 °C – 30 °C). Po končni pripravi lahko raztopino za intravensko infuzijo pri sobni temperaturi (15 °C – 30 °C) uporabimo v obdobju do 14 ur.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Za zagotovitev zaščite pred svetlobo shranjujte vialo v zunanji škatli.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek v viali stekla tipa I. Pakiranje po 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

1. Med pripravo zdravila Xigris za intravensko dajanje uporabljajte ustrezen aseptični postopek.
2. Izračunajte odmerek in število potrebnih vial zdravila Xigris.

Vsaka viala zdravila Xigris vsebuje 20 mg drotrekogina alfa (aktiviranega).

Viala vsebuje presežek drotrekogina alfa (aktiviranega) za doseganje dajanja označene količine.

3. Pred dajanjem morate 20 mg vialo zdravila Xigris pripraviti (rekonstituirati) z 10 ml vode za injekcije, kar da raztopino s koncentracijo približno 2 mg/ml drotrekogina alfa (aktiviranega).

Počasi dodajajte vodo za injekcije v vialo in pazite, da vialo ne obračate ali stresate. Vsako vialo narahlo vrtite, dokler prašek ni popolnoma raztopljen.

4. Raztopino rekonstituiranega zdravila Xigris morate nadalje razredčiti s sterilno 0,9 % raztopino natrijevega klorida do končne koncentracije, ki je med 100 µg/ml in 200 µg/ml. Počasi potegnite ustrezno količino pripravljene (rekonstituirane) raztopine drotrekogina alfa (aktiviranega) iz vial. Raztopljeni drotrekogin alfa (aktiviran) dodajte v pripravljeno infuzijsko vrečko sterilne 0,9 % raztopine natrijevega klorida. Ko dodajate raztopljeni drotrekogin alfa (aktiviran) v infuzijsko vrečko, usmerite curek v steno vrečke, da čimbolj zmanjšate vrtnčenje raztopine. Rahlo obrnite infuzijsko vrečko, da dobite homogeno raztopino. Ne prenašajte infuzijske vrečke med lokacijami z mehanskimi sistemi za dostavo.
5. Po raztapljanju (rekonstituciji) priporočamo takojšnjo uporabo. Sicer lahko hranite pripravljeno (rekonstituirano) raztopino v viali do 3 ure pri sobni temperaturi (med 15 in 30 °C). Po končni pripravi lahko raztopino za intravensko infuzijo uporabite pri sobni temperaturi (med 15 in 30 °C) v obdobju do 14 ur.
6. Pred dajanjem parenteralnih izdelkov jih je treba vizualno preveriti, da ne vsebujejo trdnih delcev in da niso razbarvani.
7. **Za natančen nadzor hitrosti infundiranja za infuzijo zdravila Xigris priporočamo uporabo infuzijske črpalke.** Raztopino pripravljenega (rekonstituiranega) zdravila Xigris moramo razredčiti s sterilno 0,9 % raztopino natrijevega klorida v infuzijski vrečki do končne koncentracije med 100 µg/ml in 200 µg/ml.
8. Pri dajanju drotrekogina alfa (aktiviranega) pri nizkih hitrostih pretoka (manj kot približno 5 ml/h) morate infuzijski sistem pripravljati približno 15 minut s hitrostjo pretoka približno 5 ml/h.
9. Zdravilo Xigris moramo dajati po posebnem intravenskem katetru ali posebni svetlini večlumenskega centralnega venskega katetra. EDINE raztopine, ki jih lahko dajate po istem katetru, so 0,9 % raztopina natrijevega klorida, raztopina Ringerjevega laktata, raztopina dekstroze ali raztopina dekstroze in fiziološke raztopine.
10. Izogibajte se izpostavljanju raztopin drotrekogina alfa (aktiviranega) vročini in/ali neposredni sončni svetlobi. Med drotrekoginom alfa (aktiviranim) in steklenimi steklenicami za infuzije ali vrečkami za infuzije, izdelanimi iz polivinilklorida, polietilena, polipropilena ali poliolefina, niso opazili nobenih inkompatibilnosti. Uporaba drugih vrst kompletov za infuzije bi lahko negativno vplivala na količino in jakost danega drotrekogina alfa (aktiviranega).
11. Pri zdravilu Xigris moramo paziti, da ga dajemo z ustrezno hitrostjo, ki jo izračunamo na podlagi kilogramov telesne mase, in da je trajanje infuzije pravilno. Priporočamo ustrezno označevanje vrečke.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/225/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 22. avgust 2002.

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Xigris 5 mg prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 5 mg drotrekogina alfa (aktiviranega).

Po pripravi (rekonstituciji) z 2,5 ml vode za injekcije vsak ml vsebuje 2 mg drotrekogina alfa (aktiviranega).

Drotrekogin alfa (aktiviran) je rekombinantna različica endogenega aktiviranega proteina C, ki jo izdelujejo s pomočjo genskega inženiringa iz posebne humane celične kulture.

Pomožna snov: Vsaka viala vsebuje približno 17 mg natrija.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za raztopino za infundiranje. Zdravilo Xigris je na voljo kot liofiliziran, bel do sivo bel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Xigris je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s hudo sepsa z odpovedjo več organov kot dodatek najboljšemu standardnemu zdravljenju. O uporabi zdravila Xigris razmislimo zlasti v okoliščinah, ko lahko zdravljenje pričnemo v roku 24 ur od pojava odpovedovanja organov (za nadaljnje podatke glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Xigris naj uporabljajo izkušeni zdravniki v ustanovah z usposobljenim osebjem za zdravljenje bolnikov s hudo sepsa.

Zdravljenje začnemo v roku 48 ur, najbolje v 24 urah, po pojavu prve zabeležene motnje delovanja organov, ki jo povzroči sepsa (glejte poglavje 5.1).

Priporočeni odmerek zdravila Xigris je 24 µg/kg/h (na osnovi dejanske telesne mase), ki ga dajemo kot neprekinjeno intravensko infuzijo v skupnem trajanju 96 ur. Za natančen nadzor hitrosti infundiranja za infundiranje zdravila Xigris priporočamo uporabo infuzijske črpalke. Če je infuzija iz kakršnegakoli vzroka prekinjena, je treba zdravilo Xigris ponovno uvesti s hitrostjo infuzije 24 µg/kg/h in nadaljevati do dopolnitve priporočenih 96 ur dajanja odmerka. Višanje odmerka ali bolusni odmerki zdravila Xigris za nadomeščanje prekinitve infuzije niso potrebni.

Pri odraslih bolnikih s hudo sepsa niso potrebne prilagoditve odmerka glede na starost, spol, jetrno delovanje (kot ga merimo z ravnmi transaminaz), ledvično delovanje, debelost ali sočasno dajanje profilaktičnega heparina. Farmakokinetike drotrekogina alfa (aktiviranega) pri bolnikih s hudo sepsa in končno odpovedjo ledvic ali s kroničnim obolenjem jeter niso preučevali.

Pediatrični bolniki: Rezultati s placebom nadzorovanega kliničnega preskušanja, ki so ga zaradi neuspešnosti prekinili potem, ko je študijsko zdravljenje prejelo 477 bolnikov, starih 0 do 17 let, niso pokazali učinkovitosti zdravila Xigris pri pediatričnih bolnikih in so pokazali višjo stopnjo krvavitve v osrednje živčevje v skupini bolnikov, ki so prejeli zdravilo Xigris, v primerjavi s skupino, ki je

prejemala placebo. Uporaba zdravila Xigris je pri otrocih, mlajših od 18 let, kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 5.1).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, za katerokoli pomožno snov ali za goveji trombin (ostanek postopka izdelave v sledovih).

Uporaba drotrekogina alfa (aktiviranega) je pri otrocih, mlajših od 18 let, kontraindicirana (glejte poglavje 5.1).

Ker lahko drotrekogin alfa (aktiviran) poveča tveganje za krvavitev, je zdravilo Xigris kontraindicirano v naslednjih primerih:

- Aktivna notranja krvavitev
- Bolniki z intrakranialnim obolenjem; novotvorbo ali znaki herniacije možganov
- Sočasno zdravljenje s heparinom ≥ 15 mednarodnih enot/kg/h
- Znana nagnjenost h krvavitvam z izjemo akutne koagulopatije, povezane s sepsa
- Hudo kronično obolenje jeter
- Število trombocitov $< 30.000 \times 10^6/l$, tudi če je število trombocitov povečano po transfuzijah
- Bolniki s povečanim tveganjem za krvavitev (na primer):
 - a) kakršenkoli večji operacijski poseg, opredeljen kot operacijski poseg, ki zahteva splošno ali spinalno anestezijo, opravljen v 12-urnem obdobju neposredno pred infuzijo zdravila, ali katerikoli bolnik po operaciji, ki kaže znake aktivne krvavitve, ali katerikoli bolnik z načrtovanim ali pričakovanim operacijskim posegom v obdobju infuzije zdravila
 - b) huda poškodba glave, ki je zahtevala hospitalizacijo, intrakranialni ali intraspinalni operacijski poseg ali hemoragični cerebrovaskularni insult v prejšnjih 3 mesecih, kakršnekoli intracerebralne arteriovenske malformacije, možganska anevrizma ali ekspanzivni proces osrednjega živčevja kadarkoli v preteklosti; bolniki z epiduralnim katetrom ali bolniki pri katerih se pričakuje, da jim bodo med infuzijo vstavili epiduralni kateter
 - c) prirojena nagnjenost h krvavitvam v anamnezi
 - d) krvavitev v prebavila v zadnjih 6 tednih, ki je zahtevala medicinsko posredovanje, z izjemo krvavitve, ki so bile dokončno ozdravljene s kirurškim posegom
 - e) bolniki po poškodbah s povečanim tveganjem za krvavitev

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nobena nadaljnja študija ni potrdila učinkovitosti rezultatov posameznega ključnega preskušanja.

