

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XIGRIS 20 mg infüzyon çözeltisi için toz içeren flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Bir flakon 20 mg drotrekogin alfa (aktive) içerir.

10 ml enjeksiyonluk su ile sulandırıldıktan sonra, her mililitre 2 mg drotrekogin alfa (aktive) içerir.

Drotrekogin alfa (aktive) endojen aktive protein C'nin rekombinant versiyonu olup belirlenmiş insan hücre dizisinden gen mühendisliği ile üretilmektedir.

#### Yardımcı maddeler:

Her flakon yaklaşık 68 mg sodyum içermektedir.

Yardımcı maddeler için, bkz. bölüm 6.1.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti için toz

XIGRIS liyofilize, beyaz ile kırık beyaz arası toz halinde tedarik edilir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

XIGRIS, yüksek ölüm riski\* taşıyan akut organ fonksiyon bozukluğu (ağır sepsis) ile ilgili sepsisli yetişkin hastaların tedavisinde endikedir. XIGRIS başlanacak hastaların APACHE II skoru  $\geq 25$  olması ve multipl (en az iki) organ disfonksiyonunun bulunması gerekir.

\* yerel tanıma göre yüksek ölüm riski

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

XIGRIS ağır sepsisi olan hastaların bakımında uzmanlaşmış kurumlarda deneyimli doktorlar tarafından kullanılmalıdır.

#### Pozoloji:

Tedaviye, ilk belirlenen sepsis ile indüklenen organ disfonksiyonunun başlamasından sonraki 48 saat içinde ve tercihen 24 saat içinde başlanmalıdır (bkz. bölüm 5.1).

Önerilen XIGRIS dozu toplam 96 saat boyunca sürekli bir intravenöz infüzyon şeklinde verilen 24 µg/kg/saattir (gerçek vücut ağırlığına dayanarak).

**Uygulama sıklığı ve süresi:**

İnfüzyon hızının doğru bir şekilde kontrol edilmesi için, XIGRIS'in bir infüzyon pompası ile infüze edilmesi önerilmektedir. Eğer infüzyon herhangi bir nedenden dolayı kesintiye uğrarsa, XIGRIS 24 µg/kg/saat'lik bir infüzyon hızında yeniden başlatılmalı ve önerilen tam 96 saatlik dozlama uygulamasını tamamlamak için devam ettirilmelidir. XIGRIS'in doz artışı veya bolus dozları infüzyondaki kesintinin nedenini açıklamayabilir.

**Uygulama şekli:**

Sürekli intravenöz infüzyon.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek/karaciğer yetmezliği:**

Ağır sepsisi olan yetişkin hastalarda karaciğer fonksiyonuna (transaminaz düzeyleri ile ölçülen) ve böbrek fonksiyonuna göre hiçbir doz ayarlamasına gereksinim duyulmamaktadır. Drotrekogin alfa (aktive) farmakokinetiği ağır sepsis ve önceden var olan son evre böbrek hastalığı ve kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda çalışılmamıştır.

**Pediyatrik popülasyon:**

0 ila 17 yaş arasındaki 477 hasta çalışma tedavisini aldıktan sonra yarar sağlanamaması nedeniyle durdurulan plasebo kontrollü bir klinik çalışmadan elde edilen veriler pediyatrik hastalarda XIGRIS etkinliğini belirlemediği ve plasebo grubuna karşı XIGRIS grubunda daha yüksek oranda merkezi sinir sistemi kanaması göstermiştir. XIGRIS 18 yaş altı çocuklarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 5.1).

**Geriyatrik popülasyon:**

Yaşa göre hiçbir doz ayarlamasına gereksinim duyulmamaktadır.

**Diğer:**

Cinsiyete, obezite veya profilaktik heparin uygulamasına göre hiçbir doz ayarlamasına gereksinim duyulmamaktadır.

**4.3 Kontrendikasyonlar**

Aktif maddeye, yardımcı maddelerden herhangi birine veya sığır trombinine (üretim sürecinden kalan eser miktarda bir kalıntı) aşırı duyarlılık.

Drotrekogin alfa (aktive) 18 yaş altı çocuklarda kontrendikedir (bkz. bölüm 5.1).

Drotrekogin alfa (aktive) kanama riskini arttırabileceğinden, XIGRIS aşağıda belirtilen durumlarda kontrendikedir:

- Aktif iç kanama

- İntrakraniyal patolojisi olan hastalar; neoplazma veya serebral herni bulgusu
- Eş zamanlı heparin tedavisi  $\geq 15$  IU/kg/saat
- Sepsis ile ilgili akut koagülopati haricinde bilinen kanama diyatezi
- Kronik ağır karaciğer hastalığı
- Trombosit sayımı  $< 30,000 \times 10^6/l$ , trombosit sayımı tranfüzyonlardan sonra artmış olsa bile.
- Artmış kanama riski bulunan hastalar (örneğin):
  - a) İlaç infüzyonundan hemen önceki 12 saat içinde yapılan genel veya spinal anestezi gerektiren cerrahi girişim olarak tanımlanan herhangi bir majör cerrahi veya aktif kanama bulgusu gösteren her türlü ameliyat sonrası hasta veya ilaç infüzyon dönemi boyunca cerrahi girişim uygulanması planlanmış olan veya beklenen her türlü hasta.
  - b) Hastaneye yatmayı gerektiren ağır kafa travması öyküsü, intrakraniyal veya intraspinal ameliyat veya geçmiş 3 ay içinde geçirilen hemorajik inme veya her türlü intraserebral arteriyovenöz malformasyon, serebral anevrizma veya merkezi sinir sistemi kitle lezyonu öyküsü; ilaç infüzyonu sırasında epidural kateteri olan veya epidural kateter uygulanması beklenen hastalar.
  - c) Konjenital kanama diyatezi öyküsü.
  - d) Kesin cerrahi yapılmadığı takdirde son 6 hafta içinde tıbbi girişim gerektirmiş olan gastrointestinal kanama.
  - e) Kanama riski artmış olan travmatik hastalar.

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tekli pivot çalışmanın güvenilirlik verilerini müteakip herhangi bir çalışma teyit etmemiştir.

