

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Defitelio 80 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

80 mg defibrotid* milliliterenként, ami 200 mg mennyiségnek felel meg egy 2,5 ml-es injekciós üvegben, és hígítás után 4-20 mg/ml koncentrációnak felel meg

* sertés bélnyálkahártyából előállítva.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Az oldat tiszta, halványsárga vagy barna, részecskéktől vagy zavarosságtól mentes.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Defitelio a haemopoeticus őssejt-transzplantációs (HSCT) terápia során előforduló súlyos venoocclusiv májbetegség (VOD) vagy más néven sinusoidalis obstrució szindróma (SOS) kezelésére javallott.

Felnőttek, valamint serdülők, gyermekek és 1 hónaposnál idősebb csecsemők számára javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Defitelio-t a HSCT szövődményeinek diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvos írhatja fel és adhatja be.

Adagolás

A javasolt adag 6 óránként 6,25 mg/ttkg (25 mg/ttkg/nap).

Az ennél nagyobb adagok hatásosságával és biztonságosságával kapcsolatban korlátozott adatok állnak rendelkezésre, a dózist nem javasolt napi 25 mg/ttkg fölé növelni.

A Defitelio-t minimum 21 napig kell alkalmazni, és addig kell folytatni, amíg a súlyos VOD okozta panaszok és tünetek meg nem szűnnek.

Vesekárosodás

Nincs szükség dózismódosításra károsodott vesefunkciójú, illetve az időszakosan hemodializált betegeknél (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek célzott farmakokinetikai vizsgálatokat, ugyanakkor klinikai vizsgálatokban a gyógyszert az adag módosítása nélkül alkalmazták, kialakuló májkárosodásban szenvedő betegeknél, és nem figyeltek meg semmilyen biztonságossági problémát. Ezért az adag módosítása nem ajánlott, de a betegek szoros monitorozását biztosítani kell (lásd 5.2 pont).

Gyermekek

A javasolt adag 1 hónapos és 18 éves kor közötti gyermekeknél ugyanaz a mg/ttkg dózis, mint a felnőtteknél, azaz 6 óránként 6,25 mg/ttkg.

Az alkalmazás módja

A Defitelio kétórás intravénás infúzióban alkalmazandó.

A Defitelio-t beadás előtt hígítani kell. A Defitelio hígítható 5%-os glükóz oldatos infúzióval vagy 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióval, a 2 órás infúzióhoz megfelelő koncentrációra. Az infúzió össztérfogatát az adott beteg testsúlya alapján kell meghatározni. A Defitelio végkoncentrációjának 4 mg/ml és 20 mg/ml közötti tartományban kell lennie.

Az injekciós üvegek egyszer használatosak, és az egyszeri adagból megmaradt oldatot ki kell dobni (lásd 6.6 pont).

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- A defibrotiddal vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Thrombolyticus terápiával (pl. t-PA) való egyidejű alkalmazás (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A vérzés kockázatát növelő gyógyszerek alkalmazása nem javasolt a Defitelio beadását követő 24 órán belül (nem frakcionált heparin esetében 12 órán belül).

Szisztémás véralvadásgátló terápia (pl. heparin, warfarin, direkt thrombin inhibitorok és direkt Xa faktor inhibitorok) egyidejű alkalmazása esetén szoros monitorozás szükséges (lásd 4.5 pont), kivéve a rutin fenntartó kezelést és a centrális vénás kanül újra átjárhatóvá tételét. Ilyen terápia esetén mérlegelni kell a Defitelio leállítását.

A thrombocytá-aggregációt befolyásoló gyógyszerek (pl. nem szteroid gyulladáscsökkentők) óvatosan, szoros orvosi felügyelet mellett alkalmazhatók a Defitelio alkalmazása közben.

Azoknál a betegeknél, akiknél transzfúziót igénylő, klinikailag jelentős vérzés áll fenn, vagy alakul ki, a Defitelio alkalmazása nem ajánlott vagy leállítandó. A Defitelio alkalmazását átmenetileg le kell állítani olyan sebészeti beavatkozáson vagy invazív eljáráson áteső betegeknél, ahol nagy a jelentős vérzés kockázata.

