▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Defitelio 80 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje defibrotidum* 80 mg, což odpovídá množství 200 mg ve 2,5ml lahvičce a koncentraci po naředění v rozmezí 4 mg/ml až 20 mg/ml.
* Vyráběn z prasečí střevní sliznice.

Pomocná látka se známým účinkem
Jedna injekční lahvička obsahuje 0,89 mmol sodíku, což odpovídá 20,4 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Roztok je čirý, světle žlutý až hnědý, bez viditelných částic či zákalu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Defitelio je indikován k léčbě závažného venookluzivního onemocnění jater (VOD), rovněž známého jako syndrom obstrukce sinusoid (SOS), při transplantační terapii hematopoetickými kmenovými buňkami (HSCT).

Je indikován k léčbě dospělých a dospívajících, dětí a kojenců starších 1 měsíce.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Defitelio musí pacientům předepisovat a podávat specializovaní lékaři se zkušenostmi v diagnostice a léčbě komplikací při HSCT.

Dávkování

Doporučená dávka je 6,25 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná každých 6 hodin (25 mg/kg/den).

O dávkách přesahujících tuto hodnotu je k dispozici omezené množství údajů o bezpečnosti a účinnosti, tudíž se nedoporučuje zvyšovat dávku nad 25 mg/kg/den.

Léčba se má podávat po dobu minimálně 21 dnů a v podávání se má pokračovat, dokud známky a příznaky závažného VOD nevymizí.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u pacientů na intermitentní hemodialýze (viz bod 5.2) není nutná úprava dávkování.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie, nicméně v klinických hodnoceních byl tento léčivý přípravek použit u pacientů s rozvíjející se poruchou funkce jater bez úpravy dávky a nebyla přitom zjištěna žádná bezpečnostní rizika. Nedoporučuje se tedy žádná úprava dávky, avšak pacienti mají být bedlivě sledováni (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Doporučená dávka pro děti od 1 měsíce do 18 let je stejná dávka v mg/kg jako pro dospělé, tj. 6,25 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná každých 6 hodin.

Bezpečnost a účinnost defibrotidu u dětí mladších než 1 měsíc nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Použití přípravku Defitelio u dětí mladších než jeden měsíc se nedoporučuje.

Způsob podání

Přípravek Defitelio je určen k intravenóznímu podání. Podává se intravenózní infuzí po dobu dvou hodin.

Přípravek Defitelio je třeba před použitím vždy naředit. Lze ho naředit 5% infuzním roztokem glukózy nebo infuzním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) na vhodnou koncentraci, která umožní podávat infuzi po dobu 2 hodin. Celkový objem infuze má být stanoven na základě tělesné hmotnosti konkrétního pacienta. Konečná koncentrace přípravku Defitelio se má pohybovat v rozmezí od 4 mg/ml do 20 mg/ml.

Injekční lahvičky jsou určeny k jednorázovému použití a nespotřebovaný roztok z jednotlivé dávky je nutné zlikvidovat (viz bod 6.6).

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Souběžná trombolytická terapie (např. t-PA) (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pro zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků musí být jméno a číslo šarže podaného přípravku jasně zaznamenáno do dokumentace pacienta.

Během 24 hodin (během 12 hodin v případě nefrakcionovaného heparinu) po podání přípravku Defitelio se nedoporučuje používat léčivé přípravky, které zvyšují riziko krvácení.

Souběžná systémová antikoagulační terapie (např. heparin, warfarin, přímé inhibitory trombinu a přímé inhibitory faktoru Xa) (viz bod 4.5), s výjimkou rutinní péče o centrální žilní katétr nebo jeho znovuotevření, vyžaduje bedlivé sledování. Při používání takové terapie je třeba zvážit přerušení léčby přípravkem Defitelio.

Léčivé přípravky, které ovlivňují agregaci trombocytů (např. nesteroidní protizánětlivé přípravky), se mají během podávání přípravku Defitelio podávat s obezřetností a pod bedlivým lékařským dohledem.

