

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Defitelio 80 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename koncentrato mililitre yra 80 mg defibrotido*, o tai atitinka 200 mg defibrotido 2,5 mililitro flakone ir 4–20 mg/ml defibrotido koncentraciją po praskiedimo.

* Pagaminta iš kiaulių žarnų gleivinės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Skaidrus, šviesiai geltonos arba rudos spalvos tirpalas be kietųjų dalelių ar drumzlių.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Defitelio skirtas sunkios kepenų venų okliuzinės ligos (VOL), dar vadinamos sinusoidinės kepenų obstrukcijos sindromu (SKOS), gydymui, kai atliekamas kraujodaros kamieninių ląstelių persodinimas.

Šis vaistinis preparatas skirtas suaugusiesiems, paaugliams, vaikams ir vyresniems kaip 1 mėnesio kūdikiams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Defitelio gali išrašyti ir pacientams į veną sulašinti tik kraujodaros kamieninių ląstelių persodinimo (KKLP) komplikacijų diagnozavimo ir gydymo patirties turintys gydytojai, kurie specializuojasi šioje srityje.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 6,25 mg/kg kūno svorio, lašinama kas 6 valandas (25 mg/kg per parą).

Duomenų apie didesnės koncentracijos vaistinio preparato veiksmingumą ir saugumą yra nedaug, todėl didinti dozę virš 25 mg/kg per parą nerekomenduojama.

Vaistinį preparatą reikia lašinti į veną ne mažiau kaip 21 dieną ir tęsti gydymą, kol išnyks sunkios VOL simptomai ir požymiai.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi arba atliekama intermituojanti hemodializė, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Oficialių farmakokinetinių tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neatlikta; tačiau šis vaistinis preparatas buvo naudojamas atliekant klinikinius tyrimus su pacientais, kuriems pasireiškia kepenų veiklos sutrikimai, nekoreguojant šio vaisto dozės. Jokių saugumo klausimų neiškilo. Koreguoti vaisto dozės nerekomenduojama, bet reikia atidžiai stebėti pacientus (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Vaikams nuo 1 mėnesio iki 18 metų rekomenduojama dozė yra tokia pati kaip suaugusiesiems, t. y. 6,25 mg/kg kūno svorio kas 6 valandas.

Defibrotido saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 1 mėnesio vaikams dar neištirti. Duomenų nėra. Defitelio vartoti jaunesniems kaip mėnesio vaikams nerekomenduojama.

Vartojimo metodas

Defitelio skirtas leisti į veną. Jis vartojamas atliekant dviejų valandų infuziją į veną.

Prieš vartojant, Defitelio visada reikia praskiesti. Jį galima skiesti infuziniu gliukozės 5 % tirpalu arba infuziniu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalu iki tinkamos koncentracijos, kad vaistinį preparatą būtų galima sulašinti per 2 valandas. Bendrą infuzinio tirpalo kiekį reikia nustatyti pagal kiekvieno paciento svorį. Galutinė Defitelio koncentracija turi būti 4–20 mg/ml.

Flakonai skirti vienkartiniam naudojimui, o nesuvartotą dozės tirpalo dalį reikia išmesti (žr. 6.6 skyrių).

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Tuo pačiu metu vartojami tromboliziniai vaistiniai preparatai (pvz., audinių plazminogeno aktyvatorius (aPA) (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Siekiant pagerinti biologinį vaistinių preparatų atsekamumą, suvartoto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį reikia aiškiai įrašyti paciento byloje.

24 valandas po Defitelio infuzijos nerekomenduojama vartoti vaistinių preparatų, kurie didina hemoragijos pavojų (nefrakcionuoto heparino atveju – 12 valandų).

