

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika 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 koncentrata 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 u odraslih i adolescenata, djece i dojenčadi starije 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.

Liječenje 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 bili opaženi problemi vezani uz 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.

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

Način primjene

Defitelio je namijenjen za intravensku primjenu. Primjenjuje se intravenskom infuzijom tijekom dva sata.

Defitelio se mora uvijek razrijediti prije primjene. Može se 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 neupotrijebljena otopina preostala od jedne doze mora se baciti (vidjeti dio 6.6).

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar 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

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati u zdravstvenom kartonu bolesnika.

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

Primjena lijeka Defitelio u bolusu može izazvati navale crvenila ili osjećaj “generalizirane vrućine”.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine 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

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.

Trudnoća

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

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

Dojenje

Nije poznato izlučuje 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

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 liječenja faze 3 (ispitivanje 2005-01), sveukupna incidencija štetnih događaja bila je slična u skupini liječenoj defibrotidom i u kontrolnoj skupini (na temelju povijesnih kontrola).

Tablični popis nuspojava obuhvaća nuspojave koje su opažene u ispitivanju 2005-01 [nuspojava = svaki događaj ocijenjen kao moguće povezan s uzimanjem lijeka, zabilježen u najmanje dva navrata] i štetne događaje nastale tijekom liječenja opažene u ispitivanju liječenja novim lijekom, T-IND 2006-05 [štetni događaj nastao tijekom liječenja = svaki štetni događaj koji je nastao ili se pogoršao nakon prve doze defibrotida]. Za nuspojave prijavljene u oba ispitivanja, najveća učestalost navedena je u tablici u nastavku. Podatke o sigurnosti iz pivotalnog ispitivanja podupiru i potvrđuju podaci iz dovršenog ispitivanja liječenja novim lijekom, T-IND.

Najčešće nuspojave opažene tijekom primjene lijeka zbog veno-okluzivne bolesti jetre bile su hemoragija (uključujući ali ne ograničavajući se samo na gastrointestinalnu hemoragiju, plućnu hemoragiju i epistaksu) i hipotenzija.

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

Tablični popis nuspojava

Opazene nuspojave navedene su u nastavku, razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema ozbiljnosti, silaznim redosljedom. 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 ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), 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 hematom
<i>Poremećaji oka</i>	
Manje često	hemoragija konjunktive
<i>Krvožilni poremećaji</i>	
Vrlo često	hipotenzija
Često	hemoragija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	
Često	plućna hemoragija
	epistaksa
Manje često	hemotoraks

<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
Često	gastrointestinalna hemoragija
	povraćanje
	proljev
	mučnina
	hematemeza
	hemoragija usne šupljine
Manje često	melena
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
Često	osip
	pruritus
	petehije
Manje često	ekhimoza
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	
Često	hematurija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
Često	hemoragija na mjestu uvođenja katetera
	pireksija
Manje često	hemoragija na mjestu injekcije

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 radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **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: drugi antitrombotski lijekovi; ATK oznaka: B01AX01

Mehanizam djelovanja

Defibrotid se *in vitro* veže na različita mjesta na vaskularnom endotelu koja sudjeluju u procesima stanične regulacije, stvarajući podražaj koji potiče 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 integriteta izvanstaničnog matriksa i time homeostaze 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, također, da defibrotid ima slabu profibrinolitičku aktivnost *in vitro*.

Patofiziologija veno-okluzivne bolesti je multifaktorska i kompleksna. 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 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 defibrotida 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 hematopoetskih matičnih stanica, liječeni su intravenskom infuzijom lijeka Defitelio 25 mg/kg na dan i uspoređeni su sa 32 povijesne kontrole. Medijan trajanja liječenja u bolesnika liječenih lijekom Defitelio bio je 22 dana.

Značajno veći udio bolesnika u skupini liječenoj lijekom Defitelio postigao 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 sa 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 (skupina liječena sa 25 mg/kg) te otvorenog ispitivanja liječenja novim lijekom (IND), kao što je prikazano u tablici 1.

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

	Pojedinačna ispitivanja			
	Ispitivanje u svrhu određivanja optimalne doze (skupina liječena sa 25 mg/kg na dan)	Otvoreno ispitivanje liječenja novim lijekom (IND) (25 mg/kg na dan)	Ispitivanje s povjesnom kontrolnom skupinom (25 mg/kg na dan)	
			Skupina liječena defibrotidom	Povijesna kontrolna skupina
Potpuni odgovor do dana+100	43% (32/75)	39,3% (201/512)	23,5% (24/102)	9,4% (3/32)
			p= 0,0131	
Preživljenje na dan+100	43,9%*	49,5%*	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 ne-teškom i teškom veno-okluzivnom bolesti koji su liječeni lijekom Defitelio na osnovi milosrdne primjene lijeka u skladu su 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 (ispitivanje 2004-000592-33) provedeno je u pedijatrijskih bolesnika podvrgnutih transplantaciji hematopoetskih 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 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 podvrgnuti alogenetskim transplantacijama, profilaksa lijekom Defitelio bila je također povezana s nižom incidencijom i manje slučajeva stupnja težine 2 do 4 akutne reakcije presatka protiv primatelja (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 nastavku u tablici 2.

Tablica 2: 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 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 svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne 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 3: Farmakokinetički parametri lijeka Defitelio nakon intravenske infuzije doze od 6,25 mg/kg u zdravih ispitanika

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)
AUC _t (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 sata 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 terapijske doze. 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 defibrotid 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

Defibrotid ne inhibira niti ne inducira enzime CYP450.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Šest bolesnika s procijenjenom brzinom glomerularne filtracije <30 ml/min/1,73 m² (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 zdravom kontrolnom skupinom, 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 urinu tijekom 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 opaženi veliki problemi vezani uz 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 slične ljudskoj dozi. Zbog te maternalne toksičnosti ne može se donijeti zaključak o učincima defibrotida na embriofetalni razvoj. Poznato je da se PAI-2 regulira naviše (*up-regulation*) samo u placenti.

Toksičnost u mladunčadi

Ponovljena intravenska primjena defibrotida u mladih 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 (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, bočica 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 dovršene infuzije, intravenska linija mora se isplahnuti 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida za infuziju (9 mg/ml) ili 5%-tnom otopinom glukoze za infuziju.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim 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.

Datum posljednje obnove odobrenja: 26 srpanj 2018

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

26 srpanj 2018

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