A Defitelio alkalmazása nem javasolt hemodinamikailag instabil betegeknél, azaz, akiknél az átlagos artériás nyomás egyszeri presszor támogatással nem tartható fenn.

A Defitelio biztonságosságát és hatásosságát 1 hónaposnál fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. A Defitelio alkalmazása 1 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél nem javasolt.

A bólusban alkalmazott Defitelio kipirulást és „általános melegség” érzést okozhat.

A gyógyszer kevesebb mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz, azaz lényegében „nátrium-mentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Potenciális interakció rekombináns t-PA-val

Egér thromboembolia modellben a rekombináns t-PA intravénásan alkalmazva potenciózta a defibrotid antithromboticus hatását, így az egyidejű alkalmazás megnövelheti a vérzés kockázatát és ezért ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Potenciális interakciók antithromboticus fibrinolyticus szerekkel

A defibrotid profibrinolyticus hatású (lásd 5.1 pont), és ez potenciálisan fokozhatja az antithromboticus/fibrinolyticus gyógyszerek aktivitását.

Jelenleg nincsenek tapasztalatok a kis molekulású heparinokkal (LMWH-k), warfarinnal való egyidejű kezeléssel, illetve a direkt thrombin inhibitorokkal (pl. dabigatrán) vagy direkt Xa faktor inhibitorokkal (pl. rivaroxabán és apixabán) való egyidejű kezeléssel kapcsolatban. Ezért a defibrotid és antithromboticus/fibrinolyticus gyógyszerek egyidejű alkalmazása nem javasolt.

Ha azonban kivételes esetekben mégis alkalmazzák ezeket, a véralvadási paraméterek szoros monitorozása mellett elővigyázatosság szükséges (lásd 4.4 pont).

Potenciális interakciók egyéb gyógyszerekkel

A Defitelio nem gátolja és nem serkenti a CYP450 izoenzimeket (lásd 5.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A defibrotid alkalmazásával kapcsolatban terhes nőknél nem végeztek vizsgálatokat. Az emberek számára javasolt terápiás adagokhoz közeli defibrotid dózissal vemhes patkányokon és nyulakon végzett embrionális-magzati toxicitási vizsgálatok alapján nagy arányban fordul elő vérzéses abortusz (lásd 5.3 pont).

A Defitelio kizárólag akkor alkalmazható terhesség alatt, ha a nő klinikai állapota feltétlenül szükségessé teszi a Defitelio-kezelést.

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A Defitelio-kezelés alatt és a kezelés abbahagyása után még egy hétig a betegeknek és a betegek partnereinek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a defibrotid kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A készítmény természetét figyelembe véve újszülöttek/csecsemők esetében kockázat nem várható. A Defitelio alkalmazható szoptatás alatt.

Termékenység

A defibrotid emberi termékenységre gyakorolt hatásaival kapcsolatban nem végeztek vizsgálatokat.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Defitelio nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban a betegek az alaptergység természeténél fogva várhatóan nem vezethetnek gépjárművet és nem kezelhetnek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A III. fázisú pivotális kezelési vizsgálatban (2005-01. sz. vizsgálat) a nemkívánatos események általános incidenciája a defibrotid kezelési csoportban és a kontroll csoportban (hisztorikus) hasonló volt.

A legalább két alkalommal előfordult és a kezeléssel valószínűleg összefüggőként jelentett eseményeket tekintették nemkívánatos gyógyszer-mellékhatásnak, és ezek szerepelnek az alábbi táblázatban.

Az engedélyezést megelőzően a VOD kezelése során megfigyelt leggyakoribb mellékhatások a vérzés (így többek között a gastrointestinalis vérzés, tüdővérzés és orrvérzés), a hypotonia és a coagulopathia.