Tuo pačiu metu vartojant sisteminių antikoagulantų (pvz., hepariną, varfariną, tiesioginių trombino inhibitorių, tiesioginių Xa faktoriaus inhibitorių) (žr. 4.5 skyrių), išskyrus tuos atvejus, kai atliekamas įprastas centrinės venos kateterio praplovimas arba jis pakartotinai atidaromas, būtina atidžiai stebėti pacientą. Vartojant tokių vaistinių preparatų reikia įvertinti galimybę nutraukti gydymą Defitelio.

Vartojant Defitelio, vaistinių preparatų, kurie veikia trombocitų agregaciją (pvz., nesteroidinius vaistus nuo uždegimo) reikia vartoti atsargiai, atidžiai prižiūrint gydytojams.

Pacientams, kuriems prasidėjęs arba vystosi kliniškai reikšmingas ūminis kraujavimas, dėl kurio jiems būtina atlikti kraujo perpylimą, Defitelio vartoti nerekomenduojama arba gydymą juo reikia nutraukti. Laikinais nutraukti gydymą Defitelio rekomenduojama tiems pacientams, kuriems atliekama operacija arba invazinė procedūra, dėl kurių kyla reikšmingas stipraus kraujavimo pavojus.

Pacientams, kurių hemodinamika nestabili, t. y. kuriems nepakanka vieno pagalbinio kraujospūdį didinančio vaistinio preparato vidutiniam arteriniam kraujospūdžiui palaikyti, vartoti defibrotido nerekomenduojama.

Suleidus Defitelio smūginę dozę („boliusą“), gali pasireikšti veido ir kaklo paraudimas arba visą kūną apimantis karščio pojūtis.

Vienoje šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau nei 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Galima sąveika su rekombinantiniu aPA

Tiriant pelių tromboembolijos modelį, į veną sušvirkštas rekombinantinis aPA sustiprino antitrombozinį defibrotido poveikį, taigi tuo pačiu metu vartojant aPA ir defibrotidą gali padidėti hemoragijos pavojus, todėl šių vaistų vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).

Galima sąveika su antitromboziniais fibrinolizininiais vaistais

Defibrotidas turi fibrinolizinį aktyvumą skatinantį poveikį (žr. 5.1 skyrių), dėl to gali sustiprėti antitrombozinių (fibrinolizinių) vaistinių preparatų aktyvumas.

Iki šiol negauta jokios informacijos apie pacientus, kurie tuo pačiu metu būtų gydomi mažos molekulinės masės hepariniais (MMMH), varfarinu, tiesioginiais trombino inhibitoriais (pvz., dabigatranu) arba tiesioginiais Xa faktoriaus inhibitoriais (pvz., rivaroksabanu ir apiksabanu). Todėl vartoti defibrotidą kartu su antitromboziniais (fibrinolizininiais) vaistiniais preparatais nerekomenduojama.

Tačiau, jeigu išimtiniais atvejais šie vaistai vartojami kartu, reikia imtis atsargumo priemonių ir atidžiai stebėti kraujo krešėjimo parametrus (žr. 4.4 skyrių).

Galima sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Defitelio neslopina ir neindukuoja citochromo 450 (CYP450) grupės fermentų (žr. 5.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vyrų ir moterų kontracepcija

Pacientai ir jų partneriai gydymo Defitelio laikotarpiu ir savaitę nuo gydymo šiuo vaistiniu preparatu pabaigos turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

Nėštumas

Tyrimų su defibrotidą vartojančiomis nėščiosiomis neatlikta. Atliekant toksinio poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimus su vaikingomis žiurkėmis ir triušėmis, kurių metu buvo naudojamos žmonėms rekomenduojamai terapinei dozei artimos defibrotido dozės, užregistruota daug hemoraginio aborto atvejų (žr. 5.3 skyrių).

Defitelio nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti Defitelio.

Žindymas

Nežinoma, ar defibrotidas išsiskiria į motinos pieną. Atsižvelgiant į šio vaistinio preparato veikimo pobūdį, manoma, kad jis nekelia pavojaus naujagimiams ir kūdikiams. Defitelio galima vartoti žindymo laikotarpiu.

