

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

*Defitelio* 80 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens mililitrs satur 80 mg defibrotīda\* (*defibrotide*), kas atbilst 200 mg 2,5 ml flakonā, kas pēc atšķaidīšanas atbilst koncentrācijas diapazonam no 4 mg/ml līdz 20 mg/ml.

\* Izgatavots no cūku zarnu gļotādas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts (sterils) infūziju šķīduma pagatavošanai.

Šķīdums ir dzidrs, gaiši dzeltens līdz brūnam, bez redzamām daļiņām vai duļķēm.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zāles *Defitelio* paredzēts lietot smagas aknu vēnu okluzīvās slimības (*veno-occlusive disease* — *VOD*), kas asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (ACŠT) terapijā zināms arī kā sinusoidālas obstrukcijas sindroms (SOS), ārstēšanai.

Šīs zāles ir paredzēts lietot pieaugušajiem un pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem no 1 mēneša vecuma.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Zāles *Defitelio* drīkst izrakstīt un ievadīt pacientiem ārsti-speciālisti, kam ir pieredze ACŠT izraisītu komplikāciju diagnosticēšanā un ārstēšanā.

#### Devas

Ieteicamā deva ir 6,25 mg/kg ķermeņa masas ik pēc 6 stundām (25 mg/kg/dienā).

Ir ierobežoti drošuma un efektivitātes dati par devu, kas ir lielāka par iepriekšminēto līmeni, tādēļ nav ieteicams lietot devu, kas pārsniedz 25 mg/kg/dienā.

Zāles *Defitelio* jālieto vismaz 21 dienas un jāturpina lietot, līdz tiek novērsti smagas *VOD* slimības simptomi.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem, kuriem ir nieru darbības traucējumi vai tiek veikta intermitējoša hemodialīze, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Aknu darbības traucējumi*

Oficiāli atzīti farmakokinētiskie pētījumi pacientiem, kas slimo ar aknu darbības traucējumiem, nav veikti. Tomēr klīniskajos pētījumos pacientiem, kam ir aknu darbības traucējumi, zāles tika izmantotas bez devas pielāgošanas. Šo pētījumu laikā netika konstatētas ar drošumu saistītas problēmas. Tādēļ nav ieteikta devas pielāgošana, taču ir jānodrošina rūpīga pacienta novērošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Ieteicamā deva bērniem no 1 mēneša līdz 18 gadu vecumam ir vienāda ar pieaugušajiem ieteicamo mg/kg devu, t. i., 6,25 mg/kg ķermeņa masas ik pēc 6 stundām.

#### Lietošanas veids

Zāles *Defitelio* ievada intravenozas infūzijas veidā, kas ilgst ne mazāk kā 2 stundas.

Pirms lietošanas zāles vienmēr jāatšķaida. Zāles *Defitelio* var atšķaidīt ar infūzijām paredzētu 5 % glikozes šķīdumu vai 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu, līdz tiek iegūta 2 stundu infūzijai atbilstoša koncentrācija. Infūzijas kopējais tilpums jānosaka, ņemot vērā konkrētā pacienta svaru.

Lietošanai gatavu zāļu koncentrācijas diapazons ir no 4 mg/ml līdz 20 mg/ml.

Flakoni ir paredzēti vienai lietošanas reizei, tādēļ neizlietotais šķīdums jālikvidē (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret defibrotīdu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā norādītajām palīgvielām.
- Lietošana vienlaicīgi ar trombolītisko terapiju (piemēram, t-PA) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Nav ieteicams lietot medikamentus, kas 24 stundu laikā pēc zāļu *Defitelio* ievadīšanas (ja tiek lietots nefrakcionēts heparīns — 12 stundu laikā) palielina asiņošanas risku.

Vienlaicīga sistēmiska antikoagulantu terapija (piemēram, heparīns, varfarīns, tieši trombīnu inhibitori un tieši Xa faktora inhibitori) (skatīt 4.5. apakšpunktu), izņemot centrālā venozā katetra kārtējās uzraudzības vai atkārtotas atvēršanas gadījumus, ir rūpīgi jānovēro. Lietojot iepriekšminētās terapijas, zāļu *Defitelio* lietošanu ieteicams pārtraukt.

Ievadot zāles *Defitelio*, zāles, kas ietekmē trombocītu agregāciju (piemēram, nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi), jāievada uzmanīgi un ārsta uzraudzībā.