Bolniki z okvarjenim delovanjem enega organa in nedavnim operacijskim posegom

Zdravilo Xigris ni odobreno za zdravljenje bolnikov z okvarjenim delovanjem enega organa in ga pri tej podskupini bolnikov ne smemo uporabljati, zlasti, če so imeli nedavno operacijski poseg (v zadnjih 30 dneh). V vsakem od dveh randomiziranih s placebom kontroliranih preskušanj, PROWESS in ADDRESS (glejte poglavje 5.1), sta bili 28-dnevna umrljivost in umrljivost v času hospitalizacije višji pri bolnikih, zdravljenih z drotrekoginom alfa (aktiviranim), v primerjavi s placebom, pri podskupini bolnikov z okvarjenim delovanjem enega organa in nedavnim operacijskim posegom ($n = 98$ v preskušanju PROWESS in $n = 636$ v preskušanju ADDRESS).

Krvavitev

Drotrekogin alfa (aktiviran) poveča tveganje za krvavitev. Pri naslednjih stanjih je potrebno oceniti tveganje dajanja zdravila Xigris glede na pričakovane koristi:

- Trombolitično zdravljenje v zadnjih 3 dnevih
- Uporaba peroralnih antikoagulantov v zadnjih 7 dnevih
- Uporaba aspirina ali drugih zaviralcev agregacije trombocitov v zadnjih 7 dnevih

- Ishemični cerebrovaskularni insult v zadnjih 3 mesecih
- Katerokoli drugo stanje, pri katerem zdravnik meni, da je verjetna močnejša krvavitev

Pri posegih s tveganjem za krvavitev prenehajte dajati zdravilo Xigris 2 uri pred začetkom posega. Zdravilo Xigris lahko ponovno uvedemo 12 ur po večjih invazivnih posegih ali operacijah, če je dosežena zadostna hemostaza. Incidenca resnih primerov krvavitve z zdravilom Xigris je bila višja pri bolnikih, ki so bili nedavno (do vključno pred 30 dnevi) operirani, kot pri bolnikih, ki niso bili operirani (glejte poglavje 4.8). Pri oceni tveganja in koristi za posameznega bolnika, je potrebno upoštevati tveganje za krvavitev. Zdravilo Xigris lahko po nezapletenih manj invazivnih posegih ponovno uvedemo takoj, če je dosežena zadostna hemostaza.

Med infuzijo zdravila Xigris morate rutinsko meriti parametre hemostaze (npr. aktivirani parcialni trombotični čas (APTT), protrombinski čas (PT) in število trombocitov). Če zaporedni testi hemostaze pokažejo, da je koagulopatija nenadzorovana ali se slabša, kar pomembno povečuje tveganje za krvavitev, je potrebno oceniti koristi nadaljevanja infuzije glede na možno povečano tveganje za krvavitev pri tem bolniku.

Laboratorijski testi

Drotrekogin alfa (aktiviran) ima minimalen učinek na PT. Podaljšanje APTT pri bolnikih s hudo sepso, ki prejemajo zdravilo Xigris, je lahko posledica prej obstoječe koagulopatije, farmakodinamičnega učinka drotrekogina alfa (aktiviranega) in/ali učinka drugih sočasno uporabljenih zdravil. Farmakodinamični učinek drotrekogina alfa (aktiviranega) na test APTT je odvisen tudi od reagenta in instrumenta, uporabljenih za izvedbo testa, ter časa, ki je pretekel od odvzema vzorca do izvedbe testa. Drotrekogin alfa (aktiviran), ki je prisoten v vzorcu krvi ali plazme, odvzetem bolniku, ki mu infundiramo zdravilo, bo postopoma nevtraliziran z endogenimi zaviralci proteaz plazme, prisotnimi v vzorcu. 2 uri po odvzemu vzorca krvi praktično ni več merljivega delovanja drotrekogina alfa (aktiviranega). Zaradi teh bioloških in analitičnih spremenljivk APTT ne moremo uporabljati za vrednotenje farmakodinamičnega učinka drotrekogina alfa (aktiviranega). Poleg tega po približno 2 urah po zaključku infuzije zdravila praktično ni merljivega delovanja drotrekogina alfa (aktiviranega) v obtoku bolnika; po tem času zdravilo ne vpliva več na vzorce krvi, odvzete za določanje APTT. Pri interpretaciji zaporednih določanj PT in/ali APTT moramo upoštevati vse omenjene dejavnike.

Ker drotrekogin alfa (aktiviran) lahko vpliva na teste APTT, lahko drotrekogin alfa (aktiviran), prisoten v vzorcih plazme, vpliva na enostopenjske teste koagulacije, ki temeljijo na APTT (kot so testi faktorjev VIII, IX in XI). Drotrekogin alfa (aktiviran) v vzorcih plazme ne vpliva na enostopenjske teste faktorjev, ki temeljijo na PT (kot so testi faktorjev II, V, VII in X).

Če zaporedne meritve koagulopatije (vključujoč število trombocitov) kažejo na hudo ali slabšajočo se koagulopatijo, je treba pretehtati tveganje nadaljevanja infuzije glede na pričakovano korist.

Imunogenost

V kliničnih študijah hude sepse pri odraslih bolnikih, je pogostnost protiteles IgA/IgG/IgM proti humanemu aktiviranemu proteinu C ali nevtralizirajočih protiteles nizka ter podobna kot med testiranimi bolniki, zdravljenimi z drotrekoginom alfa (aktiviranim) in s placebom. Pri bolnikih, ki so razvili protitelesa, neželeni učinki niso bili bolj pogosti pri bolnikih zdravljenih z drotrekoginom alfa (aktiviranim) kot pri bolnikih s placebom. Dokazov, da so zaznana protitelesa predstavljal specifičen imunski odgovor na zdravljenje z drotrekogin alfa (aktiviranim) ni bilo.

Kliničnih preskušanj hude sepse, ki bi podrobno preučevala ponovno dajanje drotrekogin alfa (aktiviranega) ni bilo. Vendar je majhno število bolnikov v kliničnih preskušanjih hude sepse predhodno prejelo zdravljenje z drotrekogin alfa (aktiviranim). Pri teh bolnikih niso poročali o nobenih preobčutljivostnih reakcijah. Vzorce, ki so bili na voljo, so naknadno testirali in vsi so bili negativni glede protiteles proti humanemu aktiviranemu proteinu C. Pri zdravih osebah tvorbe protiteles proti aktiviranemu proteinu C, tudi po večkratnem dajanju zdravila Xigris niso zaznali. Vendar pa možnosti alergijskih reakcij na sestavine pripravka pri nekaterih bolnikih z nagnjenostjo ne moremo povsem izključiti. Če se pojavijo alergijske ali anafilaktične reakcije, moramo zdravljenje nemudoma prekiniti in začeti z ustreznim zdravljenjem alergijske ali anafilaktične reakcije. Če se odločimo za ponovno uporabo zdravila Xigris, moramo to storiti previdno.

To zdravilo vsebuje približno 17 mg natrija na vialo. To je potrebno upoštevati pri bolnikih z nadzorovano dieto natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Previdnost je potrebna, kadar zdravilo Xigris uporabljamo skupaj z drugimi zdravili, ki vplivajo na hemostazo (glejte poglavji 4.3 in 4.4), vključno s proteinom C, trombolitiki (npr. streptokinazo, tPA, rPA in urokinazo), peroralnimi antikoagulanti (npr. varfarinom), hirudini, antitrombinom, aspirinom in drugimi zaviralci agregacije trombocitov, npr. nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, tiklopidinom in klopidogrelom, antagonisti glikoproteina IIb/IIIa (kot so abciximab, eptifibatid, tirofiban) in prostaciklini, kot je iloprost.

Sočasno dajanje heparina v nizkih odmerkih za profilakso venskih trombotičnih dogodkov (VTE – venous thrombotic events)

Heparin v nizkih odmerkih za profilakso VTE lahko dajemo sočasno z drotrekoginom alfa (aktiviranim). V randomizirani študiji heparina proti placebo (XPRESS) pri 1935 odraslih bolnikih s hudo sepso, zdravljenih z drotrekoginom alfa (aktiviranim), profilaktični heparin ni negativno vplival na smrtnost (heparin 28,3 % proti placebo 31,9 % v celotni ITT populaciji in heparin 30,3 % proti placebo 26,9 % pri bolnikih s slabim delovanjem več organov, ki so bili zdravljeni v 24 urah po pojavu s sepso inducirane disfunkcije organov (n=890)). V podskupini 885 bolnikov, ki so ob vključitvi v študijo že prejeli profilaktični heparin, je bila smrtnost v randomizirani skupini, ki je nadaljevala s heparinom 26,9 %, v primerjavi s 35,6 % v skupini, ki so jo randomizirali na placebo. Vendar so razlogi za to razliko neznani in so lahko povezani z drugimi dejavniki. Poleg tega ni bilo povečanega tveganja za resno krvavitev, vključno s krvavitvijo v centralnem živčnem sistemu (CŽS). Profilaktični heparin je povečal tveganje za neresno krvavitev (glejte poglavje 4.8).

