

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Defitelio, 80 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mililitr zawiera 80 mg defibrotyny*, co odpowiada 200 mg w fiolce 2,5 ml i stężeniu roztworu po rozcieńczeniu mieszczącym się w zakresie od 4 mg/ml do 20 mg/ml

* wytwarzanego z błony śluzowej jelita wieprzowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Roztwór jest przezroczystym płynem barwy jasnożółtej do brązowej. Nie zawiera cząsteczek stałych ani zmętnień.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Defitelio jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył (ang. *Veno-occlusive disease*, VOD) wątroby, nazywanej także zespołem niewydolności zatokowej wątroby (ang. *Sinusoidal obstruction syndrome*, SOS) i występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. *Haematopoietic stem-cell transplantation*, HSCT).

Produkt jest wskazany do stosowania u dorosłych, a także u młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku powyżej 1 miesiąca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Defitelio powinien przepisywać i podawać pacjentom lekarz specjalista mający doświadczenie w diagnostyce i leczeniu powikłań po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 6,25 mg/kg masy ciała podawane co 6 godzin (25 mg/kg mc. na dobę).

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu w dawkach większych niż dawka podana powyżej są ograniczone, w związku z tym nie zaleca się zwiększania dawki powyżej 25 mg/kg masy ciała na dobę.

Produkt leczniczy Defitelio należy podawać najkrócej przez 21 dni i leczenie należy kontynuować do ustąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów ciężkiej zarostowej choroby żył.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów poddawanych hemodializie przerywanej (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono oficjalnych badań farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, jednak ten produkt leczniczy był stosowany w badaniach klinicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których nie dostosowano jego dawki i nie stwierdzono zagrożeń bezpieczeństwa stosowania. Nie zaleca się zatem dostosowywania dawki produktu, ale pacjentów należy starannie monitorować (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Zalecana dawka do stosowania u dzieci w wieku od 1 miesiąca do 18 lat jest taka sama, jak dla dorosłych, czyli wynosi 6,25 mg/kg masy ciała, podawane co 6 godzin.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Defitelio podaje się w infuzji dożylniej przez 2 godziny.

Produkt leczniczy Defitelio należy zawsze rozcieńczyć przed zastosowaniem. Produkt leczniczy Defitelio można rozcieńczyć 5% roztworem glukozy do infuzji lub 0,9% roztworem chlorku sodu (9 mg/ml) do infuzji, tak by uzyskać odpowiednie stężenie produktu, umożliwiające jego podanie w 2-godzinnej infuzji. Całkowitą objętość roztworu do infuzji należy ustalić na podstawie masy ciała danego pacjenta. Końcowe stężenie produktu Defitelio powinno mieścić się w zakresie od 4 mg/ml do 20 mg/ml.

Fiolki przeznaczone są do jednorazowego użycia, a niewykorzystane pozostałości jednej dawki roztworu należy wyrzucić (patrz punkt 6.6).

Instrukcja rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na defibrotyd lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jednoczesne stosowanie z lekami trombolitycznymi (np. t-PA) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie zaleca się stosowania produktów leczniczych powodujących zwiększenie ryzyka krwotoku w ciągu 24 godzin po podaniu produktu Defitelio (w przypadku heparyny niefrakcjonowanej w ciągu 12 godzin).

Jednoczesne stosowanie leków przeciwzakrzepowych (np. heparyny, warfaryny, bezpośrednich inhibitorów trombiny oraz bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa) (patrz punkt 4.5), poza rutynowymi procedurami utrzymania lub przywrócenia drożności centralnego wklucia dożylnego, wymaga starannego monitorowania. Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem Defitelio podczas stosowania takich leków.

Produkty lecznicze zaburzające agregację płytek krwi (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne), w trakcie podawania produktu Defitelio powinny być stosowane ostrożnie i pod ścisłym nadzorem medycznym.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Defitelio i należy zaprzestać jego stosowania u pacjentów, u których występuje znaczące klinicznie ostre krwawienie wymagające przetoczenia krwi lub u których dojdzie do takiego krwawienia. U pacjentów, u których przeprowadzany jest zabieg

chirurgiczny lub procedura inwazyjna zagrożona istotnym ryzykiem dużego krwawienia, zaleca się tymczasowe przerwanie podawania produktu leczniczego Defitelio.

Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Defitelio u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie, co określa się jako niemożność utrzymania średniego ciśnienia tętniczego krwi za pomocą jednego leku o działaniu wazopresyjnym.

Dotychczas nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Defitelio u dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca. Nie ma dostępnych danych. Nie zaleca się stosowania produktu Defitelio u dzieci w wieku poniżej jednego miesiąca.

Podanie produktu leczniczego Defitelio w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), może wywołać uderzenie gorąca, czyli „rozlane uczucie gorąca”.