U pacientů, kteří trpí klinicky významným akutním krvácením vyžadujícím krevní transfuzi, nebo se u nich toto krvácení rozvine, se používání přípravku Defitelio nedoporučuje a jeho používání má být přerušeno. U pacientů podstupujících chirurgický zákrok nebo invazivní zákroky s významným rizikem velkého krvácení se doporučuje podávání přípravku Defitelio dočasně přerušit.

Podávání defibrotidu pacientům s hemodynamickou nestabilitou, která je definována jako neschopnost udržet střední arteriální tlak s jediným přípravkem podporujícím tlak, se nedoporučuje.
Podání bolusu přípravku Defitelio může způsobit zrudnutí a návaly horka.

Tento léčivý přípravek obsahuje 20,4 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 1,02 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Možné interakce s rekombinantním t-PA

Na myším modelu tromboembolie zesílil rekombinantní t-PA při intravenózním podání antitrombotický účinek defibrotidu, souběžné podávání tedy může představovat zvýšené riziko krvácení a je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Možné interakce s antitrombotickými fibrinolytickými přípravky

Defibrotid má profibrinolytický účinek (viz bod 5.1) a to může potenciálně zvýšit aktivitu antitrombotických/fibrinolytických léčivých přípravků.

V současnosti nejsou k dispozici žádné zprávy o zkušenostech u pacientů souběžně léčených nízkomolekulárními hepariny (LMWH), warfarinem nebo souběžně léčených přímými inhibitory trombinu (např. dabigatran) či přímými inhibitory faktoru Xa (např. rivaroxaban a apixaban). Proto se použití defibrotidu současně s antitrombotickými/fibrinolytickými léčivými přípravky nedoporučuje. Pokud se však ve výjimečných případech použije, je třeba postupovat opatrně a bedlivě sledovat koagulační parametry (viz bod 4.4).

Možné interakce s jinými léčivými přípravky

Přípravek Defitelio neinhibuje ani neindukuje cytochromy CYP450 (viz bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

Během expozice přípravku Defitelio a po dobu jednoho týdne po ukončení léčby je nutné, aby pacienti a partneři (partnerky) pacientů používali účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Neexistují žádné studie o používání defibrotidu u těhotných žen. Studie embryofetální vývojové toxicity na březích potkanech a králících s dávkami defibrotidu blížícími se doporučené terapeutické dávce pro člověka odhalily vysokou míru hemoragického potratu (viz bod 5.3).

Přípravek Defitelio lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu přípravkem Defitelio.

Kojení

Není známo, zda se defibrotid vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k povaze tohoto léčivého přípravku se neočekává žádné riziko pro novorozence/kojence. Přípravek Defitelio lze v období kojení podávat.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné studie zkoumající účinky defibrotidu na fertilitu u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Defitelio nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Vzhledem k povaze základního onemocnění se nicméně neočekává, že by pacienti řídili nebo obsluhovali stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Hodnocení bezpečnosti defibrotidu je založeno na bezpečnostním souhrnném souboru dat, který zahrnoval pacienty, kterým byl podáván defibrotid v dávce 25 mg/kg/den k léčbě VOD, ze 4 klinických studií: pivotní léčebná studie fáze 3 (2005-01), studie léčby hodnoceným novým lékem (IND), studie ke stanovení dávky (99-118) a kontrolovaná randomizovaná studie profylaxe (2004-000592-33). V pivotní léčebné studii fáze 3 byla celková incidence nežádoucích příhod v léčebné skupině s defibrotidem a v kontrolní skupině (historické) podobná. Tabulkový seznam nežádoucích účinků zahrnuje nežádoucí účinky pozorované v bezpečnostním souhrnném souboru dat (Nežádoucí účinek = jakýkoliv nežádoucí účinek hlášený jako možně související v minimálně dvou případech) a TEAE pozorované ve výsledné dokončené studii léčby hodnoceným novým lékem (IND) 2006-05 (TEAE = jakýkoliv nežádoucí účinek, který se objevil nebo se zhoršila jeho závažnost po první dávce defibrotidu). Pro hlášené nežádoucí účinky byla v tabulce níže použita nejvyšší frekvence. Bezpečnostní údaje z pivotní studie je podpořena a potvrzena údaji z dokončené studie léčby hodnoceným novým lékem (IND).