Med obema krakoma študije ni bilo statistične razlike v stopnjah VTE.

4.6 Nosečnost in dojenje

Študij vpliva zdravila Xigris na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod in postnatalni razvoj pri živalih niso opravili. Zato možno tveganje za človeka ni znano. Zdravila Xigris med nosečnostjo ne smemo uporabljati, razen če to ni neobhodno potrebno.

Ni znano, ali se zdravilo Xigris izloča v materino mleko in ali obstaja možno tveganje za dojenega otroka. Zato bolnice med zdravljenjem z zdravilom Xigris ne smejo dojiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Zdravilo Xigris poveča tveganje za krvavitev.

V mednarodnemu multicentričnemu randomiziranemu dvojno slepemu s placebom kontroliranemu kliničnemu preskušanju faze 3 (PROWESS) je sodelovalo 850 bolnikov, ki so prejeli drotrekogin alfa (aktiviran) in 840 bolnikov, ki so prejeli placebo. Odstotek bolnikov v obeh skupinah zdravljenja, ki so doživeli vsaj eno krvavitev, je bil 24,9 % oziroma 17,7 %. V obeh skupinah zdravljenja je v večini krvavitev šlo za ekhimoze in krvavitve v prebavila. Razlika v incidenci resnih krvavitev med obema skupinama zdravljenja se je pojavila predvsem med dajanjem študijskega zdravila.

V mednarodnem kliničnem preskušanju faze 3b (ENHANCE) z enim krakom in znanim zdravilom je drotrekogin alfa (aktiviran) prejelo skupno 2378 odraslih bolnikov s hudo sepso.

Incidenca resnih krvavitev v študijah PROWESS in ENHANCE je navedena spodaj. V teh študijah so resne krvavitve vključevale katerokoli intrakranialno krvavitev, kakršnokoli smrtno nevarno ali usodno krvavitev, kakršnokoli krvavitev, ki je zahtevala dajanje ≥ 3 enot koncentriranih eritrocitov na dan 2 zaporedna dneva, ali kakršnokoli krvavitev, ki jo je kot resno ocenil preiskovalec.

V mednarodnemu multicentričnemu randomiziranemu dvojno slepemu s placebo kontroliranemu kliničnemu preskušanju faze 3b (ADDRESS) odraslih bolnikov s hudo sepso z nizkim tveganjem za smrt je sodelovalo 1317 bolnikov, ki so prejeli drotrekogin alfa (aktiviran), in 1293 bolnikov, ki so prejeli placebo. Delež bolnikov, ki so doživeli vsaj eno krvavitev, je bil v dveh skupinah zdravljenja 10,9 % oziroma 6,4 % ($p < 0,001$). Krvavitve so vključevale resne krvavitve, krvavitve, ki jih je kot možno povezane s preiskovanim zdravilom ocenil preiskovalec, krvavitve, ki so zahtevale dajanje transfuzije eritrocitov, in krvavitve, zaradi katerih je bilo preiskovano zdravilo trajno ukinjeno. V preskušanju ADDRESS so resne krvavitve vključevale kakršnokoli usodno krvavitev, kakršnokoli smrtno nevarno krvavitev, kakršnokoli krvavitev v osrednje živčevje ali kakršnokoli krvavitev, ki jo je kot resno ocenil preiskovalec.

Resne krvavitve v času infundiranja

V naslednji preglednici so navedeni odstotki bolnikov v preskušanih PROWESS in ENHANCE z resno krvavitvijo po mestih krvavitve v času infundiranja preiskovanega zdravila (kar je definirano kot trajanje infuzije skupaj z naslednjim polnim koledarskim dnevom po koncu infundiranja).

Mesto krvavitve	Drotrekogin alfa (aktiviran) [PROWESS] N=850	Placebo [PROWESS] N=840	Drotrekogin alfa (aktiviran) [ENHANCE] N=2378
Prebavila	5 (0,6 %)	4 (0,5 %)	19 (0,8 %)
Intraabdominalno	2 (0,2 %)	3 (0,4 %)	18 (0,8 %)
Intratorakalno	4 (0,5 %)	0	11 (0,5 %)
Retroperitonealno	3 (0,4 %)	0	4 (0,2 %)
Osrednje živčevje ¹	2 (0,2 %)	0	15 (0,6 %)
Genitourinarno	2 (0,2 %)	0	0
Koža/mehka tkiva	1 (0,1 %)	0	16 (0,7 %)
Nosnožrelna	0	0	4 (0,2 %)
Sklep/kost	0	0	1 (0,04 %)
Neznano mesto ²	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)	6 (0,3 %)
Skupaj	20 (2,4 %)	8 (1,0 %)	85 ³ (3,6 %)

¹Krvavitve v osrednje živčevje je definirana kot kakršnokoli krvavitev v osrednje živčevje, vključno z naslednjimi vrstami krvavitve: petehije, parenhimska, subarahnoidna in subduralna krvavitve ter cerebrovaskularni insult s hemoragično preobrazbo.

²Bolniki, ki so potrebovali dajanje ≥ 3 enot koncentriranih eritrocitov na dan 2 zaporedna dneva brez ugotovljenega mesta krvavitve.

³V študiji ENHANCE je šest bolnikov izkusilo več resnih krvavitve v času infundiranja preiskovanega zdravila (94 krvavitve pri 85 bolnikih).

V času infuzije v študiji PROWESS in ENHANCE je bila incidenca resnih primerov krvavitve z zdravilom Xigris številčno višja pri bolnikih, ki so bili nedavno (do vključno pred 30 dnevi) operirani, kot pri bolnikih, ki niso bili operirani (PROWESS: 3,3 % oziroma 2,0 %; ENHANCE: 5,0 % oziroma 3,1 %. Placebo vrednosti v študiji PROWESS 0,4 % oziroma 1,2 %).

V preskušanju ADDRESS je bil delež zdravljenih bolnikov, ki so doživeli resno krvavitev, po mestu krvavitve podoben opažanju v preskušanju PROWESS. Incidenca resnih krvavitve v času infundiranja (definirano kot obdobje od dneva študije 0 do dneva študije 6) je bila 31 (2,4 %) oziroma 15 (1,2 %), pri bolnikih, zdravljenih z drotrekoginom alfa (aktiviranim), oziroma bolnikih, ki so prejeli placebo, ($p = 0,02$). Incidenca krvavitve v osrednje živčevje v času infundiranja je bila 4 (0,3 %) oziroma 3 (0,2 %), pri bolnikih, zdravljenih z drotrekoginom alfa (aktiviranim), oziroma bolnikih, ki

so prejeli placebo. Nedavni operacijski poseg (v 30 dneh pred vstopom v študijo) je bil povezan s številčno višjim tveganjem za resno krvavitev v času infundiranja tako pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Xigris, kot tudi pri bolnikih, ki so prejeli placebo (zdravilo Xigris: 3,6 % bolnikov z nedavnim operacijskim posegom v primerjavi z 1,6 % bolnikov brez nedavnega operacijskega posega; placebo: 1,6 % oziroma 0,9 %).

V XPRESS, randomizirani študiji profilaktičnega heparina proti placebo pri odraslih bolnikih s hudo sepso, vsi zdravljeni z drotrekoginom alfa (aktiviranim), so bile stopnje resne krvavitve v skladu s tistimi, ki so jih opazili v predhodnih študijah v obdobju zdravljenja 0-6 dni, pa tudi profilaktični heparin ni povečal tveganja za resno krvavitev v primerjavi s placebo (2,3 % oziroma 2,5 %), vključno s krvavitvijo v CZS (0,3 % v obeh krakih). Vendar pa je profilaktični heparin povečal tveganje za neresno krvavitev v primerjavi s placebo (8,7 % oziroma 5,7 %; $p=0,0116$).

Resne krvavitve v 28-dnevnem obdobju študije

V študiji PROWESS je bila incidenca resnih krvavitev v 28-dnevnem trajanju študije 3,5 % oziroma 2,0 % pri bolnikih, zdravljenih z drotrekoginom alfa (aktiviranim), oziroma bolnikih, ki so prejeli placebo. Incidenca krvavitev v osrednje živčevje v 28-dnevnem trajanju študije je bila 0,2 % oziroma 0,1 % pri bolnikih, zdravljenih z drotrekoginom alfa (aktiviranim), oziroma bolnikih, ki so prejeli placebo. Tveganje za krvavitev v osrednje živčevje je lahko pri hudi koagulopatiji in hudi trombocitopeniji povečano (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

V študiji z znanim zdravilom ENHANCE je bila incidenca resnih krvavitev v 28-dnevnem trajanju študije 6,5 %, incidenca krvavitev v osrednje živčevje v 28-dnevnem trajanju študije pa 1,5 %.

V s placebo kontrolirani študiji ADDRESS je bila incidenca resnih krvavitev v 28-dnevnem trajanju študije 51 (3,9 %) oziroma 28 (2,2 %), pri bolnikih, zdravljenih z drotrekoginom alfa (aktiviranim), oziroma bolnikih, ki so prejeli placebo, ($p = 0,01$). Incidenca krvavitev v osrednje živčevje v 28-dnevnem trajanju študije je bila 6 (0,5 %) oziroma 5 (0,4 %), pri bolnikih, zdravljenih z drotrekoginom alfa (aktiviranim), oziroma bolnikih, ki so prejeli placebo.

