

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Defitelio 80 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Един милилитър концентрат съдържа 80 mg дефибротид (defibrotide)\*, което отговаря на количество 200 mg в 2,5 ml във флакон и на концентрация в диапазона от 4 mg/ml до 20 mg/ml след разреждане.

\* произведен от свинска чревна лигавица.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).

Разтворът е прозрачен, светложълт до кафяв, без частици или помътняване.

## **4. Клинични данни**

### **4.1 Терапевтични показания**

Defitelio е показан за лечение на тежка чернодробна венооклузивна болест (VOD), известна и като синдром на синусоидална обструкция (SOS), при терапия с трансплантация на хематопоеични стволови клетки (HSCT).

Лекарството е показано при възрастни и юноши, деца и кърмачета на възраст над 1 месец.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Defitelio трябва да се предписва и прилага от лекар специалист с опит в диагностицирането и лечението на усложнения при HSCT.

#### Дозировка

Препоръчителната доза е 6,25 mg/kg телесно тегло на всеки 6 часа (25 mg/kg/ден).

Данните за ефикасност и безопасност при дози над това ниво са ограничени и по тази причина не се препоръчва увеличаване на дозата над 25 mg/kg/ден.

Лечението трябва да се прилага в продължение на минимум 21 дни и до отзвучаване на симптомите и признаците на тежка VOD.

### *Бъбречно увреждане*

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане или пациенти на интермитентна хемодиализа (вж. точка 5.2).

### *Чернодробно увреждане*

Не са извършвани официални проучвания на фармакокинетиката при пациенти с чернодробно увреждане, въпреки това лекарственият продукт е използван в клинични изпитвания при пациенти, които развиват чернодробни увреждания, без корекция на дозата, като не са установени проблеми с безопасността. Поради това не се препоръчва корекция на дозата, но пациентите трябва да се наблюдават внимателно (вж. точка 5.2).

### *Педиатрична популация*

Препоръчителната доза за деца на възраст от 1 месец до 18 години е същата като при възрастните, т.е. 6,25 mg/kg телесно тегло на всеки 6 часа.

Безопасността и ефикасността на дефибротид при деца на възраст под 1 месец все още не са установени. Липсват данни. Не се препоръчва употребата на Defitelio при деца на възраст под един месец.

### Начин на приложение

Defitelio е за интравенозно приложение. Прилага се чрез интравенозна инфузия в продължение на два часа.

Defitelio трябва винаги да се разрежда преди употреба. Може да се разреди с 5% инфузионен разтвор на глюкоза или с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) до подходяща концентрация, която позволява инфузия в рамките на 2 часа. Общият инфузионен обем трябва да се определи въз основа на теглото на отделния пациент. Крайната концентрация на Defitelio трябва да бъде в диапазона от 4 mg/ml до 20 mg/ml.

Флаконите са предназначени за еднократна употреба и неизползваният разтвор от единична доза трябва да се изхвърли (вж. точка 6.6)

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Едновременна употреба на тромболитична терапия (напр. t-PA) (вж. точка 4.5).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, наименованието и партидният номер на прилагания продукт трябва да бъдат ясно записани в досието на пациента.

Не се препоръчва употреба на лекарствени продукти, които увеличават риска от хеморагия, в рамките на 24 часа от прилагане на Defitelio (в рамките на 12 часа в случай на нефракциониран хепарин).

Едновременната терапия със системни антикоагуланти (напр. хепарин, варфарин, директни тромбинови инхибитори и директни инхибитори на фактор Ха) (вж. точка 4.5), освен при

рутинна поддръжка или повторно отваряне на централен венозен катетър, изисква внимателно наблюдение. Когато се използва подобна терапия, трябва да се обмисли спиране на Defitelio.

Лекарствените продукти, които влияят на тромбоцитната агрегация (напр. нестероидни противовъзпалителни средства), трябва да се прилагат внимателно, под строг медицински контрол по време на прилагането на Defitelio.

При пациенти, които имат или развият клинично значим остър кръвоизлив, налагащ преливане на кръв, Defitelio не се препоръчва или трябва да се спре. Препоръчва се временно спиране на Defitelio при пациенти, подложени на оперативни или инвазивни процедури със сериозен риск от масивен кръвоизлив.