Nejčastějšími nežádoucími účinky pozorovanými během léčby venookluzivního onemocnění jater jsou hemoragie (mimo jiné gastrointestinální hemoragie, plicní hemoragie a epistaxe) a hypotenze.

Ačkoli ve studiích s defibrotidem nebyla u VOD hlášena žádná hypersenzitivita, u lékových forem defibrotidu uvedených na trh dříve byly dále hlášeny případy hypersenzitivity včetně anafylaxe, a tudíž je hypersenzitivita zahrnuta mezi nežádoucí účinky tohoto léčivého přípravku.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků
Níže jsou uvedeny pozorované nežádoucí účinky seřazené podle tříd orgánových systémů a frekvence. V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté (≥1/10), časté (≥1/100 až <1/10), méně časté (≥1/1000 až <1/100), vzácné (≥1/10000 až <1/1000), velmi vzácné (<1/10000).

Poruchy krve a lymfatického systému	
časté	koagulopatie
Poruchy imunitního systému	
méně časté	hypersenzitivita
	anafylaktická reakce
Poruchy nervového systému	
časté	krvácení do mozku
méně časté	hematom mozku

Poruchy oka	
méně časté	krvácení do spojivky
Cévní poruchy	
velmi časté	hypotenze
časté	hemoragie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
časté	plicní hemoragie
	epistaxe
méně časté	hemotorax
Gastrointestinální poruchy:	
časté	gastrointestinální hemoragie
	zvracení
	průjem
	nauzea
	hematemeza
	krvácení do ústní dutiny
méně časté	meléna
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
časté	vyrážka
	pruritus
	petechie
Méně časté	ekchymóza
Poruchy ledvin a močových cest	
časté	hematurie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
časté	hemoragie v místě zavedení katétru
	horečka
méně časté	hemoragie v místě aplikace injekce

Pediatrická populace

V léčebných studiích představovaly více než 50 % pacientů děti. Při dávkách přesahujících doporučenou dávku 25 mg/kg/den bylo ve skupině s vysokou dávkou vyšší procento pacientů s krvácivými příhodami, protože však k mnoha příhodám došlo během období následného sledování, nebylo možné určit jasnou souvislost s léčbou defibrotidem. V pediatrické studii prevence s dávkou 25 mg/kg/den byla u skupiny s defibrotidem zvýšená incidence jakýchkoli krvácivých příhod ve srovnání s kontrolní léčebnou skupinou.

Nicméně v incidenci závažného krvácení či krvácivých příhod vedoucích k úmrtí mezi skupinami rozdíl nebyl.

Frekvence, povaha a závažnost nežádoucích účinků u dětí je jinak stejná jako u dospělých. Nejsou stanovena žádná zvláštní opatření.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Na předávkování neexistuje žádné specifické antidotum, léčba proto musí být symptomatická. Defibrotid se neodstraní dialýzou (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiné antitrombotické přípravky; ATC kód: B01AX01.

Mechanismus účinku

Defibrotid je směs oligonukleotidů s prokázanými antitrombotickými, fibrinolytickými, antiadhezivními a protizánětlivými účinky. Mechanismus účinku je multifaktoriální. Primárně působí prostřednictvím snížení nadměrné aktivace endoteliálních buněk (endotelová dysfunkce), regulace endotelové homeostázy, jakož i obnovení trombo-fibrinolytické rovnováhy. Přesný mechanismus účinku defibrotidu však není zcela objasněn.

Bylo prokázáno, že defibrotid vykazuje *in vitro* a *in vivo* antitrombotické a fibrinolytické účinky, a to: zvyšováním exprese systémového inhibitoru cesty tkáňového faktoru (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI), tkáňového aktivátoru plazminogenu (*tissue plasminogen activator*, t PA) a trombomodulinu (TM); snížením exprese von Willebrandova faktoru (vWF) a inhibitoru 1 aktivátoru plazminogenu (*plasminogen activator inhibitor*-1, PAI-1); a zvýšením enzymatické aktivity plazminu za účelem hydrolýzy fibrinových sraženin.