Ezenkívül, noha a VOD kezelésére alkalmazott defibrotid vizsgálatokban nem számoltak be túlérzékenységről, a defibrotid korábban már forgalmazott gyógyszerformájával összefüggésben érkeztek bejelentések túlérzékenységről, így anafilaxiás reakcióról, ezért a túlérzékenység is szerepel a gyógyszer-mellékhatások között.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások az alábbiakban szervrendszerenként és gyakorisági kategóriánként kerülnek felsorolásra. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - <1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - <1/1000$), nagyon ritka ($<1/10\ 000$).

<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori	Coagulopathia
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nem gyakori	Túlérzékenység
	Anafilaxiás reakció
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori	Agyvérzés
Nem gyakori	Agyi haematoma
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>	
Nem gyakori	Kötőhártyavérzés
<i>Érbetegségek és tünetek</i>	
Gyakori	Hypotonia
	Haemorrhagia
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>	
Gyakori	Tüdővérzés
	Orrvérzés
Nem gyakori	Haemothorax
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Gyakori	Gastrointestinalis vérzés
	Hányás
Nem gyakori	Vérhányás
	Melaena
	Szájüregi vérzés
	Hasmenés
	Hányinger

<i>A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei</i>	
Nem gyakori	Ecchymosis
	Petechiák
	Kiütés
	Pruritus
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>	
Gyakori	Vérvizelés
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
Gyakori	A kanül helyén fellépő vérzés
Nem gyakori	Az injekció beadás helyén fellépő vérzés
	Láz

Gyermekek

A kezelési vizsgálatokban a betegek több, mint 50%-a gyermek volt. A javasolt napi 25 mg/ttkg adagot meghaladó dózisoknál nagyobb arányban fordultak elő vérzéses események a nagy dózist kapó csoportban, de mivel sok esemény a követési időszakban jelentkezett, a defibrotid-kezeléssel való egyértelmű összefüggést nem lehetett megállapítani. Egy gyermekeknél napi 25 mg/ttkg adagokkal végzett preventív vizsgálatban a defibrotid-csoportban megnőtt az összes vérzéses esemény incidenciája a másik kezelési csoporthoz képest. A súlyos és a halálos kimenetelű vérzések incidenciájában azonban nem volt különbség.

Egyéb tekintetben a gyermekeknél megfigyelt mellékhatások természete és súlyossága ugyanaz, mint a felnőtteknél. Különleges óvintézkedések nem szükségesek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelék](#)ben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A túladagolásnak nincs specifikus antidotuma, ezért tüneti kezelést kell alkalmazni. A defibrotid dialízissel nem távolítható el (lásd 5.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb antitrombotikus szerek; ATC-kód: B01AX01

Hatásmechanizmus

In vitro a defibrotidról igazolódott, hogy az ér endothelium különböző olyan helyeihez kötődik, amelyek részt vesznek a sejtregulációban, ezzel a stimulussal elősegítve az aktivált endothel sejtek védelmét. Emellett kimutatták, hogy a defibrotid megvédi az endothelsejteket a fludarabin által mediált apoptózistól, miközben nem befolyásolja annak antileukémiás hatását. A defibrotid gátolja a heparanáz expresszióját is, ezzel hozzájárulva az extracelluláris mátrix integritásához és ezáltal a szöveti homeostasisához. A feltevések szerint ezek a hatások védik az endothelsejteket.

Ezenkívül *in vitro* kimutatták, hogy a defibrotid fokozza a szöveti típusú plazminogén aktivátor (t-PA) működését, és csökkenti a plazminogén aktivátor inhibitor-1 (PAI-1) aktivitását, ami az endothelsejtek prokoaguláns aktivitásának csökkenését és fibrinolyticus potenciáljának növekedését eredményezi. A defibrotid *in vitro* gyenge profibrinolyticus aktivitást is mutatott.

