

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Defitelio 80 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml sisältää 80 mg defibrotidia*, joka vastaa 200 mg 2,5 ml:n injektio­pullo­ssa. Laimennuksen jälkeen pitoisuus on 4 mg/ml–20 mg/ml.

*Valmistettu sian suolen limakalvoista.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Liuos on kirkas, vaaleankeltainen tai ruskea eikä se sisällä hiukkasia tai sameutta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Defitelio on tarkoitettu vaikean maksan veno-okklusiivisen taudin eli sinusoidaalisen obstruktion oireyhtymän hoitoon hematopoeettisten kantasolujen siirtohoidon yhteydessä.

Se on tarkoitettu aikuisille, nuorille, lapsille ja yli kuukauden ikäisille imeväisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Defiteliota saavat määrätä ja antaa potilaalle ainoastaan erikoislääkärit, joilla on kokemusta hematopoeettisten kantasolujen siirtohoitojen komplikaatioiden diagnosoinnista ja hoidosta.

Annostus

Suosittelun annos on 6,25 mg painokiloa kohden kuuden tunnin välein (25 mg/kg/vrk).

Tätä suuremmista annoksista on vain vähän teho- ja turvallisuustietoa, joten annosta 25 mg/kg/vrk ei ole suositeltavaa ylittää.

Defiteliota on annettava vähintään 21 vuorokautta, ja hoitoa jatketaan, kunnes vaikean maksan veno-okklusiivisen taudin oireet paranevat.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai jotka saavat jaksottaista hemodialyysihoitoa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia, mutta lääkevalmistetta on käytetty kliinisissä tutkimuksissa annosta muuttamatta potilaille, joilla on kehittyvä maksan vajaatoiminta, eikä turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita havaittu. Niinpä annoksen muuttamista ei suositella, mutta potilaita on tarkkailtava huolellisesti (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Suosittelava annos yli 1 kuukauden ja alle 18 vuoden ikäisille lapsille on sama kuin aikuisille eli 6,25 mg painokiloa kohden kuuden tunnin välein.

Antotapa

Defiteliota annetaan laskimonsisäisenä infuusiona kahden tunnin ajan.

Defitelio on aina laimennettava ennen käyttöä. Defiteliota voidaan laimentaa 5-prosenttisella glukoozi-infuusioliuoksella tai natriumkloridi-infuusioliuoksella, jonka vahvuus on 9 mg/ml (0,9 %), jotta pitoisuus soveltuu 2 tunnin infuusioon. Infuusion kokonaistilavuus määritetään potilaan painon perusteella. Defitelion lopullisen pitoisuuden on oltava 4 mg/ml–20 mg/ml.

Injektiopullot ovat kertakäyttöisiä, ja kerta-annoksesta käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä (ks. kohta 6.6).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys defibrotidille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Samanaikainen trombolyyssihoito (esim. t-PA) (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Verenvuotoriskiä lisäävien lääkevalmisteiden käyttö ei ole suositeltavaa 24 tunnin kuluessa Defitelion antamisesta (12 tunnin kuluessa, jos kyseessä on fraktioimaton hepariini).

Systeemisen antikoagulanttihoidon (kuten hepariini, varfariinin, suorien trombiinin estäjien ja suorien tekijä Xa:n estäjien) (ks. kohta 4.5) samanaikainen käyttö edellyttää huolellista tarkkailua lukuun ottamatta keskuslaskimoyhteyden tavanomaista ylläpitoa tai uudelleenavaamista. Defitelion käytön lopettamista on harkittava tällaisen hoidon yhteydessä.

Verihiutaleiden aggregaatioon vaikuttavien lääkevalmisteiden (kuten ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden) annossa on noudatettava varovaisuutta Defitelion käytön yhteydessä, ja niitä saa antaa vain lääkärin huolellisessa valvonnassa.

Jos potilaalla on tai potilaalle tulee kliinisesti merkittävää akuuttia verenvuotoa, joka vaatii verensiirtoa, Defiteliota ei suositella, tai sen käyttö on lopetettava. Defitelio-hoidon tilapäistä keskeyttämistä suositellaan, jos potilaalle tehdään leikkaus tai invasiivinen toimenpide, joihin liittyy merkittävä vakavan verenvuodon riski.