##### Tekli organ disfonksiyonu olan ve yakın zamanda cerrahi girişim geçirmiş olan hastalar

XIGRIS tekli organ disfonksiyonu olan hastaların tedavisi için onaylanmamaktadır ve özellikle yakın zaman önce cerrahi girişim geçirmişlerse (son 30 gün içinde) bu özel hasta alt grubunda kullanılmamalıdır. PROWESS ve ADDRESS adlı iki randomize, plasebo kontrollü çalışmanın her birinde (bkz. bölüm 5.1), 28 günlük ve hastanedeki mortalite tekli organ disfonksiyonu olan ve yakın zamanda cerrahi girişim geçirmiş olan hasta alt popülasyonu için plasebo ile karşılaştırıldığında drotrekogin alfa (aktive) ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek bulunmuştur (PROWESS'te n=98 ve ADDRESS'te n=636).

##### Kanama

Drotrekogin alfa (aktive) kanama riskini artırmaktadır. Aşağıda belirtilen koşullarda, XIGRIS uygulamasının riskleri beklenen yararları ile kıyaslanmalıdır:

- Yakın zamanda yapılan trombolitik tedavi uygulaması (son 3 gün içinde)
- Yakın zamanda yapılan oral antikoagülan uygulaması (son 7 gün içinde)
- Yakın zamanda yapılan aspirin veya başka trombosit inhibitörü uygulaması (son 7 gün içinde)
- Yakın zamanda geçirilmiş iskemik inme (son 3 gün içinde)
- Doktorun anlamlı kanama olasılığının bulunduğunu düşündüğü herhangi bir başka durum

Doğal bir kanama riskinin bulunduğu prosedürler için, prosedürün başlamasından önceki 2 saat boyunca XIGRIS kullanımına son verilmelidir. Eğer yeterli homeostaza ulaşılmışsa, XIGRIS'e majör invazif prosedürlerden veya cerrahi girişimden 12 saat sonra yeniden başlanabilir. XIGRIS ile

gözlenen ciddi kanama olayı insidansı yakın zamanda [son 30 gün içinde] cerrahi girişim geçirmiş olan hastalarda cerrahi girişim geçirmemiş olan “tıbbi” hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (bkz. bölüm 4.8). Tek tek hastalar için risk/yarar değerlendirildiğinde, kanama riski hesaba katılmalıdır. Eğer yeterli homeostaz sağlanmışsa, XIGRIS’e komplike olmayan daha az invazif prosedürlerden hemen sonra yeniden başlanabilir.

Rutin bakımın bir parçası olarak, homeostaz ölçümleri (örn., aktive kısmi tromboplastin süresi (APTT), protrombin zamanı (PT) ve trombosit sayımı) XIGRIS infüzyonu sırasında yapılmalıdır. Eğer sonraki homeostaz testleri kanama riskini anlamlı olarak arttıran kontrol edilmemiş veya kötüleşen bir koagülopatiyi gösteriyorsa, infüzyona devam etmenin sağlayacağı yararlar ilgili hasta için artmış kanama riski potansiyeli ile kıyaslanmalıdır.

#### Laboratuvar testleri

Drotrekogin alfa (aktive) PT üzerinde minimal bir etkiye sahiptir. XIGRIS alan ağır sepsisli hastalarda APTT’nin uzaması altta yatan koagülopatiyeye, drotrekogin alfanın (aktive) farmakodinamik etkisine ve/veya diğer eşzamanlı tıbbi ürünlerin etkisine bağlı olabilir. Drotrekogin alfanın (aktive) APTT tayini üzerine farmakodinamik etkisi, tayini yapmak için kullanılan reaktifte ve cihazın çeşidine, numunenin alınmasıyla ölçümün yapılması arasında geçen süreye bağlıdır. İlacın infüze edilmekte olduğu bir hastadan alınan bir kan veya plazma örneğinde mevcut olan drotrekogin alfa (aktive) örnekte bulunan endojen plazma proteaz inhibitörleri tarafından kademeli olarak nötralize edilecektir. Aslında, kan örneğini aldıktan 2 saat sonra hiçbir ölçülebilir drotrekogin alfa (aktive) aktivitesi bulunmamaktadır. Bu biyolojik ve analitik değişkenlere bağlı olarak, APTT drotrekogin alfanın (aktive) farmakodinamik etkisini değerlendirmek amacıyla kullanılmamalıdır. Buna ek olarak, ilacın infüzyonunu bitirdikten yaklaşık 2 saat sonra, hastanın dolaşımında kalan drotrekogin alfanın (aktive) gerçekten hiçbir ölçülebilir aktivitesi bulunmamaktadır; bu noktadan sonra APTT tayini için alınan kan örnekleri artık ilaçtan etkilenmemektedir. PT ve/veya APTT’nin sonraki tayinlerine ilişkin yorum yapılırken bu değişkenler dikkate alınmalıdır.

Drotrekogin alfa (aktive) APTT ölçümlerini etkileyebildiğinden, plazma numunelerinde bulunan drotrekogin alfa (aktive) APPT’ye dayalı tek evreli koagülasyon tayinlerini (faktör VIII, IX ve XI tayinleri gibi) olumsuz etkileyebilir. Plazma örneklerinde bulunan drotrekogin alfa (aktive) PT’ye dayalı tek evreli faktör tayinlerini (Faktör II, V ve X tayinleri gibi) olumsuz etkilememektedir.

Eğer sonrasında yapılan koagülopati (trombosit sayımı da dahil) tayinleri ağır veya kötüleşen koagülopati göstermekteyse, infüzyona devam etme riski beklenen yarar ile kıyaslanmalıdır.

#### İmmünojenisite

Ağır sepsis klinik çalışmalarındaki yetişkin hastalarda, anti-human aktive protein C IgA/IgG/IgM antikorları veya nötralize antikorları sıklığı düşük olup test edilen drotrekogin alfa (aktive) ve plasebo ile tedavi edilen hastalar arasında benzerdir. Antikor geliştiren hastalarda advers olaylar plasebo hastalarına kıyasla drotrekogin alfa (aktive) hastalarında daha sıktır. Antikor tespit edilenlerde drotrekogin alfa (aktive)ya özel bir immün cevap gösteren bir kanıt bulunmamıştır.

