

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Defitelio 80 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks milliliiter sisaldab 80 mg defibrotiidi*, mis vastab 200 mg defibrotiidile 2,5 ml viaalis, ja pärast lahendamist sisaldab 1 ml lahust defibrotiidi kontsentratsiooni vahemikus 4 mg/ml kuni 20 mg/ml.

*Toodetud sigade soole limaskestast.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge helekollane kuni pruun lahus, mis ei sisalda nähtavaid osakesi ega ole hägune.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Defitelio on näidustatud raske hepaatilise venooklusiivse haiguse (tuntud ka nimetuse all sinusoidaalse obstruktsiooni sündroom) raviks vereloome tüvirakkude siirdamise korral.

Defitelio on näidustatud täiskasvanutele, noorukitele, lastele ja üle 1 kuu vanustele imikutele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Defiteliot tohib välja kirjutada ja patsientidele manustada üksnes eriarst, kellel on kogemusi vereloome tüvirakkude siirdamise tüsistuste diagnoosimises ja ravis.

Annustamine

Soovitatav annus on 6,25 mg kehakaalu kg kohta iga 6 tunni tagant (25 mg kehakaalu kg kohta ööpäevas).

Efektiivsus- ja ohutusandmed nimetatud annusest suuremate annuste kasutamise kohta on piiratud, mistõttu ei ole soovitatav suurendada annust üle 25 mg kehakaalu kg kohta ööpäevas.

Defiteliot tuleb manustada vähemalt 21 päeva vältel ning ravi tuleb jätkata kuni raske venooklusiivse haiguse sümptomite ja nähtude kadumiseni.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega või aeg-ajalt hemodialüüsi saavatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Spetsiaalset farmakokineetilist uuringut ei ole maksakahjustusega patsientidel läbi viidud, samas on ravimit kliinilistes uuringutes väljakujuneva maksakahjustusega patsientidel annust kohandamata kasutatud, ilma et seejuures oleks täheldatud ohutusprobleeme. Seetõttu ei ole vaja annust kohandada, ent selliseid patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida (vt lõik 5.2).

Lapsed

Soovitav annus 1 kuu kuni 18 aasta vanustele lastele kehakaalu kg kohta on sama mis täiskasvanutel, st 6,25 mg kehakaalu kg kohta iga 6 tunni tagant.

Manustamisviis

Defiteliot manustatakse kaks tundi kestva intravenoosse infusioonina.

Defiteliot tuleb enne kasutamist alati lahjendada. Defiteliot võib lahjendada 5% glükoosi infusioonilahusega või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusega sobiva kontsentratsioonini, mis võimaldab 2-tunnist infusiooni. Infusioonilahuse üldkogus tuleb määrata individuaalselt patsiendi kehakaalu alusel. Defitelio lahjendatud lahuse kontsentratsioon peab olema vahemikus 4 mg/ml kuni 20 mg/ml.

Viaalid on ette nähtud ühekordseks kasutamiseks ja ühe annuse manustamisel kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada (vt lõik 6.6).

Ravimipreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus defibriidi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Samaaegne trombolüütiline ravi (nt t-PA) (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

24 tunni vältel pärast Defitelio manustamist ei ole soovitatav kasutada verejooksu riski suurendavaid ravimeid (fraksioneerimata hepariini kasutamisel 12 tunni vältel).

Samaaegse süsteemse antikoagulantravi korral (nt hepariin, varfariin, otsesed trombiini inhibiitorid ja otsesed hüübimisfaktor Xa inhibiitorid) (vt lõik 4.5) tuleb patsienti hoolikalt jälgida, välja arvatud tsentraalse veenitee rutiinsel hooldamisel või taasavamisel. Eelnimetatud ravi korral tuleb kaaluda Defitelio manustamise lõpetamist.

Ravimeid, mis mõjutavad trombotsüütide agregatsiooni (nt mittesteroidsed põletikuvastased ravimid), tuleb Defitelio manustamise ajal kasutada ettevaatlikult ja hoolika arstliku järelevalve all.