Defitelion antamista ei suositella hemodynaamisesti epävakaille potilaille. Hemodynaaminen epävakaus määritellään tilaksi, jolloin keskiverenpaine ei pysy yllä yhdellä pressorilla.

Defitelion turvallisuutta ja tehoa alle kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Defitelion käyttöä alle kuukauden ikäisille lapsille ei suositella.

Defitelion bolusannos voi aiheuttaa punoitusta tai yleistä kuumotuksen tunnetta.

Tässä lääkevalmisteessa on alle 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohden, joten se on periaatteessa natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mahdolliset yhteisvaikutukset rekombinantin kudoplastasminogeenin aktivaattorin (t-PA) kanssa

Tromboemolian hiirimallissa rekombinantti t-PA vahvasti defibrotidin verisuonitukkeumia ehkäisevää vaikutusta laskimoon annettuna, joten samanaikainen käyttö voi lisätä verenvuodon riskiä ja on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Mahdolliset yhteisvaikutukset antitromboottisten fibrinolyttisten aineiden kanssa

Defibrotidilla on fibrinolyysiä edistävä vaikutus (ks. kohta 5.1), mikä saattaa lisätä antitromboottisten tai fibrinolyttisten lääkkeiden vaikutusta.

Tähän mennessä ei ole raportoitu kokemuksia potilaista, jotka saavat samanaikaisesti pienimolekyylisiä hepariineja, varfariinia, suoria trombiinin estäjiä (kuten dabigatrania) tai suoria tekijä Xa estäjiä (kuten rivaroksabaania ja apiksabaania). Siksi defibrotidin käyttöä ei suositella antitromboottisten tai fibrinolyttisten lääkevalmisteiden kanssa.

Jos sitä kuitenkin poikkeustapauksissa käytetään, on noudatettava varovaisuutta ja koagulaatioparametreja on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).

Mahdolliset yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Defitelio ei estä tai indusoi CYP450-isoentsyymejä (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Defibrotidin käyttöä ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla. Kun tiineille rotille ja kaneille annettiin alkion ja sikiön kehityksen toksikologisissa tutkimuksissa annos, joka oli lähellä ihmisille suositeltua hoitoannosta, ilmeni suuri määrä tiineyden keskeytymisiä (ks. kohta 5.3).

Defiteliota ei saa käyttää raskaana oleville naisille, ellei naisen kliininen tila edellytä Defitelio-hoitoa.

Raskauden ehkäisy miehillä ja naisilla

Potilailta ja potilaiden kumppaneilta vaaditaan tehokasta raskauden ehkäisyä Defitelio-altistuksen aikana ja viikon ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö defibrotidi ihmisen rintamaitoon. Valmisteen luonteen perusteella vastasyntyneille tai imeväisille ei oleteta koituvan riskiä. Defiteliota voidaan käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Defibrotidin vaikutusta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Defiteliolla ei odoteta olevan haitallista vaikutusta tai sillä odotetaan olevan vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaiden ei kuitenkaan odoteta ajavan tai käyttävän koneita perussairauden luonteen vuoksi.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Vaiheen 3 keskeisessä hoitotutkimuksessa (2005-01-tutkimuksessa) haittavaikutusten yleinen ilmaantuvuus oli samaa luokkaa defibrotidia saaneessa hoitoryhmässä ja (historiallisessa) verrokkiryhmässä.

Kaikki tapahtumat, joista on tehty vähintään kaksi ilmoitusta hoitoon mahdollisesti liittyvinä, on määritetty haittavaikutuksiksi ja lisätty seuraavaan taulukkoon.

Yleisimmät haittavaikutukset, joita maksan veno-okklusiivisen taudin hoidon aikana havaittiin ennen markkinoille tuloa, ovat verenvuoto (kuten esimerkiksi maha-suolikanavan verenvuoto, keuhkoverenvuoto ja nenäverenvuoto), hypotensio ja koagulopatia.

Vaikka maksan veno-okklusiivisen taudin defibrotiditutkimuksissa ei ole ilmoitettu yliherkkyydestä, aiemmin markkinoidusta defibrotidivalmisteesta ilmoitettiin anafylaksiaa, joten yliherkkyys on lisätty haittavaikutuksiin.