A VOD patofiziológiája több tényezős és összetett. A betegség kórlettanában az endothelsejtek károsodása és a prothromboticus-hypofibrinolyticus állapot egyaránt kulcstényezők. Noha a defibrotid hatásmechanizmusa még nem teljesen tisztázott, az *in vitro* adatok alátámasztják, hogy a defibrotid mind az endothelsejtek védelme, mind pedig a thrombo-fibrinolyticus egyensúly helyreállítása tekintetében szerepet játszik. A defibrotid *in vivo* farmakodinámiás hatásait azonban még nem határozták meg.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Defitelio hatásosságát és biztonságosságát a súlyos VOD kezelésében egy pivotális III. fázisú, hisztorikus-kontrollos vizsgálatban (2005-01) értékelték. HSCT kezelésen átesett és súlyos VOD-ban szenvedő negyvennégy gyermeket és 58 felnőttet kezeltek napi 25 mg/ttkg Defitelio intravénás infúzióval, és 32 hisztorikus kontroll beteggel hasonlították össze őket. A terápia medián időtartama a Defitelio-val kezelt betegeknél 22 nap volt.

A Defitelio-val kezelt csoportban a betegek szignifikánsan nagyobb arányban érték el a teljes választ, azaz a 2 mg/dl fölötti összbilirubinszintet és a MOF (többszervi elégtelenség) megszűnését. A +100. napon a teljes válasz 23,5% (24/102) volt a Defitelio és 9,4% (3/32) a hisztorikus kontroll csoportban ($p = 0,013$). Emellett a +100. napon a túlélési arány a Defitelio csoportban javult. Itt a túlélő betegek aránya 38,2% (39/102) volt, míg a hisztorikus kontroll csoportban ez az arány 25,0% (8/32) volt.

Az ezen pivotális vizsgálatból származó adatokat egy dóziskereső vizsgálatból (25 mg/ttkg kar) és a jelenleg zajló Treatment IND vizsgálat (súlyos VOD alcsoport) időközi elemzéséből származó adatok is alátámasztották, és megerősítették, ahogy az 1. és 2. táblázatban látható.

1. táblázat: A kezelési vizsgálat eredményei: Teljes válasz súlyos VOD esetén a +100. napon

	Az egyes vizsgálatok			
	Dóziskereső (napi 25 mg/ttkg kar)	Nyílt Treatment IND vizsgálat (napi 25 mg/ttkg)	Hisztorikus-kontrollos vizsgálat (napi 25 mg/ttkg)	
			Defibrotiddal kezelt csoport	Hisztorikus kontroll
Teljes válasz a +100. napra	43% (32/75)	25,9% (57/220)	23,5% (24/102)	9,4% (3/32)
$p = 0,0131$				

2. táblázat: A kezelési vizsgálat eredményei: Túlélés a +100. napon

	Az egyes vizsgálatok			
	Dóziskereső (napi 25 mg/ttkg kar)	Nyílt Treatment IND vizsgálat (napi 25 mg/ttkg)	Hisztorikus-kontrollos vizsgálat (napi 25 mg/ttkg)	
			Defibrotiddal kezelt csoport	Hisztorikus kontroll
Túlélés a +100. napon	43,9%*	44,8%*	38,2%*	25,0%*
$p = 0,0341$				

*=az eseményig eltelt idő 100. napi elemzésére vonatkozó Kaplan-Meier becslések

A Defitelio-val kezelt, transzplantáción átesett, nem súlyos és súlyos VOD-ban szenvedő 611 betegnél a kivételes körülmények között történő alkalmazással kapcsolatban rendelkezésre álló végponti adatok megfelelnek a kontrollos klinikai vizsgálatok adatainak. A súlyos VOD alcsoportban a teljes válaszarány 24% (51/212), a túlélés pedig 37% (78/212).

Egy kontrollos, randomizált, profilaxis vizsgálatot (2004-000592-33. sz. vizsgálat) végeztek HSCT-n áteső gyermekgyógyászati betegeknél. A betegeket ($n = 356$) a kondicionálás megkezdésétől napi 25 mg/ttkg adag alkalmazására vagy a profilaxis elhagyására randomizálták.