Zāles *Defitelio* nav ieteicamas vai ir to lietošana jāpārtrauc pacientiem ar klīniski nozīmīgu akūtu asiņošanu, kam nepieciešama asins pārlišana. Zāles *Defitelio* uz laiku jāpārtrauc lietot pacientiem, kam tiek veikta ķirurģiska operācija vai invazīvas procedūras, ja pastāv smagas asiņošanas risks.

Zāles *Defitelio* nav ieteicams lietot pacientiem ar hemodinamisko nestabilitāti (vidējo arteriālo spiedienu nevar uzturēt ar vienām zālēm asinsspiediena paaugstināšanai).

Zāļu *Defitelio* drošums un efektivitāte bērniem līdz 1 mēneša vecumam vēl nav noteikta. Dati nav pieejami. Šīs zāles nav ieteicams lietot bērniem, kas ir jaunāki par 1 mēnesi.

Zāļu *Defitelio* ievadīšana, veicot bolus injekcijas, var izraisīt pietvīkumu vai karstuma sajūtu.

Viena šo zāļu deva satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg), tātad praktiski nesatur nātriju.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### *Iespējamā mijiedarbība ar rekombinētu t-PA*

Laboratorijas pelēm ar trombemboliju rekombinētais t-PA veicināja defibratīda izraisītu antitrombotisko efektu, ja tas tika ievadīts intravenozi. Tādēļ šāda vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta, jo tādējādi var tikt palielināts asiņošanas risks (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### *Iespējamā mijiedarbība ar antitrombotiskiem fibrinolītiskajiem līdzekļiem*

Defibratīdam ir profibrinolītiskas īpašības (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tādējādi, iespējams, var tikt palielināta antitrombotisko/fibrinolītisko zāļu iedarbība.

Pašlaik nav datu par pacientiem, kam vienlaicīgi tiek veikta ārstēšana arī ar zemas molekulārmassas heparīniem (ZMMH), varfarīnu, tiešiem trombīna inhibitoriem (piemēram, dabigatranu) vai tiešiem Xa faktora inhibitoriem (piemēram, rivaroksabānu vai apiksabānu). Tādēļ defibratīdu nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar antitrombotiskām/fibrinolītiskām zālēm.

Tomēr, ja iepriekšminētās zāles tiek lietotas vienlaicīgi, izņēmuma gadījumā, īpaši rūpīgi jānovēro koagulācijas parametri (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Iespējamā mijiedarbība ar citām zālēm*

Zāles *Defitelio* nekavē un neinducē CYP450 aktivitāti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Grūtniecība

Nav veikti pētījumi, kuros defibratīds tiku lietots grūtniecēm. Embriofetālās attīstības toksikoloģijas pētījumos grūsnām žurkām un trušiem, kur tika izmantotas defibratīda devas, kas ir līdzīgas cilvēkam ieteicamajām terapeitiskām devām, tika konstatēts liels spontāno abortu skaits (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Zāles *Defitelio* nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav nepieciešams sievietes klīniskā stāvokļa dēļ.

#### Kontracepcija sievietēm un vīriešiem

Lietojot zāles *Defitelio* un vienu nedēļu pēc to lietošanas, pacientiem un pacientu partneriem jālieto efektīva kontracepcija.

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai defibratīds izdalās mātes pienā. Ņemot vērā šo zāļu īpašības, nav paredzams risks jaundzimušā/zīdaiņa veselībai. Zāles *Defitelio* var lietot barošanas ar krūti laikā.

#### Fertilitāte

Nav veikti pētījumi par defibratīda ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

*Defitelio* neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, ņemot vērā pamatslimības raksturu, pacientiem nav ieteicams vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

3. fāzes ārstēšanas pamatpētījumā (pētījums 2005-01) nevēlamo blakusparādību vispārējā sastopamība bija līdzīga grupā, kas saņēma defibrotīdu un kontroles grupā (vēsturiskā).

Visi nevēlamo blakusparādību notikumi, par kuriem ziņots vismaz divos gadījumos, tika noteikti kā nevēlamas blakusparādības un ir ietverti tālāk sniegtajā tabulā.

Pirms šo zāļu laišanas tirgū aknu *VOD* ārstēšanas laikā visbiežāk tika novērotas šādas nevēlamās blakusparādības: asiņošana (tostarp, bet ne tikai, gastrointestināla asiņošana, plaušu asiņošana un deguna asiņošana), hipotensija un koagulopātija.

