

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата

ЗИГРИС®
XIGRIS®

Регистрационный номер _____

Торговое название препарата: Зигрис®

Международное непатентованное название (МНН): Дротрекогин альфа (активированный)

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Состав

Активное вещество: 5 мг или 20 мг дротрекогина альфа (активированного) на один флакон;

Вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия цитрат (эквивалентный цитрат иону), сахароза.

Описание

Лиофилизат от белого до почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Антикоагулянт.

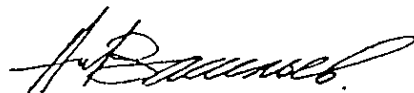
Код АТХ [B01AD10].

Фармакологические свойства

Активированный протеин С оказывает антитромботическое действие путем ингибирования Va и VIIIa факторов свертывания крови. Данные, полученные в условиях *in vitro*, указывают на то, что активированный протеин С оказывает не прямое профибринолитическое действие, благодаря своей способности подавлять ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1) и ограничивать выработку активированного тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза. Кроме того, данные экспериментов *in vitro* указывают на то, что активированный протеин С обладает противовоспалительным действием, обусловленным подавлением фактора некроза опухолей, синтезируемого моноцитами, блокированием адгезии лейкоцитов к селектинам, а также ограничением тромбин-индуцированной воспалительной реакции в эндотелии сосудов микроциркуляторного русла.

Фармакодинамика

Механизм, благодаря которому дротрекогин альфа снижает смертность пациентов, страдающих тяжелым сепсисом, до конца не выяснен. У пациентов, страдающих тяжелым сепсисом, инфузия дротрекогина альфа в течение 48 или 96 часов приводила к дозозависимому снижению уровня D-димера и интерлейкина-6 (ИЛ-6). По сравнению с пациентами, получавшими плацебо, у пациентов, получавших дротрекогин



альфа, наблюдалось более быстрое снижение уровня D-димера, ИАП-1, уровня тромбин-антитромбина, протромбина F1.2, ИЛ-6, более быстрое повышение протеина С и антитромбина, а также нормализация уровня плазминогена. Основываясь на длительности инфузии, было установлено, что максимальное фармакодинамическое действие дротрекогина альфа на уровень D-димера наблюдается к концу 96-го часа инфузии в дозе 24 мкг/кг/час.

Фармакокинетика

Дротрекогин альфа и эндогенный человеческий активированный протеин С инактивируются эндогенными ингибиторами протеазы плазмы. Концентрация активированного протеина С в плазме у здоровых субъектов и у пациентов, страдающих тяжелым сепсисом, обычно ниже уровня минимально определяемой концентрации.

У пациентов, страдающих тяжелым сепсисом, инфузия дротрекогина альфа в дозе от 12 мкг/кг/час до 30 мкг/кг/час быстро создает равновесную концентрацию (C_{ss}), которая пропорциональна интенсивности инфузии. Средний клиренс дротрекогина альфа составляет 40 л/час (от 27 до 52 л/час). Средняя C_{ss} , равная 45 нг/мл (от 35 до 62 нг/мл), достигалась в течение 2 часов с начала инфузии. У большинства пациентов концентрация дротрекогина альфа в плазме падала ниже предела количественного определения, равного 10 нг/мл, в течение 2 часов с момента прекращения инфузии. Плазменный клиренс дротрекогина альфа у пациентов, страдающих тяжелым сепсисом, был приблизительно на 50% выше, чем у здоровых субъектов.

Особые группы пациентов

При лечении взрослых пациентов с тяжелым сепсисом не было выявлено клинически значимых различий показателей плазменного клиренса дротрекогина альфа в зависимости от возраста, пола, функции печени и почек пациентов, или параллельного введения им малых доз гепарина, из чего следует, что корректировки дозы на основании этих критериев не требуется.

Терминальная стадия почечной недостаточности. У пациентов, не страдающих тяжелым сепсисом и находящихся на гемодиализе, средний плазменный клиренс дротрекогина альфа при введении препарата не в дни проведения гемодиализа составлял 30 ± 8 л/час. У пациентов, не страдающих тяжелым сепсисом, которым проводился перитонеальный диализ, плазменный клиренс дротрекогина альфа составлял 23 ± 4 л/час. Такие показатели плазменного клиренса практически не отличались от показателей, наблюдавшихся у здоровых субъектов - $(28 \pm 9$ л/час) ($n=190$).



В группе дротрекогина альфа (активированного) наблюдалось большее число кровотечений в органы центральной нервной системы (ЦНС), по сравнению с группой плацебо.

Случаи фатальных кровотечений в органы ЦНС, тяжелых кровотечений (в период инфузий и 28-дневный период исследования), серьезные нежелательные явления, а также ампутации происходили в группах дротрекогина альфа (активированного) и плацебо с одинаковой частотой.