Не се препоръчва прилагане на дефибротид при пациенти с хемодинамична нестабилност, определена като невъзможност за поддържане на средно артериално налягане с едно лекарство за понижаване на кръвното налягане.

Приложение на Defitelio като болус може да причини зачервяване или усещане за „обща топлина“.

Лекарственият продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. по същество не съдържа натрий.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### *Потенциални взаимодействия с рекомбинантен t-PA*

В модел на тромбоемболия при мишки рекомбинантният t-PA засилва антитромботичния ефект на дефибротид, когато се прилага интравенозно. По тази причина едновременната употреба може да доведе до повишен риск от хеморагия и е противопоказана (вж. точка 4.3).

##### *Потенциални взаимодействия с антитромботични фибринолитични средства*

Дефибротид има профибринолитичен ефект (вж. точка 5.1) и това може потенциално да засили действието на антитромботичните/фибринолитични лекарствени продукти.

Понастоящем няма съобщен опит с пациенти, подложени на едновременно лечение с хепарини с ниско молекулно тегло (LMWH), варфарин или едновременно лечение с директни тромбинови инхибитори (напр. дабигатран) и директни инхибитори на фактор Ха (напр. ривароксабан и апиксабан). Поради това не се препоръчва употреба на дефибротид с антитромботични/фибринолитични лекарствени продукти.

Въпреки това, ако по изключение се използват такива, се изисква повишено внимание чрез стриктно проследяване на параметрите на коагулация (вж. точка 4.4).

##### *Потенциални взаимодействия с други лекарствени продукти*

Defitelio не инхибира и не индуцира CYP450 (вж. точка 5.2).

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Контрацепция при мъже и жени

Пациентите и техните партньори трябва да използват ефективна контрацепция по време на експозиция на Defitelio и една седмица след прекъсването му.

## Бременност

Не са провеждани проучвания с употреба на дефибротид при бременни жени. Проучванията за токсичност за ембриофеталното развитие при бременни плъхове и зайци с дози дефибротид, близки до препоръчителните терапевтични дози за хора, разкриват висок процент на хеморагични аборти (вж. точка 5.3).

Defitelio не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение с Defitelio.

## Кърмене

Не е известно дали дефибротид се екскретира в кърмата. Предвид естеството на лекарствения продукт, не се очаква риск за новородените/кърмачетата. Defitelio може да се прилага в периода на кърмене.

## Фертилитет

Няма проучвания, които изследват ефектите на дефибротид върху човешкия фертилитет.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Defitelio не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това от пациентите не се очаква да шофират или работят с машини поради естеството на основното заболяване.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила на безопасност

В основното проучване Фаза 3 на лечението (Проучване 2005-01) общата честота на възникване на нежеланите реакции е сходна между групата на лечение с дефибротид и контролната група (историческа). Табличният списък на нежеланите реакции (ADR) включва ADR, наблюдавани в проучване 2005-01 [ADR = всяко събитие, съобщено като вероятно свързано в поне два случая] и TEAE, наблюдавани в проучване T-IND 2006-05 [TEAE = всяко нежелано събитие, което започва или се влошава по тежест след първата доза дефибротид]. В таблицата по-долу за нежеланите реакции, съобщени в двете проучвания, е използвана най-високата честота. Данните за безопасност от основното проучване се подкрепят и потвърждават от данните от завършеното проучване Treatment-IND (лечение с изпитваното ново лекарство (IND)).

Най-честите нежелани реакции, наблюдавани при лечение на чернодробна VOD са хеморагии (включително, но не само, стомашно-чревна хеморагия, белодробна хеморагия и епистаксис) и хипотония.

Освен това, въпреки че в проучванията на дефибротид при VOD не са съобщавани случаи на свръхчувствителност, са докладвани случаи на свръхчувствителност, включително анафилаксия, във връзка с по-рано разрешен за употреба състав на дефибротид. По тази причина свръхчувствителността е включена като ADR.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Наблюдаваните нежелани реакции са описани по-долу по системно-органен клас и честота. В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени по низходящ ред на сериозност. Честотите се определят като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $> 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $> 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $> 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ).