Patsientidel, kellel esineb või tekib ravi ajal kliiniliselt oluline äge verejooks, mis nõuab vereülekannet, ei ole Defitelio manustamine soovitatav või tuleb selle manustamine katkestada. Patsientidel, kellel on plaanis operatsioon või invasiivne protseduur, millega kaasneb oluline verejooksu risk, on soovitatav Defitelio manustamine ajutiselt katkestada.

Defitelio manustamine ei ole soovitatav patsientidele, kellel esineb ebastabiilne hemodünaamika (määratletud kui võimetus säilitada keskmist arteriaalset vererõhku ühe vasopressoorse ravimi toel).

Defitelio ohutus ja efektiivsus alla 1 kuu vanustel lastel ei ole tõendatud. Andmed puuduvad. Defitelio kasutamine alla 1 kuu vanustel lastel ei ole soovitatav.

Defitelio manustamine boolusannusena võib põhjustada punetuse või üldise kuumatunde.

See ravim sisaldab ühe annuse kohta vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi, st on praktiliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Võimalikud koostoimed rekombinantse t-PA-ga

Trombemboolia hiire mudelis tugevdas rekombinantse t-PA intravenoosselt manustatud defibrotiidi tromboosivastast toimet, seetõttu võib nende samaaegsel manustamisel olla suurem verejooksu tekke risk. Selline kombinatsioon on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Võimalikud koostoimed antitrombootiliste fibrinolüütiliste ravimitega

Defibrotiidil on profibrinolüütiline toime (vt lõik 5.1), mistõttu võib see tugevdada tromboosivastaste/fibrinolüütiliste ravimite toimet.

Käesoleval ajal puudub kogemus defibrotiidi samaaegse ravi kohta madalmolekulaarsete hepariinide, varfariini, otseste trombiini inhibiitorite (nt dabigatraan) või otseste hüübimisfaktor Xa inhibiitoritega (nt rivaroksabaan ja apiksabaan). Seetõttu ei ole defibrotiidi samaaegne kasutamine koos tromboosivastaste/fibrinolüütiliste ravimitega soovitatav. Kui seda erandjuhul siiski tehakse, tuleb olla ettevaatlik ja jälgida hoolikalt verehüübivuse näitajaid (vt lõik 4.4).

Võimalikud koostoimed teiste ravimitega

Defitelio ei inhibeeri ega indutseeri CYP450 ensüüme (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Defibrotiidi kasutamist rasedatel ei ole uuritud. Embrüofetaalse arengu toksikoloogilised uuringud tiinetel rottidel ja küülikutel, mis viidi läbi inimestele soovitatavate defibrotiidi terapeutiliste annustega sarnaste annustega, näitasid hemorraagiliste abortide kõrget esinemissageduse määra (vt lõik 5.3).

Defiteliot ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui naise kliinilise seisundi tõttu on ravi Defitelioiga vajalik.

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Ravi ajal Defitelioiga ja ühe nädala vältel pärast ravi lõpetamist peavad patsiendid ja nende partnerid kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit.

Imetamine

Ei ole teada, kas defibrotiid eritub inimese rinnapiima. Ravimi omadusi arvestades riski vastsündinule/imikule ei oodata. Defiteliot võib imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Puuduvad uuringud, milles oleks hinnatud defibrotiidi mõju inimese viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Defiteliol ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Siiski võib eeldada, et antud ravimiga ravitavad patsiendid ei juhi oma haiguse tõttu autot ega käsitse masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kesktes III faasi uuringus (uuring 2005-01) oli kõrvaltoimete üldine esinemissagedus defibrotiidi ravirühmas ja kontrollrühmas (varasem uuring) sarnane.

Kõik reaktsioonid, millest on vähemalt kahel korral teatatud kui võimalikult raviga seotud reaktsioonist, on loetud kõrvaltoimeks ja esitatud allolevas tabelis.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mida täheldati hepaatilise venooclusiivse haiguse ravis enne ravimi turuletulekut, olid verejooks (sealhulgas seedetrakti verejooks, kopsuverejooks ja ninaverjooks, loetelu ei ole ammendav), hüpotensioon ja koagulopaatia.