V XPRESS so bile stopnje resne krvavitve v skladu s tistimi, ki so jih opazili v predhodnih študijah v obdobju 28-dnevnega preučevanja (dnevi 0-28). Profilaktični heparin ni povečal tveganja za resno krvavitev v primerjavi s placebo (3,9 % oziroma 5,2 %), vključno s krvavitvijo v CZS (1,0 % oziroma 0,7 %).

V študijah faze 1 so neželeni dogodki s pogostnostjo $\geq 5\%$ vključevali: glavobol (30,9 %), ekhimoze (23,0 %) in bolečine (5,8 %).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih in iz izkušenj po uvedbi zdravila na trg so poročali o nezgodnih prevelikih odmerjanjih. V večini primerov niso opazili nobenih reakcij. V drugih poročilih so poročali o dogodkih v skladu z znanimi neželenimi učinki zdravila (glejte poglavje 4.8), učinkih zdravila na laboratorijske teste (glejte poglavje 4.4) ali posledicah sepse kot osnovne bolezni.

Za drotrekogin alfa (aktiviran) ni znanega antidota. Ob prevelikem odmerjanju nemudoma ustavite infuzijo (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antitrombotiki, encimi, Oznaka ATC: B01AD10

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v "izjemnih okoliščinah". To pomeni, da iz znanstvenih razlogov ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu. Evropska agencija za zdravila (EMA)

bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o zdravlilu, ki bodo morda na voljo in posodobila SPC, če bo potrebno.

Mehanizem delovanja

Zdravilo Xigris je rekombinantna različica naravnega aktiviranega proteina C iz plazme, od katerega se razlikuje samo po posebnih oligosaharidih v delu molekule iz ogljikovih hidratov. Aktivirani protein C je ključni regulator koagulacije. Z inaktiviranjem faktorjev Va in VIIIa omeji tvorbo trombina in tako omogoči uravnavanje koagulacije z negativno povratno zvezo. Čezmerna aktivacija koagulacije v mikrocirkulaciji ima pomembno vlogo pri patofiziologiji hude sepse. Nadalje je aktivirani protein C pomemben modulator sistemskega odziva na okužbo in ima antitrombotične in profibrinolitične lastnosti. Zdravilo Xigris ima podobne lastnosti kot endogeni humani aktivirani protein C.

Farmakodinamični učinki

V s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih pri bolnikih s hudo sepso je zdravilo Xigris pokazalo antitrombotični učinek z omejevanjem tvorbe trombina in izboljšalo s sepso povezano koagulopatijo, kar se je pokazalo s hitrejšim izboljšanjem pokazateljev koagulacije in fibrinolize. Zdravilo Xigris je povzročilo hitrejši padec trombotičnih pokazateljev, kot so D-dimer, protrombin F1.2 in ravni razmerja trombin-antitrombin, ter hitrejšo rast ravni proteina C in antitrombina. Zdravilo Xigris je obnovilo tudi endogeno fibrinolitično sposobnost, kot je bilo dokazano s hitrejšo normalizacijo ravni plazminogena in hitrejšim padcem ravni zaviralca-1 aktivatorja plazminogena. Poleg tega so bolniki s hudo sepso, zdravljeni z zdravilom Xigris, kazali hitrejši padec ravni interleukina-6, splošnega pokazatelja vnetja, kar je v skladu z zmanjšanjem vnetnega odziva.

Klinična učinkovitost

Zdravilo Xigris so preučevali v mednarodnem multicentričnem randomiziranem dvojno slepem s placebom kontroliranim preskušanju faze 3 (PROWESS) pri 1690 bolnikih s hudo sepso. Huda sepsa je opredeljena kot sepsa, povezana z akutnimi okvarami delovanja organov. Bolniki, ki so ustrezali klinični diagnozi hude sepse, so imeli a) znano okužbo ali sum nanjo, b) klinične znake sistemskega odziva na okužbo, vključno s povišano ali znižano telesno temperaturo, levkopenijo ali levkocitozo, tahikardijo in tahipnejo, ter c) akutno okvaro delovanja organov. Akutna okvara delovanja organov je bila opredeljena kot šok, hipotenzija ali potreba po zdravljenju z vazopresorji kljub zadostnemu nadomeščanju tekočin, relativna hipoksemija (razmerje med parcialnim tlakom kisika v arterijski krvi v mm Hg in odstotkom kisika v vdihanem zraku, izraženo v decimalni obliki (razmerje $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) < 250), oligurija kljub zadostnemu nadomeščanju tekočin, pomembno znižanje števila trombocitov in/ali povišanje koncentracije mlečne kisline.

Merila za izključitev so obsegala bolnike z velikim tveganjem za krvavitev (glejte poglavji 4.3 in 4.4), bolnike, za katere niso pričakovali, da bodo preživel 28 dni zaradi predhodnih zdravstvenih stanj, ki niso bila povezana s sepso, HIV pozitivne bolnike, katerih zadnja koncentracija CD₄ je bila $\leq 50/\text{mm}^3$, bolnike zdravljene s kronično dializo, bolnike, ki so imeli presajen možg, pljuča, jetra, trebušno slinavko ali tanko črevo, in bolnike z akutnim klinično zaznavnim pankreatitisom brez dokazanega vira okužbe.

V preskušanju PROWESS so z zdravljenjem začeli v 48 urah po pojavu prve motnje delovanja organov, povzročene s sepso. Srednje trajanje motenega delovanja organov pred zdravljenjem je bilo 18 ur. Bolniki so prejeli 96-urno infuzijo zdravila Xigris s stalno hitrostjo v odmerku 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (n = 850) ali placebo (n = 840). Zdravilo Xigris je bil dodano najboljšemu standardnemu zdravljenju. Najboljše standardno zdravljenje vključuje ustrezne antibiotike, nadzor izvora okužbe in podporno zdravljenje (tekočine, inotropna sredstva, vazopresorje in podporo odpovedujočim organom, po potrebi).

28-dnevno preživetje bolnikov, zdravljenih z zdravilom Xigris, je bilo večje v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Po 28 dneh je bila celokupna umrljivost bolnikov 24,7 % pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Xigris, in 30,8 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo (p = 0,005).

Značilno absolutno znižanje števila smrti je bilo omejeno na podskupino bolnikov z večjo resnostjo bolezni, t. j. z izhodiščnim številom točk po APACHE II ≥ 25 ali z vsaj 2 akutnima okvarama delovanja organov ob izhodišču. (Število točk po APACHE II je zasnovano kot ocena tveganja za umrljivost na podlagi vrednotenja akutne fiziologije in kroničnega zdravja (*acute physiology and chronic health evaluation*)). V podskupini bolnikov s številom točk po APACHE II ≥ 25 ob izhodišču je bila umrljivost 31 % v skupini zdravila Xigris (128 od 414) in 44 % v skupini placeba (176 od 403). V podskupini bolnikov z manjšo resnostjo bolezni niso opažali zmanjšanja števila smrti. V podskupini bolnikov z vsaj 2 akutnima okvarama delovanja organov ob izhodišču je bila umrljivost 26,5 % v skupini zdravila Xigris (168 od 634) in 33,9 % v skupini placeba (216 od 637). V podskupini bolnikov z manj kot 2 akutnima okvarama delovanja organov ob izhodišču niso opažali značilnega zmanjšanja števila smrti.

Učinek zdravila Xigris na umrljivost je bil enak, ne glede na starost bolnikov, spol ali vrsto okužbe.

PROWESS kontrolna študija

V kontrolni študiji preživelih iz študije PROWESS so vrednotili stanje preživetja. O preživetju v bolnišnici in po 3 mesecih so poročali za 98 % oziroma 94 % od 1690 oseb, ki so sodelovale v študiji PROWESS. V celotni populaciji je bila umrljivost v bolnišnici značilno nižja pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Xigris, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (29,4 % v primerjavi s 34,6 %; $p = 0,023$). Preživetje po 3 mesecih je bilo prav tako boljše v skupini zdravila Xigris v primerjavi s skupino placeba (log rang $p = 0,048$). Ti podatki so potrdili, da je koristno delovanje zdravila Xigris omejeno na huje prizadete bolnike s sepsa, kot so bolniki z odpovedjo več organov in bolniki s šokom.

Nadaljnje klinične izkušnje

V mednarodnem kliničnem preskušanju (ENHANCE) faze 3b z enim krakom in znanim zdravilom je 2378 odraslih bolnikov s hudo sepsa prejelo drotrekogin alfa (aktiviran). Merila za vključitev so bila podobna kot v študiji PROWESS. Bolniki so drotrekogin alfa (aktiviran) prejeli v 48 urah po pojavu prve motnje delovanja organov, povzročene s sepsa. Srednje trajanje motenega delovanja organov pred zdravljenjem je bilo 25 ur.

Po 28 dnevih je bila stopnja umrljivosti v študiji faze 3b 25,3 %. Stopnja umrljivosti je bila nižja pri bolnikih, zdravljenih v roku 24 ur od motenega delovanja organov v primerjavi s tistimi, ki so zdravilo prejeli po 24 urah, tudi po prilagoditvi glede razlik v resnosti bolezni.