A VOD általános incidenciája a Defitelio profilaxis csoportban 40%-kal csökkent (a kontroll karon mért 19,9%-ról a Defitelio karon mért 12,2%-ra). A Defitelio sürgősségi kezelésként rendelkezésre állt minden olyan beteg számára, akinél VOD alakult ki, ami azt jelentette, hogy a vizsgálatot nem úgy tervezték, hogy az a túlélési előnyt értékelje, és ezt nem is figyelték meg ebben a vizsgálatban. Az allogén transzplantáción áteső betegek alcsoportján elvégzett másodlagos elemzések szerint a Defitelio profilaxis az akut graft-versus-host betegség (aGvHD) alacsonyabb incidenciájával és kevesebb 2-4. fokú esettel járt együtt a +100. napig.

Coppell és mtsai. 2010-ben számoltak be egy 235, súlyos VOD-ban szenvedő beteget érintő nagy meta-analízis adatairól, amelyek szerint a súlyos VOD háttér-mortalitási aránya 84,3%, és ez az arány több évtizeden keresztül konstans volt.

Egy független amerikai regiszter adatai igazolták a Defitelio kedvező hatását a rutin klinikai gyakorlatban. A folyamatban lévő regisztráció időközi elemzésekor 96, súlyos VOD-ban szenvedő beteg adatai álltak rendelkezésre.

A +100. napi általános mortalitás azoknál a súlyos VOD-ban szenvedő betegeknél, akik nem kaptak defibrotid-kezelést, 69% volt, a defibrotid-kezelést kapóknál pedig 61%. Ezek az adatok egy nyílt regiszterből származnak, és az alanyokat nem randomizálták.

További információk az alábbi, 3. táblázatban láthatók.

3. táblázat: Az amerikai regiszter adatai

	Defibrotid-kezelés nélkül	Defibrotid-kezeléssel
	55	41
A +100. napon életben van	17 (31%)	16 (39%)
A +100. napig a VOD megszűnt	16 (29%)	21 (51%)

Gyermekek

A VOD kezeléssel összefüggésben elvégzett mindegyik klinikai vizsgálatban a betegek több mint 50%-a 18 évesnél fiatalabb volt. A gyermekekre vonatkozó biztonságossági adatok a kizárólag gyermekek részvételével elvégzett prevenciós vizsgálatból származnak. A biztonságosságot és hatásosságot 1 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél még nem állapították meg.

A szív elektrofiziológiája

Az egészséges alanyoknál, terápiás és szupraterápiás adagokkal elvégzett QTc vizsgálat eredményei alapján megállapítható, hogy Defitelio nem rendelkezik jelentős vagy klinikailag releváns QTc-szakasz megnyújtó hatással a javasolt terápiás adagok akár 4-szeresének alkalmazása esetén sem. A Defitelio a QT elváltozások tekintetében a proarrhythmias toxicitástól mentesnek tekinthető.

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt és etikai okokból kifolyólag, amelyek következtében placebo-kontrollos vizsgálat elvégzésére nem volt lehetőség – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.

Az Európai Gyógyszerügynökség minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás és eloszlás

Ötvenkét (52) egészséges önkéntesnél a 2 órás infúzióban alkalmazott egyszeri 6,25 mg/ttkg Defitelio beadása után a farmakokinetikai paraméterek az alábbiak voltak:

4. táblázat A Defitelio farmakokinetikai paramétereit 6,25 mg/ttkg adag intravénás infúziója után, egészséges alanyoknál.

Paraméter	A Defitelio farmakokinetikai paramétereit Átlag ± SD
C_{max} (µg/ml)	17,3 ± 3,83
t_{max} (ó)#	2,00 (1,00-2,00)
AUCt (µg/ml*ó)	26,9 ± 8,53
AUC (µg/ml*ó)	48,1 ± 6,49
Vd (ml)	9934 ± 3807
CL (l/ó)	10,4 ± 1,77
Kel (1/ó)	1,25 ± 0,66
$t_{1/2}$ (ó)	0,71 ± 0,35

medián (min-max)

A maximális plazmakoncentráció az infúzió beadásának végén érte el a csúcértéket, és ezt követően gyors clearance-szel csökken; a minták többségében 3,5 órával az infúzió megkezdése után már nem volt kimutatható.