Ağır sepsise ait klinik çalışmalarda özellikle drotrekogin alfanın (aktive) tekrar uygulanımı çalışması yapılmamıştır. Ancak, ağır sepsis kontrollü klinik çalışmalarında az sayıda hasta daha

önce drotrekogin alfa (aktive) almıştır. Bu hastalarda hiçbir aşırı duyarlılık reaksiyonu rapor edilmemiştir. Eldeki numuneler daha sonra test edilip hepsi anti-human aktive protein C antikoruna karşı negatif olarak bulunmuştur. Tekrar uygulamadan sonra bile sağlıklı kişilerde anti-aktive protein C antikor oluşumu tespit edilmemiştir.

Bununla birlikte, preparasyonun bileşenlerine karşı alerjik reaksiyonların oluşma olasılığı bazı yatkın hastalarda tamamen dışlanamaz. Eğer alerjik veya anafilaktik reaksiyonlar meydana gelirse, tedavi hemen kesilmelidir ve uygun tedaviye başlanmalıdır. Eğer XIGRIS hastalara yeniden uygulanırsa, dikkatli olunmalıdır.

Bu tıbbi ürün her flakonda yaklaşık 68 mg sodyum içermektedir. Bu durum, kontrollü sodyum diyeti alan hastalar için dikkate alınmalıdır.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Protein C, trombolitikler (örn. streptokinaz, tPA, rPA ve ürokinaz), oral antikoagülanlar (örn. Varfarin), hirüdinler, antitrombin, aspirin ve steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçlar, tiklopidin ve klopidogrel gibi diğer antitrombosit ajanlar, glikoprotein IIb/IIIa antagonistleri (absiksimab, eptifibatid, tirofiban gibi) ve iloprost gibi prostasiklinler de dahil olmak üzere homeostazı etkileyen diğer ilaçlar ile birlikte XIGRIS kullanıldığında dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

#### **Venöz trombotik olay (VTE) profilaksisi için düşük dozda heparin ile eşzamanlı uygulama**

VTE profilaksisine yönelik düşük dozda heparin drotrekogin alfa (aktive) ile eş zamanlı olarak uygulanabilir. Tümü drotrekogin alfa (aktive) ile tedavi edilen 1935 yetişkin ağır sepsis hastasında plaseboya karşı heparini inceleyen randomize bir çalışmada (XPRESS), profilaktik heparin mortaliteyi advers bir şekilde etkilememiştir (ilk sepsis ile indüklenen organ disfonksiyonlarının ortaya çıkmasından sonraki ilk 24 saat içinde tedavi edilen çoklu organ disfonksiyonu olan hastalarda plasebo için %26.9'a karşı heparin için %30.3 ve genel ITT popülasyonunda plasebo için %31.9'a karşı heparin için %28.3 (n=890)). Çalışmaya girerken halihazırda profilaktik heparin almakta olan 885 hastadan oluşan bir alt grupta mortalite, heparine devam etmek üzere randomize edilen grupta %26.9 olarak belirlenirken, heparinin kesilmesi için randomize edilen (plaseboya) grupta %35.6 olarak saptanmıştır. Ancak, bu farkın nedenleri bilinmemekte ve başka faktörlere bağlı olabilir. Buna ilaveten, merkezi sinir sistemi (MSS) kanaması da dahil olmak üzere ciddi kanama riskinde hiçbir artış gözlenmemiştir. Profilaktik heparin ciddi olmayan kanama riskini artırmıştır (bkz. bölüm 4.8). Çalışma kolları arasında VTE oranları açısından istatistiksel olarak hiçbir fark saptanmamıştır.

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından çalışılmamıştır. (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

### **Gebelik dönemi**

XIGRIS kesinlikle gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Drotrekoginin insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Drotrekoginin süt ile atılmasına yönelik fizyokimyasal ve eldeki farmakodinamik/toksikolojik veriler nedeniyle memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. XIGRIS emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

### **Üreme yeteneği / Fertilite**

Erkek veya dişi hayvanlarda, XIGRIS'in fertilite üzerindeki potansiyet etkileri değerlendirilmemiştir.

### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Geçerli değil.

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

XIGRIS kanama riskini artırmaktadır.

Uluslararası, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir Faz 3 klinik çalışma (PROWESS) 850 drotrekogin alfa (aktive) ile tedavi edilen ve 840 plasebo ile tedavi edilen hastayı içermiştir. İki tedavi grubunda en az bir kanama olayı yaşayan hasta yüzdesi sırasıyla %24.9 ve %17.7 idi. Her iki tedavi grubunda da, kanama olaylarının çoğunluğu ekimoz veya gastrointestinal sistem kanamasıydı. İki tedavi grubu arasında ciddi kanama olayı insidansında gözlenen fark öncelikle çalışma ilacı uygulaması sırasında ortaya çıkmıştır.

Ağır sepsisi olan toplam 2378 yetişkin hasta, uluslararası, tek kollu, açık etiketli bir Faz 3b klinik çalışmada drotrekogin alfa (aktive) almıştır (ENHANCE).

PROWESS ve ENHANCE çalışmalarındaki ciddi kanama olayı insidansı aşağıda verilmektedir. Bu çalışmalarda, ciddi kanama olayları arasında her türlü intrakraniyal hemoraji, her türlü yaşamı tehdit edici veya ölümcül kanama, 2 ardışık gün boyunca gün başına her türlü  $\geq 3$  ünite paketlenmiş kırmızı kan hücresi uygulaması gerektiren her türlü kanama olayı veya araştırmacı tarafından ciddi olduğu düşünülen her türlü kanama yer almıştır.

Düşük ölüm riski taşıyan yetişkin ağır sepsis hastaları üzerinde yapılan uluslararası, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir Faz 3b klinik çalışma (ADDRESS) 1317 drotrekogin alfa (aktive) ile tedavi edilen ve 1293 plasebo ile tedavi edilen hastayı içermiştir. İki tedavi grubunda en az bir kanama olayı yaşayan hasta yüzdesi sırasıyla %10.9 ve %6.4 idi ( $p < 0.001$ ). Kanama olayları arasında ciddi kanama olayları, araştırmacı tarafından çalışma ilacı ile ilgili olmasının olası olduğu düşünülen kanama olayları, kırmızı kan hücresi transfüzyonuna duyulan gereksinim ile ilişkili

kanama olayları ve çalışma ilacının süresiz olarak kesilmesine yol açan kanama olayları yer almıştır. ADDRESS çalışmasında, ciddi kanama olayları herhangi bir ölümcül kanamayı, yaşamı tehdit eden herhangi bir kanamayı, herhangi bir MSS kanamasını veya araştırmacı tarafından ciddi olduğu düşünülen herhangi bir kanama olayını içermiştir.