V randomiziranemu dvojno slepemu s placebom kontroliranemu preskušanju (ADDRESS) je sodelovalo skupno 2640 odraslih bolnikov s hudo sepsa z nizkim tveganjem za smrt (denimo, bolniki s številom točk po lestvici APACHE II < 25 ali s sepsa povzročnim okvarjenim delovanjem samo enega organa). Preskušanje so po vmesni analizi ustavili zaradi neuspešnosti.

V podskupini 872 bolnikov z nizkim tveganjem za smrt in z okvarjenim delovanjem večih organov niso opažali nobene koristi drotrekogina alfa (aktiviranega), tako da preskušanje ADDRESS ni potrdilo učinkovitosti rezultatov študije PROWESS.

V podskupini z okvarjenim delovanjem večih organov v preskušanju ADDRESS je bila 28-dnevna umrljivost pri bolnikih, ki so prejeli placebo, 21,9%, kar je podobno kot v podskupini z okvarjenim delovanjem enega organa v študiji PROWESS (21,2%), kar potrjuje neučinkovitost pri bolnikih s hudo sepsa, ki imajo majhno tveganje za smrt.

Pediatrični bolniki

Uporaba zdravila Xigris je pri otrocih, mlajših od 18 let, kontraindicirana (glejte poglavji 4.2 in 4.3). Rezultati s placebom nadzorovanega kliničnega preskušanj (RESOLVE)a niso pokazali učinkovitosti zdravila Xigris pri pediatričnih bolnikih s hudo sepsa, akutno okužbo, sistemskim vnetjem in motenim delovanjem dihal in srčno-žilnih organov. Preskušanje so zaradi neuspešnosti prekinili, potem, ko je študijsko zdravilo prejelo 477 bolnikov (od predvidenih 600 bolnikov).

Načrtovana vmesna analiza (s 400 sodelujočimi) je pokazala majhno verjetnost za statistično značilno razliko pri cilju študije "čas do izboljšanja po popolni odpovedi organov" (CTCOFR – *Composite Time to Complete Organ Failure Resolution*) rezultat - 9,8 proti 9,7 povprečnih dni v obdobju 14 dni). Tudi ni bilo razlike v 28-dnevni umrljivosti (17,1 % pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Xigris, v primerjavi s 17,3 % v skupini s placebom).

Raziskovalci so pripisali krvavitvi 2 smrtna primera v skupini bolnikov, ki so prejeli zdravilo Xigris, in 5 smrtnih primerov v skupini s placebom. Stopnja krvavitve v osrednje živčevje je bila višja v skupini, ki je dobivala drotrekogin alfa (aktiviranega) v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Med infundiranjem (dnevi študije 0-6) je bilo za celotno populacijo število bolnikov s krvavitvijo v osrednje živčevje 5 proti 1 (2,1 % proti 0,4 % za drotrekogin alfa (aktivirani) proti placebo), s pojavnostjo 4 od 5 dogodkov v skupini z drotrekoginom alfa (aktiviranim) pri bolnikih, starih ≤ 60 dni oz. s telesno maso $\leq 3,5$ kg. Pojavnost krvavitev v osrednje živčevje, ki so povzročile smrt, hudih krvavitev (med infundiranjem in v 28-dnevnem obdobju trajanja študije), resnih neželenih učinkov in obsežnejših amputacij je bila v skupini z drotrekoginom alfa (aktiviranim) podobna kot v skupini s placebom.

V s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih je bil učinek zdravljenja najbolj očit na mestih, kjer je sodelovalo večje število bolnikov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Drotrekogin alfa (aktiviran) in endogeni humani aktivirani protein C v plazmi inaktivirajo endogeni zaviralci proteaz, mehanizem, s katerim ju odstranijo iz plazme, pa ni znan. Plazemske koncentracije endogenega aktiviranega proteina C pri zdravih osebah in bolnikih s hudo sepso so običajno pod pragom zaznave (< 5 ng/ml) in na farmakokinetične lastnosti drotrekogina alfa (aktiviranega) ne vplivajo pomembno.

Pri zdravih osebah je več kot 90 % ravnovesnega stanja doseženo v 2 urah po začetku intravenske infuzije zdravila Xigris s stalno hitrostjo. Po zaključku infuzije je padec plazemskih koncentracij drotrekogina alfa (aktiviranega) dvofazen in ga sestavljata hitra začetna faza ($t_{1/2\alpha} = 13$ minut) in počasnejša druga faza ($t_{1/2\beta} = 1,6$ ure). Kratek razpolovni čas 13 minut velja za približno 80 % področja pod krivuljo plazemske koncentracije in vpliva na hitro začetno naraščanje plazemskih koncentracij drotrekogina alfa (aktiviranega) proti ravnovesnemu stanju. Plazemske koncentracije drotrekogina alfa (aktiviranega) v ravnovesnem stanju so sorazmerne hitrosti infuzije v razponu hitrosti infuzije od 12 $\mu\text{g/kg/h}$ do 48 $\mu\text{g/kg/h}$. Povprečna plazemska koncentracija drotrekogina alfa (aktiviranega) ravnovesnega stanja pri zdravih osebah, ki prejema 24 $\mu\text{g/kg/h}$, je 72 ng/ml.

Pri bolnikih s hudo sepso je infuzija drotrekogina alfa (aktiviranega) od 12 $\mu\text{g/kg/h}$ do 30 $\mu\text{g/kg/h}$ hitro povzročila plazemske koncentracije ravnovesnega stanja, sorazmerne hitrostim infuzije. V preskušanju faze 3 so vrednotili farmakokinetiko drotrekogina alfa (aktiviranega) pri 342 bolnikih s hudo sepso, ki so prejeli 96-urno neprekinjeno infuzijo v odmerku 24 $\mu\text{g/kg/h}$. Za farmakokinetiko drotrekogina alfa (aktiviranega) je bilo značilno doseganje plazemske koncentracije ravnovesnega stanja v 2 urah po začetku infuzije. Pri večini bolnikov so bile meritve aktiviranega proteina C po preteku 2 ur po zaključku infuzije pod zaznavnim pragom, kar kaže na hitro izločanje drotrekogina alfa (aktiviranega) iz sistemskega obtoka. Plazemski očistek drotrekogina alfa (aktiviranega) je približno 41,8 l/h pri bolnikih s sepso v primerjavi z 28,1 l/h pri zdravih osebah.

Pri bolnikih s hudo sepso je bil plazemski očistek drotrekogina alfa (aktiviranega) zaradi okvarjenega delovanja ledvic in jeter značilno znižan, vendar velikost razlik očistka (< 30 %) ne upravičuje prilagoditve odmerka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Vse spremembe, ki so jih opazili pri opicah pri enakih ali nekoliko večjih odmerkih od največjega odmerka pri ljudeh, med študijami ponovljenega odmerjanja, so bile povezane s farmakološkim učinkom zdravila Xigris in so poleg pričakovanega podaljšanja APTT vključevale znižanja koncentracij hemoglobina, eritrocitov in hematokrita ter povišanje koncentracije retikulocitov in podaljšanje PT.

Drotrekogin alfa (aktiviran) ni bil mutagen v *in vivo* študiji mikronukleusa pri miših ali v *in vitro* študiji kromosomskih aberacij v človeških limfocitih periferne krvi s presnovno aktivacijo s podganjimi jetri ali brez nje.

Z zdravilom Xigris niso opravljali študij kancerogenosti in študij razmnoževanja pri živalih. Ker pa glede na to možno tveganje za človeka ni znano, se zdravila Xigris med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če to ni nujno potrebno (glejte poglavje 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza
natrijev klorid
natrijev citrat
citronska kislina
klorovodikova kislina
natrijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so navedeni v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

Po raztapljanju (rekonstituciji) priporočamo takojšnjo uporabo. Sicer lahko pripravljeno (rekonstituirano) raztopino hranimo do 3 ure v viali pri sobni temperaturi (15 °C – 30 °C). Po končni pripravi lahko raztopino za intravensko infuzijo pri sobni temperaturi (15 °C – 30 °C) uporabimo v obdobju do 14 ur.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Za zagotovitev zaščite pred svetlobo shranjujte vialo v zunanji škatli.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prašek v viali stekla tipa I. Pakiranje po 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

1. Med pripravo zdravila Xigris za intravensko dajanje uporabljajte ustrezen aseptični postopek.
2. Izračunajte odmerek in število potrebnih vial zdravila Xigris.

Vsaka viala zdravila Xigris vsebuje 5 mg drotrekogina alfa (aktiviranega).

Viala vsebuje presežek drotrekogina alfa (aktiviranega) za doseganje dajanja označene količine.

3. Pred dajanjem morate 5 mg vialo zdravila Xigris pripraviti (rekonstituirati) z 2,5 ml vode za injekcije, kar da raztopino s koncentracijo približno 2 mg/ml drotrekogina alfa (aktiviranega).

Počasi dodajajte vodo za injekcije v vialo in pazite, da vialo ne obračate ali stresate. Vsako vialo narahlo vrtite, dokler prašek ni popolnoma raztopljen.