Vaisingumas

Defibrotido poveikio žmogaus vaisingumui tyrimų neatlikta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Defitelio gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau pacientai neturėtų vairuoti ar valdyti mechanizmų dėl pagrindinės ligos ypatumų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Atliekant III fazės pagrindinį gydymo tyrimą (tyrimą 2005-01), bendras nepageidaujamų reiškinių atvejų skaičius defibrotido gydymo grupėje ir kontrolinėje (istorinėje) grupėje buvo panašus. Į nepageidaujamų reakcijų (NR) santrauką lentelėje įtrauktos NR, stebėtos tyrime 2005-01 [NR – bet koks reiškinys, praneštas kaip galimai susijęs bent dviem atvejais] ir dėl gydymo atsiradę nepageidaujami reiškiniai (DGANR), stebėti tyrime T-IND 2006-05 (DGANR – bet koks nepageidaujamas reiškinys, prasidėjęs arba pasunkėjęs po pirmosios defibrotido dozės). Nepageidaujamoms reakcijoms, apie kurias pranešta abejuose tyrimuose, toliau pateiktoje lentelėje buvo naudojamas didžiausias dažnis. Saugumo duomenys iš pagrindinio tyrimo paremti ir patvirtinti duomenimis iš pabaigto „Treatment-IND“ tyrimo.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, nustatytos gydant kepenų VOL, buvo hemoragija (įskaitant virškinimo trakto, plaučių hemoragiją, kraujavimą iš nosies ir kt.) ir hipotenzija. Be to, nors atliekant defibrotido tyrimus su VOL sergančiais pacientais, padidėjusio jautrumo atvejų nenustatyta, tokių reakcijų, įskaitant anafilaksiją, užregistruota vartojant defibrotido preparatą, kuriuo prekiauta anksčiau, todėl į nepageidaujamų reakcijų į vaistų sąrašą buvo įtrauktas ir padidėjęs jautrumas.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau išvardytos pastebėtos nepageidaujamos reakcijos, suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamo poveikio reiškiniai pateikiami pagal jų sunkumą mažėjančia tvarka. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$) ir labai retas ($< 1/10000$).

<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	
Dažni	koaguliopatija
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	
Nedažni	padidėjęs jautrumas
	anafilaksinė reakcija
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Dažni	cerebrinė hemoragija
Nedažni	cerebrinė hematoma
<i>Akių sutrikimai</i>	
Nedažni	junginės hemoragija
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	
Labai dažni	hipotenzija
Dažni	hemoragija
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	

Dažni	plaučių hemoragija
	kraujavimas iš nosies
Nedažni	hemotoraksas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažni	virškinimo trakto hemoragija
	vėmimas
	viduriavimas
	pykinimas
	hematemezė
	burnos ertmės hemoragija
Nedažni	melena
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažni	išbėrimas
	niežėjimas (<i>pruritus</i>)
	petechija
Nedažni	ekchimozė
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Dažni	hematurija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažni	hemoragija kateterio įvedimo vietoje
	karščiavimas
Nedažni	hemoragija injekcijos vietoje

Vaikų populiacija

Daugiau kaip 50 % gydymo tyrimuose dalyvavusių pacientų buvo vaikai. Defibrotidą vartojant dozėmis, didesnėmis už rekomenduojamą 25 mg/kg per parą dozę, kraujavimo reiškiniių nustatyta didesnei didelei vaisto dozę vartojusių pacientų daliai, bet kadangi daugelis reiškiniių prasidėjo kontrolinio stebėjimo laikotarpiu, aiškios sąsajos su gydymu defibrotidu nustatyti nepavyko. Atliekant prevencinio gydymo tyrimą su vaikais, kurie vartojo defibrotidą po 25 mg/kg per parą, kraujavimo reiškiniių skaičius defibrotido grupėje buvo didesnis, nei gydymo grupėje.