Taulukko haittavaikutuksista

Havaitut haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan seuraavassa taulukossa. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyysluokat ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

<i>Veri ja imukudos</i>	
Yleinen	Koagulopatia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Melko harvinainen	Yliherkkyys
	Anafylaktinen reaktio
<i>Hermosto</i>	
Yleinen	Aivoverenvuoto
Melko harvinainen	Hematooma aivoissa
<i>Silmät</i>	
Melko harvinainen	Sidekalvon verenvuoto
<i>Verisuonisto</i>	
Yleinen	Hypotensio
	Verenvuoto
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
Yleinen	Keuhkoverenvuoto
	Nenäverenvuoto
Melko harvinainen	Veririnta
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	
Yleinen	Maha-suolikanavan verenvuoto
	Oksentelu
Melko harvinainen	Veren oksentaminen
	Meleena
	Suuverenvuoto
	Ripuli
	Pahoinvointi
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	
Melko harvinainen	Mustelmat

	Hiussuonipurkaumat
	Ihottuma
	Kutina
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>	
Yleinen	Verivirtsaisuus
<i>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Yleinen	Verenvuoto katetrin kiinnityskohdassa
Melko harvinainen	Verenvuoto injektiokohdassa
	Kuume

Pediatriiset potilaat

Yli puolet hoitotutkimuksiin osallistuneista potilaista oli lapsia. Kun annos oli suurempi kuin suositeltu annos 25 mg/kg/vrk, verenvuotoja esiintyi suuremmalla osalla potilaista suurta annosta saavien ryhmässä, mutta koska monet tapahtumat sijoittuivat seurantajaksolle, selvää yhteyttä defibrotidihoitoon ei voitu osoittaa. Pediatriassa ehkäisy­tutkimuksessa käytetty annos oli 25 mg/kg/vrk, ja kaikkia verenvuototapahtumia ilmaantui defibrotidiryhmässä enemmän kuin hoitoryhmässä. Vakavan verenvuodon tai kuolemaan johtaneiden verenvuototapahtumien ilmaantuvuudessa ei kuitenkaan ollut eroa.

Muutoin haittavaikutusten luonne ja vakavuus olivat lapsilla samanlaiset kuin aikuisilla. Erityiset varotoimenpiteet eivät ole tarpeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-riskisuhteen jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Spesifistä vastaläkettä yliannostukseen ei ole, joten yliannostusta hoidetaan oirenmukaisesti. Defibrotidi ei poistu dialyysissä (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut antitromboottiset lääkeaineet; ATC-koodi: B01AX01

Vaikutusmekanismi

Defibrotidin on osoitettu sitoutuvan *in vitro* verisuoniendoteelin useisiin kohtiin, jotka osallistuvat solujen säätelyyn, ja antavan ärsykkeen, joka edistää aktivoitujen endoteelisolujen suojausta. Defibrotidin on myös osoitettu suojaavan endoteelisoluja fludarabiinin aiheuttamalta apoptoosilta heikentämättä kuitenkaan sen leukemiaa parantavaa vaikutusta. Defibrotidi estää myös heparanaasia, mikä edistää solunulkoisen matriksin eheyttä ja sitä kautta kudosten homeostaasia. Näiden vaikutusten oletetaan suojaavan endoteelisoluja.

Lisäksi defibrotidin on osoitettu *in vitro* lisäävän kudospasminogeenin aktivaattorin (t-PA) toimintaa ja vähentävän plasminogeenin aktivaattorin estäjän 1 (PAI-1) toimintaa, jolloin veren hyytymistä edistävä toiminta lisääntyy ja endoteelisolujen fibrinolyttinen potentiaali kasvaa. Defibrotidillä on myös osoitettu olevan heikkoa fibrinolyysiä edistävää toimintaa *in vitro*.

Maksan veno-okklusiivisen taudin patofysiologia on monitekijäinen ja monimutkainen. Sekä endoteelisolujen vauriot että protromboottinen-hypofibrinolyttinen tila ovat kriittisiä tekijöitä tämän taudin patofysiologian kannalta.