Kuigi hepaatilise venooclusiivse haiguse korral läbi viidud defibrotiidi uuringutes ei ole ülitundlikkusest teatatud, on defibrotiidi varem turustatud ravimvormi korral teatatud ülitundlikkuse, sealhulgas anafülaksia juhtudest. Seetõttu on ka ülitundlikkus allolevas tabelis kõrvaltoimena ära toodud.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allolevas tabelis on kõrvaltoimed ära toodud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste kaupa. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$).

<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
Sage	Koagulopaatia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
Aeg-ajalt	Ülitundlikkus
	Anafülaktiline reaktsioon
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Sage	Ajuverejooks
Aeg-ajalt	Ajuverevalum
<i>Silma kahjustused</i>	
Aeg-ajalt	Sidekesta verejooks
<i>Vaskulaarsed häired</i>	
Sage	Hüpotensioon
	Verejooks
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	
Sage	Kopsuverejooks
	Ninaverjooks
Aeg-ajalt	Hemotooraks
<i>Seedetrakti häired</i>	
Sage	Seedetrakti verejooks
	Oksendamine
Aeg-ajalt	Veriokse
	Veriroe
	Suuverejooks
	Kõhulahtisus
	Iiveldus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Aeg-ajalt	Ekhümoos
	Petehhiad
	Lööve
	Kihelus
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	

Sage	Hematuuria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	Verejooks kateetri sisestamise kohast
Aeg-ajalt	Süstekoha verejooks
	Püreaksia

Lapsed

Enam kui 50% defibrotiidravi uuringutes osalenud patsientidest olid lapsed. Annuste korral, mis ületasid soovitatavat annust 25 mg kehakaalu kg kohta ööpäevas, täheldati suure annuse rühmas rohkem verejookse, aga et paljud verejooksud tekkisid järelkontrolli perioodil, siis ei olnud võimalik kindlaks teha nende selget seost defibrotiidraviga. Profülaktika uuringus lastel annusega 25 mg kehakaalu kg kohta ööpäevas täheldati defibrotiidirühmas ravirühmaga võrreldes suuremat verejooksude esinemissagedust. Samas ei leitud erinevust raskete verejooksude ega surmaga lõppenud verejooksude esinemissageduse osas.

Muus osas oli kõrvaltoimete iseloom ja raskusaste lastel sama mis täiskasvanutel. Erilised ettevaatusabinõud ravimi kasutamisel lastel ei ole vajalikud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Spetsiifiline antidoot defibrotiidile puudub, mistõttu on üleannustamise ravi sümptomaatiline. Defibrotiidi ei ole võimalik dialüüsiga eemaldada (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Muu antitrombootiline ravim; ATC-kood: B01AX01

Toimemehhanism

In vitro uuringutes on näidatud, et defibrotiid seondub veresoonte endoteeliga eri kohtades, mis osalevad raku regulatsioonis, olles stiimul, mis soodustab aktiveeritud endoteelirakkude kaitset. Samuti on näidatud, et defibrotiid kaitseb endoteelirakke fludarbiini poolt vahendatud apoptoosi vastu, mõjutamata seejuures selle leukeemiavastast toimet. Defibrotiid pärsib ka heparanaasi ekspressiooni, mis aitab kaasa ekstratsellulaarse matriksi terviklikkusele ja seeläbi ka koe homöostaasile. On kindlaks tehtud, et kõik need toimed kaitsevad endoteelirakke.

Samuti on *in vitro* uuringutes näidatud, et defibrotiid suurendab koe tüüpi plasminogeeni aktivaatori (t-PA) funktsiooni ja vähendab plasminogeeni aktivaatori inhibiitor-1 (PAI-1) aktiivsust, mille tulemuseks on endoteelirakkude prokoagulaatiivse aktiivsuse vähenemine ja fibrinolüütilise potentsiaali suurenemine. Peale selle on leitud, et defibrotiidil on *in vitro* nõrk profibrinolüütiline toime.