<b><i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i></b>	
Чести	Коагулопатия
<b><i>Нарушения на имунната система</i></b>	
Нечести	Свърхчувствителност
	Анафилактична реакция
<b><i>Нарушения на нервната система</i></b>	
Чести	Церебрална хеморагия
Нечести	Церебрален хематом
<b><i>Нарушения на очите</i></b>	
Нечести	Конюнктивална хеморагия
<b><i>Съдови нарушения</i></b>	
Много чести	Хипотония
Чести	Хеморагия
<b><i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i></b>	
Чести	Белодробна хеморагия
	Епистаксис
Нечести	Хемоторакс
<b><i>Стомашно-чревни нарушения</i></b>	
Чести	Стомашно-чревна хеморагия
	Повръщане
	Диария
	Гадене
	Хематемеза
	Хеморагия от устната кухина
Нечести	Мелена
<b><i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i></b>	
Чести	Обрив
	Пруритус
	Петехии
Нечести	Екхимоза
<b><i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i></b>	
Чести	Хематурия
<b><i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i></b>	
Чести	Хеморагия на мястото на катетъра
	Пирексия
Нечести	Хеморагия на мястото на инжектиране

#### Педиатрична популация

В проучванията на лечението над 50% от пациентите са деца. При дози над препоръчителната доза от 25 mg/kg/ден има по-висок дял пациенти със събития, свързани с кръвене, в групата с висока доза, но тъй като много от събитията са възникнали в периода на проследяване, не може да се определи ясна връзка с лечението с дефибротид. В проучването за педиатрична превенция при доза 25 mg/kg/ден има повишена честота на всички събития, свързани с кръвене, в групата с дефибротид в сравнение с групата на лечение.

Въпреки това няма разлика в честотата на случаите на сериозен кръвоизлив или кръвоизлив с летален изход.

Естеството на честотата и тежестта на нежеланите реакции при деца в друго отношение са същите като при възрастните. Не са показани специални предпазни мерки.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

Няма специфичен антидот при предозиране. Лечението трябва да е симптоматично. Дефибротид не се отстранява чрез диализа (вж. точка 5.2).

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антитромботични агенти; АТС код: B01AX01.

#### Механизъм на действие

Доказано е, че *in vitro* дефибротид се свързва към различни места на съдовия ендотел, участващи в клетъчната регулация, като дава стимул, който повишава защитата на активираните ендотелни клетки. Освен това е доказано, че дефибротид предпазва ендотелните клетки от флударабин-медираната апоптоза без да оказва влияние върху неговия антилевкемичен ефект. Дефибротид инхибира и експресията на хепараназа, допринасяйки за целостта на извънклетъчната матрица и по този начин – за тъканната хомеостаза. Предполага се, че тези действия предпазват ендотелните клетки.

Освен това е доказано, че *in vitro* дефибротид повишава функцията на тъканния плазминогенен активатор (t-PA) и намалява действието на плазминоген-активаторния инхибитор-1 (PAI-1), което води до намаляване на прокоагулантното действие и нарастване на фибринолитичния потенциал на ендотелните клетки. Дефибротид показва слабо профибринолитично действие *in vitro*.

Патофизиологията на VOD е сложна и включва много фактори. Увреждането на ендотелните клетки и протромботичното-хипофибринолитично състояние са важни фактори в патофизиологията на заболяването.

Въпреки че механизмът на действие на дефибротид не е напълно изяснен, *in vitro* данните подкрепят значението на дефибротид едновременно за защита на ендотелните клетки и възстановяване на тромбо-фибринолитичния баланс. Въпреки това не са установени фармакодинамични ефекти на дефибротид *in vivo*.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на дефибротид при лечението на тежка VOD са проучени в основно, Фаза 3, проучване с историческа контрола (2005-01). Четиридесет и четири деца и 58 възрастни пациенти с тежка VOD след HSCT са лекувани чрез интравенозна инфузия на Defitelio 25 mg/kg/ден и са сравнени с 32 пациенти от историческата контролна група. Медианата на продължителност на терапията при лекуваните с Defitelio пациенти е 22 дни.