Tačiau stipraus kraujavimo ar kraujavimo reiškiniių su mirtinomis pasekmėmis atvejų skaičiaus skirtumų nenustatyta.

Kitais atžvilgiais vaikams nustatytų nepageidaujamų reakcijų dažnis ir sunkumas yra toks pat, kaip nustatytų suaugusiesiems. Jokių ypatingų atsargumo priemonių nereikia.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specialaus priešnuodžio nuo vaisto perdozavimo nėra. Reikia taikyti simptominių gydymą. Defibrotidas dializės metu nepašalinamas (žr. 5.2 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti antitromboziniai vaistai, ATC kodas – B01AX01.

Veikimo mechanizmas

Nustatyta, kad *in vitro* defibrotidas jungiasi prie įvairių kraujagyslių endotelio vietų, kurios dalyvauja ląstelių reguliacijoje, taip skatindamas aktyvintų endotelio ląstelių apsaugą. Taip pat nustatyta, kad defibrotidas apsaugo endotelio ląsteles nuo fludarabino sukeltos apoptozės, bet neveikia šio vaistinio preparato antileukeminio poveikio. Be to, defibrotidas slopina heparanazės ekspresiją, taip prisidėdamas prie ekstraceliulinės matricos vientisumo ir audinių homeostazės. Daroma prielaida, kad dėl tokio veikimo apsaugomos endotelio ląstelės.

Taip pat nustatyta, kad *in vitro* defibrotidas skatina audinių plazminogeno aktyvatoriaus (aPA) veikimą ir slopina plazminogeno aktyvatoriaus inhibitoriaus-1 (PAI-1) aktyvumą. Dėl to sumažėja prokoaguliacinis aktyvumas ir didėja fibrinolizinis endotelio ląstelių potencialas. Be to, nustatyta, kad *in vitro* pasireiškia silpnas defibrotido profibrinolizinis aktyvumas.

VOL sukelti funkciniai sutrikimai yra sudėtingi ir priklauso nuo daugelio veiksnių. Ir endotelio ląstelių pažeidimas, ir protrombozinė hipofibrinolizinė būklė yra itin svarbūs šios ligos patofiziologijos veiksniai.

Nors defibrotido veikimo mechanizmas ne visiškai ištirtas, *in vitro* tyrimų duomenys patvirtina, kad defibrotidas atlieka tam tikrą vaidmenį siekiant apsaugoti endotelio ląsteles ir atkurti trombozės ir fibrinolizės procesų pusiausvyrą. Tačiau atlikus *in vivo* tyrimus, jokie farmakodinaminio defibrotido poveikio nenustatyta.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Defibrotido veiksmingumas ir saugumas gydant sunkią VOL buvo tiriami atliekant pagrindinį III fazės istorinės grupės duomenimis kontroliuojamą tyrimą (2005-01). Keturiasdešimt keturi vaikai ir 58 suaugę pacientai, kuriems po KKLP išsivystė sunki VOL, buvo gydomi į veną sulašinant po 25 mg/kg Defitelio per parą, ir jų duomenys buvo lyginami su 32 istorinės kontrolinės grupės pacientų duomenimis. Defitelio gydytiems pacientams taikytos terapijos trukmės mediana buvo 22 dienos.

Defitelio gydytų pacientų grupėje visiškai atsakas (bendras bilirubinas – mažiau 2 mg/dl ir pašalintas daugybinis organų nepakankamumas) pasireiškė reikšmingai daugiau pacientų; po 100 dienų visiškai atsakas nustatytas 23,5 % (24 iš 102) Defitelio gydytų pacientų ir 9,4 % (3 iš 32) istorinės kontrolinės grupės pacientų ($p = 0,013$). Be to, po 100 dienų pacientų išgyvenamumo rodiklis Defitelio grupėje (38,2 %; 39 iš 102) buvo didesnis, nei istorinėje kontrolinėje grupėje (25 %; 8 iš 32) ($p = 0,034$).