Venooklusiivse haiguse patofüsioloogia on multifaktoriaalne ja kompleksne. Nimetatud haiguse patofüsioloogias etendavad kriitilist tähtsust nii endoteelirakkude kahjustus kui ka protrombootilis-hüperfibrinolüütiline seisund. Kuigi defibrotiidi toimemehhanism ei ole päris selge, toetavad *in vitro* uuringute andmed defibrotiidi osa endoteelirakkude kaitsmisel ja trombootilis-fibrinolüütilise tasakaalu taastamisel. Siiski ei ole defibrotiidi farmakodünaamilisi toimeid *in vivo* uuringutes kindlaks tehtud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Defitelio efektiivsust ja ohutust raske venooklusiivse haiguse ravis on uuritud keskses ajaloolise kontrolliga III faasi uuringus (2005-01). 44 last ja 58 täiskasvanud patsienti, kellel oli vereloome tüvirakkude siirdamise järgne raske venooklusiivne haigus, raviti Defitelio 25 mg kehakaalu kg kohta ööpäevas intravenoosete infusioonidega ja tulemusi võrreldi 32 varasema kontrollrühma patsiendi tulemustega. Defitelioga ravitud patsientide ravi kestuse mediaan oli 22 päeva. Oluliselt suuremal osal Defitelioga ravitud patsientidest saavutati täielik ravivastus, mis oli määratletud kui vere üldbilirubiini sisaldus alla 2 mg/dl ja multiorgankahjustuse paranemine. Päev + 100 täielik ravivastus saavutati 23,5%-l Defitelioga ravitud patsiendil (24/102) võrrelduna 9,4% (3/32) varasema kontrollrühma patsiendiga ($p = 0,013$). Peale selle oli päev + 100 elulemuse määr Defitelio rühmas suurem: Defitelio rühmas oli elus 38,2% (39/102) patsientidest võrrelduna 25,0% (8/32) varasema kontrollrühma patsiendiga ($p = 0,034$).

Keskse uuringu efektiivsusandmeid toetavad ja kinnitavad annuse leidmise uuringu andmed (25 mg/kg annuse rühm) ja käimasoleva IND raviuuringu vaheanalüüsi andmed (raske venooklusiivse haigusega patsientide alarühm), mis on kokku võetud tabelites 1 ja 2.

Tabel 1. Raviuuringute tulemused: täielik ravivastus päeval + 100 raske venooklusiivse haigusega patsientidel

	Individuaalsed uuringud			
	Annuse leidmise uuring (25 mg/kg ööpäevas rühm)	Avatud IND uuring (25 mg/kg ööpäevas)	Varasemate andmete kontrolliga uuring (25 mg/kg ööpäevas)	
			Defibrotiidiga ravitud rühm	Varasem kontrollrühm
Täielik ravivastus päevaks + 100	43% (32/75)	25,9% (57/220)	23,5% (24/102)	9,4% (3/32)
$p = 0,0131$				

Tabel 2. Raviuuringute tulemused: elulemus päeval + 100

	Individuaalsed uuringud			
	Annuse leidmise uuring (25 mg/kg ööpäevas rühm)	Avatud IND uuring (25 mg/kg ööpäevas)	Varasemate andmete kontrolliga uuring (25 mg/kg ööpäevas)	
			Defibrotiidiga ravitud rühm	Varasem kontrollrühm
Elulemus päevaks + 100	43,9%*	44,8%*	38,2%*	25,0%*
$p = 0,0341$				

* = Kaplan-Meieri hinnangud aeg-sündmuse-tekkeni-analüüsis päevaks 100

Ravitulemite andmed, mis on olemas eriloaga kasutamise programmis Defitelioiga ravitud siirdamisjärgse mitte-raske ja raske venooklusiivse haigusega 611 patsiendi kohta, langevad kokku kontrollitud kliiniliste uuringute tulemustega: täieliku ravivastuse määr raske venooklusiivse haigusega patsientidel oli 24% (51/212) ja elulemus 37% (78/212).

Vereloome tüvirakkude siirdamisega lastel on läbi viidud kontrollitud randomiseeritud profülaktika uuring (uuring 2004-000592-33). Patsiendid ($n = 356$) randomiseeriti kas profülaktika kasutamise (defibrotiid annuses 25 mg kehakaalu kg kohta ööpäevas alates ettevalmistavast keemiaravist) või profülaktika mittekasutamise rühma.