4. Raztopino rekonstituiranega zdravila Xigris morate nadalje razredčiti s sterilno 0,9 % raztopino natrijevega klorida do končne koncentracije, ki je med 100 µg/ml in 200 µg/ml. Počasi potegnite ustrezno količino pripravljene (rekonstituirane) raztopine drotrekogina alfa (aktiviranega) iz vial. Raztopljeni drotrekogin alfa (aktiviran) dodajte v pripravljeno infuzijsko vrečko sterilne 0,9 % raztopine natrijevega klorida. Ko dodajate raztopljeni drotrekogin alfa (aktiviran) v infuzijsko vrečko, usmerite curek v steno vrečke, da čimbolj zmanjšate vrtnčenje raztopine. Rahlo obrnite infuzijsko vrečko, da dobite homogeno raztopino. Ne prenašajte infuzijske vrečke med lokacijami z mehanskimi sistemi za dostavo.
5. Po raztapljanju (rekonstituciji) priporočamo takojšnjo uporabo. Sicer lahko hranite pripravljeno (rekonstituirano) raztopino v viali do 3 ure pri sobni temperaturi (med 15 in 30 °C). Po končni pripravi lahko raztopino za intravensko infuzijo uporabite pri sobni temperaturi (med 15 in 30 °C) v obdobju do 14 ur.
6. Pred dajanjem parenteralnih izdelkov jih je treba vizualno preveriti, da ne vsebujejo trdnih delcev in da niso razbarvani.
7. **Za natančen nadzor hitrosti infundiranja za infuzijo zdravila Xigris priporočamo uporabo infuzijske črpalke.** Raztopino pripravljenega (rekonstituiranega) zdravila Xigris moramo razredčiti s sterilno 0,9 % raztopino natrijevega klorida v infuzijski vrečki do končne koncentracije med 100 µg/ml in 200 µg/ml.
8. Pri dajanju drotrekogina alfa (aktiviranega) pri nizkih hitrostih pretoka (manj kot približno 5 ml/h) morate infuzijski sistem pripravljati približno 15 minut s hitrostjo pretoka približno 5 ml/h.
9. Zdravilo Xigris moramo dajati po posebnem intravenskem katetru ali posebni svetlini večlumenskega centralnega venskega katetra. EDINE raztopine, ki jih lahko dajate po istem katetru, so 0,9 % raztopina natrijevega klorida, raztopina Ringerjevega laktata, raztopina dekstroze ali raztopina dekstroze in fiziološke raztopine.
10. Izogibajte se izpostavljanju raztopin drotrekogina alfa (aktiviranega) vročini in/ali neposredni sončni svetlobi. Med drotrekoginom alfa (aktiviranim) in steklenimi steklenicami za infuzije ali vrečkami za infuzije, izdelanimi iz polivinilklorida, polietilena, polipropilena ali poliolefina, niso opazili nobenih inkompatibilnosti. Uporaba drugih vrst kompletov za infuzije bi lahko negativno vplivala na količino in jakost danega drotrekogina alfa (aktiviranega).
11. Pri zdravilu Xigris moramo paziti, da ga dajemo z ustrezno hitrostjo, ki jo izračunamo na podlagi kilogramov telesne mase, in da je trajanje infuzije pravilno. Priporočamo ustrezno označevanje vrečke.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/225/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 22. avgust 2002.

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE(UČINKOVIN) IN IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- C. POSEBNE ZAHTEV, KI JIH MORA IZPOLNITI IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE(UČINKOVIN) IN IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca biološke zdravilne učinkovine(učinkovin)

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

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le pod omejenimi pogoji in na recept (Glejte Dodatek I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2)

- **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

- **DRUGI POGOJI**

Imetnik tega dovoljenja za promet z zdravilom mora obvestiti Evropsko Komisijo o načrtu trženja za zdravilo, odobreno s to odločbo.

Načrt za obvladovanje tveganja

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se zavezuje, da bo izvajal študije in dodatne farmakovigilancijske aktivnosti, podrobno opisane v načrtu farmakovigilance, sprejetem v različici z dne, 18. aprila 2006, načrta za obvladovanje tveganja (RMP), predstavljenem v Modulu 1.8.2 vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP s katerimi soglaša CHMP.

Po smernicah CHMP za sisteme za obvladovanje tveganja za zdravila za uporabo v humani medicini, mora biti posodobljen RMP predložen hkrati z naslednjim rednim posodobljenim poročilom o varnosti zdravila (PSUR).

Poleg tega je treba posodobljen RMP predložiti:

- ko so znane nove informacije, ki lahko vplivajo na trenutne varnostne specifikacije, načrt farmakovigilance ali na dejavnosti za zmanjševanje tveganja
- v 60 dneh, potem ko je dosežen pomemben mejnik (pri farmakovigilanci ali zmanjševanju tveganja)
- na zahtevo EMEA-e

Imetnik dovoljenja za promet bo nadalje predajal letne PSUR-je.

C. POSEBNE ZAHTEVE, KI JIH MORA IZPOLNITI IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednji program študij, katerih rezultati služijo kot osnova za vsakoletno ponovno oceno razmerja koristi/tveganj.

Klinični vidiki

1. "Poleg nejasnih zaključkov študije XPRESS, ki raziskuje možne interakcije med zdravilom Xigris in heparinom, so potrebna dodatna pojasnila glede razmerja med koristmi in tveganji za zdravilo Xigris. Za zagotovitev profila koristi/tveganja za zdravilo Xigris, se je imetnik dovoljenja za promet zavezal k izvedbi s placebom kontrolirane študije pri bolnikih (ki so bodisi prejeli nizke odmerke profilaktičnega heparina ali niso prejeli nobene trombozne profilakse) s hudo sepsa in dokazano odpovedjo organov (npr. MOD ali vazopresorsko odvisen septični šok) pri zdravljenju v strogo določenem časovnem obdobju."

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
BESEDILO NA ZUNANJI ŠKATLI**

1. IME ZDRAVILA

Xigris 20 mg prašek za raztopino za infundiranje
drotrekogin alfa (aktiviran)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka viala vsebuje 20 mg drotrekogina alfa (aktiviranega).
Po pripravi (rekonstituciji) z 10 ml vode za injekcije vsak ml vsebuje 2 mg drotrekogina alfa (aktiviranega).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, natrijev klorid, natrijev citrat, citronska kislina, klorovodikova kislina in natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala, prašek za raztopino za infundiranje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po pripravi in redčenju.
Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).
Za zagotovitev zaščite pred svetlobo vialo shranjujte v zunanji škatli.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/225/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {številka}

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zdravilo nima v

dolenja za promet

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH
BESEDILO NA VIALI**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Xigris 20 mg prašek za infundiranje

Za intravensko infuzijo po pripravi in redčenju.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {številka}

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

20 mg

6. DRUGI PODATKI

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
BESEDILO NA ZUNANJI ŠKATLI**

1. IME ZDRAVILA

Xigris 5 mg prašek za raztopino za infundiranje
drotrekogin alfa (aktiviran)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka viala vsebuje 5 mg drotrekogina alfa (aktiviranega).
Po pripravi (rekonstituciji) z 2,5 ml vode za injekcije vsak ml vsebuje 2 mg drotrekogina alfa (aktiviranega).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, natrijev klorid, natrijev citrat, citronska kislina, klorovodikova kislina in natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 viala, prašek za raztopino za infundiranje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po pripravi in redčenju.
Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).
Za zagotovitev zaščite pred svetlobo vialo shranjujte v zunanji škatli.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/225/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {številka}

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zdravilo nima v

dolenja za promet

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH
BESEDILO NA VIALI**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Xigris 5 mg prašek za infundiranje

Za intravensko infuzijo po pripravi in redčenju.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {številka}

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 mg

6. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO

Xigris 20 mg prašek za raztopino za infundiranje drotrekogin alfa (aktiviran)

Pred uporabo natančno preberite navodilo! Prosimo, zapomnite si, da zdravila Xigris ne morete jemati sami, ker tako vaša bolezen kot tudi uporaba tega zdravila zahtevata stalno zdravstveno oskrbo.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Xigris in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Xigris
3. Kako uporabljati zdravilo Xigris
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Xigris
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO XIGRIS IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Xigris je zelo podobno beljakovini, ki se naravno pojavlja v vaši krvi. Ta beljakovina pomaga nadzorovati strjevanje krvi in vnetje. Kadar ste zboleli za hudo okužbo, se lahko v krvi tvorijo strdki. Ti lahko ovirajo oskrbo s krvjo pomembnih delov vašega telesa, kot so ledvice in pljuča. To povzroči bolezen, imenovano huda sepsa, zaradi katere lahko resno zbolite. Nekateri ljudje lahko zaradi te bolezni umrejo. Zdravilo Xigris pomaga vašemu telesu, da se znebi strdkov in zmanjša vnetje, ki ga povzroči okužba.