Šio pagrindinio tyrimo metu surinktus veiksmingumo duomenis patvirtina dozės nustatymo tyrimo (25 mg/kg grupės) ir atviro naujų tiriamųjų vaistų (NTV) tyrimo (*Treatment-IND study*) analizės duomenys, kurie pateikiami 1 lentelėje.

1 lentelė. Gydymo tyrimo rezultatai: po 100 dienų VOL sergantiems pacientams pasireiškęs visiškai organizmo atsakas į gydymą ir išgyvenamumo rodiklis

	Tyrimai			
	Dozės nustatymo tyrimas (25 mg/kg per parą grupė)	Atviras gydymo NTV tyrimas (25 mg/kg per parą)	Istorinės kontrolinės grupės duomenimis kontroliuojamas tyrimas (25 mg/kg per parą)	
			Defibrotidu gydytų pacientų grupė	Istorinė kontrolinė grupė
Iki 100-osios dienos pasireiškė visiškai atsakas	43 % (32 iš 75)	39,3 % (201/512)	23,5 % (24 iš 102)	9,4 % (3 iš 32)

	Tyrimai		
	Dozės nustatymo tyrimas (25 mg/kg per parą grupė)	Atviras gydymo NTV tyrimas (25 mg/kg per parą)	Istorinės kontrolinės grupės duomenimis kontroliuojamas tyrimas (25 mg/kg per parą)
			p = 0,0131
Išgyvenamumas iki 100-osios dienos	43,9 %*	49,5 %*	38,2 %* 25,0 %*
			p=0,0341

*=Kaplano ir Mejerio metodu gauti laiko iki reiškinio analizės įverčiai iki 100-osios dienos.

Defitelio vartojimo labdaros programose dalyvavusių 611 pacientų, kuriems po transplantacijos išsivystė nesunkios formos arba sunki VOL, gydymo rezultatų duomenys atitinka kontroliuojamų klinikinių tyrimų duomenis: sunkia VOL sirgusių pacientų pogrupyje visiškai organizmo atsakas į gydymą pasireiškė 24 % (51 iš 212), o išgyveno 37 % (78 iš 212) pacientų.

Su vaikais, kuriems buvo persodinamos kraujodaros kamieninės ląstelės, atliktas kontroliuojamas atsitiktinių imčių profilaktinio gydymo tyrimas (tyrimas 2004-000592-33). Po atsitiktinės atrankos daliai pacientų (n = 356) nuo parengiamojo etapo pradžios buvo lašinama po 25 mg/kg defibrotido, o kitiems toks profilaktinis gydymas nebuvo taikomas.

Nustatyta, kad bendras VOL atvejų skaičius profilaktinio gydymo Defitelio grupėje sumažėjo 40 % (19,9 % – kontrolinėje grupėje ir 12,2 % – Defitelio grupėje). Kadangi Defitelio buvo naudojamas kaip skubi pagalbinė priemonė visiems pacientams, kuriems išsivystė VOL, atliekant šį tyrimą vertinti jo pranašumo pagal pacientų išgyvenamumą nebuvo numatyta, todėl tokio pranašumo ir nenustatyta.

Atlikus antrines pacientų, kuriems buvo atliekama alogeninė transplantacija, pogrupio duomenų analizes, profilaktinis gydymas Defitelio taip pat buvo susietas su mažesniu ūminės transplantato atmetimo reakcijos (ŪTAR) atvejų skaičiumi ir ne tokia sunkia šios reakcijos forma (2–4 laipsnio) po 100 dienų.

Coppel et al 2010 m. pateikė didelės 235 sunkia VOL sirgusių pacientų metaanalizės duomenis, iš kurių matyti, kad bendras pacientų mirtingumas nuo sunkios VOL siekė 84,3 % ir kad toks mirtingumo rodiklis nesikeitė kelis dešimtmečius.