Vaikka defibrotidin vaikutusmekanismia ei ole vielä täysin pystytty selvittämään, *in vitro* -tiedot tukevat sitä, että defibrotidi vaikuttaa sekä endoteelisolujen suojaukseen että trombo-fibrinolyttisen tasapainon palauttamiseen. Defibrotidin farmakodynaamisia vaikutuksia ei kuitenkaan ole määritetty *in vivo*.

Kliininen teho ja turvallisuus

Defitelion tehoa ja turvallisuutta vaikean maksan veno-okklusiivisen taudin hoidossa tutkittiin keskeisessä vaiheen 3 historiallisesti kontrolloidussa tutkimuksessa (2005-01). 44 lasta ja 58 aikuista, joilla oli vaikea maksan veno-okklusiivinen tauti hematopoeettisten kantasolujen siirron jälkeen, saivat Defiteliota 25 mg/kg/vrk laskimonsisäisenä infuusiona, ja heitä verrattiin 32 historialliseen verrokkipotilaaseen. Defitelio-hoitoa saaneiden keskimääräinen hoidon pituus oli 22 päivää. Merkittävästi suuremmalla osalla Defitelio-hoitoa saaneista potilaista saatiin täydellinen vaste, mikä määriteltiin siten, että kokonaisbilirubiinipitoisuus oli alle 2 mg/dl ja monielinvaurio-oireyhtymä oli parantunut. Päivänä +100 täydellinen vaste oli Defitelio-ryhmässä 23,5 prosenttia (24/102) ja 9,4 prosenttia (3/32) historiallisessa verrokkiryhmässä (p = 0,013). Lisäksi päivänä +100 eloonjäämisprosentti oli parantunut Defitelio-ryhmässä niin, että 38,2 prosenttia potilaista (39/102) oli elossa, kun historiallisessa ryhmässä 25,0 prosenttia (8/32) oli elossa (p = 0,034).

Tämän keskeisen tutkimuksen tehokkuustietoja tukevat ja vahvistavat annoksen määrittämistä koskevan tutkimuksen tiedot (25 mg/kg -tutkimushaara) sekä käynnissä olevan hoito-IND-tutkimuksen (vakavan maksan veno-okklusiivisen taudin alaryhmä) välianalyysi, kuten taulukoissa 1 ja 2 on esitetty.

Taulukko 1: Hoitotutkimuksen tulokset: Vakavan maksan veno-okklusiivisen taudin täydellinen vaste päivänä +100

	Yksittäiset tutkimukset			
	Annoksen määrittäminen (25mg/kg/vrk - tutkimushaara)	Avoin hoito-IND (25mg/kg/vrk)	Historiallisesti kontrolloitu tutkimus (25mg/kg/vrk)	
			Defibrotidi-ryhmä	Historiallinen verrokkiryhmä
Täydellinen vaste päivänä +100	43 % (32/75)	25,9 % (57/220)	23,5 % (24/102)	9,4 % (3/32)
			p = 0,0131	

Taulukko 2: Hoitotutkimuksen tulokset: Eloonjääminen päivänä +100

	Yksittäiset tutkimukset			
	Annoksen määrittäminen (25mg/kg/vrk - tutkimushaara)	Avoin hoito-IND (25mg/kg/vrk)	Historiallisesti kontrolloitu tutkimus (25mg/kg/vrk)	
			Defibrotidi-ryhmä	Historiallinen verrokkiryhmä
Eloonjääminen päivänä +100	43,9 %*	44,8 %*	38,2 %*	25,0 %*
			p = 0,0341	

*=Kaplan-Meierin estimaatit tapahtumaan kuluvalle ajalle päivänä 100.

Defiteliota annettiin erityiskäyttöohjelmassa 611 potilaalle, jotka sairastivat muuta kuin ei-vaikeaa tai vaikeaa maksan veno-okklusiivista tautia siirron jälkeen, ja tulokset vastaavat kontrolloituja kliinisiä

tutkimuksia. Vaikeaa maksan veno-okklusiivista tautia sairastavien alaryhmässä täydellinen vaste oli 24 prosenttia (51/212) ja eloonjäämisprosentti 37 (78/212).