Zdravilo Xigris uporabljamo za zdravljenje odraslih s hudo sepsa.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE PREJELI ZDRAVILO XIGRIS

Zdravila Xigris ne smete prejeti:

- če ste alergični na (preobčutljivi za) drotrekogin alfa (aktiviran) ali katerikoli sestavino zdravila Xigris ali goveji trombin (beljakovino)
- če ste mlajši od 18 let
- če imate notranjo krvavitev
- če imate možganski tumor ali tvorbo, ki pritiska na možgane
- če sočasno prejimate heparin (≥ 15 Mednarodnih enot/kg/h)
- če kažete nagnjenost h krvavitvam, ki niso povezane s sepsa
- če imate dolgotrajne hude težave z jetri
- če je vaše število trombocitov (vrste celic v vaši krvi) nizko, tudi če je bilo povišano s transfuzijo
- če je pri vas povečano tveganje za krvavitev (na primer):
 - a) če so vam v zadnjih dvanajstih urah pred prejemanjem zdravila Xigris opravili operacijski poseg, če krvavite od predhodnega operacijskega posega ali bi lahko med prejemanjem zdravila Xigris potrebovali operacijo
 - b) če ste bili v zadnjih treh mesecih v bolnišnici zaradi hude poškodbe glave, so vam operirali možgane ali hrbtenico, ste v zadnjih treh mesecih doživeli krvavitev v možgane

- (hemoragično kap), če imate nenormalne krvne žile v možganih ali tvorbo v glavi; če imate epiduralni kateter (cevko v hrbtenici)
- c) če ste od rojstva nagnjeni h krvavitvam
 - d) če ste v zadnjih šestih tednih krvaveli iz prebavil, razen če so bile krvavitve uspešno pozdravljene
 - e) če ste imeli hudo nezgodo in imate povečano tveganje za krvavitev

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Xigris, če pri vas obstaja nevarnost za krvavitev, na primer:

- če jemljete druga zdravila, ki vplivajo na strjevanje krvi (na primer zdravila, ki raztapljajo krvne strdke, redčijo kri ali zdravila, ki zavirajo trombocite, kot je aspirin)
- če ste v zadnjih treh mesecih doživeli kap, ki jo je povzročil krvni strdek
- če ste že imeli težave s krvavitvijo

Zdravila Xigris ne smemo uporabljati, če imate lažjo obliko sepse (odpoved samo enega organa) in ste nedavno imeli kirurški poseg.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Previdnost je potrebna pri uporabi zdravila Xigris z drugimi zdravili, ki vplivajo na strjevanje krvi (na primer zdravila, ki raztapljajo krvne strdke, redčijo kri ali zdravila, ki zavirajo trombocite, kot je aspirin, nesteroidni antirevmatiki ali klopidogrel).

Nosečnost in dojenje

Ni znano, ali drotrekogin alfa (aktiviran) škodi nerojenemu otroku ali vpliva na vašo zmožnost imeti otroke. Če ste noseči, vam bo vaš zdravnik dal zdravilo Xigris samo, če bo to nujno potrebno.

Ni znano, ali se drotrekogin alfa (aktiviran) izloča v materino mleko, zato med zdravljenjem z zdravilom Xigris ne smete dojiti.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Xigris

To zdravilo vsebuje približno 68 mg natrija na vialo. To je potrebno upoštevati pri bolnikih z nadzorovano dieto natrija.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO XIGRIS

Priporočeni odmerek zdravila Xigris je 24 mikrogramov (μg) na kilogram (kg) telesne teže vsako uro 96 ur.

Bolnišnični farmacevt, medicinska sestra ali zdravnik bo raztopil prašek zdravila Xigris v vodi za injekcije in raztopini soli. Ta tekočina nato po cevki prehaja iz vrečke v eno od vaših ven v obdobju 96 ur.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Xigris neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Zdravilo Xigris povečuje nevarnost za krvavitev, ki je lahko resna ali smrtno nevarna. Resne krvavitve med infuzijo so se pojavljale pri 1 % (1 od 100) bolnikov s hudo sepsa in 2,4 % (približno 1 od 40) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Xigris, pri tem je bila večina krvavitev v obeh skupinah v želodec in črevo. Krvavitve v možgane so bile redke in so se pojavljale pri 0,2 % (1 od 500) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Xigris.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA XIGRIS

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Za zagotovitev zaščite pred svetlobo shranjujte vialo v škatli.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Xigris

- Zdravilna učinkovina je 20 mg drotrekogina alfa (aktiviranega) v vsaki viali. Drotrekogin alfa (aktiviran) je različica naravne beljakovine v krvi, imenovane aktivirani protein C, ki jo izdelujejo z rekombinantno tehnologijo.
- Pomožne snovi so saharoza, natrijev klorid, natrijev citrat, citronska kislina, klorovodikova kislina in natrijev hidroksid.

Izgled zdravila Xigris in vsebina pakiranja

Zdravilo Xigris se nahaja v obliki praška za raztopino za infundiranje v viali.

Viala vsebuje 20 mg drotrekogina alfa (aktiviranega). Po pripravi z 10 ml vode za injekcije vsak ml vsebuje 2 mg drotrekogina alfa (aktiviranega).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet: Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Nizozemska

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Česká republika

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +3726441100

Österreich

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

Ελλάδα

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

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo odobreno {datum}

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v "izjemnih okoliščinah". To pomeni, da iz znanstvenih razlogov ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu. Evropska agencija za zdravila (EMA) bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o zdravilu in posodobila navodilo za uporabo, če bo potrebno.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

1. Med pripravo zdravila Xigris za intravensko dajanje uporabljajte ustrezen aseptični postopek.
2. Izračunajte odmerek in število potrebnih vial zdravila Xigris.

Vsaka viala zdravila Xigris vsebuje 20 mg drotrekogina alfa (aktiviranega).

Viala vsebuje presežek drotrekogina alfa (aktiviranega) za doseganje dajanja označene količine.
3. Pred dajanjem je treba 20 mg vialo zdravila Xigris pripraviti z 10 ml vode za injekcije, kar da raztopino s koncentracijo približno 2 mg/ml drotrekogina alfa (aktiviranega).

Počasi dodajajte vodo za injekcije v vialo in pazite, da vialo ne obračate ali stresate. Vsako vialo narahlo vrtite, dokler prašek ni popolnoma raztopljen.
4. Raztopino pripravljenega zdravila Xigris je treba nadalje razredčiti s sterilno 0,9 % raztopino natrijevega klorida. Počasi potegnite ustrezno količino pripravljene raztopine drotrekogina alfa (aktiviranega) iz vialo. Raztopljeni drotrekogin alfa (aktiviran) dodajte v pripravljeno infuzijsko vrečko sterilne 0,9 % raztopine natrijevega klorida. Ko dodajate raztopljeni drotrekogin alfa (aktiviran) v infuzijsko vrečko, usmerite curek v steno vrečke, da čimbolj zmanjšate vrtnčenje raztopine. Rahlo obrnite infuzijsko vrečko, da dobite homogeno raztopino. Ne prenašajte infuzijske vrečke med lokacijami z mehanskimi sistemi za dostavo.
5. Po raztapljanju priporočamo takojšnjo uporabo. Sicer lahko hranite pripravljeno raztopino v viali do 3 ure pri sobni temperaturi (med 15 in 30 °C).
Po končni pripravi lahko raztopino za intravensko infuzijo uporabite pri sobni temperaturi (med 15 in 30 °C) v obdobju do 14 ur.
6. Pred dajanjem parenteralnih izdelkov jih je treba vizualno preveriti, da ne vsebujejo trdnih delcev in da niso razbarvani.
7. **Za natančen nadzor hitrosti infundiranja za infuzijo zdravila Xigris priporočamo uporabo infuzijske črpalke.** Raztopino pripravljenega zdravila Xigris moramo razredčiti s sterilno 0,9 % raztopino natrijevega klorida v infuzijski vrečki do končne koncentracije med 100 µg/ml in 200 µg/ml.
8. Pri dajanju drotrekogina alfa (aktiviranega) pri nizkih hitrostih pretoka (manj kot približno 5 ml/h) je treba infuzijski sistem pripravljati približno 15 minut s hitrostjo pretoka približno 5 ml/h.
9. Zdravilo Xigris je treba dajati po posebnem intravenskem katetru ali posebni svetlini večlumenskega centralnega venskega katetra. EDINE raztopine, ki se jih sme dajati po istem katetru, so 0,9 % raztopina natrijevega klorida, raztopina Ringerjevega laktata, raztopina dekstroze ali raztopina dekstroze in fiziološke raztopine.
10. Izogibajte se izpostavljanju raztopin drotrekogina alfa (aktiviranega) vročini in/ali neposredni sončni svetlobi. Med drotrekoginom alfa (aktiviranim) in steklenimi steklenicami za infuzije ali vrečkami za infuzije, izdelanimi iz polivinilklorida, polietilena, polipropilena ali poliolefina, niso opazili nobenih inkompatibilnosti. Uporaba drugih vrst kompletov za infuzije bi lahko negativno vplivala na količino in jakost danega drotrekogina alfa (aktiviranega).

11. Pri zdravilu Xigris moramo paziti, da ga dajemo z ustrežno hitrostjo, ki jo izračunamo na podlagi kilogramov telesne mase, in da je trajanje infuzije pravilno. Priporočamo ustrezno označevanje vrečke.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO

Xigris 5 mg prašek za raztopino za infundiranje Drotrekogin alfa (aktiviran)

Pred uporabo natančno preberite navodilo! Prosimo, zapomnite si, da zdravila Xigris ne morete jemati sami, ker tako vaša bolezen kot tudi uporaba tega zdravila zahtevata stalno zdravstveno oskrbo.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Xigris in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Xigris
3. Kako uporabljati zdravilo Xigris
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Xigris
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO XIGRIS IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Xigris je zelo podobno beljakovini, ki se naravno pojavlja v vaši krvi. Ta beljakovina pomaga nadzorovati strjevanje krvi in vnetje. Kadar ste zboleli za hudo okužbo, se lahko v krvi tvorijo strdki. Ti lahko ovirajo oskrbo s krvjo pomembnih delov vašega telesa, kot so ledvice in pljuča. To povzroči bolezen, imenovano huda sepsa, zaradi katere lahko resno zbolite. Nekateri ljudje lahko zaradi te bolezni umrejo. Zdravilo Xigris pomaga vašemu telesu, da se znebi strdkov in zmanjša vnetje, ki ga povzroči okužba.