Значимо по-висок дял пациенти в лекуваната с Defitelio група постига пълно повлияване, определено като общ билирубин по-нисък от 2 mg/dL и овладяване на MOF (полиорганна недостатъчност). Пълното повлияване в ден +100 е 23,5% (24/102) с Defitelio в сравнение с 9,4% (3/32) в историческата контролна група (p=0,013). В допълнение процентът на

преживяемост в ден +100 бележи подобрене в лекуваната с Defitelio група, с преживяемост при 38,2% (39/102) от пациентите в сравнение с 25,0% (8/32) от пациентите в историческата контролна група (p=0,034).

Данните за ефикасност от това основно проучване са подкрепени и потвърдени с данни от проучване за определяне на дозата (рамо с 25 mg/kg) отворено проучване на лечение с изпитваното ново лекарство (IND), съгласно представеното в Таблица 1.

**Таблица 1: Резултати от проучването лечение: Пълно повлияване и процент на преживяемост на тежка VOD в ден +100**

	Отделни проучвания			
	Определяне на дозата (рамо с 25mg/kg/ден)	Открито лечение с IND (25mg/kg/ден)	Изпитване с историческа контрола (25mg/kg/ден)	
			Група, лекувана с дефибротид	Историческа контрола
Пълно повлияване до ден +100	43% (32/75)	39,3% (201/512)	23,5% (24/102)	9,4% (3/32)
			p= 0,0131	
Преживяемост до ден+100	43,9%*	49,5%	38,2%*	25,0%*
			p= 0,0341	

\*= оценки по Kaplan Meier за анализа относно времето до инцидент до ден+100

Данните за крайните резултати, събрани от 611 пациенти, лекувани с Defitelio на база приложение с милосърдна цел при нетежка и тежка VOD след трансплантация, съвпадат с контролираните клинични изпитвания, с честота на пълно повлияване 24% (51/212) и преживяемост 37% (78/212) в подгрупата пациенти с тежка VOD.

Проведено е контролирано, рандомизирано проучване на профилактиката (Проучване 2004-000592-33) при педиатрични пациенти, подложени на HSCT. Пациентите (n=356) са рандомизирани за прием на 25 mg/kg/ден от началото на подготовката или са рандомизирани да не получават профилактично лечение.

Доказано е 40% намаление на общата честота на VOD в рамото за профилактика с Defitelio (от 19,9% в контролното рамо до 12,2% в рамото с Defitelio). Прилагането на животоспасяващо лечение с Defitelio при всички пациенти, които развиват VOD, означава, че проучването не е планирано да оценява свързани с преживяемостта ползи и в проучването не са наблюдавани такива.

В допълнителните анализи на подгрупата пациенти, подложени на алогенни трансплантации, профилактиката с Defitelio се свързва и с по-ниска честота и по-малко случаи на степен на тежест от 2 до 4, на остра реакция на присадката срещу приемника (aGvHD) до ден+100.

През 2010 г. Sorpell et al съобщават данни от голям мета-анализ на 235 пациенти с тежка VOD, които показват основен процент смъртност поради тежка VOD 84,3%, както и че този процент смъртност остава постоянен в рамките на няколко десетилетия.

Данните, получени от независим регистър в САЩ, показват благоприятен ефект на Defitelio в рутинната клинична практика. В междинния анализ на текущия регистър са събрани данни от 96 пациенти с тежка VOD.

Общата смъртност в ден+100 при пациенти с тежка VOD, които не са лекувани с дефибротид, е 69% и 61% при пациенти, приемали дефибротид. Тези данни са от открит регистър и пациентите не са рандомизирани.

В Таблица 2 е показана допълнителна информация

**Таблица 2: Данни от регистъра в САЩ**

	Пациенти, които не са лекувани с дефибротид	Пациенти, лекувани с дефибротид
	55	41
Живи в ден +100	17 (31%)	16 (39%)
Излекуване на VOD до ден +100	16 (29%)	21 (51%)

### Педиатрична популация

Във всяко от клиничните изпитвания, извършени във връзка с лечението на VOD, над 50% от пациентите са на възраст под 18 години. Информация за безопасността при деца е налична от проучването за превенция, проведено само при деца. Безопасността и ефикасността на Defitelio при деца на възраст под 1 месец все още не са установени.