#### İnfüzyon dönemi sırasında gözlenen ciddi kanama olayları

Aşağıdaki tablo PROWESS ve ENHANCE çalışmalarında yer alan ve çalışma ilacının infüzyon dönemi boyunca (infüzyon süresi artı infüzyonun bitimini izleyen bir sonraki tam bir gün olarak tanımlanmaktadır) ciddi kanama olayları yaşayan hastaların yüzdesini hemoraji bölgesine göre listelemektedir.

Hemoraji bölgesi	Drotrekogin alfa (aktive) [PROWESS] N=850	Plasebo [PROWESS] N=840	Drotrekogin alfa (aktive) [ENHANCE] N=2378
Gastrointestinal	5 (%0.6)	4(%0.5)	19 (%0.8)
İntra-abdominal	2 (%0.2)	3 (%0.4)	18 (%0.8)
İntra-toraksik	4 (%0.5)	0	11 (%0.5)
Retroperitoneal	3 (%0.4)	0	4 (%0.2)
Merkezi Sinir Sistemi (MSS) <sup>1</sup>	2 (%0.2)	0	15 (%0.6)
Genitoüriner	2 (%0.2)	0	0
Deri/yumuşak doku	1 (%0.1)	0	16 (%0.7)
Nazofarengeal	0	0	4 (%0.2)
Eklemler/Kemik	0	0	1 (%0.04)
Bilinmeyen bölge <sup>2</sup>	1 (%0.1)	1 (%0.1)	6 (%0.3)
Toplam	20 (%2.4)	8 (%1.0)	85 <sup>3</sup> (%3.6)

<sup>1</sup> MSS kanaması aşağıda belirtilen hemoraji tipleri de dahil olmak üzere merkezi sinir sistemindeki her türlü kanamayı tanımlamaktadır: Peteşiyal, parenkimal, subaraknoid, subdural ve hemorajik dönüşümün gözlemlendiği inme.

<sup>2</sup> Tanımlanmış bir kanama bölgesi olmaksızın 2 ardışık gün boyunca her gün  $\geq 3$  birim kırmızı kan hücresi uygulaması gerektiren hastalar.

<sup>3</sup> ENHANCE çalışmasında, altı hastada çalışma ilacının infüzyon dönemi sırasında çoklu ciddi kanama olayları görülmüştür (85 hastada gözlenen 94 olay).

PROWESS ve ENHANCE çalışmalarında infüzyon dönemi boyunca, XIGRIS ile gözlenen ciddi kanama olayı insidansı yakın zamanda [son 30 gün içinde] cerrahi girişim geçirmiş olan hastalarda cerrahi girişim geçirmemiş olan hastalara göre sayısal olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla, PROWESS: %2.0'a karşı %3.3; ENHANCE: %3.1'e karşı %5.0. PROWESS'teki plasebo oranları sırasıyla %1.2'ye karşı %0.4'tür).

ADDRESS çalışmasında, hemoraji bölgesine göre ciddi bir kanama olayı yaşayan tedavi edilmiş hasta yüzdesi PROWESS'te gözlenen ile benzer bulunmuştur. İnfüzyon sırasında (çalışmanın sıfırıncı günü ile çalışmanın 6. günü olarak tanımlanmaktadır) gözlenen ciddi kanama olayı insidansı drotrekogin alfa (aktive) ile tedavi edilen ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla 31 (%2.4) ve 15 (%1.2) olarak belirlenmiştir (p=0.02). İnfüzyon sırasında gözlenen MSS kanaması insidansı

drotrekogin alfa (aktive) ile tedavi edilen ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla 4 (%0.3) ve 3 (%0.2) olarak belirlenmiştir. Yakın zamanda yapılan cerrahi girişim (çalışmaya girmeden önceki 30 gün içinde) hem XIGRIS ile tedavi edilen hem de plasebo ile tedavi edilen hastalarda infüzyon sırasında sayısal olarak daha yüksek bir ciddi kanama riski ile ilişkilendirilmiştir (XIGRIS: yakın zamanda cerrahi girişim geçirmeyen hastalarda %1.6'ya karşı yakın zamanda cerrahi girişim geçiren hastalarda %3.6; plasebo: sırasıyla, %0.9'a karşı %1.6).

Tümü drotrekogin alfa (aktive) ile tedavi edilmiş olan yetişkin ağır sepsis hastalarında plaseboya karşı profilaktik heparini inceleyen randomize bir çalışma olan XPRESS'te, ciddi kanama oranları 0-6. günler arasındaki tedavi dönemi boyunca geçmiş çalışmalarda gözlenen oranlar ile uyum göstermiştir ve profilaktik heparin plasebo ile karşılaştırıldığında (sırasıyla %2.3'e karşı %2.5) MSS kanaması da dahil olmak üzere ciddi kanama riskini arttırmamıştır (her iki kolda da %0.3). Bununla birlikte, profilaktik heparin plasebo ile karşılaştırıldığında ciddi olmayan kanama riskini arttırmıştır (sırasıyla %8.7'ye karşı %5.7; p= 0.0116).

#### 28 günlük çalışma dönemi boyunca gözlenen ciddi kanama olayları

PROWESS'te, 28 günlük çalışma dönemi boyunca gözlenen ciddi kanama olayı insidansı drotrekogin alfa (aktive) ile tedavi edilen ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla %3.5 ve %2.0 olarak belirlenmiştir. Yirmi sekiz günlük çalışma dönemi boyunca gözlenen MSS kanaması insidansı drotrekogin alfa (aktive) ile tedavi edilen ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla %0.2 ve %0.1 olarak belirlenmiştir. MSS kanaması riski ağır koagülopati ve ağır trombositopeni ile artabilir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

Açık etiketli ENHANCE çalışmasında, 28 günlük çalışma dönemi boyunca gözlenen ciddi kanama olayı insidansı %6.5 olarak belirlenirken, 28 günlük çalışma dönemi boyunca gözlenen MSS kanaması insidansı %1.5 olarak belirlenmiştir.