Показания к применению

Сепсис, сопровождающийся острой полиорганной недостаточностью и/или высоким риском смерти (≥ 25 баллов по шкале APACHE).

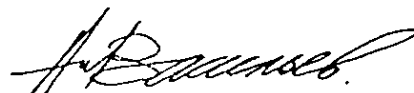
Противопоказания

- Продолжающееся внутреннее кровотечение
- Недавно перенесенный (в течение 3 предшествующих месяцев) геморрагический инсульт
- Недавно перенесенные (в течение 2 предшествующих месяцев) внутричерепное или внутрипозвоночное хирургическое вмешательство или тяжелая черепно-мозговая травма, потребовавшая госпитализации
- Травма, сопровождающаяся высоким риском развития угрожающего жизни кровотечения
- Пациенты с эпидуральной катетеризацией
- Внутричерепные опухоли/новообразования или признаки мозговой грыжи
- Гиперчувствительность к дротрекогину альфа или другим веществам, входящим в состав препарата

С осторожностью

При некоторых состояниях имеется повышенный риск развития кровотечений при лечении Зигрисом®. В связи с этим следует соблюдать особую осторожность при назначении Зигриса® пациентам, страдающим тяжелым сепсисом, при наличии одного или нескольких из нижеперечисленных состояний:

- Лечение гепарином (≥ 15 ЕД/кг/час)
- Число тромбоцитов $< 30\ 000 \times 10^6/\text{л}$, даже если число тромбоцитов увеличилось после трансфузии
- Протромбиновое время > 3 мин
- Недавно перенесенное (в течение 6 недель) желудочно-кишечное кровотечение
- Тромболитическая терапия в анамнезе (в течение 3 предшествующих дней)
- Прием пероральных антикоагулянтов или ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa (в течение 7 предшествующих дней)



- Прием (в течение 7 предшествующих дней) ацетилсалициловой кислоты в дозе > 650 мг в день или других ингибиторов тромбоцитов
- Ишемический инсульт в анамнезе (в течение 3 предшествующих месяцев)
- Внутричерепной артериовенозный порок или аневризма
- Наличие геморрагического диатеза, кроме случаев острой коагулопатии, имеющей отношение к сепсису
- Тяжелые хронические заболевания печени
- Любые другие состояния, при которых высок риск развития кровотечений или могут возникнуть трудности остановки кровотечения, обусловленные его локализацией.

Применение в период беременности и лактации

Отсутствуют данные о возможном повреждающем действии Зигриса® на плод при назначении препарата беременным женщинам и о влиянии препарата на репродуктивную функцию. Назначать Зигрис® беременным женщинам следует только в том случае, если потенциальная польза для пациентки значительно превышает потенциальный риск для плода.

Отсутствуют данные о возможности выведения Зигриса® с молоком матери или системном всасывании после попадания препарата в желудочно-кишечный тракт. В связи с тем, что многие лекарственные препараты выводятся с молоком матери, а также с вероятностью побочных реакций со стороны вскармливаемого ребенка, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или применения препарата, учитывая важность продолжения лечения данным препаратом для матери.

Использование у детей

Эффективность дротрекогина альфа (активированного) у детей не была установлена. Следовательно, рекомендации по дозировке не могут быть приведены.

Использование в гериатрической практике

В целом не было выявлено различий в эффективности и безопасности препарата между этими пациентами и пациентами более молодого возраста.

Способ применения и дозы

Зигрис® следует вводить внутривенно со скоростью 24 мкг/кг/час, при этом продолжительность инфузии суммарно должна составлять 96 часов.

После прерывания инфузии, введение Зигриса® следует возобновлять со скоростью 24 мкг/кг/час. Увеличение дозы или болюсное введение Зигриса® не рекомендуется.

Инструкция по подготовке и введению:

1. Соблюдайте надлежащие правила асептики при подготовке Зигриса® к внутривенному введению.

2. Рассчитайте дозу и необходимое число флаконов Зигриса®. Каждый флакон Зигриса® содержит 5 мг или 20 мг препарата.

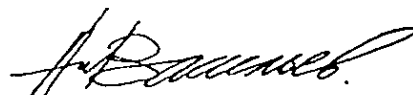
3. Перед введением содержимое флакона 5 мг следует развести 2,5 мл стерильной воды для инъекций; содержимое флакона 20 мг следует развести 10 мл стерильной воды для инъекций. Концентрация препарата в полученном таким образом растворе составит приблизительно 2 мг/мл. Медленно добавляйте стерильную воду для инъекций к содержимому флакона, не переворачивая и не встряхивая его. Осторожно взбалтывайте каждый флакон до тех пор, пока содержащийся в нем лиофилизат полностью не растворится.