### Електрофизиология на сърцето

Въз основа на резултатите от QTc проучване, проведено при здрави доброволци, приемащи терапевтични и супратерапевтични дози, може да се направи заключение, че Defitelio няма значим или клинично значим потенциал за удължаване на QTc при дози до 4 пъти по-високи от терапевтично показаните. Може да се счита, че Defitelio не показва проаритмична токсичност, свързана с QT промени.

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта и по етични причини, предотвратяващи провеждането на плацебо контролирано проучване, до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този продукт.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за продукта и тази КХП съответно ще се актуализира.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция и разпределение

Фармакокинетичните параметри при 52 здрави доброволци след единична доза Defitelio 6,25 mg/kg, приложена чрез 2-часова инфузия, са следните:

**Таблица 3. Фармакокинетични параметри на Defitelio след интравенозна инфузия на 6,25 mg/kg при здрави доброволци**

Параметър	Фармакокинетични параметри на Defitelio Средно ± SD
C <sub>max</sub> (µg/ml)	17,3 ± 3,83
t <sub>max</sub> (h)#	2,00 (1,00-2,00)
AUC <sub>t</sub> (µg/ml*h)	26,9 ± 8,53
AUC (µg/ml*h)	48,1 ± 6,49
Vd (ml)	9934 ± 3807
CL (L/h)	10,4 ± 1,77
Kel (1/h)	1,25 ± 0,66
t <sub>1/2</sub> (h)	0,71 ± 0,35

# медиана (мин.-макс.)



Максималните плазмени концентрации се достигат в края на инфузионния период и след това спадат с бърз клирънс, като повечето проби са неоткриваеми 3,5 часа след начало на инфузията. Фармакокинетичен анализ на симулационен модел показва, че плазмените концентрации на Defitelio не кумулират при многократно прилагане и при дози 4-кратно по-високи от терапевтичната.

Обемът на разпределение е около 10 L. Проучванията *in vitro* демонстрират, че 93% от Defitelio се свързва с плазмените протеини.

### Елиминиране

След приложение на терапевтичната доза (6,25 mg/kg) на здрави участници средно 9,48% от общата приложена доза се екскретира в урината като непроменен дефибротид след 24 часа, като основната част се екскретира през първия интервал на взимане на проба от час 0 до час 4 (приблизително 98%).

### Метаболизъм

Дефибротид не инхибира и не индуцира CYP450.

### Специални популации

#### *Бъбречно увреждане*

Шестима пациенти с изчислена скорост на гломерулна филтрация <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (изчислена чрез използване на уравнението за модификация на диетата при бъбречни заболявания), на които понастоящем не се прилага диализа, са сравнени с 6 здрави доброволци със сходни демографски данни на изходното ниво. Defitelio 6,25 mg/kg е прилаган на участниците интравенозно в продължение на 2 часа, на всеки 6 часа. В сравнение със здравите контроли при участниците с бъбречно увреждане е демонстрирано повишение съответно 1,6 и 1,4 пъти на AUC и Стах и около два пъти по-дълъг полуживот в сравнение със здравите доброволци.

Количеството дефибротид, екскретирано в урината за период от 24 часа, е около 5% от общата доза, приложена на участниците с бъбречно увреждане, спрямо около 12% от общата доза, приложена на здрави участници.

Почти цялата бъбречна екскреция протича в рамките на първите 4 часа. Не е установено кумулиране на дефибротид в хода на приложението на 4 дози. Разликата в експозицията не се счита за клинично значима и следователно не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

В подпроучване е показано, че хемодиализата не отстранява дефибротид (вж. точка 4.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Не са провеждани официални фармакокинетични проучвания при пациенти с чернодробно увреждане. Defitelio е използван в клинични изпитвания при пациенти с чернодробно увреждане без корекция на дозата, като не са установени значими проблеми с безопасността (вж. точка 4.2).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност или канцерогенен потенциал.