Iš nepriklausomo JAV registro gauti duomenys patvirtina, jog Defitelio yra naudingas kasdienėje klinikinėje praktikoje. Pateikta tarpinė šiuo metu registre kaupiamų duomenų – surinktų 96 sunkia VOL sirgusių pacientų duomenų analizė.

100-ąją dieną sunkia VOL sirgusių pacientų, kurie nebuvo gydomi defibrotidu, mirtingumas dėl visų priežasčių siekė 69 %, o tų, kurie buvo gydomi defibrotidu, – 61 %. Šie duomenys paimti iš atviro duomenų registro, neatliekant tiriamųjų atsitiktinės atrankos.

Papildoma informacija pateikiama 2 lentelėje.

2 lentelė. JAV registro duomenys

	Defibrotidu negydyti pacientai	Defibrotidu gydyti pacientai
	55	41
100-ąją dieną gyvi pacientai	17 (31 %)	16 (39 %)
VOL išgydyta iki 100-osios dienos	16 (29 %)	21 (51 %)

Vaikų populiacija

Daugiau kaip 50 % kiekviename iš klinikinių tyrimų dalyvavusių VOL sergančių pacientų buvo jaunesni nei 18 metų. Informacija apie vaistinio preparato saugumą vaikams sukaupta prevencijos

tyrimo, kuris buvo atliekamas tik su vaikais, metu. Saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 1 mėnesio dar neištirti.

Širdies elektrofiziologija

Remiantis koreguoto QT intervalo tyrimo, atlikto su sveikais tiriamaisiais, kurie vartojo terapines ir didesnes, nei terapinės Defitelio dozes, rezultatais, galima padaryti išvadą, kad iki 4 kartų didesnėmis dozėmis, nei numatyta pagal terapines indikacijas, vartojamas Defitelio neturi reikšmingo ar kliniškai svarbaus poveikio koreguoto QT intervalo pailgėjimui. Defitelio galima laikyti vaistiniu preparatu, kuris neturi su QT intervalo pokyčiais susijusio aritmiją sukeliančio toksinio poveikio.

Šis vaistinis preparatas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo ir etinių priežasčių, dėl kurių negalima atlikti placebo kontroliuojamo tyrimo, gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma.

Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija ir pasiskirstymas

Tiriant 52 sveikus savanorius, kuriems per 2 valandas į veną buvo sulašinta viena 6,25 mg/kg Defitelio dozė, farmakokinetiniai parametrai buvo tokie:

3 lentelė. Defitelio farmakokinetiniai parametrai sveikiems tiriamiesiems į veną jo sulašinus 6,25 mg/kg.

Parametras	Defitelio farmakokinetiniai parametrai vidurkis ± SN
Didžiausia koncentracija (C_{max}) ($\mu\text{g/ml}$)	17,3 ± 3,83
Laikas iki didžiausios koncentracijos susidarymo (t_{max}) (h)#	2,00 (1,00–2,00)
Plotas po koncentracijos ir laiko kreive iki paskutinio ėminio laiko (AUCt) ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$)	26,9 ± 8,53
Plotas po kreive (AUC) ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$)	48,1 ± 6,49
Pasiskirstymo tūris (V_d) (ml)	9934 ± 3807
Klirensas (CL) (l/h)	10,4 ± 1,77
Eliminacijos greičio konstanta (K_{el}) (1/h)	1,25 ± 0,66
Pusėjimo trukmė ($t_{1/2}$) (h)	0,71 ± 0,35

mediana (min-max)

Didžiausia vaistinio preparato koncentracija kraujo plazmoje susidarė infuzijos laikotarpio pabaigoje. Vėliau ji mažėjo ir vaisto kraujyje greitai nebeliko. Daugumoje ėminių vaistinio preparato nebebuvo praėjus 3,5 val. nuo infuzijos pradžios.

Atlikus farmakokinetinio modelio imitacinę analizę, nustatyta, kad suvartojus kelias Defitelio dozes ir vartojant iki 4 kartų didesnes, nei terapinė, Defitelio dozes, jo koncentracija kraujo plazmoje nesikumuliuoja.