Pediatria potilaita, joille tehtiin hematopoieettisten kantasolujen siirto, tutkittiin kontrolloidussa satunnaistetussa ehkäisy tutkimuksessa (tutkimus 2004-000592-33). Potilaat (n = 356) satunnaistettiin alusta asti siten, että he saivat lääkettä 25 mg/kg/vrk tai eivät saaneet mitään ehkäisevää hoitoa. Tutkimushaarassa, joka sai Defitelio-estolääkitystä maksan veno-okklusiivisen taudin ilmaantuvuus laski 40 prosenttia (verrokkiryhmän 19,9 prosentista Defitelio-ryhmän 12,2 prosenttiin). Koska Defiteliota käytettiin ylläpitohoitona kaikille maksan veno-okklusiiviseen tautiin sairastuneille, tutkimusta ei ollut suunniteltu eloonjäämisen paranemisen arviointia varten eikä sellaista tässä tutkimuksessa havaittu.

Niiden potilaiden alaryhmässä, joille tehtiin allogeeninen siirto, sekundäärianalyseissä Defitelio-estohoidon yhteydessä ilmaantui myös vähemmän vakavuusasteen 2–4 akuuttia käänteishyljintäsairautta (GvHD) päivänä +100.

Coppell ja kumppanit raportoivat vuonna 2010 suuresta meta-analyysistä, joka koski 235:tä vaikeaa maksan veno-okklusiivista tautia sairastavaa potilasta. Vaikea maksan veno-okklusiivisen taudin taustakuolleisuus osoittautui olevan 84,3 prosenttia, ja tämä kuolleisuus on pysynyt samana usean vuosikymmenen ajan.

Riippumattomasta yhdysvaltalaisesta rekisteristä saadut tiedot osoittavat, että Defiteliolla on myönteinen vaikutus tavanomaisessa kliinisessä käytössä. Rekisteriin kerätään yhä tietoja, ja käytettävissä oli välianalyysi 96:n vaikeaa maksan veno-okklusiivista tautia sairastavan potilaan tiedoista.

Päivänä +100 vaikeaa maksan veno-okklusiivista tautia (VOD) sairastavien, jotka eivät saaneet defibrotidia, kaikista syistä johtuva kuolleisuus oli 69 prosenttia ja defibrotidia saavien 61 prosenttia. Nämä tiedot ovat peräisin avoimesta rekisteristä, eikä potilaita satunnaistettu.

Lisätietoja on taulukossa 3.

Taulukko 3: Yhdysvaltain rekisteritiedot

	Defibrotidia saamattomat	Defibrotidia saaneet
	55	41
Elossa päivänä +100	17 (31 %)	16 (39 %)
VOD parantunut päivänä +100	16 (29 %)	21 (51 %)

Pediatriset potilaat

Yli 50 prosenttia potilaista oli alle 18-vuotiaita kaikissa kliinisissä tutkimuksissa, joita tehtiin maksan veno-okklusiivisen taudin hoidosta. Lapsia koskevaa turvallisuustietoa on saatavissa ehkäisy tutkimuksesta, johon osallistui ainoastaan lapsia. Defitelion turvallisuutta ja tehoa alle kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä osoitettu.

Sydämen sähköfysiologia

QTc-tutkimuksen, johon osallistuvilla terveillä koehenkilöillä annettiin terapeuttisia ja supraterapeuttisia annoksia, tuloksista voidaan päätellä, että Defiteliolla ei ole suurta tai kliinisesti merkittävää vaikutusta QTc-ajan pidentymiseen, kun annos oli enintään neljä kertaa suurempi kuin terapeuttinen annos. Voidaan katsoa, että Defitelio ei aiheuta QT-muutokseen liittyviä rytmihäiriöitä.

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisilla perusteilla. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa, sillä lumekontrolloitu tutkimus ei ole mahdollinen sairauden harvinaisuuden ja eettisten syiden vuoksi.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Kun 52 terveelle vapaaehtoiselle annettiin 6,25 mg/kg - kerta-annos Defiteliota kahden tunnin infuusiona, farmakokineettiset parametrit olivat seuraavanlaiset:

Taulukko 4. Defitelion farmakokineettiset parametrit, kun terveille vapaaehtoisille oli annettu 6,25 mg/kg -kerta-annos infuusiona laskimoon.