Plasebo kontrollü ADDRESS çalışmasında, 28 günlük çalışma dönemi boyunca gözlenen ciddi kanama olayı insidansı drotrekogin alfa (aktive) ile tedavi edilen ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla 51 (%3.9) ve 28 (%2.2) olarak belirlenmiştir (p=0.01). 28 günlük çalışma dönemi boyunca gözlenen MSS kanaması insidansı drotrekogin alfa (aktive) ile tedavi edilen ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla 6 (%0.5) ve 5 (%0.4) olarak belirlenmiştir.

XPRESS çalışmasında, ciddi kanama oranları 28 günlük çalışma dönemi boyunca (gün 0-28) geçmiş çalışmalarda gözlenen oranlar ile uyum göstermiştir. Profilaktik heparin plasebo ile karşılaştırıldığında MSS kanaması da dahil olmak üzere (sırasıyla %1.0'a karşı %0.7) ciddi kanama riskini arttırmamıştır (sırasıyla, %3.9'a karşı %5.2).

Faz 1 çalışmalarda, %5 veya üzeri bir sıklıkta gözlenen advers olaylar arasında baş ağrısı (%30.9), ekimoz (%23.0) ve ağrı (%5.8) yer almıştır.

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimde kaza sonucu doz aşımı olaylarına ilişkin raporlar bildirilmiştir. Olguların çoğunda, hiçbir reaksiyon gözlenmemiştir. Diğer raporlar için, gözlenen olaylar ilacın bilinen istenmeyen etkileri (bkz. bölüm 4.8), ilacın laboratuvar testlerinde



saptanan etkileri (bkz. bölüm 4.4) veya altta yatan sepsis durumunun sonuçları ile uyum göstermiştir.

Drotrekogin alfa (aktive) için bilinen hiçbir antidot bulunmamaktadır. Doz aşımı durumunda, infüzyonu derhal durdurulmalıdır (bkz. bölüm 5.2).

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: antitrombotik ajanlar, enzimler

ATC kodu: B01AD10

Bu tıbbi ürün “İstisnai Koşullar” kapsamında onaylanmıştır. Bu, bilimsel nedenlerle bu tıbbi ürüne ilişkin tam bilgi elde etmenin mümkün olmamış olduğu anlamına gelmektedir. Bakanlık, her yıl elde edilebilecek olan yeni bilgileri gözden geçirecektir ve bu KÜB gerektiği şekilde güncellenecektir.

#### Etki mekanizması

XIGRIS doğal plazma kökenli aktive protein C'nin yalnızca karbonhidrat kısmındaki benzersiz oligosakkaridler açısından farklılık gösteren rekombinan bir versiyonudur. Aktive protein C çok önemli bir koagülasyon düzenleyicisidir. Faktör Va ve VIIIa'yı inaktive ederek ve böylece koagülasyonun negatif feedback ile düzenlenmesini sağlayarak trombin oluşumunu kısıtlamaktadır. Mikrodolaşım yatağındaki aşırı koagülasyon aktivasyonu ağır sepsis fizyopatolojisinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Bunun da ötesinde, aktive protein C enfeksiyona karşı verilen sistemik yanıtın önemli bir modülatörüdür ve antitrombotik ve profibrinolitik özelliklere sahiptir. XIGRIS endojen insan aktive protein C'si ile benzer özelliklere sahiptir.

#### Farmakodinamik etkiler

Ağır sepsisi olan hastalarda yapılan plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, XIGRIS trombin oluşumunu kısıtlayarak antitrombotik bir etki göstermiştir ve koagülasyon ve fibrinoliz belirteçlerindeki daha hızlı bir iyileşme ile gösterildiği üzere sepsis ile ilişkili koagülopatiyi iyileştirmiştir. XIGRIS D-dimeri, protrombin F1.2 ve trombin-antitrombin düzeyleri gibi trombotik belirteçlerde daha hızlı bir düşüşe ve Protein C ve antitrombin düzeylerinde daha hızlı bir yükselmeye neden olmuştur. Ayrıca, plazminojen düzeylerinde normalleşmeye doğru gözlenen daha hızlı bir eğilim ve plazminojen aktivatöründe gözlenen daha hızlı bir düşüş ile ortaya koyulduğu üzere XIGRIS endojen fibrinolitik potansiyelini yeniden sağlamıştır. Buna ek olarak, XIGRIS ile tedavi edilen ağır sepsis hastalarında enflamatuvar yanıtta saptanan bir azalma ile uyumlu olarak global bir enflamasyon belirteci olan interlökin-6 düzeylerinde daha hızlı bir düşük gözlenmiştir.

#### Klinik etkililik ve güvenilirlik

XIGRIS 1690 ağır sepsis hastasında yapılan uluslararası, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir Faz 3 çalışmada (PROWESS) incelenmiştir. Ağır sepsis akut organ disfonksiyonu ile ilişkili sepsis olarak tanımlanmıştır. Ağır sepsisin klinik tanısına uygun hastalarda: a) bilinen veya şüphelenilen enfeksiyon; b) ateş veya hipotermi, lökopeni veya lökositoz, taşikardi ve taşipne gibi sistemik enfeksiyon yanıtının klinik bulguları, ve c) akut organ disfonksiyonu vardı. Organ disfonksiyonu yeterli sıvı resüsitasyonuna karşın vazopresör gereksinimi, hipotansiyon veya şok,

nispi hipoksemi (ifade edilen arteryel kandaki mmHg cinsinden kısmi oksijen basıncının solunan havadaki oksijen yüzdesine oranının bir ondalık değer olarak ifadesi ((PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı) < 250), yeterli sıvı resüsitasyonuna karşın oligüri, kan trombosit sayımlarında belirgin azalma ve/veya yükselmiş laktik asit konsantrasyonları olarak tanımlanmıştır.