Defitelio profülaktika rühmas leiti venooklusiivse haiguse üldise esinemissageduse 40%-line vähenemine (19,9% kontrollrühmas vs. 12,2% Defitelio rühmas). Defitelio kasutamine päästeravina kõigil patsientidel, kellel tekkis venooklusiivne haigus, tähendab, et antud uuring ei olnud kavandatud hindama Defitelio paremust elulemuse aspektist ja seda seetõttu uuringus ei leitud.

Teisestes analüüsidest patsientide alarühmas, kellele tehti allogeenne luuüdi siirdamine, täheldati Defitelio profülaktika rühmas päevaks +100 ägeda siirik-peremehe-vastu reaktsiooni (aGvHD) väiksemat esinemissagedust ja vähem II kuni IV raskusastme juhte.

Coppell koos kaasautoritega esitas 2010. aastal ulatusliku metaanalüüsi andmed, mis hõlmasid 235 raske venooklusiivse haigusega patsienti, ning leidis, et raske venooklusiivse haiguse suuremuse määr on 84,3% ja see näitaja on viimaste kümnendite vältel olnud võrdlemisi stabiilne.

Ameerika Ühendriikide sõltumatu registri andmed näitavad Defitelio kasulikku toimet igapäevases kliinilises praktikas. Käimasoleva registriuringu vaheanalüüsiks oli olemas 96 raske venooklusiivse haigusega patsiendi andmed.

Päeva +100 kõigil põhjustel suurem raske venooklusiivse haigusega patsientidel oli 69% defibriidiga mitteravitud patsientidel ja 61% defibriidiga ravitud patsientidel. Need andmed pärinevad randomiseerimata avatud registriuringust.

Lisaandmed nimetatud registriuringu kohta on esitatud tabelis 3.

Tabel 3: Ameerika Ühendriikide registri andmed

	Defibriidiga mitteravitud patsiendid	Defibriidiga ravitud patsiendid
	55	41
Elus päeval +100	17 (31%)	16 (39%)
Venooklusiivne haigus paranenud päeval +100	16 (29%)	21 (51%)

Lapsed

Kõigis läbiviidud venooklusiivse haiguse ravi uuringutes on enam kui 50% patsientidest olnud alla 18-aastased. Ohutusandmed on olemas ka profülaktika uuringust, mis viidi läbi üksnes lastel. Defitelio ohutus ja efektiivsus alla 1 kuu vanustel lastel ei ole tõendatud.

Südame elektrofüsioloogia

QTc uuringu alusel, mis viidi tervetel isikutel läbi Defitelio terapeutiliste ja supraterapeutiliste annustega, võib järeldada, et Defiteliol ei ole terapeutiliselt näidustatud annust kuni 4 korda ületavate annuste korral olulist ega kliiniliselt nimetamisväärset QTc intervalli pikendavat toimet. Defiteliol ei ole seetõttu QT intervalli muutustest tulenevat proarütmilist toksilisust.

Ravimpreparaat on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ja eetilistel põhjustel, mis ei ole võimaldanud platseebokontrolliga uuringu läbiviimist, ei ole olnud võimalik saada ravimpreparaadi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajaduse korral ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

52 tervel vabatahtlikul, kellele manustati Defiteliot ühekordse annusena 6,25 mg/kg kehakaalu kohta 2-tunnise intravenoosse infusioonina, olid farmakokineetilised näitajad alljärgnevad.

Tabel 4. Defitelio farmakokineetilised näitajad tervetel vabatahtlikel pärast intravenoosset infusiooni annuses 6,25 mg kehakaalu kg kohta.

