

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām 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 koncentrāta 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 infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

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

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Defitelio paredzēts lietot smagas venookluzīvās aknu slimības (*veno-occlusive disease — VOD*), kas hematopoētisko cilmes šūnu transplantācijas (*hematopoietic stem cell transplant – HSCT*) terapijā zināma arī kā sinusoidālas obstrukcijas sindroms (*sinusoidal obstruction syndrome – SOS*), ārstēšanai.

Tas ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem un pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem no 1 mēneša vecuma.

4.2. Devas un lietošanas veids

Defitelio drīkst izrakstīt un ievadīt pacientiem ārsti-speciālisti, kam ir pieredze *HSCT* 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 devām, kas ir lielākas par iepriekšminēto līmeni, tādēļ nav ieteicams lietot devu, kas pārsniedz 25 mg/kg/dienā.

Terapijai jāilgst vismaz 21 dienu, un tā jāturpina, 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, kuriem ir aknu darbības traucējumi, nav veikti. Tomēr klīniskajos pētījumos pacientiem, kuriem attīstās aknu darbības traucējumi, zāles tika izmantotas bez devas pielāgošanas, un 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.

Defibrotīda drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 1 mēnesim, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami. Defitelio nedrīkst lietot bērniem, kas ir jaunāki par 1 mēnesi.

Lietošanas veids

Defitelio paredzēts intravenozai lietošanai. To ievada intravenozas infūzijas veidā, kas ilgst ne mazāk kā 2 stundas.

Pirms lietošanas Defitelio vienmēr jāatšķaida. To 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 ķermeņa masu. 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 aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Lietošana vienlaicīgi ar trombolītisko terapiju (piemēram, t-PA) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ievadīto zāļu nosaukumam un sērijas numuram jābūt skaidri norādītam pacienta failā.

Nav ieteicams lietot zāles, kas 24 stundu laikā pēc 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 šādu terapiju, jāapsver Defitelio lietošanas pārtraukšana.

Defitelio ievadīšanas laikā zāles, kas ietekmē trombocītu agregāciju (piemēram, nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi), jāievada uzmanīgi un rūpīgā ārsta uzraudzībā.

Defitelio nav ieteicams vai tā lietošana jāpārtrauc pacientiem, kuriem ir vai attīstās klīniski nozīmīga akūta asiņošana, kam nepieciešama asins pārliešana. Defitelio uz laiku jāpārtrauc lietot pacientiem, kam tiek veikta ķirurģiska operācija vai invazīvas procedūras, ja pastāv nozīmīgs smagas asiņošanas risks.

Defibrotīdu nav ieteicams ievadīt pacientiem ar hemodinamisko nestabilitāti (vidējo arteriālo spiedienu nevar uzturēt ar vienām zālēm asinsspiediena paaugstināšanai).

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

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā,- būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Iespējamā mijiedarbība ar rekombinētu t-PA

Laboratorijas pelēm ar trombemboliju rekombinētais t-PA veicināja defibrotīda izraisītu antitrombotisku iedarbību, 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

Defibrotīdam 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 molekulārmasas heparīniem (ZMMH), varfarīnu, tiešiem trombīna inhibitoriem (piemēram, dabigatrānu) vai tiešiem Xa faktora inhibitoriem (piemēram, rivaroksabānu vai apiksabānu). Tādēļ defibrotīdu nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar antitrombotiskām/fibrinolītiskām zālēm.

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

Iespējamā mijiedarbība ar citām zālēm

Defibrotīds nekavē un neinducē CYP450 aktivitāti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Kontracepcija sievietēm un vīriešiem

Defitelio lietošanas laikā un vienu nedēļu pēc to lietošanas pārtraukšanas, pacientiem un pacientu partneriem jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

