

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Defitelio 80 mg/mL koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL sadrži 80 mg defibrotida* što odgovara količini od 200 mg u bočici od 2,5 mL te koncentraciji u rasponu od 4 mg/mL do 20 mg/mL nakon razrjeđivanja.

* proizvedeno iz crijevne mukoze svinja

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Otopina je bistra, svijetložute do smeđe boje, bez vidljivih čestica ili zamućenosti.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Defitelio je indiciran za liječenje teške veno-okluzivne bolesti jetre, poznate i pod nazivom sindrom opstrukcije jetrenih sinusoida koja se može razviti za vrijeme liječenja transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica.

Indiciran je za odrasle i adolescente, djecu i dojenčad stariju od 1 mjeseca.

4.2 Doziranje i način primjene

Defitelio mora propisivati i primjenjivati liječnik specijalist s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju komplikacija povezanih s transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica.

Doziranje

Preporučena doza je 6,25 mg/kg tjelesne težine svakih 6 sati (25 mg/kg na dan).

O djelotvornosti i sigurnosti doza iznad te granice postoje ograničeni podaci, i stoga se ne preporučuje povećavati dozu iznad 25 mg/kg na dan.

Defitelio treba primjenjivati najmanje 21 dan i nastaviti sve dok se simptomi i znakovi teške veno-okluzivne bolesti jetre ne povuku.

Oštećenje bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili na intermitentnoj hemodijalizi (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetre

Nisu provedena službena farmakokinetička ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, međutim, lijek je u kliničkim ispitivanjima primjenjivan u bolesnika koji su razvili oštećenje funkcije jetre bez prilagodbe doze, i nisu bile opažene teškoće s obzirom na sigurnost. Stoga se ne preporučuje prilagodba doze, ali bolesnike treba pažljivo nadzirati (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Preporučena doza za djecu u dobi od 1 mjeseca do 18 godina ista je mg/kg doza kao i za odrasle, tj. 6,25 mg po kilogramu tjelesne težine svakih 6 sati.

Način primjene

Defitelio se primjenjuje intravenskom infuzijom tijekom dva sata.

Defitelio se mora uvijek razrijediti prije primjene. Defitelio se može razrijediti 5%-tnom otopinom glukoze za infuziju ili 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida (9 mg/mL) za infuziju, do odgovarajuće koncentracije koja će omogućiti infuziju u trajanju od 2 sata. Ukupni volumen infuzije mora se odrediti na temelju tjelesne težine svakog pojedinog bolesnika. Konačna koncentracija lijeka Defitelio mora biti u rasponu od 4 mg/mL do 20 mg/mL.

Bočice su namijenjene za jednokratnu uporabu, a neupotrijebljenu otopinu preostalu od jedne doze mora se odbaciti (vidjeti dio 6.6).

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na defibrotid ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Istodobna primjena trombolitičke terapije (npr. t-PA) (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ne preporučuje se upotreba lijekova koji povećavaju rizik od hemoragije unutar 24 sata od primjene lijeka Defitelio (unutar 12 sati u slučaju nefrakcioniranog heparina).

Istodobna sistemska antikoagulacijska terapija (npr. heparin, varfarin, izravni inhibitori trombina i izravni inhibitori faktora Xa) (vidjeti dio 4.5), osim za rutinsko održavanje ili ponovno otvaranje središnje venske linije, zahtijeva pažljivo nadziranje. Treba razmotriti obustavu primjene lijeka Defitelio za vrijeme takve terapije.

Lijekove koji utječu na agregaciju trombocita (npr. nestereoidni protuupalni lijekovi), treba za vrijeme primjene lijeka Defitelio primjenjivati pažljivo i pod pomnim medicinskim nadzorom.

U bolesnika koji imaju ili razviju klinički značajno akutno krvarenje koje zahtijeva transfuziju krvi, Defitelio se ne preporučuje ili ga treba ukinuti. Privremena obustava lijeka Defitelio preporučuje se u bolesnika podvrgnutih kirurškom zahvatu ili invazivnim postupcima sa značajnim rizikom od velikog krvarenja.

Primjena lijeka Defitelio ne preporučuje se u bolesnika koji su hemodinamski nestabilni, a hemodinamska nestabilnost podrazumijeva nemogućnost održavanja prosječnog arterijskog tlaka pomoću jednog vazopresora.

Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Defitelio u djece mlađe od 1 mjeseca nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Primjena lijeka Defitelio ne preporučuje se u djece mlađe od jednog mjeseca.