Lai arī defibrotīda pētījumos saistībā ar *VOD* ārstēšanu nav ziņots par paaugstinātu jutību, par to (tostarp anafilaksi) tika ziņots saistībā ar defibrotīda iepriekš tirgū laisto sastāvu, tādēļ paaugstināta jutība ir norādīta kā nevēlamā blakusparādība.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk redzamajā tabulā nevēlamās blakusparādības ir norādītas pēc orgānu sistēmas grupas un sastopamības biežuma. Pēc sastopamības biežuma blakusparādības ir sakārtotas dilstošā secībā atkarībā no smaguma. Biežums ir noteikts šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $no \geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $no \geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $no \geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ).

<b><i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i></b>	
Bieži	Koagulopātija
<b><i>Imūnās sistēmas traucējumi</i></b>	
Retāk	Paaugstināta jutība
	Anafilaktiska reakcija
<b><i>Nervu sistēmas traucējumi</i></b>	
Bieži	Cerebrāla asiņošana
Retāk	Cerebrālā hematoma
<b><i>Acu bojājumi</i></b>	
Retāk	Konjunktīvas asiņošana
<b><i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i></b>	
Bieži	Hipotensija
	Asiņošana
<b><i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i></b>	
Bieži	Plaušu asiņošana
	Deguna asiņošana
Retāk	Hemotorakss
<b><i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i></b>	
Bieži	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana
	Vemšana
Retāk	Asiņu vemšana
	Melēna
	Asiņošana mutē
	Caureja
	Slikta dūša
<b><i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i></b>	
Retāk	Ekhimoze
	Petehija
	Izsitumi
	Nieze
<b><i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i></b>	
Bieži	Hematūrija

<b><i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i></b>	
Bieži	Asiņošana katetra ievadīšanas vietā
Retāk	Asiņošana injekcijas vietā
	Drudzis

### Pediatriskā populācija

Vairāk par 50 % no ārstēšanas pētījumos iesaistītajiem pacientiem bija bērni. Lietojot devu, kas bija lielāka par ieteicamo devu — 25 mg/kg/dienā, lielākajai daļai pacientu tika novērota asiņošana. Taču vairums asiņošanas gadījumu notika novērošanas periodā, tādēļ nevar noteikt viennozīmīgu saistību ar defibrotīda terapiju. Ar bērniem veiktajā profilakses pētījumā, lietojot defibrotīda devu 25 mg/kg/dienā, tika novērots lielāks asiņošanas gadījumu skaits, salīdzinot ar terapijas grupu. Tomēr nopietnas asiņošanas gadījumu un asiņošanas gadījumu ar letālu iznākumu skaits neatšķīrās. Nevēlamo blakusparādību veids un smagums bērniem un pieaugušajiem ir tāds pats. Nav īpašu brīdinājumu.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes profesionāļi tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Nav īpaša antitoda pārdozēšanas gadījumam, un ārstēšanai ir jābūt simptomātiskai. Defibrotīds netiek izvadīts ar dialīzi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: Citi antitrombotiskie līdzekļi ATĶ kods: B01AX01 .

#### Darbības mehānisms

Lietojot *in vitro*, ir novērots, ka defibrotīds piesaistās dažādām asinsvadu endotēlija vietām, kas ir iesaistītas šūnu dzīves cikla regulēšanas procesā, nodrošinot stimulus, kas veicina aktivizēto endotēlija šūnu aizsardzību. Defibrotīds arī nodrošina endotēlija šūnu aizsardzību pret fludarabīna izraisītu apoptozi, neietekmējot tā antileikēmisko efektu. Defibrotīds kavē heparināzes izpausmes, veicinot ārpusšūnas matricas viendabīgumu un audu hemostāzi. Tiek uzskatīts, ka šīs reakcijas nodrošina endotēlija šūnu aizsardzību.

Lietojot *in vitro*, ir novērots, ka defibrotīds veicina audu veida plazminogēna aktivatora (t-PA) darbību un samazina plazminogēna aktivatora inhibitora-1 (PAI-1) aktivitāti. Tādējādi tiek samazināta prokoagulanta aktivitāte un palielinātas endotēlija šūnu fibrinolītiskās spējas. Lietojot *in vitro*, defibrotīdam ir vāja profibrinolītiskā aktivitāte.