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

Defitelio grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien tas nav nepieciešams sievietes klīniskā stāvokļa dēļ.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai defibrotīds izdalās cilvēka pienā. Ņemot vērā šo zāļu īpašības, nav paredzams risks jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Defitelio var lietot barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Nav veikti pētījumi par defibrotīda ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Defitelio neietekmē vai nenozīmīgi 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 pivotālajā terapijas pētījumā (pētījums 2005-01) nevēlamo notikumu vispārējā sastopamība bija līdzīga grupā, kas saņēma defibrotīdu, un kontroles grupā (vēsturiskā).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā ietver nevēlamās blakusparādības (adverse reaction-ADR), kas tika novērotas pētījumā 2005-01 [ADR = ikviens nevēlams notikums, par kuru ziņots kā par iespējami saistītu vismaz divos gadījumos] un ārstēšanas dēļ radušos nevēlamos notikumus (treatment-emergent *adverse event*-TEAE), kas tika novēroti pētījumā T-IND 2006-05 [TEAE = jebkurš nevēlams notikums, kas radās vai pasliktinājās smaguma ziņā pēc pirmās defibrotīda devas]. Nevēlamajām blakusparādībām, par ko ziņots abos pētījumos, zemāk esošajā tabulā norādīts vislielākais sastopamības biežums. Pivotālajā pētījumā iegūtos drošuma datus apstiprina un pamato pabeigtā *Treatment-IND* pētījuma dati.

Zāļu pirmsreģistrācijas periodā aknu *VOD* ārstēšanas laikā visbiežāk tika novērotas šādas nevēlamās blakusparādības: asiņošana (tostarp, bet ne tikai, gastrointestināla asiņošana, plaušu asiņošana un deguna asiņošana) un hipotensija.

Turklāt, lai gan 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 $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	
Bieži	Koagulopātija
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	
Retāk	Paaugstināta jutība
	Anafilaktiska reakcija
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Bieži	Cerebrāla asiņošana
Retāk	Cerebrālā hematoma
<i>Acu bojājumi</i>	
Retāk	Konjunktīvas asiņošana
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	
Ļoti bieži	Hipotensija
Bieži	Asiņošana
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	
Bieži	Plaušu asiņošana
	Deguna asiņošana

Retāk	Hemotorakss
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Bieži	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana
	Vemšana
	Caureja
	Slikta dūša
	Asiņu vemšana
	Asiņošana mutē
Retāk	Melēna
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
Bieži	Izsitumi
	Nieze
	Petehija
Retāk	Ekhimoze
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	
Bieži	Hematūrija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Bieži	Asiņošana katetra ievadīšanas vietā
	Drudzis
Retāk	Asiņošana injekcijas vietā

Pediatriskā populācija

Vairāk par 50 % no terapijas 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 jāveic īpaši piesardzības pasākumi.

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 speciālisti 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 darbības nodrošina endotēlija šūnu aizsardzību.

Lietojot *in vitro*, ir arī 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

Defibrotīda efektivitāte un drošums smagas VOD slimības ārstēšanā tika pētīti 3. fāzes vēsturiskās kontrolgrupas pivotālajā pētījumā (2005–01). 44 bērni un 58 pieaugušie pacienti ar smagu VOD pēc HSCT tika ārstēti ar Defitelio, intravenozi lietojot infūzijas devu 25 mg/kg/dienā. Rezultāti tika salīdzināti ar 32 vēsturiskās kontrolgrupas pacientu datiem. Ar Defitelio ārstēto pacientu vidējais terapijas ilgums bija 22 dienas.

Ievērojami lielākai daļai ar 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, kuri tika ārstēti ar Defitelio, salīdzinot ar 9,4 % (3/32) vēsturiskās kontrolgrupas pacientiem (p=0,013). Turklāt 100 un vairāk dienu dzīvildzes rādītājs bija labāks tiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar Defitelio, t.i., 38,2 % (39/102), salīdzinot ar 25,0 % (8/32) vēsturiskās kontrolgrupas pacientu rādītājiem (p=0,034).

Šajā pivotālajā pētījumā iegūtos efektivitātes datus apstiprina un pamato arī zāļu devu noteikšanas pētījumu dati (25 mg/kg grupa) un atklātā *Treatment- IND* pētījuma dati, kā ir redzams 1. tabulā.

1. tabula. Terapijas pētījuma rezultāti: 100 un vairāk dienu pilnīga atbildes reakcija un dzīvildzes rādītājs 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)	39,3 % (201/512)	23,5 % (24/102)	9,4 % (3/32)
			p= 0,0131	
100 un vairāk dienu dzīvildze	43,9 %*	49,5 %*	38,2 %*	25,0 %*
			p=0,0341	

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

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

Kontrolēts, nejaušināts profilakses pētījums (pētījums 2004–000592–33) tika veikts bērniem, kuriem tika nodrošināta *HSCT* terapija. Tika nejaušināti atlasīti pacienti (n=356), kuri no sagatavošanas (*conditioning*) pirmās dienas saņēma devu 25 mg/kg/dienā, kā arī pacienti, kuri nesaņēma profilakses zāles.