A farmakokinetikai modellező szimuláció elemzése szerint a Defitelio plazmakoncentrációja többszöri adagolás után és akár négyszeres terápiás dózisonak megfelelő adagok esetében sem halmozódik fel.

A megoszlási térfogat kb. 10 l. *In vitro* vizsgálatokban kimutatták, hogy a Defitelio 93%-a plazmafehérjékhez kötődik.

Elimináció

Az egészséges önkénteseknél terápiás adagban (6,25 mg/kg) történő alkalmazást követően az alkalmazott összdózis átlagosan 9,48%-a változatlanul, defibrotid formájában ürül a vizelettel 24 óra alatt, nagyjából (98%-ban) az első 0–4 órás gyűjtési időszakban.

Biotranszformáció

A Defitelio nem gátolja, illetve nem serkenti a CYP450 izoenzimeket.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Hat, 30 ml/perc/1,73 m²-nél alacsonyabb becsült (az „Étrendi módosítások vesebetegségben” [MDRD] egyenlet alapján kiszámított) glomeruláris filtrációs rátával rendelkező, aktuálisan nem dializált beteg hasonló kiindulási demográfiai jellemzőkkel rendelkező 6 egészséges alanyal hasonlítottak össze. A Defitelio-t 6,25 mg/kg adagban, 6 óránként alkalmazták intravénásan 2 óra leforgása alatt. Az egészséges kontrollokhoz viszonyítva a vesekárosodásban szenvedő betegeknél az AUC 1,6-szoros és a C_{max} 1,4-szeres emelkedését, valamint az egészséges alanyokhoz képest kétszer nagyobb felezési időt figyeltek meg.

A vesekárosodott betegeknél a beadott teljes defibrotidadag mintegy 5%-a ürült ki a vizelettel 24 óra alatt, szemben az egészséges alanyoknál tapasztalt 12%-kal.

A renális kiválasztás majdnem teljes egészében az első 4 óra alatt következik be. A defibrotid halmozódása nem volt kimutatható a 4 dózis alkalmazása után. Az expozícióbeli eltérés nem tekinthető klinikailag relevánsnak, ezért az adag módosítása nem ajánlott a vesekárosodott betegek esetében (lásd 4.2 pont).

Egy alvizsgálatban kimutatták, hogy a defibrotid hemodialízissel nem távolítható el (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Májkárosodott betegeknél célzott farmakokinetikai vizsgálatokat nem végeztek. A Defitelio-t az adag módosítása nélkül alkalmazták klinikai vizsgálatokban, májkárosodásban szenvedő betegeknél és nem figyeltek meg semmilyen biztonságossági problémát (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási vagy karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Mindkét fajban a fő eredmény a vakuolizált makrofágok felhalmozódása volt, kutyáknál a májban, patkányoknál pedig a májban, a vesékben és a nyirokcsomókban. A fő célszervnek a makrofágok tekinthetők.

Embrionális-magzati fejlődés

A Segment II patkányokkal és nyulakkal elvégzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban a defibrotid anyai toxicitást mutatott, mivel minden alkalmazott dózis, így a humán dózishoz közeli adagok kétórás infúzióban való alkalmazása után nagy arányban váltott ki vérzéses abortuszt. Ezen anyai toxicitás miatt, nem vonhatók le következtetések a defibrotidnak az embrionális-magzati fejlődésre kifejtett hatásaival kapcsolatban. A PAI-2-ről ismert, hogy egyedülálló módon upregulált a placentában.