При двата животински вида основните находки са струпване на вакуолизирани макрофаги в черния дроб на кучета и в черния дроб, бъбреците и лимфните възли на плъхове. Счита се, че макрофагите са главният целеви орган.

### Ембриофетално развитие

В проучвания за репродуктивност Сегмент II при плъхове и зайци дефибротид показва токсичност за майката чрез индуциране на висок процент хеморагични аборти при интравенозна инфузия в рамките на два часа при всички изпитвани дозови нива, включително при дози, близки до дозата при хора. Поради токсичността за майката не може да се направи заключение относно ефектите на дефибротид върху ембриофеталното развитие. Известно е, че РАІ-2 е с повишено ниво на експресия само в плацентата.

### Токсичност за млади животни

Многократното интравенозно приложение на дефибротид при млади плъхове, при дози под и близки до терапевтичната доза при хора, води до забавяне по отношение на средната възраст на отделяне на препуциума, което предполага забавяне на началото на пубертета при мъжки плъхове. Клиничното значение на тези находки обаче не е известно.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев цитрат дихидрат  
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)  
Натриев хидроксид (за корекция на рН)  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

#### Неотворени флакони

3 години.

#### Стабилност в периода на употреба след първото отваряне и/или разреждане

От микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да се използва незабавно след разреждане. Въпреки това е доказана химична и физична стабилност при употреба за 72 часа при температура 15-25°C в диапазон на концентрацията от 4 mg/ml до 20 mg/ml в инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или в 5% инфузионен разтвор на глюкоза при 15-25°C за 72 часа.

Ако не се използва незабавно, потребителят носи отговорност за периода на използване и условията за съхранение преди употреба, които обикновено не трябва да надвишат 24 часа при 2-8°C.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.  
Да не се замразява.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

2,5 ml флакон (прозрачно стъкло тип I), затворен със запушалка (бутилова гума) и обкатка (алуминий).

Размерът на опаковката е 10 флакона.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Defitelio е само за еднократна употреба.

Концентрираният инфузионен разтвор трябва да се разреди чрез прилагане на асептична техника.

Defitelio трябва да се разреди с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% инфузионен разтвор на глюкоза (вж. точка 6.3 за диапазона на концентрация и стабилността на разредения разтвор) до подходяща концентрация, която позволява 2 часа време за инфузия (вж. точка 4.2).

### Подготовка на Defitelio (да се използва асептична техника):

1. Броят флакони, които ще бъдат разредени, трябва да се определи въз основа на теглото на отделния пациент (вж. точка 4.2).
2. Преди разреждане всеки флакон трябва да се провери за частици. Ако има частици и/или течността във флакона не е прозрачна, флаконът не трябва да се използва.
3. Общият инфузионен обем трябва да се определи въз основа на теглото на отделния пациент. Крайната концентрация на Defitelio трябва да е в диапазона 4 mg/ml – 20 mg/ml (вж. точка 6.3).
4. Обем инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% инфузионен разтвор на глюкоза, равен на общия обем разтвор Defitelio, който ще бъде добавен, трябва да се изтегли от инфузионния сак и да се изхвърли.
5. Трябва да се изтеглят необходимите количества от флаконите Defitelio и да се обединят.
6. Полученият обем Defitelio трябва да се добави към инфузионния разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% инфузионен разтвор на глюкоза.
7. Инфузионният разтвор трябва да се смеси внимателно.
8. Преди употреба разтворът трябва да се провери визуално за видими частици. Трябва да се използват само прозрачни разтвори без видими частици. В зависимост от вида и количеството на разредителя, разреденият разтвор може да е безцветен до бледожълт. Препоръчва се разреденият разтвор Defitelio да се въвежда чрез инфузионна система, снабдена с 0,2 µm вграден филтър.
9. След приключване на инфузията интравенозният катетър трябва да се промие с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% инфузионен разтвор на глюкоза.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gentium S.r.l  
Piazza XX Settembre 2  
Villa Guardia  
22079 Италия  
Телефон: +39 031 5373200  
Факс: +39 031 5373241  
info@gentium.it

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/878/001

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 18 октомври 2013

Дата на последно подновяване: 26 Юли 2018

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

26 Юли 2018

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.