*VOD* patofizioloģija ir atkarīga no vairākiem faktoriem un ir sarežģīta. Šīs slimības patofizioloģijā noteicošie faktori ir endotēlija šūnu bojājumi un protrombotisks-hipofibrinolītisks stāvoklis.

Lai gan defibrotīda iedarbības mehānisms vēl nav pilnībā izskaidrots, saskaņā ar lietošanas *in vitro* datiem defibrotīdam ir būtiska nozīme, gan nodrošinot endotēlija šūnu aizsardzību, gan trombofibrinolītiskā līdzsvara atjaunošanu. Tomēr, lietojot *in vivo*, nav noteikta defibrotīda farmakodinamiskā iedarbība.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Zāļu *Defitelio* efektivitāte un drošums smagas *VOD* slimības ārstēšanā tika pētīta 3. fāzes vēsturiskās kontrolgrupas pamatpētījumā (2005-01). 44 bērni un 58 pieaugušie pacienti ar smagu *VOD* pēc *PCŠT* tika ārstēti ar zālēm *Defitelio*, intravenozi lietojot infūzijas devu 25 mg/kg/dienā. Rezultāti tika salīdzināti ar 32 iepriekš iegūtiem kontrolgrupas pacientu datiem. Ar zālēm *Defitelio* ārstēto pacientu vidējais terapijas ilgums bija 22 dienas. Ievērojami lielākai daļai ar zālēm *Defitelio* ārstēto pacientu tika panākta pilnīga atbildes reakcija (kopējais bilirubīna līmenis bija zemāks par 2 mg/dl) un novērsta vairāku orgānu mazspēja (*multiple organ failure – MOF*); 100 un vairāk dienu pilnīga atbildes reakcija tika novērota 23,5 % (24/102) pacientu, kas tika ārstēti ar zālēm *Defitelio*, salīdzinot ar 9,4 % (3/32) vēsturiskās kontrolgrupas pacientiem ( $p=0,013$ ). Turklāt 100 un vairāk dienu dzīvildzes rādītājs bija labāks tiem pacientiem, kas tika ārstēti ar zālēm *Defitelio*, t. i., 38,2 % (39/102), salīdzinot ar 25,0 % (8/32) vēsturiskās kontrolgrupas pacientu rādītājiem ( $p=0,034$ ).

Šajā pamatpētījumā iegūtos efektivitātes datus apstiprina un pamato arī zāļu devu noteikšanas pētījumu dati (25 mg/kg grupa) un joprojām noritošā ārstēšanas IND pētījuma (smagas *VOD* slimības apakšgrupa) starposma analīzes, kā ir redzams 1. un 2. tabulā.

**1. tabula. Ārstēšanas pētījuma rezultāti: 100 un vairāk dienu pilnīga atbildes reakcija smagas *VOD* slimības gadījumā**

	Atsevišķi pētījumi			
	Devas noteikšana (grupa: 25 mg/kg/dienā)	Atklāta ārstēšanas IND (grupa: 25 mg/kg/dienā)	Vēsturiskās kontrolgrupas pētījums (grupa: 25 mg/kg/dienā)	
			Ar defibrotīdu ārstētie pacienti	Vēsturiskā kontrolgrupa
100 un vairāk dienu pilnīga atbildes reakcija	43 % (32/75)	25,9 % (57/220)	23,5 % (24/102)	9,4 % (3/32)
$p=0,0131$				

**2. tabula. Ārstēšanas pētījuma rezultāti: 100 un vairāk dienu dzīvildze**

	Atsevišķi pētījumi			
	Devas noteikšana (grupa: 25 mg/kg/dienā)	Atklāta ārstēšanas IND (grupa: 25 mg/kg/dienā)	Vēsturiskās kontrolgrupas pētījums (grupa: 25 mg/kg/dienā)	
			Ar defibrotīdu ārstētie pacienti	Vēsturiskā kontrolgrupa
100 un vairāk dienu dzīvildze	43,9 %	44,8 %	38,2 %	25,0 %
$p=0,0341$				

\* Dzīvildzes analīze 100 dienās, izmantojot Kaplāna-Meijera aprēķinus.

Dati, kas tika iegūti, novērojot 611 pacientus (gan ar mērenu, gan smagu *VOD* pēctransplantācijas periodā), kas tika ārstēti ar zālēm *Defitelio*, atbilst kontrolētos klīniskajos pētījumos iegūtajiem datiem; pacientu ar smagu *VOD* apakšgrupā pilnīgas atbildes reakcijas rādītājs ir 24 % (51/212) un dzīvildzes rādītājs ir 37 % (78/212).