Toxicitás fiatal állatokban

A defibrotid ismételt intravénás alkalmazása a humán terápiás dózis alatti vagy ahhoz közeli adagokban, fiatal patkányoknál késleltette a fityma szeparációját, ami azt jelzi, hogy késlelteti a pubertás jelentkezését hím patkányoknál. Ezen eredmények klinikai jelentősége azonban nem ismert.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-citrát-dihidrát
Sósav (pH beállításához)
Nátrium-hidroxid (pH beállításához)
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontatlan injekciós üvegek: 3 év

Stabilitás az első felbontás és/vagy a hígítás után: mikrobiológiai okból hígítás után az elkészített gyógyszert azonnal fel kell használni. Kémiai és fizikai stabilitását azonban a felbontás után 15°C – 25°C on tárolva, 4-20 mg/ml koncentrációban, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióban vagy 5%-os glükóz oldatos infúzióban elkészítve 72 órán át megőrzi.

Amennyiben mégsem használják fel azonnal, akkor a felhasználó felelőssége, hogy a felhasználásra kész gyógyszert mennyi ideig és milyen körülmények között tárolja, de ez 2°C –8°C-on semmiképpen sem haladhatja meg a 24 órát.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Nem fagyasztható!

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelés

2,5 ml-es injekciós üvegek (Ph. Eur. I-es típusú átlátszó üveg), gumidugóval (butil-gumi) és kupakkal (alumínium) lezárva.

Egy doboz 10 injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Defitelio kizárólag egyszer használható fel.

Az oldatos infúzióhoz való koncentrátumot aseptikus technikával kell hígítani.

A Defitelio 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióval vagy 5%-os glükóz oldatos infúzióval hígítandó (a hígított oldat koncentráció-tartományát és stabilitását lásd a 6.3 pontban) a 2 órás infúziós időtartamot lehetővé tevő koncentrációra (lásd 4.2 pont).

A Defitelio elkészítése (használjon aseptikus technikát):

1. A hígítandó injekciós üvegek számát az adott beteg testsúlya alapján kell meghatározni (lásd 4.2 pont).
2. Hígítás előtt minden injekciós üveget meg kell vizsgálni, hogy nincsenek-e benne részecskék. Ha részecskék figyelhetők meg és/vagy az injekciós üvegben lévő folyadék nem tiszta, akkor azt az injekciós üveget nem szabad felhasználni.
3. Az infúzió össtérfogatát az adott beteg testsúlya alapján kell meghatározni. A Defitelio végkoncentrációjának a 4–20 mg/ml tartományon belül kell lennie (lásd 6.3 pont).
4. A beadandó Defitelio infúzió össtérfogatának megfelelő mennyiségű 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúziót vagy 5%-os glükóz oldatos infúziót ki kell szívni az infúziós zsákból, és ki kell önteni.
5. A kívánt térfogatot fel kell szívni a Defitelio injekciós üvegekből, és egyesíteni kell azokat.
6. Az egyesített Defitelio oldatot hozzá kell adni a 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióhoz vagy az 5%-os glükóz oldatos infúzióhoz.
7. Az oldatos infúziót óvatosan össze kell keverni.
8. Az oldatot beadás előtt meg kell nézni, és ellenőrizni kell, hogy nincs-e benne részecske. Kizárólag tiszta, látható részecskéktől mentes oldatot lehet használni. A hígító oldat típusától és mennyiségétől függően a hígított oldat színe színtelen vagy halványsárga lehet. A hígított Defitelio oldatot ajánlott 0,2 µm-es, beépített szűrővel ellátott infúziós szerelék alkalmazásával beadni.
9. Az infúzió beadása után az intravénás kanült 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióval vagy 5%-os glükóz oldatos infúzióval át kell öblíteni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Gentium S.r.l.
Piazza XX Settembre 2,

Villa Guardia,
22079 Olaszország
Telefon: +39 031 5373200
Fax: +39 031 5373241
info@gentium.it

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/878/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Az engedély első kiadásának dátuma: 18 október 2013

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2016 május 26

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<http://www.ema.europa.eu>. található.