Primjena lijeka Defitelio u bolusu može izazvati crvenilo uz osjećaj vrućine ili osjećaj “generalizirane vrućine”.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. u osnovi je “bez natrija”.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Potencijalne interakcije s rekombinantnim t-PA

Na mišjem modelu tromboembolije, rekombinantni t-PA pojačao je antitrombotski učinak defibrotida kada je davan intravenski pa stoga istodobna primjena može predstavljati povećani rizik od hemoragije te je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Potencijalne interakcije s antitrombotskim fibrinolitičkim lijekovima

Defibrotid ima profibrinolitički učinak (vidjeti dio 5.1) i to potencijalno može povećati aktivnost antitrombotskih/fibrinolitičkih lijekova.

Do sada nema zabilježenih iskustava s istodobnom primjenom niskomolekularnih heparina, varfarina, izravnih inhibitora trombina (npr. dabigatran) ili izravnih inhibitora faktora Xa (npr. rivaroksaban i apiksaban). Stoga se ne preporučuje primjena defibrotida s antitrombotskim/fibrinolitičkim lijekovima.

Međutim, ako se ova kombinacija primijeni u iznimnim okolnostima, potreban je oprez uz pomno praćenje parametara koagulacije (vidjeti dio 4.4).

Potencijalne interakcije s drugim lijekovima

Defitelio ne inhibira niti ne inducira enzime CYP450 (vidjeti dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu provedena ispitivanja s primjenom defibrotida u trudnica. Ispitivanja toksičnosti na embriofetalni razvoj u skotnih štakorica i kunića s dozama defibrotida sličnim preporučenoj dozi u čovjeka, otkrila su visoku stopu pobačaja s krvarenjem (vidjeti dio 5.3).

Defitelio se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim kad kliničko stanje žene zahtijeva liječenje lijekom Defitelio.

Kontracepcija u muškaraca i žena

Bolesnici i njihovi partneri moraju upotrebljavati učinkovitu kontracepciju za vrijeme izlaganja lijeku Defitelio te još jedan tjedan nakon prestanka primjene lijeka.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se defibrotid u majčino mlijeko. S obzirom na karakteristike lijeka, ne očekuje se rizik za novorođenčad/dojenčad. Defitelio se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja o učinku defibrotida na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Očekuje se da Defitelio ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, zbog osnovne bolesti, ne očekuje se da će bolesnici upravljati vozilima ili rukovati strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

U pivotalnom ispitivanju lijeka faze 3 (ispitivanje 2005-01), sveukupna incidencija štetnih događaja bila je slična u skupini liječenoj defibrotidom i u kontrolnoj skupini (na temelju povijesnih kontrola). Svi događaji koji su zabilježeni kao moguće povezani s uzimanjem lijeka i koji su zabilježeni u najmanje dva navrata, definirani su kao nuspojave i uključeni su u tablicu ispod.

Najčešće nuspojave opažene tijekom liječenja veno-okluzivne bolesti jetre u primjeni lijeka prije stavljanja u promet bile su hemoragija (uključujući ali ne ograničavajući se samo na gastrointestinalnu hemoragiju, plućnu hemoragiju i epistaksu), hipotenzija i koagulopatija.

Osim toga, iako u ispitivanjima s defibrotidom u veno-okluzivnoj bolesti nisu bile prijavljene reakcije preosjetljivosti, slučajevi preosjetljivosti uključujući anafilaksiju zabilježeni su za prethodni pripravak defibrotida koji se nalazio na tržištu, pa je posljedično tome preosjetljivost uključena kao jedna od nuspojava.

Tablični popis nuspojava

Opažene nuspojave navedene su ispod, po klasi organskih sustava i učestalosti. Unutar svake skupine učestalosti, neželjeni učinci prikazani su prema ozbiljnosti, silaznim redoslijedom. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	
Često	koagulopatija
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
Manje često	preosjetljivost
	anafilaktična reakcija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
Često	cerebralna hemoragija
Manje često	cerebralni hematoma
<i>poremećaji oka</i>	
Manje često	hemoragija konjunktive
<i>Krvožilni poremećaji</i>	
Često	hipotenzija
	hemoragija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>	
Često	plućna hemoragija
	epistaksa
Manje često	hemotoraks
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
Često	gastrointestinalna hemoragija
	povraćanje
Manje često	hematemeza
	melena
	hemoragija usne šupljine
	proljevanje
	mučnina
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
Manje često	ekhimoza
	petehije
	osip

	pruritus
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često	hematurija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često	hemoragija na mjestu uvođenja katetera
Manje često	hemoragija na mjestu injekcije
	pireksija