Pasiskirstymo tūris yra maždaug 10 l. *In vitro* tyrimais nustatyta, kad 93 % Defitelio susijungia su plazmos baltymais.

Eliminacija

Sveikiems tiriamiesiems skiriant terapinę dozę (6,25 mg/kg), vidutiniškai 9,48 % visos dozės iš organizmo pašalinama su šlapimu kaip nepakitęs defibrotidas per 24 valandas, didžioji jo dalis (maždaug 98 %) pašalinama per pirmąjį 0–4 valandų surinkimo intervalą.

Metabolizmas

Defibrotidas neslopina ir neindukuoja CYP450 grupės fermentų.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Šešių pacientų, kurių glomerulų filtracijos greitis buvo $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (apskaičiuotas pagal dietos modifikacijos sergant inkstų liga (angl. *Modification of Diet in Renal Disease*) formulę) ir kurie tuo metu nebuvo dializuojami, duomenys, palyginti su 6 sveikų tiriamųjų, kurių pradiniai demografiniai duomenys buvo panašūs, duomenimis. Tiriamiesiems per 2 valandas buvo sulašinama 6,25 mg/kg Defitelio kas 6 valandas. Palyginti su sveikų tiriamųjų kontroline grupe, tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija sutrikusi, nustatytas atitinkamai 1,6 ir 1,4 karto padidėję AUC ir C_{max} , taip pat maždaug du kartus ilgesnis pusinės eliminacijos periodas, palyginti su sveikais tiriamaisiais.

Maždaug 5 % visos defibrotido dozės, skirtos pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, pašalinama iš organizmo su šlapimu per 24 valandas, o sveikiems tiriamiesiems – 12 %.

Beveik visas per inkstus pašalinamas kiekis pašalinama per pirmąsias 4 valandas. Defibrotido kaupimosi po 4 dozių nenustatyta. Ekspozicijos skirtumai nelaikomi kliniškai reikšmingi, todėl pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Dalinio tyrimo (angl. *substudy*) metu nustatyta, kad hemodializės metu defibrotidas nepašalinamas (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Oficialių farmakokinetinių tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neatlikta. Defitelio buvo naudojamas atliekant klinikinius tyrimus su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, nekoreguojant šio vaisto dozės. Jokių didelių saugumo problemų neiškilo (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Svarbiausi atliekant tyrimus su šunimis ir žiurkėmis nustatyti faktai abiejų rūšių gyvūnų atvejais buvo makrofagų su vakuolėmis akumuliacija (šunų kepenyse ir žiurkių kepenyse, inkstuose ir limfmazgiuose). Makrofagai yra pagrindinis tikslinis organas.

Embriono ir vaisiaus vystymasis

Atlikus II segmento reprodukcinis tyrimus su žiurkėmis ir triušiais, nustatyta, kad į veną per dvi valandas sulašintas visomis tirtomis dozėmis (įskaitant žmonėms numatytai dozei artimą šio vaistinio preparato dozę) naudojamas defibrotidas turėjo toksinį poveikį motininėms patelėms, sukeldamas daug hemoraginio aborto atvejų. Dėl tokio toksinio poveikio motininėms patelėms jokių išvadų dėl defibrotido poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi negalima padaryti. Žinoma, kad išskirtinai placentoje pasireiškia padidėjusi PAI-2 geno ekspresija.

Toksinis poveikis jaunikliams

Žiurkių jaunikliams į veną pakartotinai sulašinus už žmonės numatytą dozę mažesnes ir panašias defibrotido dozes, padidėjo vidutinis apyvarpės atsiskyrimo amžius, o tai leidžia manyti, kad vėlavo žiurkių patinėlių lytinė branda. Tačiau, kokia šių tyrimų rezultatų klinikinė reikšmė, nežinoma.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio citratas dihidratas
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti)
Natrio hidroksidas (pH koreguoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai

3 metai.