Näitaja	Defitelio farmakokineetiline näitaja Keskmine ± SD
Maksimaalne plasmakontsentratsioon; C _{max} (µg/ml)	17,3 ±3,83

Maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg; t_{max} (h)#	2,00 (1,00...2,00)
Kontsentratsioonikõvera alune pindala, kuni viimase määratava proovini; AUCt ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$)	26,9 \pm 8,53
Kontsentratsioonikõvera alune pindala, kuni lõpmatuseni AUC ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$)	48,1 \pm 6,49
Jaotusruumala; Vd (ml)	9934 \pm 3807
Kliirens; CL (l/h)	10,4 \pm 1,77
Eliminatsioonikonstant; Kel (1/h)	1,25 \pm 0,66
Poolväärtusaeg; $t_{1/2}$ (h)	0,71 \pm 0,35

mediaan (minimaalne-maksimaalne)

Maksimaalseid plasmakontsentratsioone täheldati infusiooni lõpus, mis seejärel kiire kliirensi tõttu kiiresti vähenesid. Enamikus proovidest ei olnud ravim 3,5 tundi pärast infusiooni algust enam määratav. Farmakokineetilise modelleerimise analüüs näitas, et Defitelio plasmakontsentratsioonid ei akumulēju korduval manustamisel ega kuni 4-kordse terapeutilise annuse manustamisel. Jaotusruumala on umbes 10 l. *In vitro* uuringute kohaselt seondub Defitelio 93% ulatuses plasmavalkudega.

Eritumine

Pärast raviannuse (6,25 mg/kg) manustamist tervetele uuringus osalejatele eritub keskmiselt 9,48% kogu annusest 24 tunni jooksul uriiniga defibrotiidina muutumatul kujul, kusjuures enamus (ligikaudu 98%) eritub esimese kogumisintervalli, 0...4 tunni jooksul.

Biotransformatsioon

Defitelio ei inhibeerigi ega indutseeri CYP450 ensüüme.

Patsientide eripopulatsioonid

Neerukahjustus

Kuut patsienti hinnangulise glomeerulite filtratsioonikiirusega $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (arvutatud neeruhaiguse korral dieedi muutmise valemit kasutades), kes ei saanud sel ajal dialüüsi, võrreldi 6 terve uuringus osalejaga, kellel olid sarnased ravieelsed demograafilised andmed. Defitelio 6,25 mg/kg manustati uuringus osalejatele iga 6 tunni jooksul intravenoosselt 2 tunni jooksul. Võrreldes tervete kontrollrühmaga olid neerukahjustusega uuringus osalejate AUC ja C_{max} vastavalt 1,6 ja 1,4 korda suuremad ja poolväärtusaeg ligikaudu kaks korda pikem.

24 tunni jooksul eritus neerukahjustusega patsientidel uriiniga defibrotiidi ligikaudu 5% manustatud kogu annusest võrreldes ligikaudu 12%-ga tervetel uuringus osalejatel.

Peaaegu kogu eritumine neerude kaudu toimub esimese 4 tunni jooksul. Defibrotiidi akumulereerumist 4 annuse jooksul ei leitud. Ekspositsiooni erinevust ei loeta kliiniliselt oluliseks ning seetõttu ei soovitata neerukahjustusega patsientidel annust kohandada (vt lõik 4.2).

Alamuuringus tõestati, et hemodialüüsiga defibrotiidi ei eemaldatud (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Spetsiaalseid farmakokineetilisi uuringuid ei ole maksakahjustusega patsientidel läbi viidud. Kliinilistes uuringutes on Defiteliot maksakahjustusega patsientidel annust kohandamata kasutatud, ilma et seejuures oleks täheldatud ohutusprobleeme (vt lõik 4.2)

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Koertel ja rottidel läbi viidud uuringutes olid põhilised leiud vakuoliseeritud makrofaagide akumulatsioon koerte maksas ning rottide maksas, neerudes ja lümfisõlmedes. Makrofaage võib pidada ravimi peamiseks sihtmärgiks.

Embrüofetaalne areng

II segmendi reproduktiivsuse uuringutes rottidel ja küülikutel täheldati defibrotiidi kasutamisel toksilist toimet emasloomadele, mille väljenduseks oli hemorraagiliste abortide kõrge esinemissageduse määr ravimi intravenoosse infusiooni korral kõigi katsetatud annuste juures, sealhulgas annuste korral, mis olid lähedased inimesel kasutatavale annusele. Antud toksilise toime tõttu emasloomadele ei ole võimalik otsustada defibrotiidi toime üle embrüofetaalsele arengule. Teadaolevalt on PAI-2 platsentas unikaalselt ülesreguleeritud.