Pedijatrijska populacija

U ispitivanjima liječenja, više od 50% bolesnika bila su djeca. Pri dozama višim od preporučene doze od 25 mg/kg na dan, udio bolesnika s krvarenjima bio je veći u skupini koja je primala visoku dozu, ali budući da su se mnogi štetni događaji dogodili u razdoblju praćenja, jasna povezanost s liječenjem defibrotidom nije se mogla ustanoviti. U ispitivanju prevencije u pedijatrijskoj populaciji uz dozu od 25 mg/kg na dan postojala je povećana incidencija bilo kojeg događaja krvarenja u skupini koja je primala defibrotid u usporedbi s terapijskom skupinom. Međutim, nije bilo razlike u incidenciji ozbiljnog krvarenja ili krvarenja sa smrtnim ishodom.

Učestalost, narav i težina nuspojava u djece inače su jednake onima u odraslih. Nisu indicirane posebne mjere opreza.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja nema posebnog antidota i liječenje treba biti simptomatsko. Defibrotid se ne uklanja dijalizom (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugih antitromboznih lijekova; ATK oznaka: B01AX01

Mehanizam djelovanja

Defibrotid se *in vitro* veže na različita mjesta na vaskularnom endotelu koja sudjeluju u procesima stanične regulacije, stvarajući podražaje koji potiču zaštitu aktiviranih endotelnih stanica. Pokazalo se, također, da defibrotid štiti endotelne stanice od fludarabinom posredovane apoptoze, a da pritom ne utječe na antileukemijsko djelovanje fludarabina. Defibrotid također inhibira ekspresiju heparanaze čime pridonosi očuvanju integritetu izvanstaničnog matriksa i homeostazi tkiva. Pretpostavlja se da te aktivnosti štite endotelne stanice.

Također, pokazalo se da defibrotid *in vitro* povećava funkciju tkivnog aktivatora plazminogena (t-PA) i smanjuje aktivnost inhibitora aktivatora plazminogena-1 (PAI-1) što rezultira smanjenjem prokoagulacijske aktivnosti i povećanjem fibrinolitičkog potencijala endotelnih stanica. Pokazalo se da defibrotid ima slabu profibrinolitičku aktivnost *in vitro*.

Patofiziologija veno-okluzivne bolesti je multifaktorska i kompleksna. I oštećenje endotelnih stanica i protrombotsko-hipofibrinolitičko stanje kritični su čimbenici u patofiziologiji ove bolesti.

Dok mehanizam djelovanja defibrotida nije u potpunosti razjašnjen, podaci dobiveni *in vitro* podupiru ulogu defibrotida i u zaštiti endotelnih stanica i u ponovnoj uspostavi trombo-fibrinolitičke ravnoteže. Međutim, farmakodinamički učinci defibrotida *in vivo* nisu ustanovljeni.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost lijeka Defitelio u liječenju teške veno-okluzivne bolesti bile su ispitane u fazi 3 pivotalnog ispitivanja s povijesnom kontrolnom skupinom (2005-01). Četrdeset i četvero djece i 58 odraslih bolesnika s teškom veno-okluzivnom bolešću nakon transplantacije krvotvornih matičnih stanica, liječeni su lijekom Defitelio 25 mg/kg na dan, intravenskom infuzijom, i uspoređeni su s 32 povijesne kontrole. Medijan trajanja liječenja u onih liječenih Defiteliom bio je 22 dana.

Značajno veći udio bolesnika u skupini liječenoj Defiteliom postiglo je potpuni odgovor definiran kao ukupni bilirubin manji od 2 mg/dL i prestanak multiorganskog zatajenja; potpuni odgovor na dan+100 iznosio je 23,5% (24/102) uz Defitelio naspram 9,4% (3/32) u povijesnoj kontrolnoj skupini ($p=0,013$). Osim toga, stopa preživljenja na dan+100 poboljšala se u skupini koja je primala Defitelio s 38,2% (39/102) bolesnika s preživljenjem naspram 25,0% (8/32) u povijesnoj kontrolnoj skupini ($p=0,034$).

Podaci o djelotvornosti iz tog pivotalnog ispitivanja poduprti su i potvrđeni podacima ispitivanja u svrhu određivanja optimalne doze (25 mg/kg po skupini) te međuanalize ispitivanja liječenja novim lijekom (IND) koje je u tijeku (podskupina s teškom veno-okluzivnom bolešću), kao što je prikazano u tablicama 1 i 2.