Parametri	Defitelion farmakokineettiset parametrit keskiarvo ± 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)	9 934 ± 3 807
CL (l/h)	10,4 ± 1,77
Kel (1/h)	1,25 ± 0,66
$t_{1/2}$ (h)	0,71 ± 0,35

mediaani (min-max)

Enimmäispitoisuudet plasmassa saavutettiin infuusiojakson lopussa. Sen jälkeen pitoisuudet pienenevät, poistuma oli nopeaa, eikä useimmissa näytteissä havaittu pitoisuuksia 3,5 tunnin kuluttua infuusion aloituksesta.

Farmakokineettisen mallinnuksen simulaationalyysit osoittivat, että Defitelion pitoisuudet eivät kerry plasmassa useiden annosten jälkeen, kun annokset olivat enintään neljä kertaa terapeutista annosta suurempia.

Jakautumistilavuus on noin 10 litraa. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että 93 % Defiteliosta sitoutuu plasman proteiineihin.

Eliminaatio

Kun terapeutinen annos (6,25 mg/kg) annetaan terveille koehenkilöille, keskimäärin 9,48 % koko annetusta annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana defibrotidina 24 tunnin kuluessa, ja suurin osa erittyy ensimmäisen 0–4 tunnin keräysjakson aikana (noin 98 %).

Metabolia

Defitelio ei estä tai indusoi CYP450-isoentsyymejä.

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Kuutta potilasta, joiden glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus oli < 30 ml/min/1,73 m² (laskettu käyttämällä MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) -kaavaa) ja jotka eivät parhaillaan saaneet dialyysihoitoa, verrattiin kuuteen terveeseen koehenkilöön, joiden lähtötason demografiset tiedot olivat samankaltaiset. Defitelio 6,25 mg/kg annettiin laskimoon 2 tunnin kuluessa 6 tunnin välein. Terveisiin verrokkeihin verrattuna munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla koehenkilöillä AUC-arvo suureni 1,6-kertaiseksi ja C_{max} -arvo 1,4-kertaiseksi ja puoliintumisaika oli noin kaksinkertainen terveisiin koehenkilöihin verrattuna.

Virtsaan 24 tunnin aikana erittyneen defibrotidin määrä oli noin 5 % koko annetusta annoksesta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna noin 12 %:iin terveillä koehenkilöillä.

Erittyminen munuaisten kautta tapahtuu lähes kokonaan ensimmäisten 4 tunnin kuluessa. Defibrotidin kertymistä ei todettu 4 annoksen jälkeen. Eroa altistuksessa ei pidetä kliinisesti merkittävänä, joten annoksen muuttamista ei suositella munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.2).

Yhdessä osatutkimuksessa osoitettiin, että hemodialyysi ei poistanut defibrotidia (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita koskevia virallisia farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty. Defiteliota on käytetty kliinisissä tutkimuksissa annosta muuttamatta potilaille, joilla oli maksan vajaatoiminta, eikä merkittäviä turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita havaittu (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Koirilla ja rotilla tehdyissä tutkimuksissa tärkeimmät löydökset liittyivät vakuoleja sisältävien makrofagien kerääntymiseen koirien maksaan ja rottien maksaan, munuaisiin ja imusolmukkeisiin. Makrofageja pidetään tärkeimpänä kohde-elimenä.

Alkion ja sikiön kehitys

Rotilla ja kaneilla tehdyissä segmentin II lisääntymistutkimuksissa defibrotidin on havaittu aiheuttavan toksisuutta emälle, sillä kaikki testatut annokset, mukaan lukien lähellä ihmisille tarkoitettuja annoksia olevat annokset, aiheuttivat suuren määrän hemorraagisia keskenmenoja, kun lääke annettiin laskimonsisäisenä infuusiona kahden tunnin ajan. Tämän maternaalisen toksisuuden vuoksi ei voida tehdä johtopäätöksiä defibrotidin vaikutuksista alkion ja sikiön kehitykseen. PAI-2:lle tiedetään tapahtuvan voimistussäätelyä istukassa.