Studie *in vitro* a *in vivo* ukázaly, že defibrotid inhibuje adhezi leukocytů a trombocytů k endotelu, a to: potlačením P-selektinu a molekul adherujicích buňky v cévách (*vascular cell adhesion molecule* – VCAM-1); interferováním s transmigrací leukocytů, která je zprostředkována antigenem souvisejícím s funkcí lymfocytů vázajícím se na adhezivní molekulu endotelu (*lymphocyte function-associated antigen 1-intercell adhesion molecule* – LFA-1-ICAM); a zvýšením hladin oxidu dusnatého (NO), prostaglandinu I2 (PGI2) a prostaglandinu E2 (PGE2).

Defibrotid vykazuje *in vitro* protizánětlivé účinky, které zmírňují uvolňování a produkci reaktivních forem kyslíku a mediátorů zánětu, jako je interleukin 6, tromboxan A2, leukotrien B4 a tumor nekrotizující faktor-α (TNF-α).

Defibrotid chrání endoteliální buňky před poškozením a podporuje tkáňovou homeostázu snížením apoptózy endoteliálních buněk zprostředkované fludarabinem při současném zachování jeho antileukemického účinku a inhibicí exprese heparanázy, prokázané v *in vitro*, respektive *in vivo* studiích.

Klinická účinnost a bezpečnost

Léčba VOD
Účinnost a bezpečnost defibrotidu při léčbě závažného VOD byla studována v pivotní studii fáze 3 s historickou kontrolou (2005-01). Celkem 44 dětí a 58 dospělých se závažným VOD po HSCT bylo léčeno přípravkem Defitelio v dávce 25 mg/kg/den podávané intravenózní infuzí a porovnáváno s 32 historickými kontrolními pacienty. Medián délky léčby u jedinců léčených přípravkem Defitelio byl 22 dnů.

Ve skupině léčené přípravkem Defitelio dosáhlo významně vyšší procento pacientů kompletní odpovědi definované jako hladina celkového bilirubinu nižší než 2 mg/dl a odeznění multiorgánového selhání. Kompletní odpověď v den +100 činila 23,5 % u skupiny s přípravkem Defitelio (24/102) oproti 9,4 % (3/32) u historické kontrolní skupiny (p = 0,013). Kromě toho se u skupiny s přípravkem

Defitelio zlepšila míra přežití ke dni +100, kdy přežilo 38,2 % (39/102) pacientů, oproti 25,0 % (8/32) v historické kontrolní skupině (p=0,034).

Údaje o účinnosti z této pivotní studie jsou podloženy a potvrzeny údaji ze studie ke stanovení dávky (skupina s dávkou 25 mg/kg) a z otevřené studie léčby hodnoceným novým lékem (IND), jak je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1: Výsledky léčebné studie: Kompletní odpověď a přežití při závažném VOD ke dni +100

	Jednotlivé studie			
	Ke stanovení dávky (skupina s dávkou 25 mg/kg/den)	**Otevřená léčebná studie s IND (25 mg/kg/den)**	**Studie s historickou kontrolou (25 mg/kg/den)**	
			Skupina léčená defibrotidem	**Historická kontrola**
Kompletní odpověď ke dni +100	43 % (32/75)	39,3% (201/512)	23,5 % (24/102)	9,4 % (3/32)
			p = 0,0131	
Přežití ke dni +100	43,9 %*	49,5 %*	38,2 %*	25,0 %*
			p=0,0341	

*= Kaplan-Meierovy odhady pro analýzu doby do příhody ke dni +100.

Výsledné údaje, které jsou k dispozici u 611 pacientů léčených přípravkem Defitelio v rámci použití ze soucitu při nezávažném a závažném VOD po transplantaci, se shodují s výsledky kontrolovaných klinických studií, přičemž míra kompletní odpovědi v podskupině pacientů se závažným VOD byla 24 % (51/212) a přežití 37 % (78/212).

Coppell *a kol.* v roce 2010 publikovali údaje z rozsáhlé metaanalýzy 235 pacientů se závažným VOD, které ukazují, že míra očekávané mortality (background mortality) při závažném VOD je 84,3 % a že tato míra mortality zůstala po několik desetiletí konstantní.

Údaje získané z nezávislého registru USA ukázaly přínosný účinek přípravku Defitelio v běžné klinické praxi. Po provedení předběžné analýzy tohoto průběžného registru byly k dispozici údaje získané od 96 pacientů se závažným VOD.