Tablica 1: Rezultati ispitivanja liječenja: potpuni odgovor teške veno-okluzivne bolesti na dan+100

	Pojedinačna ispitivanja			
	Ispitivanje u svrhu određivanja optimalne doze (25mg/kg na dan po skupini)	Otvoreno liječenje, ispitivanje novog lijeka (25mg/kg na dan)	Kontrolni podaci na temelju prošlih ispitivanja (25mg/kg na dan)	
			Skupina liječena defibrotidom	Povijesna kontrolna skupina
Potpuni odgovor do dana+100	43% (32/75)	25,9% (57/220)	23,5% (24/102)	9,4% (3/32)
$p=0,0131$				

Tablica 2: Rezultati ispitivanja liječenja: preživljenje na dan+100

	Pojedinačna ispitivanja			
	Ispitivanje u svrhu određivanja optimalne doze (25 mg/kg na dan po skupini)	Otvoreno liječenje, ispitivanje novog lijeka (25 mg/kg na dan)	Kontrolni podaci na temelju prošlih ispitivanja (25 mg/kg na dan)	
			Skupina liječena defibrotidom	Povijesna kontrolna skupina
Preživljenje do dana+100	43,9%*	44,8%*	38,2%*	25,0%*
$p=0,0341$				

*=Kaplan Meierove procjene za analizu vremena do razvoja događaja do dana 100

Podaci o ishodima za 611 transplantiranih bolesnika s umjereno teškom i teškom veno-okluzivnom bolesti koji su liječeni Defiteliom na osnovi milosrdne primjene lijeka su u skladu s podacima iz kontroliranih kliničkih ispitivanja, uz stopu potpunih odgovora od 24% (51/212) i preživljenje od 37% (78/212) u podskupini bolesnika s teškom veno-okluzivnom bolešću.

Kontrolirano randomizirano ispitivanje profilaktičke primjene Defiteliona (ispitivanje 2004-000592-33) provedeno je u pedijatrijskih bolesnika podvrnutih transplantaciji krvotvornih matičnih stanica. Bolesnici (n=356) su bili randomizirani u skupinu koja je primala 25 mg/kg na dan od početka liječenja ili u skupinu koja nije primala profilaksu.

Pokazalo se smanjenje od 40% u sveukupnoj incidenciji veno-okluzivne bolesti u skupini koja je primala profilaksu lijekom Defitelio (od 19,9% u kontrolnoj skupini do 12,2% u skupini koja je primala Defitelio). Primjena lijeka Defitelio za hitno ublažavanje simptoma (rescue) za sve bolesnike u kojih se razvila veno-okluzivna bolest značilo je da ispitivanje nije bilo osmišljeno kako bi se procjenjivala bilo kakva prednost u preživljenju te nije opažena u ovom ispitivanju.

U sekundarnim analizama na podskupini bolesnika koji su bili podvrnuti alogenetskim transplantacijama, profilaksa Defiteliom bila je također povezana s nižom incidencijom i nižim stupnjem težine 2 do 4 akutne reakcije presatka protiv domaćina (aGvHD) do dana+100.

Coppell i suradnici zabilježili su 2010. podatke iz velike metaanalize provedene na 235 bolesnika s teškom veno-okluzivnom bolešću, koji su pokazali osnovnu stopu smrtnosti zbog teške veno-okluzivne bolesti od 84,3% te da je ta stopa smrtnosti ostala konstantna tijekom nekoliko desetljeća.

Podaci dobiveni iz nezavisnog registra Sjedinjenih Država pokazali su koristan učinak lijeka Defitelio u rutinskoj kliničkoj praksi. Prilikom međuanalize aktivnog registra bili su dostupni podaci za 96 bolesnika s teškom veno-okluzivnom bolešću.

Smrtnost zbog svih uzroka na dan+100 u bolesnika s teškom veno-okluzivnom bolešću koji nisu bili liječeni defibrotidom iznosila je 69%, a u bolesnika koji su primali defibrotid 61%. To su podaci iz otvorenog registra i ispitanici nisu bili randomizirani.

Dodatni podaci prikazani su u tablici 3.