**Dışlama kriterleri yüksek kanama riski olan hastaları (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4), önceden var olan ve sepsis harici bir durum ile bağlantılı olan bir tıbbi duruma bağlı olarak 28 gün yaşaması beklenmeyen hastaları, en yakın zamanda yapılmış CD4 sayımı ≤ 50/mm<sup>3</sup> olan HIV pozitif hastaları, kronik diyaliz hastalarını ve kemik iliği, akciğer, karaciğer, pankreas veya ince barsak transplantasyonu geçirmiş olan hastaları ve kanıtlanmış bir enfeksiyon kaynağı olmayan akut klinik pankreatiti olan hastaları kapsamaktadır.** PROWESS çalışmasında, tedaviye ilk sepsis ile indüklenen organ disfonksiyonunun başlamasından sonraki ilk 48 saat içinde başlanmıştır. Tedavi öncesinde organ disfonksiyonunun medyan süresi 18 saat olarak belirlenmiştir. Hastalara 96 saat boyunca 24 µg/kg/saat'lik sabit bir infüzyon hızında XIGRIS (n=850) veya plasebo (n=840) verilmiştir. XIGRIS en iyi standart bakıma eklenmiştir. En iyi standart bakım yeterli antibiyotigi, kaynak kontrolünü ve destek tedavisini içermektedir (gerekli olması halinde, sıvılar, inotropolar, vazopressörler ve yetmezliğin bulunduğu organın desteklenmesi).

XIGRIS ile tedavi edilen hastalarda plasebo ile tedavi edilenlere göre 28 günlük sağkalım açısından iyileşme gözlenmiştir. Yirmi sekiz günde, toplam mortalite oranları XIGRIS ile tedavi edilen grup için %24.7 ve plasebo ile tedavi edilen grup için %30.8 olarak belirlenmiştir (p=0.005).

Anlamli mutlak ölüm azalması başlangıç APACHE II skoru 25 veya üzerinde olan ya da başlangıçta en az 2 akut organ disfonksiyonu olan daha yüksek hastalık şiddetine sahip hasta alt grubu ile sınırlı kalmıştır. (APACHE II skoru akut fizyolojik ve kronik sağlık değerlendirmesine göre mortalite riskinin belirlenmesi amacıyla tasarlanmıştır). Başlangıçta APACHE II skoru ≥ 25 olan hasta alt grubunda, mortalite XIGRIS ile tedavi edilen grupta %31 (414 hastanın 128'i) ve plasebo ile tedavi edilen grupta %44 (403 hastanın 176'sı) olarak belirlenmiştir. Daha düşük hastalık şiddeti sergileyen hasta alt grubunda ölümden hiçbir azalma gözlenmemiştir. Başlangıçta en az 2 akut organ disfonksiyonu olan hasta alt grubunda, mortalite XIGRIS ile tedavi edilen grupta %31 (634 hastanın 168'i) ve plasebo ile tedavi edilen grupta %44 (637 hastanın 216'sı) olarak belirlenmiştir. Başlangıçta 2'den az organ disfonksiyonu olan hasta alt grubunda ölüm oranında anlamlı hiçbir azalma gözlenmemiştir.

XIGRIS uygulaması üzerinde tutarlı bir tedavi etkisi yaşa, cinsiyete ve enfeksiyon tipine göre tanımlanan hasta alt gruplarında gözlenmiştir.

#### PROWESS izleme çalışması

Sağ kalım durumu PROWESS çalışmasından sonra sağ kalanları içeren bir izleme çalışmasında değerlendirilmiştir. Hastane içi ve 3 aylık sağ kalım durumu 1690 PROWESS hastasının sırasıyla %98'i ve %94'ü için bildirilmiştir. Genel popülasyonda, hastane içi mortalite XIGRIS alan hastalarda plasebo alan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (%29.4'e karşı %34.6; p=0.023). Üç aylık sağ kalım XIGRIS grubunda plasebo grubuna göre daha iyi bulunmuştur (log rank p=0.048). Bu veriler XIGRIS yararının çoklu organ yetmezliği ve şok geçiren hastalar gibi daha ağır şekilde etkilenen sepsis hastaları ile sınırlı olduğunu doğrulamıştır.

### Ek klinik deneyim

Uluslararası, tek kollu, açık etiketli bir Faz 3b klinik çalışmada (ENHANCE), ağır sepsisi olan 2378 yetişkin hasta drotrekogin alfa (aktive) almıştır. Çalışmaya dahil olmak kriterleri PROWESS çalışmasında kullanılanlar ile benzer olmuştur. Hastalar ilk sepsis ile indüklenen organ disfonksiyonunun başlamasını takip eden 48 saat içinde drotrekogin alfa (aktive) almışlardır. Tedavi öncesinde organ disfonksiyonunun medyan süresi 25 saat olarak belirlenmiştir. Yirmi sekiz günde, Faz 3b çalışmadaki mortalite oranı %25 olmuştur. Mortalite oranı hastalık şiddetindeki farklılıklara göre ayarlama yapıldıktan sonra bile organ disfonksiyonunu izleyen 24 saat içinde tedavi edilen hastalarda 24 saat içinde tedavi edilmeyenlere göre daha düşük bulunmuştur.

Düşük ölüm riski olan ağır sepsisli toplam 2640 yetişkin hasta (yani, APACHE II skoru < 25 olan veya yalnızca bir sepsisle indüklenen organ yetmezliği olan hastalar) randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmaya dahil edilmiştir (ADDRESS). Bu çalışma bir ara analiz sonrasında sürdürülmesine gerek olmadığına karar verildiğinden durdurulmuştur.

Çoklu organ disfonksiyonu olan düşük ölüm riskli 872 hastanın alt grubunda drotrekogin alfa'nın (aktive) fayda sağlamadığı gözlenmiştir, böylece ADDRESS çalışması PROWESS çalışmasının etkililik sonuçlarını teyit etmemiştir.

ADDRESS çalışmasının çoklu organ disfonksiyonu alt grubunda 28. gün plasebo mortalitesi, PROWESS tekli organ disfonksiyonu alt grubuna (% 21.2) benzer olarak ve düşük ölüm riski olan ağır sepsisli hastalarda güvenilirlik eksikliğini teyit eder şekilde %21.9 olarak belirlenmiştir.

### Pediyatrik hastalar

Xigris 18 yaş altı çocuklarda kontrendikedir (bkz. 4.2. and 4.3).