Ar bērniem, kam tika nodrošināta *PCŠT* terapija, tika veikts kontrolēts, nejaušināts profilakses pētījums (pētījums 2004-000592-33). Tika nejaušināti atlasīti pacienti ( $n=356$ ), kas no sagatavošanas (*conditioning*) pirmās dienas saņēma devu 25 mg/kg/dienā, kā arī pacienti, kas nesaņēma profilakses zāles.

Par 40 % samazinājās kopējās *VOD* sastopamības rādītājs *Defitelio* profilakses grupas pacientiem, (no 19,9 % kontroles grupā līdz 12,2 % *Defitelio* grupā). Glābjošās ārstēšanas ar zālēm *Defitelio* lietošana visiem pacientiem, kam attīstījās *VOD*, nozīmē, ka pētījuma uzdevums nebija novērtēt dzīvildzes ieguvumus, un šie dati pētījumā arī netika konstatēti.

Veicot pacientu ar alogēno transplantātu apakšgrupas sekundāro analīzi, kam profilaksei tika izmantotas zāles *Defitelio*, līdz 100 dienu posmā pēc transplantācijas tika novērots arī mazāks reakciju

“transplantāts pret saimniekorganismu” (aGvHD) skaits un mazāk no 2. līdz 4. pakāpes akūtas reakcijas gadījumu.

Kopels (Coppell et al) un līdzautori 2010. gadā publicēja apjomīgas metaanalīzes datus, kur tika iesaistīti 235 pacienti ar smagu *VOD*. Saskaņā ar analīzes datiem mirstības, kas saistīta ar smagu *VOD*, fona rādītājs bija 84,3 %, un vairākas desmitgades šis rādītājs saglabājās nemainīgs.

Saskaņā ar datiem, kas iegūti no neatkarīga ASV reģistra, ikdienas klīniskajā praksē ir novērota zāļu *Defitelio* labvēlīga ietekme. Reģistrā ietvertu datu starpposma analīzē bija pieejami dati par 96 pacientiem ar smagu *VOD*.

100 un vairāk dienu posmā pacientiem ar smagu *VOD*, kas netika ārstēti ar defibrotīdu, visu veidu mirstības rādītājs bija 69 %, bet pacientiem, kas tika ārstēti ar defibrotīdu — 61 %. Šie dati ir iegūti atklātajā reģistrā, un pacienti netika nejaušināti.

Papildinformācija ir sniegta tālāk redzamajā 3. tabulā.

**3. tabula. Dati no ASV reģistra.**

	Netika ārstēti ar defibrotīdu	Ar defibrotīdu ārstēti pacienti
	55	41
Dzīvi pēc 100 un vairāk dienām	17 (31 %)	16 (39 %)
<i>VOD</i> izārstēta pēc 100 un vairāk dienām	16 (29 %)	21 (51 %)

#### Pediatriskā populācija

Visos klīniskajos pētījumos, kas tika saistīti ar *VOD* ārstēšanu, vairāk nekā 50 % pacientu bija jaunāki par 18 gadiem. Informācija par drošumu saistībā ar bērniem ir pieejama profilakses pētījumā, kur tika iesaistīti tikai bērni. Dati par drošumu un efektivitāti attiecībā uz bērniem līdz 1 mēneša vecumam vēl nav iegūti.

#### Sirds elektrofizioloģija

Saskaņā ar QTc pētījuma datiem, kur tika iesaistītas veselas personas, kam tika lietotas terapeitiskās un supraterapeitiskās devas, var secināt, ka zālēm *Defitelio* nav ievērojama vai klīniski nozīmīga QTc -pagarināšanas potenciāla, ja tās tiek lietotas devās, kas līdz pat četrām reizēm pārsniedz terapeitiskās devas. Attiecībā uz QT izmaiņām var uzskatīt, ka zālēm *Defitelio* nepiemīt proaritmiska toksicitāte.

Šīs zāles ir reģistrētas “izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu un ētisku apsvērumu dēļ (jo nevar veikt placebo kontrolētu pētījumu) nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

#### Uzsūkšanās un izkļiede

52 veselām personām, kas iesaistījās brīvprātīgi, saņemot vienu zāļu *Defitelio* 6,25 mg/kg devu, kas tika ievadīta 2 stundu ilgas infūzijas veidā, tika novēroti tālāk minētie farmakokinētiskie rādītāji.