Tablica 3: Podaci iz registra Sjedinjenih Država

	Nisu liječeni defibrotidom	Liječeni defibrotidom
	55	41
Živi na dan +100	17 (31%)	16 (39%)
Veno-okluzivna bolest izliječena do dana +100	16 (29%)	21 (51%)

Pedijatrijska populacija

U svakom od kliničkih ispitivanja provedenih u svrhu liječenja veno-okluzivne bolesti, više od 50% bolesnika bilo je mlađe od 18 godina. Podaci o sigurnosti u djece dostupni su iz ispitivanja prevencije provedenog samo u djece. Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Defitelio u djece mlađe od 1 mjeseca i adolescenata nisu još ustanovljene.

Elektrofiziologija srca

Na temelju rezultata ispitivanja QTc provedenog u zdravih ispitanika pri terapijskim i supratherapijskim dozama, može se zaključiti da Defitelio nema značajni ili klinički važan učinak na produljenje QTc-intervalu pri dozama do 4 puta višim od terapijski indiciranih doza. S obzirom na promjene QT intervala, može se smatrati da Defitelio nema proaritmijski učinak.

Ovaj lijek je odobren u 'iznimnim okolnostima'. To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti i zbog etičkih razloga koji sprječavaju provedbu placebom kontroliranog ispitivanja, nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati nove informacije o lijeku te će se tekst Sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Nakon jednokratne doze lijeka Defitelio od 6,25 mg/kg primijenjene u 52 zdrava dobrovoljca u obliku infuzije tijekom 2 sata, farmakokinetički parametri bili su sljedeći:

Tablica 4: Farmakokinetički parametri lijeka Defitelio nakon intravenske infuzije doze od 6,25 mg/kg zdravim ispitanicima

Parametar	Farmakokinetički parametri lijeka Defitelio Srednja vrijednost ± 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

medijan (min-maks)

Koncentracija defibrotida u plazmi doseže maksimalnu vršnu vrijednost na kraju razdoblja infuzije, a nakon toga opada uz brzi klirens pa se većina uzoraka nije mogla detektirati 3,5 sati nakon početka infuzije.

Analiza simulacije farmakokinetičkog modeliranja pokazala je da se koncentracije lijeka Defitelio ne akumuliraju u plazmi pri višestrukim dozama te dozama do 4 puta većim od terapijskih doza.

Volumen distribucije iznosi oko 10 L. *In vitro* ispitivanja pokazala su da se 93% lijeka Defitelio veže za proteine plazme.

Eliminacija

Nakon primjene terapijske doze (6,25 mg/kg) u zdravih ispitanika, u prosjeku 9,48% ukupne primijenjene doze izlučuje se u urin u neizmijenjenom obliku u roku od 24 sata, a veći dio se izlučio tijekom prvog razdoblja prikupljanja uzorka od 0-4 sata (približno 98%).

Metabolizam

Defitelio ne inhibira niti ne inducira enzime CYP450.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Šest bolesnika s procijenjenom brzinom glomerularne filtracije <30 ml/min/1,73m² (izračunatom jednadžbom MDRD, engl. *Modification of Diet in Renal Disease*) i koji trenutno nisu na dijalizi uspoređeno je sa 6 zdravih ispitanika sa sličnim demografskim obilježjima na početku ispitivanja. Defitelio 6,25 mg/kg primijenjen je u ispitanika intravenski u trajanju od 2 sata svakih 6 sati.

U usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima, ispitanici s oštećenjem bubrežne funkcije imali su povećanu vrijednost AUC-a 1,6 puta i povećanu vrijednost C_{max} 1,4 puta, a poluvijek je bio otprilike dvostruko veći u odnosu na zdrave ispitanike.

Količina defibrotida koja se izlučila u urin u toku 24 sata iznosila je 5% ukupno primijenjene doze u ispitanika s oštećenjem funkcije bubrega naspram približno 12% u zdravih ispitanika.

Gotovo potpuno izlučivanje putem bubrega odvija se u prva 4 sata. Nije bilo nakupljanja defibrotida tijekom 4 doze. Razlika u izloženosti ne smatra se klinički značajnom pa se ne preporučuje prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

U podispitivanju se pokazalo da se defibrotid ne uklanja hemodijalizom (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena službena farmakokinetička ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Defitelio je primijenjen u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre bez prilagodbe doze, a da nisu opažene velike teškoće s obzirom na sigurnost (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti ili kancerogenosti.

U obje vrste, glavni nalazi bili su akumulacija vakuoliziranih makrofaga u jetri psa te u jetri, bubrezima i limfnim čvorovima štakora. Makrofazi se smatraju glavnim ciljnim organom.