Plasebo kontrollü bir klinik çalışmadan (RESOLVE) elde edilen veriler, ağır sepsis, akut enfeksiyon, sistemik enflamasyon, solunum ve kardiyovasküler organ disfonksiyonu olan pediyatrik hastalarda XIGRIS'in etkililiğini onaylamamıştır. Bu çalışma, 477 hasta (planlanan 600 hasta içerisinden) ilacı aldıktan sonra faydası olmadığı gerekçesiyle durdurulmuştur.

Planlanan bir ara denetim (kayıtlı 400 hasta ile) "Tam Organ Yetmezliğinin Düzelmeye Kadar Geçen Bileşik Zaman"ın (CTCOFR) primer sonlanım noktasında belirgin bir farklılık gösterme açısından düşük olasılık sergilemiştir (14 gün boyunca 9.7 ortalama değere karşı 9.8 CTCOFR skoru). Ayrıca 28. gün mortalitesinde farklılık olmamıştır (XIGRIS ve plasebo gruplarında sırasıyla %17.1 ve %17.3). Araştırmacılar XIGRIS grubunda 2, plasebo grubunda 5 ölümü kanama vakalarına bağlamışlardır. Drotrekogin alfa (aktive) grubunda, plasebo grubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek oranda merkezi sinir sistemi kanaması görülmüştür. İnfüzyon periyodu süresince (çalışma günü 0-6) merkezi sinir sistemi kanaması görülen hasta sayısı tüm popülasyon için 1'e karşı 5'tir (%0.4'e karşı %2.1) (plaseboya karşı drotrekogin alfa (aktive)). Drotrekogin alfa (aktive) grubundaki 5 vakadan 4'ü ≤ 60 yaş veya ≤ 3.5 kg altındadır. Ölümcül merkezi sinir sistemi kanamaları, ciddi kanama vakaları (infüzyon periyodu ve 28 günlük çalışma periyodu süresince), ciddi advers olaylar ve majör ampütasyonlar drotrekogin alfa(aktive) grubu ve plasebo grubunda benzerdir.

Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, tedavi etkisi daha çok sayıda hastanın dahil edildiği sahalarda en açık şekilde gözlenmiştir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Emilim:

Sağlıklı kişilerde, sabit durum koşulunun %90'dan fazlasına sabit hızda bir intravenöz XIGRIS infüzyonunun başlamasından sonraki 2 saat içinde ulaşılmaktadır. Bir infüzyonun tamamlanmasının ardından, plazma drotrekogin alfa (aktive) konsantrasyonlarındaki azalma bifaziktir ve hızlı bir başlangıç fazından ( $t_{1/2\alpha}=13$  dakika) ve daha yavaş bir ikinci fazdan ( $t_{1/2\beta}=1.6$  saat) oluşmaktadır. On üç dakikalık kısa yarı ömür plazma konsantrasyon eğrisinin altında kalan alanın yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır ve başlangıçta plazma drotrekogin alfa (aktive) konsantrasyonlarının sabit duruma doğru hızlı bir artışını yönetmektedir. Plazma drotrekogin alfa (aktive) sabit durum konsantrasyonları 12 µg/kg/saat ile 48 µg/kg/saat arasında değişen infüzyon hızı aralığındaki infüzyon hızları ile orantılıdır. 24 µg/kg/saat alan sağlıklı katılımcılarda drotrekogin alfanın (aktive) ortalama sabit durum plazma konsantrasyonu 72 ng/ml'dir.

Ağır sepsisi olan hastalarda, 12 µg/kg/saat ile 30 µg/kg/saat arasında değişen drotrekogin alfa (aktive) infüzyonu hızlıca infüzyon hızları ile orantı gösteren sabit durum plazma konsantrasyonlarına yol açmıştır. Faz 3 çalışmada, drotrekogin alfa (aktive) farmakokinetiği 24 µg/kg/saat'te 96 saat boyunca sürekli infüzyon uygulanan ağır sepsisi olan 342 hastada değerlendirilmiştir. Drotrekogin alfa (aktive) farmakokinetiği infüzyonun başlamasını izleyen 2 saat içinde sabit durum plazma konsantrasyonuna ulaşma ile karakterize edilmiştir

### Dağılım:

Sağlıklı kişilerde ve ağır sepsisi olan hastalarda endojen aktive protein C'nin plazma konsantrasyonları çoğunlukla saptama limitlerinin altındadır (< 5 ng/ml) ve drotrekogin alfanın (aktive) farmakokinetik özelliklerini anlamlı olarak etkilememektedir.

### Biyotransformasyon:

Drotrekogin alfa (aktive) ve endojen insan aktive protein C'si endojen proteaz inhibitörleri tarafından plazmada inaktive edilmektedir ancak plazmadan temizlenme mekanizması bilinmemektedir.

### Eliminasyon:

Hastaların çoğunda, infüzyonun sonlanmasından sonraki 2 saatin sonrasında yapılan aktive protein C ölçümleri drotrekogin alfanın (aktive) sistemik dolaşımdan hızlı elimine edildiğini düşündürecek şekilde miktarı tayini yapılabilen sınırın altında kalmıştır. Drotrekogin alfanın (aktive) plazma klerensi sepsisli hastalarda yaklaşık 41.8 l/saat iken sağlıklı kişilerde 28.1 l/saattir.

Ağır sepsisi olan hastalarda, drotrekogin alfanın (aktive) plazma klerensi böbrek bozukluğu ve karaciğer disfonksiyonu ile anlamlı olarak azalmıştır ancak klerenste gözlenen farkların büyüklüğü (<%30) herhangi bir dozaj ayarlaması gerektirmemektedir.

### Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Bilgi bulunmamaktadır.

### **5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

Tekrarlanan doz çalışmaları sırasında maksimum insan maruziyeti düzeyinde veya bu düzeyin biraz üzerinde maymunlarda gözlenen değişimlerin tümü XIGRIS'in farmakolojik etkisi ile ilişkilendirilmiştir ve ek olarak APTT'de beklenen bir uzamayı, hemoglobinde, eritrositlerde ve hematokritte azalmaları ve retikülosit sayımında ve PT'de artışları içermektedir.