Toksisuus lapsille ja nuorille

Kun defibrotidia annettiin toistuvasti laskimoon ja annokset olivat lähellä ihmisten terapeutista annosta tai sitä pienempiä, esinahka irtosi penturotilla keskimääräistä myöhemmin, mikä viittaa rottaurosten murrosiän viivästymiseen. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei kuitenkaan tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumsitraatti, dihydraatti
Kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektiopullo: 3 vuotta

Käytönaikainen säilyvyys ensimmäisen avaamisen ja/tai laimennuksen jälkeen: mikrobiologiselta kannalta käyttökuntoon saatettu lääkevalmiste tulisi käyttää välittömästi. Kemialliseksi ja fysikaaliseksi käytönaikaiseksi säilyvydeksi on kuitenkin osoitettu 72 tuntia lämpötilassa 15–25 °C, kun pitoisuus on 4–20 mg/ml laimennettuna natriumkloridi-infuusioliuoksella, jonka vahvuus on 9 mg/ml (0,9 %) tai glukoosi-infuusioliuoksella.

Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eikä säilytysaika saa tavallisesti olla yli 24 tuntia lämpötilassa 2–8 °C.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Ei saa jäättyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

2,5 ml:n injektiopullo (Euroopan farmakopean mukainen tyyppin I kirkas lasi), suljettu tulpalla (butyylikumi) ja sinetillä (alumiini).

Pakkauskoko: 10 injektiopulloa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Defitelio on kertakäyttöistä.

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten on laimennettava aseptisesti.

Defitelio laimennetaan natriumkloridi-infuusioliuoksella, jonka vahvuus on 9 mg/ml (0,9 %) tai 5-prosenttisella glukoosi-infuusioliuoksella (laimennetun liuoksen pitoisuusalue ja säilyvyys, ks. kohta 6.3) haluttuun pitoisuuteen, joka mahdollistaa kahden tunnin infuusioajan (ks. kohta 4.2).

Defitelion laimentaminen käyttövalmiiksi (käytä aseptista menetelmää):

1. Laimennettavien injektiopullojen määrä määritetään potilaan painon mukaan (ks. kohta 4.2).
2. Tarkista ennen laimentamista, ettei missään injektiopullossa näy hiukkasia. Jos hiukkasia on näkyvissä ja/tai injektiopullossa oleva neste ei ole kirkasta, injektiopulloa ei saa käyttää.
3. Infuusion kokonaistilavuus määritetään potilaan painon perusteella. Defitelion lopullisen pitoisuuden on oltava 4 mg/ml–20 mg/ml (ks. kohta 6.3).
4. Ota infuusiopussista Defitelio-liuoksen kokonaistilavuutta vastaava määrä natriumkloridi-infuusioliuosta, jonka vahvuus on 9 mg/ml (0,9 %) tai 5-prosenttista glukoosi-infuusioliuosta.
5. Ota injektiopullostsa tarvittavat määrä Defiteliota ja yhdistä tilavuudet.
6. Lisää yhdistetty tilavuus Defiteliota natriumkloridi-infuusioliukseen, jonka vahvuus on 9 mg/ml (0,9 %) tai 5-prosenttiseen glukoosi-infuusioliukseen.
7. Sekoita infuusioliuos varovasti.
8. Tarkista ennen käyttöä, ettei liuoksessa näy hiukkasia. Vain kirkasta liuosta, jossa ei ole näkyviä hiukkasia, saa käyttää. Laimennetun liuoksen väri saattaa vaihdella värittömästä vaaleankeltaiseen käytetyn laimentimen tyyppin ja määrän mukaan. Laimennettu Defitelio-liuos on suositeltavaa antaa potilaalle käyttämällä infuusiövälineitä, joihin kuuluu 0,2 µm:n letkunsisäinen suodatin.
9. Kun infuusio on valmis, huuhtelee laskimoletku natriumkloridi-infuusioliuoksella, jonka vahvuus on 9 mg/ml (0,9 %) tai 5-prosenttisellä glukoosi-infuusioliuoksella.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gentium S.r.l.
Piazza XX Settembre 2,
Villa Guardia,
22079 Italia
Puh: +39 031 5373200
Faksi: +39 031 5373241
info@gentium.it

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/878/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18 lokakuu 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26 toukokuuta 2016
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.