**4. tabula. Zāļu Defitelio farmakokinētiskie rādītāji pēc 6,25 mg/kg devas intravenozas infūzijas veselām personām.**

Rādītājs	Defitelio PK rādītāji Vidēji ± SD
C <sub>max</sub> (µg/ml)	17,3 ± 3,83
t <sub>max</sub> (h)#	2,00 (1,00–2,00)
AUC <sub>t</sub> (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 <sub>1/2</sub> (h)	0,71 ± 0,35

# vidēji (min.–maks.)

Maksimālā koncentrācija plazmā tika novērota infūzijas perioda beigās, kas pēc tam strauji samazinājās, un 3,5 stundas pēc infūzijas sākuma lielākajā daļā paraugu bija nenosakāma. Saskaņā ar farmakokinētiskās modelēšanas simulācijas analīzes datiem, ievadot vairākas devas vai devas, kas ir līdz četrām reizēm lielākas par terapeitisko devu, zāļu Defitelio koncentrācija plazmā neuzkrājās.

Izkliedes tilpums ir aptuveni 10 l. *In vitro* pētījumos tika konstatēts, ka 93 % zāļu Defitelio saistās ar plazmas olbaltumvielām.

#### Eliminācija

Pēc terapeitiskās devas (6,25 mg/kg) ievadīšanas veselām personām vidēji 9,48 % no kopējās ievadītās devas 24 stundu laikā izdalījās ar urīnu neizmēģināta defibrotīda veidā, no tiem lielākā zāļu daļa (aptuveni 98 %) tika izdalīta pirmajā 0–4 stundu urīna paraugu ņemšanas intervālā.

#### Metabolisms

Zāles Defitelio nekavē vai neinducē CYP450.

#### Īpašās populācijas

##### Nieru darbības traucējumi

Seši pacienti, kuru aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums ir <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (aprēķināts, izmantojot MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease* – diētas modifikācija nieru slimību gadījumos) formulu) un kuriem tobrīd neveica dialīzi, tika salīdzināti ar 6 veselām personām, kurām bija līdzīgi sākotnējie demogrāfiskie rādītāji. Zāles Defitelio 6,25 mg/kg personām tika ievadītas intravenozi 2 stundu laikā ik pēc 6 stundām. Salīdzinot ar veselu personu kontrolparaugiem, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem AUC un attiecīgi C<sub>max</sub> pieaugums bija 1,6 un 1,4 reizes un eliminācijas pusperiods divas reizes lielāks nekā veselām personām.

Ar urīnu izdalītā defibrotīda apjoms 24 stundu laikā bija aptuveni 5 % no kopējās pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ievadītās devas, bet aptuveni 12 % veselām personām.

Gandrīz visa izdalīšanās caur nierēm notiek pirmajās 4 stundās. Defibrotīda uzkrāšanās 4 devu ievadīšanas laikā netika konstatēta. Atšķirīga iedarbība netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu, tādēļ devas pielāgošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav ieteikta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Apakšpētījumā tika pierādīts, ka defibrotīds netiek izvadīts ar hemodialīzi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

##### Aknu darbības traucējumi

Oficiāli farmakokinētikas pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti. Zāles *Defitelio* tika izmantotas klīniskajos pētījumos pacientiem ar aknu darbības traucējumi, neveicot devas pielāgošanu, un nozīmīga ietekme uz drošumu netika novērota (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Attiecībā uz abām sugām galvenie secinājumi bija saistīti ar vakuolēto makrofāgu uzkrāšanos suņu aknās un žurku aknās, nierēs un limfmezglos. Makrofāgi tiek uzskatīti par galveno mērķi.

#### Embriofetālā attīstība

II segmenta žurku un trušu reprodukcijas spēju pētījumos novēroja defibrotīda toksicitāti mātītēm, tostarp tika konstatēts liels spontāno abortu skaits pēc divu stundu ilgās visu testēto devas līmeņu (arī cilvēkam ieteicamās devas) intravenozas infūzijas. Toksicitātes mātītēm dēļ nevar izdarīt secinājumus attiecībā uz defibrotīda iedarbību uz embriofetālo attīstību. PAI-2 aktivācija notiek tikai placentā.