Juveniilne toksilisus

Defibrotiidi korduv intravenoosne manustamine noortele rottidele annustes, mis olid lähedased inimesel kasutatavale terapeutilisele annusele või väiksemad, põhjustas keskmise vanuse edasilükkumist, mil leidis aset eesnaha separatsioon (eesnaha eraldumine sugutipeast). See viitab isaste rottide puberteedi edasilükkumisele. Antud leiu kliiniline tähendus ei ole selge.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumtsitraatdihüdraat
Vesinikkloriidhape (pH korrigeerimiseks)
Naatriumhüdrosiid (pH korrigeerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikusaeg

Avamata viaalid: 3 aastat.

Ravimi kasutusaegne stabiilsus pärast viaali esmakordset avamist ja/või lahjendamist: mikrobioloogilisest vaatenurgast tuleb manustamiskõlblikuks muudetud ravim pärast lahjendamist kohe ära kasutada. Ravimi kasutusaegne keemilis- füüsikaline stabiilsus on tõendatud 72 tunni jooksul temperatuuril 15...25 °C kontsentratsioonide vahemikus 4 mg/ml kuni 20 mg/ml, kui lahjendamiseks on kasutatud 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahust, või 72 tunni jooksul temperatuuril 15...25 °C, kui lahjendamiseks on kasutatud 5% glükoosilahust.

Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2...8 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

2,5 ml viaalid (Ph. Eur I tüüpi läbipaistev klaas), mis on suletud korki (butüülkummi) ja alumiiniumkattega.

Pakendis on 10 viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Defitelio on ette nähtud ühekordseks kasutamiseks.

Defitelio infusioonilahuse kontsentratsioon tuleb enne kasutamist aseptilist tehnikat järgides lahjendada. Defiteliot võib lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusega või 5% glükoosi infusioonilahusega (vt lõik 6.3 kontsentratsioonide vahemiku ja lahjendatud lahuse stabiilsuse kohta) sobiva kontsentratsioonini, mis võimaldab 2-tunnist infusiooni (vt lõik 4.2).

Defitelio ettevalmistamine (kasutage aseptilist tehnikat)

1. Lahjendatavate viaalide arv tuleb määrata individuaalselt patsiendi kehakaalu alusel (vt lõik 4.2).
2. Enne lahjendamist kontrollige iga viaali nähtavate osakeste esinemise suhtes. Kui viaalis on nähtavad osakesed ja/või vedelik viaalis ei ole selge, siis ei tohi sellist viaali kasutada.
3. Infusioonilahuse üldkogus tuleb määrata individuaalselt patsiendi kehakaalu alusel. Defitelio lahjendatud lahuse kontsentratsioon peab olema vahemikus 4 mg/ml kuni 20 mg/ml (vt lõik 6.3).
4. 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuse või 5% glükoosi infusioonilahuse infusioonikotist tuleb süstlasse tõmmata ja ära visata lahuse kogus, mis vastab infusioonikotile lisatavale Defitelio lahuse üldkogusele.
5. Defitelio viaalidest tuleb süstlasse tõmmata vajalik lahusehulk ja saadud lahusekogused kokku segada.
6. Kokkusegatud Defitelio lahus tuleb lisada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuse või 5% glükoosi infusioonilahuse infusioonikotile.
7. Infusioonilahust tuleb ettevaatlikult segada.
8. Enne lahuse kasutamist tuleb seda kontrollida nähtavate osakeste suhtes. Kasutada võib üksnes selget lahust, mis ei sisalda nähtavaid osakesi. Lahjendatud lahuse värvus võib sõltuvalt kasutatud lahjendist ja selle kogusest varieeruda värvitust kuni helekollaseni. On soovitatav, et lahjendatud Defitelio lahust manustatakse patsiendile infusioonisüsteemi abil, mis on varustatud 0,2 µm filtriga.
9. Pärast infusiooni lõpetamist tuleb infusioonisüsteem läbi loputada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuse või 5% glükoosi infusioonilahusega.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gentium S.r.l.
Piazza XX Settembre 2
Villa Guardia
22079 Itaalia
Telefon +39 031 537 3200
Faks +39 031 537 3241
info@gentium.it

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/878/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18/10/2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

26 mai 2016

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>