4. Раствор Зигриса® должен быть дополнительно разведен стерильным 0,9 % раствором натрия хлорида для внутривенного введения до концентрации от 100 мкг/мл до 200 мкг/мл. Медленно наберите соответствующее количество раствора Зигриса® из флакона и добавьте раствор Зигриса® в контейнер капельницы, содержащий 0,9 % стерильный раствор натрия хлорида. При добавлении Зигриса® направляйте струю раствора на стенку контейнера ·капельницы так, чтобы уменьшить взбалтывание раствора. Аккуратно переверните контейнер, чтобы гомогенизировать раствор. Не транспортировать контейнер с капельницей с использованием механических систем доставки.

5. В связи с тем, что в состав Зигриса® не входят антибактериальные консерванты, раствор для внутривенного введения следует готовить немедленно после разведения Зигриса® во флаконе(-ах). Если флаконы с разведенным Зигрисом® не используются немедленно, их можно хранить при комнатной температуре от 15° до 30°C, однако, эти флаконы должны быть использованы в течение последующих 3 часов.

6. Перед использованием препараты для парентерального введения должны тщательно осматриваться на предмет наличия видимых взвешенных частиц и изменения окраски раствора.

7. При использовании помпы для внутривенного введения препарата раствор Зигриса® обычно разводится в стерильном 0,9 % растворе натрия хлорида для внутривенного введения до концентрации от 100 мкг/мл до 200 мкг/мл. После приготовления раствор для внутривенного введения следует использовать при комнатной температуре (15 - 30°C) в течение 14 часов. Если раствор для внутривенного введения не был использован немедленно, его можно хранить в холодильнике (2 - 8°C) в течение 12 часов. Если приготовленный раствор хранился в холодильнике перед применением, максимальное время, в течение которого



возможно его использование, включая приготовление, хранение в холодильнике и введение, составляет 24 часа.

8. При использовании шприцевого насоса для введения препарата раствор Зигриса® обычно разводится стерильным 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций до концентрации от 100 мкг/мл до 1000 мкг/мл. В случае, когда Зигрис® вводится в низких концентрациях (менее 200 мкг/мл) с низкой скоростью (менее 5 мл/час), скорость инфузии в первые 15 минут должна составлять около 5 мл/час. После приготовления в шприце раствор для внутривенного введения следует использовать при комнатной температуре (15 - 30°C) в течение 12 часов. Максимальное время для использования раствора, включая приготовление и введение, составляет 12 часов.

9. Зигрис® следует вводить через отдельный внутривенный порт или через выделенный просвет многопросветного центрального катетера. Через тот же порт можно вводить только 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций, раствор Рингера для инъекций, декстрозу или смесь декстрозы и 0,9 % раствора натрия хлорида.

10. Раствор Зигриса® следует беречь от воздействия высоких температур и/или прямых солнечных лучей. Не было выявлено несовместимости между Зигрисом® и стеклянными капельницами, а также капельницами и шприцами, изготовленными из поливинилхлорида, полиэтилена, полипропилена или полиолефина.

Побочное действие

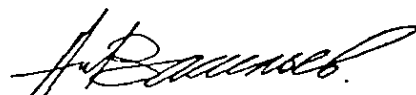
Наиболее часто отмечаемым побочным эффектом при применении Зигриса® является кровотечение (3,5% пациентов), чаще всего развивающееся во время инфузии. Серьезные кровотечения (любые внутричерепные, угрожающие жизни или кровотечения, требовавшие переливания ≥ 3 упаковок эритроцитарной массы в день в течение 2 дней) встречались с частотой 2,4%.

Другие побочные реакции

У пациентов, получающих Зигрис® для лечения тяжелого сепсиса, отмечается множество реакций, которые могут быть следствием тяжелого сепсиса и могут быть связаны или не связаны с лечением Зигрисом®. В ходе клинических исследований других побочных реакций, обусловленных применением Зигрисом®, кроме проявляющихся кровотечением, выявлено не было.

Передозировка

Сообщалось о случаях передозировки препаратом. В большинстве случаев (пациенты получили дозу в 60 раз превышающую рекомендованную дозу) не отмечалось побочных



реакций. В остальных случаях наблюдались кровотечения, связанные с сепсисом.