Mortalita z jakýchkoli příčin ke dni +100 u pacientů se závažným VOD, kteří nebyli léčeni defibrotidem, dosahovala 69 %, zatímco u pacientů léčených defibrotidem činila 61 %. Tyto údaje pocházejí z otevřeného registru a subjekty nebyly randomizovány.

Další informace jsou uvedeny v následující tabulce 2.

Tabulka 2: Údaje z registru USA

	Neléčeni defibrotidem	**Léčeni defibrotidem**
	55	**41**
Naživu ke dni +100	17 (31 %)	16 (39 %)
VOD ustoupilo ke dni +100	16 (29 %)	21 (51 %)

Profylaxe
U pacientů podstupujících HSCT byla provedena kontrolovaná randomizovaná studie profylaxe (Studie 2004-000592-33). Pacienti (n = 356) byli randomizováni buď do skupiny dostávající dávku 25 mg/kg/den od začátku přípravy na HSCT, nebo do skupiny nedostávající žádnou profylaxi.

Ve skupině používající jako profylaxi přípravek Defitelio došlo k 40% snížení celkové incidence VOD (z 19,9 % v kontrolní skupině na 12,2 % ve skupině s přípravkem Defitelio). Použití záchranné léčby

přípravkem Defitelio u všech pacientů, u nichž se rozvinulo VOD, znamenalo, že studie nebyla určena ke zhodnocení výhody týkající se přežití a žádná nebyla v této studii pozorována.

V sekundárních analýzách podskupiny pacientů podstupujících alogenní transplantaci byla profylaxe přípravkem Defitelio také spojena s menším počtem případů akutní reakce štěpu proti hostiteli stupně 2. až 4. stupně (aGvHD) ke dni +100.

U pediatrických pacientů (n = 198) a rovněž u dospělých (n = 174) po HSCT byla provedena samostatná studie profylaxe (Studie 15-007) za použití stejné dávky přípravku Defitelio 25 mg/kg/den podávané intravenózní infuzí. Nejčastějším primárním onemocněním pacientů byla akutní lymfoblastická leukemie (n = 100) 26,9 %, akutní myeloidní leukemie (n = 96) 25,8 % nebo neuroblastom (n = 57) 15,3 %. Pacienti byli randomizováni do skupiny s přípravkem Defitelio společně s nejlepší podpůrnou péčí (BSC, best supportive care) nebo do skupiny dostávající pouze BSC.

Primární cílový parametr přežití bez rozvoje VOD ke dni +30 po HSCT nebyl splněn; nedošlo k žádnému rozdílu, když byl přípravek Defitelio společně s BSC porovnáván se samotnou BSC. Kaplan-Meierovy odhady (95% CI) přežití bez rozvoje VOD ke dni +30 po HSCT byly 66,8 % ve skupině používající jako profylaxi přípravek Defitelio společně s BSC (57,8 %, 74,4 %) a 72,5 % (62,3 %, 80,4 %) ve skupině se samotnou BSC. P-hodnota ze stratifikovaného log rank testu, který porovnával přežití bez projevu VOD v průběhu času mezi dvěma léčebnými rameny, byla 0,8504. Ke dni +30 po HSCT bylo ve skupině s přípravkem Defitelio společně s BSC 10/190 nebo 5,7 % úmrtí a ve skupině se samotnou BSC 5/182 nebo 2,9 % úmrtí.

U podobného podílu účastníků ve skupině s přípravkem Defitelio s BSC oproti účastníkům dostávajícím pouze samotnou BSC se vyskytly TEAE (99,4 % oproti 100 %, v tomto pořadí) a závažné TEAE (40,9 % oproti 35,1 %, v tomto pořadí).

Pediatrická populace

V klinických studiích provedených u léčby VOD bylo více než 55 % (780 pacientů) mladších 18 let. Údaje o bezpečnosti a účinnosti u dětí jsou dostupné ze tří klinických studií léčby VOD: pivotní léčebná studie fáze 3 (2005-01), studie léčby hodnoceným novým lékem (IND) (2006-05) a studie ke stanovení dávky (99-118). Bezpečnost u pediatrických pacientů byla dále zkoumána dvěma dalšími studiemi profylaxe (Studie 2004-000592-33 a 15-007) popsanými ve výše uvedeném bodě „Profylaxe“.

Bezpečnost a účinnost u dětí mladších 1 měsíce nebyly dosud stanoveny.

Elektrofyziologie srdce

Na základě výsledků studie QTc provedené u zdravých subjektů při terapeutických a supraterapeutických dávkách lze dojít k závěru, že přípravek Defitelio nemá žádný podstatný nebo klinicky významný potenciál prodloužit interval QTc při dávkách až 2,4x vyšších než terapeuticky indikované dávky. Přípravek Defitelio lze považovat za prostý proarytmických toxických účinků souvisejících se změnami QT.

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem k vzácné povaze onemocnění, pro které je indikován, a z etických důvodů zabraňujících provedení placebem kontrolované studie, nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích tohoto léčivého přípravku.
Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

U 52 zdravých dobrovolníků byly farmakokinetické parametry po jednorázové dávce 6,25 mg/kg přípravku Defitelio podané jako 2hodinová infuze následující:

Tabulka 3. Farmakokinetické parametry přípravku Defitelio po intravenózní infuzi 6,25 mg/kg zdravým subjektům.

Parametr	FK parametry přípravku Defitelio průměr ± SD
C_{max} (µg/ml)	17,3 ± 3,83
t_{max} (h)#	2,00 (1,00–2,00)
AUCt (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
$t_{1/2}$ (h)	0,71 ± 0,35

medián (min-max)

Maximální plazmatické koncentrace dosáhly vrcholu na konci doby infuze, poté klesaly s rychlou clearancí a většina vzorků nebyla 3,5 hodiny po zahájení infuze detekovatelná.
Analýza farmakokinetického modelování a simulace ukázala, že se plazmatické koncentrace přípravku Defitelio po podání několika dávek a při dávkách odpovídajících až 4násobku terapeutické dávky neakumulují. Distribuční objem činí přibližně 10 l. Studie *in vitro* ukazují, že 93 % přípravku Defitelio se váže na plazmatické bílkoviny.

Eliminace

Po podání terapeutické dávky (6,25 mg/kg) zdravým subjektům se průměrně 9,48 % celkové dávky vyloučí močí do 24 hodin jako nezměněný defibrotid. Většina se vyloučí během prvního sběrného intervalu 0-4 hodiny (přibližně 98 %).

Metabolismus

Defibrotid neinhibuje ani neindukuje cytochromy CYP450.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Šest pacientů s odhadovanou rychlostí glomerulární filtrace < 30 ml/min/1,73m^2 (vypočtené pomocí rovnice MDRD [Modification of Diet in Renal Disease]), kteří v dané době nebyli na dialýze, bylo porovnáno se 6 zdravými subjekty s podobnými vstupními demografickými údaji. Defitelio v dávce 6,25 mg/kg byl subjektům podáván každých 6 hodin intravenózně po dobu 2 hodin. Ve srovnání se zdravými kontrolními subjekty vykazovaly subjekty s poruchou funkce ledvin 1,6násobné zvýšení AUC a 1,4násobné zvýšení C_{max} a přibližně dvojnásobný poločas než zdravé subjekty.

Množství defibrotidu vyloučeného močí během 24 hodin bylo přibližně 5 % celkové dávky podané pacientům s poruchou funkce ledvin ve srovnání s 12 % u zdravých subjektů.

Téměř ke kompletnímu vyloučení ledvinami dojde během prvních 4 hodin. Kumulace defibrotidu po 4 dávkách nebyla zjištěna. Rozdíl v expozici není považován za klinicky významný, a proto se u pacientů s poruchou funkce ledvin nedoporučuje úprava dávkování (viz bod 4.2).

V dílčí studii bylo dokázáno, že defibrotid se neodstraní hemodialýzou (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie u pacientů s poruchou funkce jater. Přípravek Defitelio byl použit v klinických studiích u pacientů s poruchou funkce jater bez úpravy dávky, přičemž nedošlo k žádným závažným bezpečnostním problémům (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity či kancerogenity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Hlavními nálezy v játrech psů a v játrech, ledvinách a lymfatických uzlinách potkanů byly u obou druhů vakuolizované makrofágy. Makrofágy se považují za hlavní cílový orgán.

Embryofetální vývoj

V segmentu II reprodukčních studií u potkanů a králíků vykazoval defibrotid toxické účinky na matku, přičemž byl příčinou vysoké míry hemoragických potratů, pokud byl podáván intravenózně po dobu 2 hodin, a to při všech testovaných úrovních dávky, včetně dávek blížících se dávce pro člověka. Vzhledem k této toxicitě pro matku nelze učinit žádné závěry ohledně účinků defibrotidu na embryofetální vývoj. Je známo, že PAI-2 je regulován k vyšší odpovědi výhradně v placentě.

Toxicita u mláďat

Opakované intravenózní podání defibrotidu v dávkách nižších a blížících se terapeutické dávce pro člověka nedospělým potkanům vedlo ke zpoždění průměrného věku, kdy došlo k separaci předkožky, což naznačuje opožděný nástup pohlavní dospělosti samců u potkanů. Klinický význam těchto nálezů však není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát natrium-citrátu
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky
3 roky

Stabilita při použití po prvním otevření nebo naředění
Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použít okamžitě po naředění. Ukázalo se však, že chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 72 hodin při teplotě 15 °C – 25 °C pro rozmezí koncentrací od 4 mg/ml do 20 mg/ml v infuzním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo 5% infuzním roztoku glukózy.

Pokud není léčivý přípravek použit okamžitě, doba a podmínky uchování před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

2,5ml lahvičky (čiré sklo třídy I) uzavřené zátkou (butylová pryž) a víčkem (hliník).

Velikost balení po 10 lahvičkách.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Defitelio je určen pouze k jednorázovému podání.

Koncentrát pro infuzní roztok musí být naředěn za aseptických podmínek.

Přípravek Defitelio se má naředit infuzním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo 5% infuzním roztokem glukózy (rozmezí koncentrací a stabilita naředěného roztoku jsou uvedeny v bodě 6.3) na vhodnou koncentraci umožňující dobu infuze po dobu 2 hodin (viz bod 4.2).

Příprava přípravku Defitelio (použití aseptické techniky)

1. Počet injekčních lahviček, které je třeba naředit, má být stanoven na základě tělesné hmotnosti konkrétního pacienta (viz bod 4.2).
2. Před naředěním se má každá injekční lahvička prohlédnout, zda neobsahuje částice. Jestliže jsou viditelné částice nebo roztok v injekční lahvičce není čirý, nesmí se injekční lahvička použít.
3. Celkový objem infuze má být stanoven na základě tělesné hmotnosti konkrétního pacienta. Konečná koncentrace přípravku Defitelio se má pohybovat v rozmezí od 4 mg/ml do 20 mg/ml (viz bod 6.3).
4. Z infuzního vaku je třeba odebrat a zlikvidovat objem infuzního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo 5% infuzního roztoku glukózy odpovídající celkovému objemu roztoku přípravku Defitelio, který se má přidat.
5. Odebere se požadovaný objem přípravku Defitelio z injekčních lahviček a sloučí se.
6. Sloučené objemy přípravku Defitelio mají být přidány k infuznímu roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo 5% infuznímu roztoku glukózy.
7. Infuzní roztok se má opatrně promíchat.
8. Před použitím se má roztok vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje částice. Mají se použít pouze čiré roztoky bez viditelných částic. V závislosti na druhu a množství ředicího přípravku se může barva naředěného roztoku lišit, od bezbarvého po světle žlutý. Doporučuje se podávat naředěný roztok přípravku Defitelio pacientům pomocí infuzního setu s in-line filtrem 0,2 μm.
9. Po ukončení infuze se má intravenózní linka propláchnout infuzním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo 5% infuzním roztokem glukózy.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gentium S.r.l
Piazza XX Settembre, 2
22079 Villa Guardia (Como)
Itálie
Telefon: +39 031 5373200
Fax: +39 031 5373784
E-mail: info@gentium.it

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/878/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. října 2013
Datum posledního prodloužení registrace: 26. července 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

06/2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.