Par 40 % samazinājās kopējās *VOD* sastopamības rādītājs Defitelio profilakses grupas pacientiem (no 19,9 % kontroles grupā līdz 12,2 % Defitelio grupā). Defitelio glābējterapijas 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, konstatēts, ka Defitelio lietošana profilaksei bija saistīta arī ar mazāku akūtas reakcijas „transplantāts pret saimniekorganismu” (*acute graft versus host disease -aGvHD*) incidenci un mazāku šīs reakcijas 2. līdz 4. smaguma pakāpi laika periodā ilgākā par 100 dienām.

Kopels un līdzautori (*Coppell et al*) 2010. gadā publicēja apjomīgas metaanalīzes datus par 235 pacientiem ar smagu *VOD*, kas liecināja, ka sagaidāmās mirstības, kas saistīta ar smagu *VOD*, 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 Defitelio labvēlīga ietekme. Reģistrā ietvertu datu starposma 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 2. tabulā.

2. 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 Drošums un efektivitāte attiecībā, lietojot bērniem līdz 1 mēneša vecumam. līdz šim nav pierādīta.

Sirds elektrofizioloģija

Saskaņā ar QTc pētījuma datiem, kur tika iesaistītas veselas personas, kurām tika lietotas terapeitiskās un supraterapeitiskās devas, var secināt, ka Defitelio nav ievērojama vai klīniski nozīmīga QTc -pagarināšanas potenciāla, ja tās tiek lietotas devās, kas līdz pat 4 reizēm pārsniedz terapeitiskās devas. Attiecībā uz QT izmaiņām var uzskatīt, ka 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 izkliede

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

3. tabula. Defitelio farmakokinētiskie (FK) rādītāji pēc 6,25 mg/kg devas intravenozas infūzijas veselām personām.

Rādītājs	Defitelio FK rādītāji Vidēji ± 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
V _d (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

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 nebija nosakāma. Saskaņā ar farmakokinētiskās modelēšanas simulācijas analīzes datiem, ievadot vairākas devas vai devas, kas ir līdz četrām reizēm lielākas par terapeitisko devu, Defitelio koncentrācija plazmā neuzkrājās.

Izklīdes tilpums ir aptuveni 10 l. *In vitro* pētījumos tika konstatēts, ka 93 % 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 neizmainīta defibrotīda veidā, no tiem lielākā zāļu daļa (aptuveni 98 %) tika izdalīta pirmajā 0–4 stundu urīna paraugu ņemšanas intervālā.

Metabolisms

Defibrotīds nekavē vai neinducē CYP450.

Īpašās populācijas

Nieru darbības traucējumi

Seši pacienti, kuru aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums bija <30 ml/min/1,73m² (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. Defitelio 6,25 mg/kg personām tika ievadīts intravenozi 2 stundu laikā ik pēc 6 stundām. Salīdzinot ar veselu personu kontrolparaugiem, pacientiem ar nieru

darbības traucējumiem AUC un attiecīgi C_{max} pieaugums bija 1,6 un 1,4 reizes, un eliminācijas pusperiods bija 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. Defitelio tika izmantots 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 galvenās atrades bija saistītas 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.

Juvenīlā toksicitāte

Atkārtoti intravenozi ievadot defibrotīdu juvenīlām 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. Nesasaldēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

2,5 ml flakons (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

Defitelio ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai jāatšķaida, izmantojot aseptisku metodi.

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

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 un jāizlej tāds infūzijai paredzētā 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma vai infūzijai paredzētā 5 % glikozes šķīduma tilpums, kas atbilst pievienojamajam Defitelio tilpumam.
5. Nepieciešamais Defitelio tilpums jāpaņem no flakoniem un jāsavāc.
6. Sajauktais 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. Atšķaidīto Defitelio šķīdumu 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 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām vai 5 % glikozes šķīdumu infūzijām.

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. gada 18. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 26 jūlijs 2018

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

26 jūlijs 2018

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.