#### Toksicitāte pusaudžiem

Atkārtoti intravenozi ievadot defibrotīdu jaunām žurkām, lietojot devas, kas ir mazākas par cilvēka terapeitisko devu un gandrīz tādas pašas, tika novērota prepūcija atdalīšanās vidējā laika kavēšanās, kas izraisīja pubertātes sākuma stadijas aizkavēšanos žurku tēviņiem. Taču nav datu par minētās atrades klīnisko nozīmīgumu.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs citrāts, dihidrāts  
Sālsskābe (pH pielāgošanai)  
Nātrijs hidroksīds (pH pielāgošanai)  
Ūdens injekcijām

### 6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni: 3 gadi

Stabilitāte pēc pirmās atvēršanas un/vai atšķaidīšanas līdz lietošanai: no mikrobioloģiskā viedokļa pēc atšķaidīšanas zāles ir nekavējoties jāizlieto. Taču lietošanā esošo zāļu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta 72 stundas 15–25 °C temperatūrā koncentrācijas diapazonā no 4 mg/ml līdz 20 mg/ml infūzijai paredzētā nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumā vai infūzijai paredzētā 5 % glikozes šķīdumā.

Ja šīs zāles neizlieto nekavējoties, lietotājs ir atbildīgs par zāļu uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai un tiem nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2–8 °C temperatūrā.

### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nesasadēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

## 6.5. Iepakojuma veids un saturs

2,5 ml flakons (Eiropas Farmakopejas I. klases bezkrāsains stikls), noslēgts ar korķi (butilgumijas) un alumīnija vāciņu.

Iepakojumā ir 10 flakoni.

## 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Zāles *Defitelio* ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

Infūzijām paredzētais koncentrāta šķīdums jāatšķaida, izmantojot aseptisku metodi.

Zāles *Defitelio* jāatšķaida ar infūzijai paredzētu 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu vai infūzijai paredzētu 5 % glikozes šķīdumu (atšķaidīta šķīduma koncentrācijas diapazonu un stabilitātes datus skatīt 6.3. apakšpunktā), līdz tiek iegūta 2 stundu ilgai infūzijai piemērota koncentrācija (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Zāļu *Defitelio* sagatavošana (izmantojot aseptisku metodi)

1. Atšķaidīšanai nepieciešamais flakonu skaits jānosaka, ņemot vērā konkrētā pacienta svaru (skatīt 4.2. apakšpunktu).
2. Pirms atšķaidīšanas visi flakoni jāpārbauda, vai tajos nav redzamas daļiņas. Ja flakonos ir daļiņas un/vai šķidrums ir duļķains, flakonu nedrīkst lietot.
3. Infūzijas kopējais tilpums jānosaka, ņemot vērā konkrētā pacienta svaru. Lietošanai gatavu zāļu koncentrācijas diapazons ir no 4 mg/ml līdz 20 mg/ml (skatīt 6.3. apakšpunktu).
4. No infūzijas maisiņa jāatvelk tāds infūzijai paredzētā 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma vai infūzijai paredzētā 5 % glikozes šķīduma tilpums, kas atbilst pievienojamajam zāļu *Defitelio* tilpumam.
5. Nepieciešamais zāļu *Defitelio* tilpums jāpaņem no flakoniem un jā sajauc.
6. Sajauktais zāļu *Defitelio* tilpums jāpievieno infūzijai paredzētā 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumam vai infūzijai paredzētā 5 % glikozes šķīdumam.
7. Infūzijai paredzētais šķīdums viegli jāsamaisa.
8. Pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda vai šķīdumā nav redzamas daļiņas.. Drīkst lietot tikai dzidru šķīdumu, kur nav daļiņu. Atkarībā no šķīdinātāja veida un daudzuma atšķaidītā šķīduma krāsa var būt no bezkrāsainas līdz gaiši dzeltenai. Atšķaidītās zāles *Defitelio* ieteicams ievadīt pacientam, izmantojot infūzijas komplektu, kas aprīkots ar sistēmā ievietotu 0,2 µm filtru.
9. Kad infūzija ir pabeigta, intravenozās infūzijas sistēma ir jāizskalo, izmantojot infūzijai paredzētu 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu vai infūzijai paredzētu 5 % glikozes šķīdumu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## 7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gentium S.r.l.  
Piazza XX Settembre 2,  
Villa Guardia,  
22079 Itālija  
Tālrunis: +39 031 5373200  
Fakss: +39 031 5373241  
info@gentium.it

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/13/878/001

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2013.18.oktobris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

2016. gada 26. maijs

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.