Drotrekogin alfa (aktive) farelerde yapılan bir in vivo mikronükleus çalışmasında veya sıçan karaciğer metabolik aktivasyonunun olduğu veya olmadığı insan periferik kan lenfositlerinde yapılan in vitro kromozom anormalliği çalışmasında mutajenik bulunmamıştır.

XIGRIS ile karsinogenesis çalışmaları ve hayvan üreme çalışmaları yürütülmemiştir. Bununla birlikte, hayvan üreme çalışmaları açısından, insanlar üzerindeki potansiyel riskin bilinmemesi nedeniyle birlikte, XIGRIS kesinlikle gerekli olmadığı takdirde gebelik sırasında kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.6).

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Sukroz  
Sodyum klorür  
Sodyum sitrat  
Sitrik asit  
Hidroklorik asit  
Sodyum hidroksit

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bu tıbbi ürün bölüm 6.6'da belirtilenler dışında başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

### **6.3 Raf ömrü**

36 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

2-8°C arasında buzdolabında saklayınız. Flakonu ışıktan korumak için karton kutusunda saklayınız.

Sulandırmanın ardından, ürünün hemen kullanılması önerilmektedir. Bununla birlikte, flakondaki sulandırılmış çözelti oda sıcaklığında (15 - 30°C) 3 saate kadar saklanabilir.

Hazırlama işleminin ardından, intravenöz infüzyon çözeltisi 14 saate varan bir süre boyunca oda sıcaklığında (15 - 30°C) kullanılabilir.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Tip I cam flakonda toz. 1 flakonluk ambalaj.

## 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

1. İntravenöz uygulamaya yönelik XIGRIS’in hazırlanması sırasında uygun aseptik tekniği kullanınız.
2. Dozu ve gerekli olan XIGRIS flakon sayısını hesaplayınız.

Her XIGRIS flakon 20 mg drotrekogin alfa (aktive) içermektedir.

Etiket miktarının verilmesini kolaylaştırmak amacıyla flakon fazla miktarda drotrekogin alfa (aktive) içermektedir.

3. Uygulama öncesinde, 20 mg XIGRIS flakonları 10 ml steril enjeksiyonluk su ile sulandırılmalıdır ve yaklaşık 2 mg/ml drotrekogin alfa (aktive) içeren bir konsantrasyon elde edilmelidir.

Steril enjeksiyonluk suyu şişeye yavaşça ekleyiniz ve şişeyi döndürmekten veya çalkalamaktan kaçınınız. Toz tamamen çözünene kadar her flakonu nazıkçe döndürünüz.

4. Sulandırılmış XIGRIS çözeltisi sonrasında 100 µg/ml ve 200 µg/ml arasında bir son konsantrasyona ulaşacak şekilde steril %0.9'luk sodyum klorür enjeksiyonu ile seyreltilmelidir. Sulandırılmış drotrekogin alfa (aktive) çözeltisinin doğru miktarını flakondan yavaşça çekiniz. Sulandırılmış drotrekogin alfayı (aktive) steril %0.9'luk sodyum klorür enjeksiyonu içeren hazır bir infüzyon torbasına ekleyiniz. Sulandırılmış drotrekogin alfayı (aktive) infüzyon torbasına eklerken, çözeltinin karışmasını minimum düzeye indirmek için sıvı akışını torbanın yanına doğru yöneltiniz. Homojen bir çözelti elde etmek için infüzyon torbasını yavaşça döndürünüz. İnfüzyon torbasını mekanik uygulama sistemleri kullanarak bir yerden diğerine nakletmeyiniz.
5. Sulandırmanın ardından, ürünün hemen kullanılması önerilmektedir. Bununla birlikte, flakondaki sulandırılmış çözelti oda sıcaklığında (15-30°C) 3 saate kadar saklanabilir. Hazırlama işleminin ardından, intravenöz infüzyon çözeltisi 14 saate varan bir süre boyunca oda sıcaklığında (15-30°C) kullanılabilir.
6. Parenteral ilaç ürünleri uygulama öncesinde partiküllü madde ve renk değişimi için görsel olarak incelenmelidir.
7. **İnfüzyon hızının doğru olarak kontrol edilmesi için XIGRIS'in bir infüzyon pompası ile infüze edilmesi önerilmektedir.** Sulandırılmış XIGRIS çözeltisi 100 µg/ml ve 200 µg/ml arasında bir son konsantrasyona ulaşacak şekilde steril %0.9'luk sodyum klorür enjeksiyonu içeren bir infüzyon torbasının içinde seyreltilmelidir.

8. Drotrekogin alfayı (aktive) düşük akış hızlarında (yaklaşık 5 ml/saat'ten az) uygularken, infüzyon seti yaklaşık 5 ml/saat'lik bir akış hızında yaklaşık 15 dakikaya ayarlanmalıdır.
9. XIGRIS belirlenmiş bir intravenöz hattın veya multilümen merkezi venöz kateterin belirlenmiş bir lümeninden uygulanmalıdır. Aynı hattın uygulanabilecek diğer çözeltiler YALNIZCA %0.9'luk sodyum klorür enjeksiyonu, laktatlı Ringer enjeksiyonu, dekstroz veya dekstroz ve salin karışımlarıdır.
10. Drotrekogin alfa (aktive) çözeltilerini ısıya ve/veya doğrudan güneş ışığına maruz bırakmayınız. Drotrekogin alfa (aktive) ve polivinilklorür, polietilen, polipropilen veya poliolefinden yapılan infüzyon torbaları veya cam infüzyon şişeleri arasında hiçbir geçimsizlik gözlenmemiştir. Başka infüzyon seti tiplerinin kullanımı uygulanan drotrekogin alfa (aktive) miktarı ve potansi üzerinde negatif bir etkiye sahip olabilir.
11. XIGRIS'in kg vücut ağırlığına göre hesaplanan ve doğru süre boyunca infüze edilen uygun hızda uygulanmasına dikkat edilmelidir. Torbanın buna göre etiketlenmesi önerilmektedir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Lilly İlaç Ticaret Limited Şirketi  
Kuşbakışı Cad. Rainbow Plaza No: 4 Kat:3  
34662 Altunizade - İSTANBUL

Telefon : 0 216 554 00 00  
Faks : 0 216 474 71 99

## **8. RUHSAT NUMARASI**

113/67

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 12 Mart 2003  
Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**