Антидоты Зигриса® неизвестны. При передозировке следует немедленно прекратить инфузию препарата, установить тщательный контроль за возможным кровотечением и проводить симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

У пациентов, страдающих тяжелым сепсисом, изучение взаимодействия Зигриса® с другими лекарственными препаратами не проводилось. Следует соблюдать осторожность при использовании Зигриса® в комбинации с другими лекарственными препаратами, оказывающими влияние на гемостаз. Сопутствующее применение низких доз нефракционированного гепарина (<15 000 ЕД/сутки) и низомолекулярного гепарина с профилактической целью (2850 ЕД/сутки) не оказывало отрицательного влияния на эффективность Зигриса®, и не увеличивало риск развития тяжелых кровотечений, включая кровотечения в ЦНС. При применении малых доз гепарина частота не угрожающих жизни кровотечений увеличивалась по сравнению с плацебо в период исследования в течение первых 6 дней. Гепарин в малых дозах может применяться параллельно с дротреконином альфа для профилактики венозных тромбозов.

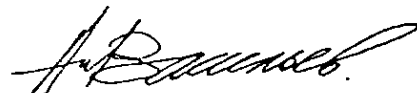
Профилактическое применение гепарина не должно прерываться до тех пор, пока это не будет признано необходимым по медицинским показаниям.

Особые указания

Наиболее частым из серьезных побочных эффектов, отмечающихся при лечении Зигрисом®, является кровотечение. Каждый пациент, которому предполагается назначение Зигриса®, должен быть тщательно обследован, а ожидаемый эффект от лечения должен быть сопоставлен с возможным риском применения препарата.

При возникновении клинически значимых кровотечений следует немедленно прекратить инфузию Зигриса®. Продолжать использование других препаратов, влияющих на систему свертывания крови, соблюдая особую осторожность. При достижении адекватных показателей гемостаза может быть рассмотрен вопрос о продолжении использования Зигриса®.

Лечение Зигрисом® должно быть прекращено за 2 часа до хирургических вмешательств или других процедур, связанных с повышенным риском развития кровотечений. При достижении адекватных показателей гемостаза лечение Зигрисом® может быть начато спустя 12 часов после объемных инвазивных процедур и хирургических операций или возобновлено немедленно после неосложненных менее инвазивных вмешательств.



Если результаты последовательных исследований гемостаза указывают на наличие неконтролируемой или ухудшающейся коагулопатии, которая значительно повышает риск развития кровотечения, необходимо оценить преимущества продолжения инфузий и потенциально возросший риск развития кровотечения у пациента.

Лабораторные тесты

У большинства пациентов, страдающих тяжелым сепсисом, присутствует коагулопатия, которая обычно связана с увеличением активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового времени (ПВ). Зигрис® может увеличивать АЧТВ в различной степени. В связи с этим, значение АЧТВ не может использоваться для оценки выраженности коагулопатии в ходе инфузии Зигриса®. На значение ПВ Зигрис® оказывает минимальное влияние, поэтому величина ПВ может использоваться для оценки выраженности коагулопатии у данной категории больных.

Иммуногенность

Как и при применении других белковых препаратов, при применении Зигриса® существует вероятность потенциальной иммуногенности. Частота образования антител у пациентов, получавших Зигрис®, не была достоверно определена в связи с тем, что чувствительность методов анализа недостаточно высока для выявления всех случаев выработки антител.

Зигрис® не назначался повторно пациентам, страдающим тяжелым сепсисом.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 5 мг или 20 мг во флаконе из прозрачного стекла типа I, укупоренный резиновой пробкой под алюминиевой обкаткой с полипропиленовым съемным верхом. По одному флакону вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

Условия хранения

Список Б.

Хранить в холодильнике при температуре от 2° до 8°C. Не замораживать. Хранить в защищенном от света месте в картонной упаковке до момента использования.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

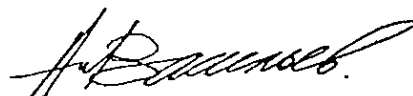
По рецепту.

Название и адрес производителя

Произведено:

ДСМ Фармасьютикалс Инк., США

Упаковано:



Лилли Фарма Фертигунг унд Дистрибьюшен ГмбХ и Ко.КГ, Германия

DSM Pharmaceuticals. Inc., Greenville Blvd, Greenville, North Caroline
27834, USA

ДСМ Фармасьютикалс Инк., Гринвиль бульвар, Гринвиль, Северная Каролина
27834, США

Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3,
35396 Giessen, Germany

Лилли Фарма Фертигунг унд Дистрибьюшен ГмбХ и Ко. КГ, Тейчвег 3, 35396
Гиссен, Германия

Представительство в России

Эли Лилли Восток С. А., 123317, Москва, Краснопресненская наб., д. 18
тел. 258 50 01, факс 258 50 05

И.О. директора
Васильев А.Н.



Руководитель отдела
регистрации представительства
«Эли Лилли Восток С.А.» в СНГ
Смирнова Л.А.