Pradėto vartoti vaistinio preparato stabilumas pirmąkart atidarius pakuotę ir (arba) praskiedus
Atsižvelgiant į mikrobiologinius aspektus, praskiestą vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Tačiau įrodyta, kad cheminis ir fizinis pradėto vartoti vaistinio preparato stabilumas infuziniame natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpale arba infuziniame gliukozės 5 % tirpale, esant 15–25 °C temperatūrai, kai vaistinio preparato koncentracija siekia 4–20 mg/ml, išlieka 72 valandas.

Nesuvartojus iš karto, už vaistinio preparato laikymo laiką ir sąlygas iki jį suvartojant atsakingas vartotojas. Paprastai vaistinį preparatą galima laikyti 2–8 °C temperatūroje, ne ilgiau kaip 24 valandas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.
Negalima užšaldyti.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

2,5 ml flakonai (I tipo skaidraus stiklo) su kamščiu (butilo gumos) ir sandarinamuoju gaubteliu (aliuminio).

Pakuotės dydis – 10 flakonų.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Defitelio skirtas vienkartiniam vartojimui.

Koncentratą infuziniam tirpalui reikia skiesti laikantis aseptinių sąlygų.

Defitelio turi būti skiedžiamas infuziniu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalu arba infuziniu gliukozės 5 % tirpalu (informacija apie praskiesto tirpalo koncentracijos intervalą ir stabilumą pateikta 6.3 skyriuje) iki tinkamos koncentracijos, kad vaistinį preparatą būtų galima sulašinti per 2 valandas (žr. 4.2 skyrių).

Defitelio ruošimas (laikykitės aseptinių sąlygų):

1. Kiek flakonų reikia praskiesti nustatoma pagal kiekvieno paciento svorį (žr. 4.2 skyrių).
2. Prieš praskiedžiant, kiekvieną flakoną reikia apžiūrėti, ar jame nesimato kietųjų dalelių. Jeigu flakone matomos kietosios dalelės ir (arba) jame esantis skystis neskaidrus, to flakono naudoti negalima.
3. Bendrą infuzinio tirpalo kiekį reikia nustatyti pagal kiekvieno paciento svorį. Galutinė Defitelio koncentracija turi būti 4–20 mg/ml (žr. 6.3 skyrių).
4. Iš infuzinio maišelio reikia ištraukti ir išmesti tokį infuzinio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) ar infuzinio gliukozės 5 % tirpalo kiekį, kuris atitinka bendrą Defitelio tirpalo kiekį, kurį numatoma sumaišyti su infuziniu tirpalu.
5. Iš Defitelio flakonų reikia ištraukti visą reikiamą vaistinio preparato kiekį.
6. Visą Defitelio kiekį reikia suleisti į infuzinio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba infuzinio gliukozės 5 % tirpalo maišelį.
7. Infuzinį tirpalą reikia atsargiai sumaišyti.
8. Prieš vartojant, tirpalą reikia apžiūrėti, ar jame nesimato kietųjų dalelių. Reikia vartoti tik skaidrą tirpalą be jokių matomų kietųjų dalelių. Praskiesto tirpalo spalva priklauso nuo skiediklio rūšies ir kiekio – jis gali būti bespalvis arba šviesiai geltonos spalvos. Rekomenduojama praskiestą Defitelio tirpalą lašinti į veną naudojant infuzinį rinkinį su integruotu 0,2 µm filtru.
9. Užbaigus infuziją, intraveninį kateterį reikia praplauti infuziniu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalu arba infuziniu gliukozės 5 % tirpalu.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Gentium S.r.l.
Piazza XX Settembre 2,
Villa Guardia,
22079 Italiija
Tel. +39 031 5373200
Faksas +39 031 5373241
El. paštas info@gentium.it

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/878/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2013 m. spalio 18 d.
Paskutinio perregistravimo data 26 liepa 2018

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

26 liepa 2018

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.