Zdravilo Xigris uporabljamo za zdravljenje odraslih s hudo sepsa.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE PREJELI ZDRAVILO XIGRIS

Zdravila Xigris ne smete prejeti:

- če ste alergični na (preobčutljivi za) drotrekogin alfa (aktiviran) ali katerikoli sestavino zdravila Xigris ali goveji trombin (beljakovino)
- če ste mlajši od 18 let
- če imate notranjo krvavitev
- če imate možganski tumor ali tvorbo, ki pritiska na možgane
- če sočasno prejimate heparin (≥ 15 Mednarodnih enot/kg/h)
- če kažete nagnjenost h krvavitvam, ki niso povezane s sepsa
- če imate dolgotrajne hude težave z jetri
- če je vaše število trombocitov (vrste celic v vaši krvi) nizko, tudi če je bilo povišano s transfuzijo
- če je pri vas povečano tveganje za krvavitev (na primer):
 - a) če so vam v zadnjih dvanajstih urah pred prejemanjem zdravila Xigris opravili operacijski poseg, če krvavite od predhodnega operacijskega posega ali bi lahko med prejemanjem zdravila Xigris potrebovali operacijo
 - b) če ste bili v zadnjih treh mesecih v bolnišnici zaradi hude poškodbe glave, so vam operirali možgane ali hrbtenico, ste v zadnjih treh mesecih doživeli krvavitev v možgane

- (hemoragično kap), če imate nenormalne krvne žile v možganih ali tvorbo v glavi; če imate epiduralni kateter (cevko v hrbtenici)
- c) če ste od rojstva nagnjeni h krvavitvam
 - d) če ste v zadnjih šestih tednih krvaveli iz prebavil, razen če so bile krvavitve uspešno pozdravljene
 - e) če ste imeli hudo nezgodo in imate povečano tveganje za krvavitev

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila Xigris, če pri vas obstaja nevarnost za krvavitev, na primer:

- če jemljete druga zdravila, ki vplivajo na strjevanje krvi (na primer zdravila, ki raztapljajo krvne strdke, redčijo kri ali zdravila, ki zavirajo trombocite, kot je aspirin)
- če ste v zadnjih treh mesecih doživeli kap, ki jo je povzročil krvni strdek
- če ste že imeli težave s krvavitvijo

Zdravila Xigris ne smemo uporabljati, če imate lažjo obliko sepse (odpoved samo enega organa) in ste nedavno imeli kirurški poseg.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Previdnost je potrebna pri uporabi zdravila Xigris z drugimi zdravili, ki vplivajo na strjevanje krvi (na primer zdravila, ki raztapljajo krvne strdke, redčijo kri ali zdravila, ki zavirajo trombocite, kot je aspirin, nesteroidni antirevmatiki ali klopidogrel).

Nosečnost in dojenje

Ni znano, ali drotrekogin alfa (aktiviran) škodi nerojenemu otroku ali vpliva na vašo zmožnost imeti otroke. Če ste noseči, vam bo vaš zdravnik dal zdravilo Xigris samo, če bo to nujno potrebno.

Ni znano, ali se drotrekogin alfa (aktiviran) izloča v materino mleko, zato med zdravljenjem z zdravilom Xigris ne smete dojiti.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Xigris

To zdravilo vsebuje približno 17 mg natrija na vialo. To je potrebno upoštevati pri bolnikih z nadzorovano dieto natrija.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO XIGRIS

Priporočeni odmerek zdravila Xigris je 24 mikrogramov (μg) na kilogram (kg) telesne teže vsako uro 96 ur.

Bolnišnični farmacevt, medicinska sestra ali zdravnik bo raztopil prašek zdravila Xigris v vodi za injekcije in raztopim soli. Ta tekočina nato po cevki prehaja iz vrečke v eno od vaših ven v obdobju 96 ur.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Xigris neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Zdravilo Xigris povečuje nevarnost za krvavitev, ki je lahko resna ali smrtno nevarna. Resne krvavitve med infuzijo so se pojavljale pri 1 % (1 od 100) bolnikov s hudo sepsa in 2,4 % (približno 1 od 40) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Xigris, pri tem je bila večina krvavitev v obeh skupinah v želodec in črevo. Krvavitve v možgane so bile redke in so se pojavljale pri 0,2 % (1 od 500) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Xigris.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA XIGRIS

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Za zagotovitev zaščite pred svetlobo shranjujte vialo v škatli.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Xigris

- Zdravilna učinkovina je 5 mg drotrekogina alfa (aktiviranega) v vsaki viali. Drotrekogin alfa (aktiviran) je različica naravne beljakovine v krvi, imenovane aktivirani protein C, ki jo izdelujejo z rekombinantno tehnologijo.
- Pomožne snovi so saharoza, natrijev klorid, natrijev citrat, citronska kislina, klorovodikova kislina in natrijev hidroksid.

Izgled zdravila Xigris in vsebina pakiranja

Zdravilo Xigris se nahaja v obliki praška za raztopino za infundiranje v viali.

Viala vsebuje 5 mg drotrekogina alfa (aktiviranega). Po pripravi z 2,5 ml vode za injekcije vsak ml vsebuje 2 mg drotrekogina alfa (aktiviranega).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet: Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Nizozemska

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Česká republika

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +3726441100

Österreich

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

Ελλάδα

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

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo odobreno {datum}

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v "izjemnih okoliščinah". To pomeni, da iz znanstvenih razlogov ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu. Evropska agencija za zdravila (EMA) bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o zdravilu in posodobila navodilo za uporabo, če bo potrebno.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

1. Med pripravo zdravila Xigris za intravensko dajanje uporabljajte ustrezen aseptični postopek.
2. Izračunajte odmerek in število potrebnih vial zdravila Xigris.

Vsaka viala zdravila Xigris vsebuje 5 mg drotrekogina alfa (aktiviranega).

Viala vsebuje presežek drotrekogina alfa (aktiviranega) za doseganje dajanja označene količine.
3. Pred dajanjem je treba 5 mg vialo zdravila Xigris pripraviti z 2,5 ml vode za injekcije, kar da raztopino s koncentracijo približno 2 mg/ml drotrekogina alfa (aktiviranega).

Počasi dodajajte vodo za injekcije v vialo in pazite, da vialo ne obračate ali stresate. Vsako vialo narahlo vrtite, dokler prašek ni popolnoma raztopljen.
4. Raztopino pripravljenega zdravila Xigris je treba nadalje razredčiti s sterilno 0,9 % raztopino natrijevega klorida. Počasi potegnite ustrezno količino pripravljene raztopine drotrekogina alfa (aktiviranega) iz vialo. Raztopljeni drotrekogin alfa (aktiviran) dodajte v pripravljeno infuzijsko vrečko sterilne 0,9 % raztopine natrijevega klorida. Ko dodajate raztopljeni drotrekogin alfa (aktiviran) v infuzijsko vrečko, usmerite curek v steno vrečke, da čimbolj zmanjšate vrtnčenje raztopine. Rahlo obrnite infuzijsko vrečko, da dobite homogeno raztopino. Ne prenašajte infuzijske vrečke med lokacijami z mehanskimi sistemi za dostavo.
5. Po raztapljanju priporočamo takojšnjo uporabo. Sicer lahko hranite pripravljeno raztopino v viali do 3 ure pri sobni temperaturi (med 15 in 30 °C).
Po končni pripravi lahko raztopino za intravensko infuzijo uporabite pri sobni temperaturi (med 15 in 30 °C) v obdobju do 14 ur.
6. Pred dajanjem parenteralnih izdelkov jih je treba vizualno preveriti, da ne vsebujejo trdnih delcev in da niso razbarvani.
7. **Za natančen nadzor hitrosti infundiranja za infuzijo zdravila Xigris priporočamo uporabo infuzijske črpalke.** Raztopino pripravljenega zdravila Xigris moramo razredčiti s sterilno 0,9 % raztopino natrijevega klorida v infuzijski vrečki do končne koncentracije med 100 µg/ml in 200 µg/ml.
8. Pri dajanju drotrekogina alfa (aktiviranega) pri nizkih hitrostih pretoka (manj kot približno 5 ml/h) je treba infuzijski sistem pripravljati približno 15 minut s hitrostjo pretoka približno 5 ml/h.
9. Zdravilo Xigris je treba dajati po posebnem intravenskem katetru ali posebni svetlini večlumenskega centralnega venskega katetra. EDINE raztopine, ki se jih sme dajati po istem katetru, so 0,9 % raztopina natrijevega klorida, raztopina Ringerjevega laktata, raztopina dekstroze ali raztopina dekstroze in fiziološke raztopine.
10. Izogibajte se izpostavljanju raztopin drotrekogina alfa (aktiviranega) vročini in/ali neposredni sončni svetlobi. Med drotrekoginom alfa (aktiviranim) in steklenimi steklenicami za infuzije ali vrečkami za infuzije, izdelanimi iz polivinilklorida, polietilena, polipropilena ali poliolefina, niso opazili nobenih inkompatibilnosti. Uporaba drugih vrst kompletov za infuzije bi lahko negativno vplivala na količino in jakost danega drotrekogina alfa (aktiviranega).

11. Pri zdravilu Xigris moramo paziti, da ga dajemo z ustrežno hitrostjo, ki jo izračunamo na podlagi kilogramov telesne mase, in da je trajanje infuzije pravilno. Priporočamo ustrezno označevanje vrečke.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet