

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ 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 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 střešní sliznice.

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 u dospělých a u 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.

Přípravek Defitelio by měl být podáván po dobu minimálně 21 dnů a v podávání by se mělo pokračovat, dokud známky a příznaky závažného VOD nevyjmizí.

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 by měli být bedlivě sledováni (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Přípravek Defitelio se podává intravenózní infuzí po dobu dvou hodin.

Přípravek Defitelio by se před použitím měl vždy naředit. Přípravek Defitelio lze 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 by měl být stanoven na základě hmotnosti konkrétního pacienta. Konečná koncentrace přípravku Defitelio by se měla pohybovat v rozmezí od 4 mg/ml do 20 mg/ml.

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 defibrotid nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Souběžné užívání trombolytické terapie (např. t-PA) (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Během 24 hodin (během 12 hodin v případě nefrakcionovaného heparinu) po podání přípravku Defitelio se nedoporučuje užívat 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 užívání takové terapie je třeba zvážit přerušení léčby přípravkem Defitelio.

Léčivé přípravky, které ovlivňují agregaci krevních destiček (např. nesteroidní protizánětlivé přípravky), by se měly 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 užívání přípravku Defitelio nedoporučuje a jeho užívání by mělo být přerušeno. U pacientů podstupujících chirurgický zákrok nebo invazivní procedury s významným rizikem velkého krvácení se doporučuje podávání přípravku Defitelio dočasně přerušit.

Podávání přípravku Defitelio pacientům s hemodynamickou nestabilitou, která je definována jako neschopnost udržet střední arteriální tlak s jediným přípravkem podporujícím tlak, se nedoporučuje.

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

Podání bolusu přípravku Defitelio může způsobit zrudnutí a pocit „celkové horkosti“.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na dávku, tj. je v podstatě bez sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Možné reakce 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), což může potenciálně zvýšit aktivitu antitrombotických/fibrinolytických léčivých přípravků.

V současnosti nejsou k dispozici žádné zprávy o zkušenostech u pacientů souběžně léčených nízkomolekulárními hepariny (LMWH) či 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

Těhotenství

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

Přípravek Defitelio by v těhotenství neměl být používán, pokud léčbu přípravkem Defitelio nevyžaduje klinický stav ženy.

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.

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

U přípravku Defitelio se předpokládá, že 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

V pivotalní léčebné studii fáze 3 (studie 2005-01) byla celková incidence nežádoucích příhod v léčebné skupině s defibrotidem a v kontrolní skupině (historické) podobná.

Všechny příhody hlášené jako možná související s léčbou byly přinejmenším ve dvou případech definovány jako nežádoucí účinky léčivého přípravku a zahrnuty do níže uvedené tabulky.

Nejčastějšími nežádoucími účinky pozorovanými během léčby venookluzivního onemocnění jater před uvedením přípravku na trh jsou hemoragie (včetně mimo jiné gastrointestinální hemoragie, plicní hemoragie a epistaxe), hypotenze a koagulopatie.

Ačkoli ve studiích s defibrotidem u VOD nebyla 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 četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	
časté	koagulopatie
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
méně časté	hypersenzitivita
	anafylaktická reakce
<i>Poruchy nervového systému</i>	
časté	krvácení do mozku
méně časté	hematom mozku
<i>Poruchy oka</i>	
méně časté	krvácení do spojivky
<i>Cévní poruchy</i>	
časté	hypotenze
	hemoragie
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	
časté	plicní hemoragie
	epistaxe
méně časté	hemotorax
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	
časté	gastrointestinální hemoragie
	zvracení
méně časté	hematemeza
	meléna
	krvácení v ústní dutině
	průjem
	nauzea
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	
Méně časté	ekchymóza
	petechie

	vyrážka
	pruritus
Poruchy ledvin a močových cest	
časté	hematurie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
časté	hemoragie v místě zavedení katétru
méně časté	hemoragie v místě vpichu injekce
	horečka

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 se *in vitro* vázal na různá místa cévního endotelu, která se účastní buněčné regulace, čímž poskytoval stimul k ochraně aktivovaných endotelových buněk. Rovněž se ukázalo, že defibrotid chrání endotelové buňky před apoptózou vyvolanou fludarabinem, aniž by ovlivňoval jeho antileukemický účinek. Defibrotid také inhibuje expresi heparanázy přispívající k integritě extracelulární matrix a tím k homeostáze tkání. Předpokládá se, že tyto účinky chrání endotelové buňky.

Defibrotid také *in vitro* zvýšil funkci tkáňového aktivátoru plazminogenu (t-PA) a snížil působení inhibitoru 1 aktivátoru plazminogenu (PAI-1), což vedlo k snížení prokoagulační aktivity a zvýšení fibrinolytické schopnosti endotelových buněk. Rovněž se ukázalo, že defibrotid má *in vitro* slabý profibrinolytický účinek.

Patofyziologie VOD je multifaktoriální a komplexní. Klíčovými faktory v patofyziologii tohoto onemocnění je jak poškození endotelových buněk, tak protromboticko-hypofibrinolytický stav.

Ačkoli mechanismus účinku defibrotidu dosud nebyl plně objasněn, údaje získané *in vitro* podporují úlohu defibrotidu jak v ochraně endotelových buněk, tak v obnovení trombo-fibrinolytické rovnováhy. Nebyly však zjištěny žádné farmakodynamické účinky defibrotidu *in vivo*.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku Defitelio při léčbě závažného VOD byla studována v pivotní studii fáze 3 s historickou kontrolou (2005-1). 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 porovnávalo 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 předběžné analýzy probíhající studie léčby hodnoceným novým lékem (IND) (podskupina se závažným VOD), jak je uvedeno v tabulkách 1 a 2.

Tabulka 1: Výsledky léčebné studie: Kompletní odpověď 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)	25,9 % (57/220)	23,5 % (24/102)	9,4 % (3/32)
$p = 0,0131$				

Tabulka 2: Výsledky léčebné studie: Přežití 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
Přežití ke dni +100	43,9 %*	44,8 %*	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).

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

Ve skupině užívající 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 nižší incidencí a nižší závažností akutní reakce stupně 2 až 4 štěpu proti hostiteli (aGvHD) ke dni +100.

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 3.

Tabulka 3: Údaje z registru USA

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

Pediatrická populace

V každé z klinických studií provedených u léčby VOD bylo více než 50 % pacientů mladších 18 let. Údaje o bezpečnosti u dětí jsou dostupné ze studie prevence provedené pouze u dětí. Bezpečnost a účinnost u dětí mladších 1 měsíce nebyla dosud stanovena.

Elektrofyzologie srdce

Na základě výsledků studie QTc provedené u zdravých subjektů při terapeutických a supratherapeutických dávkách lze dojít k závěru, že přípravek Defitelio nemá žádný podstatný nebo klinicky významný potenciál prodloužit interval QTc při dávkách až 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 4. 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 ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$)	26,9 \pm 8,53
AUC ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$)	48,1 \pm 6,49
Vd (ml)	9934 \pm 3807
CL (l/h)	10,4 \pm 1,77
Kel (1/h)	1,25 \pm 0,66
$t_{1/2}$ (h)	0,71 \pm 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

Přípravek Defitelio neinhibuje ani neindukuje cytochromy CYP450.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Šest pacientů s odhadovanou rychlostí glomerulární filtrace $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (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 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 cca dvojnásobný poločas než zdravé subjekty.

Množství defibrotidu vyloučeného močí během 24 hodin bylo cca 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 velkým 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 dávků, včetně dávek blízkých se lidské dávce. Vzhledem k této toxicitě pro matku nelze učinit žádné závěry ohledně účinků defibrotidu na embryofetální vývoj. Je známo, že PAI-2 je v placentě specificky regulován k vyšším hodnotám.

Toxicita u mláďat

Opakované intravenózní podání defibrotidu v dávkách nižších a blízkých 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 na 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 lahvičky: 3 roky

Stabilita při použití po prvním otevření nebo naředění: z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek použit okamžitě po naředění. Ukázalo se nicméně, že chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 72 hodin při teplotě 15–25 °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 použit okamžitě, doba a podmínky uchování před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2–8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Chraňte před mrazem.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

2,5ml lahvičky (čiré sklo typu I dle Ph. Eur.) 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 použití.

Koncentrát pro infuzní roztok musí být naředěn za aseptických podmínek.

Přípravek Defitelio by se měl 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 2 hodiny (viz bod 4.2).

Příprava přípravku Defitelio (použití aseptické techniky)

1. Počet lahviček, které je třeba naředit, by měl být stanoven na základě hmotnosti konkrétního pacienta (viz bod 4.2).
2. Před naředěním by se měla každá lahvička prohlédnout, zda neobsahuje částice. Jestliže jsou viditelné částice nebo roztok v lahvičce není čirý, nesmí se lahvička použít.
3. Celkový objem infuze by měl být stanoven na základě hmotnosti konkrétního pacienta. Konečná koncentrace přípravku Defitelio by se měla 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 lahviček a sloučí se.
6. Sloučené objemy přípravku Defitelio by se měly přidat k infuznímu roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% infuznímu roztoku glukózy.
7. Infuzní roztok by se měl opatrně promíchat.
8. Před použitím by se měl roztok zrakem zkontrolovat, zda neobsahuje částice. Měly by se použít pouze čiré roztoky bez viditelných částic. V závislosti na druhu a množství ředícího 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 by se měla intravenózní linka propláchnout infuzním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% infuzním roztokem glukózy.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gentium S.r.l.
Piazza XX Settembre 2,
Villa Guardia,
22079 Itálie
Telefon: +39 031 5373200
Fax: +39 031 5373241
info@gentium.it

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/13/878/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. října 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

26 května 2016

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