Embriofetalni razvoj

U ispitivanjima reprodukcije Segment II u štakora i kunića, defibrotid je pokazao maternalnu toksičnost uzrokujući visoku stopu hemoragijskih pobačaja kada je davan intravenskom infuzijom tijekom dva sata pri svim testiranim dozama, uključujući one blizu ljudske doze. Zbog te maternalne toksičnosti ne može se donijeti zaključak o učincima defibrotida na embriofetalni razvoj. Poznata je pozitivna regulacija PAI-2 u placenti.

Toksičnost u mladunčadi

Ponovljena intravenska primjena defibrotida u mladim štakora u dozama nižim i blizu terapijske doze u ljudi, rezultirala je u odgođenoj prosječnoj dobi odvajanja prepucija, što upućuje na odgođeni početak puberteta u mužjaka štakora. Međutim, klinička važnost tih nalaza nije poznata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev citrat dihidrat
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice: 3 godine

Stabilnost lijeka u primjeni nakon prvog otvaranja i/ili razrjeđivanja: s mikrobiološkog stajališta, nakon razrjeđivanja rekonstituirani lijek mora se upotrijebiti odmah. Međutim, dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni od 72 sata pri temperaturi od 15 do 25°C za raspon koncentracija

od 4 mg/mL do 20 mg/mL u 0,9%-tnoj otopini natrijeva klorida (9 mg/mL) za infuziju ili 5%-tnoj otopini glukoze za infuziju pri temperaturi od 15 do 25°C u trajanju od 72 sata. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme čuvanja lijeka u primjeni i uvjeti prije primjene odgovornost su korisnika, i ne očekuje se da će u normalnim okolnostima prelaziti 24 sata pri temperaturi od 2 do 8°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočice od 2,5 mL (Ph. Eur., prozirno staklo tip I), zatvorene čepom (butilna guma) i nepropusno zatvorene (aluminij).

Pakiranje sadrži 10 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Defitelio je samo za jednokratnu upotrebu.

Koncentrat za otopinu za infuziju treba prije primjene razrijediti primjenom aseptičkog postupka. Defitelio se mora razrijediti 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida za infuziju (9 mg/mL) ili 5%-tnom otopinom glukoze za infuziju (vidjeti dio 6.3 za raspon koncentracija i stabilnost razrijeđene otopine) do odgovarajuće koncentracije kako bi se omogućilo vrijeme infuzije od 2 sata (vidjeti dio 4.2).

Priprema lijeka Defitelio (primjena aseptičkog postupka):

1. Broj bočica koje treba razrijediti određuje se na temelju tjelesne težine svakog pojedinog bolesnika (vidjeti dio 4.2).
2. Prije razrjeđivanja svaku bočicu treba pregledati da ne sadrži vidljive čestice. Ako se opaze čestice i/ili tekućina u bočici nije bistra, bočicu se ne smije upotrijebiti.
3. Ukupni volumen za infuziju mora se odrediti na temelju tjelesne težine svakog pojedinog bolesnika. Konačna koncentracija lijeka Defitelio mora biti u koncentracijskom rasponu od 4 mg/mL do 20 mg/mL (vidjeti dio 6.3).
4. Iz infuzijske vrećice treba izvući i baciti volumen 0,9%-tne otopine natrijeva klorida za infuziju (9 mg/mL) ili 5%-tne otopine glukoze za infuziju koji odgovara ukupnom volumenu otopine lijeka Defitelio koji će biti dodan.
5. Potrebni volumen lijeka Defitelio treba izvući iz bočica i sjediniti.
6. Sjedinjene volumene lijeka Defitelio treba dodati 0,9%-tnoj otopini natrijeva klorida za infuziju (9 mg/mL) ili 5%-tnoj otopini glukoze za infuziju.
7. Otopinu za infuziju treba lagano promiješati.
8. Prije primjene otopinu treba vizualno pregledati kako ne bi sadržavala vidljive čestice. Smiju se primijeniti samo bistre otopine bez vidljivih čestica. Ovisno o tipu i količini otopine za razrjeđivanje boja razrijeđene otopine može varirati od bezbojne do svijetložute. Preporučuje se da se razrijeđena otopina lijeka Defitelio primijeni bolesnicima s pomoću kompleta za infuziju opremljenog linijskim filtrom od 0,2 µm.
9. Poslije završene infuzije, intravensku se liniju mora isplahnuti 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida za infuziju (9 mg/mL) ili 5%-tnom otopinom glukoze za infuziju.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/878/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. listopada, 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

26. svibnja, 2016.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.