W jednej dawce tego produktu leczniczego znajduje się mniej niż 1 mmol sodu (23 mg), co oznacza, że zasadniczo produkt nie zawiera sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Możliwe interakcje z rekombinowanym tkankowym aktywatorem plazminogenu (t-PA)

W mysim modelu choroby zakrzepowo-zatorowej podawany dożylnie rekombinowany t-PA nasilał przeciwwakrzepowe działanie defibrotyny, dlatego w przypadku jednoczesnego stosowania tych leków możliwe jest zwiększenie ryzyka wystąpienia krwotoku i stosowanie takiego skojarzenia leków jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Możliwe interakcje z lekami przeciwwakrzepowymi i fibrynolitycznymi

Defibrotyna ma działanie profibrynolityczne (patrz punkt 5.1), co może potęgować działanie leków przeciwwakrzepowych i (lub) fibrynolitycznych.

Obecnie nie ma żadnych doniesień dotyczących doświadczeń związanych z jednoczesnym stosowaniem u pacjentów heparyn drobnocząsteczkowych, warfaryny czy też bezpośrednich inhibitorów trombiny (np. dabigatranu) lub bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa (np. rywaroksabanu i apiksabanu). W związku z tym nie zaleca się stosowania defibrotyny jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu przeciwwakrzepowym i (lub) fibrynolitycznym. Jeśli jednak takie skojarzenie leków jest stosowane w wyjątkowych przypadkach, należy zachować ostrożność i ściśle monitorować parametry krzepnięcia krwi (patrz punkt 4.4).

Możliwe interakcje z innymi produktami leczniczymi

Produkt leczniczy Defitelio nie hamuje ani nie indukuje aktywności izoenzymów CYP450 (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem defibrotyny u kobiet w ciąży. W badaniach toksykologicznych dotyczących okresu rozwoju zarodkowo-płodowego prowadzonych u ciężarnych samic szczurów i królików z zastosowaniem dawek defibrotyny zbliżonych do dawki terapeutycznej zalecanej u ludzi, wykazano wysoki wskaźnik poronień związanych z krwotokiem (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Defitelio nie należy stosować w czasie ciąży chyba, że jest to konieczne ze względu na stan kliniczny kobiety.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Pacjenci/pacjentki, a także ich partnerzy, muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas przyjmowania produktu leczniczego Defitelio i przez tydzień po zaprzestaniu jego stosowania.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy defibrotyd przenika do mleka kobiecego. Biorąc pod uwagę rodzaj produktu, można oczekiwać, że jego stosowanie nie wiąże się z zagrożeniem dla noworodków i niemowląt. Produkt leczniczy Defitelio może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących oceny wpływu defibrotydu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Można przewidywać, że produkt leczniczy Defitelio nie będzie miał żadnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn lub że jego wpływ będzie nieistotny. Ze względu na rodzaj choroby, pacjenci jednak nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W głównym badaniu fazy 3 z udziałem pacjentów leczonych (badanie 2005-01) częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, była podobna w grupie leczonej defibrotylem i w grupie kontrolnej (historycznej).

Wszelkie zdarzenia niepożądane przynajmniej w dwóch oddzielnych przypadkach zgłoszone jako potencjalnie związane z leczeniem, określono jako niepożądane działania leku i uwzględniono w tabeli poniżej.

Do działań niepożądanych najczęściej obserwowanych podczas leczenia zarostowej choroby żył wątroby w okresie przed wprowadzeniem produktu do obrotu zalicza się krwotoki (w tym, między innymi, krwotoki z przewodu pokarmowego, krwotoki płucne i krwawienia z nosa), niedociśnienie i koagulopatię.

Ponadto, pomimo że w badaniach dotyczących stosowania defibrotydu w zarostowej chorobie żył nie zgłaszano występowanie nadwrażliwości, są doniesienia o przypadkach nadwrażliwości, z anafilaksją włącznie, związanych z leczeniem dostępnymi wcześniej w obrocie preparatami defibrotydu. Dlatego nadwrażliwość zaliczono do niepożądanych działań leku.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej wymieniono obserwowane działania niepożądane podano według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania określono w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Często	koagulopatia (zaburzenia krzepnięcia krwi)
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Niezbyt często	nadwrażliwość
	reakcje anafilaktyczne
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Często	krwotok mózgowy

Niezbyt często	krwiak wewnątrzmożgowy
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	krwotok podspojówkowy
Zaburzenia naczyniowe	
Często	niedociśnienie
	krwotok
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	krwotok płucny
	krwawienie z nosa
Niezbyt często	krwiak opłucnej
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	krwotok z przewodu pokarmowego
	wymioty
Niezbyt często	krwawe wymioty
	smoliste stolce
	krwotok z jamy ustnej
	biegunka
	nudności
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	wylew krwawy
	wybroczyny
	wysypka
	świąd
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	krwiomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	krwotok w miejscu wprowadzenia cewnika
Niezbyt często	krwotok w miejscu wstrzyknięcia
	gorączka

Dzieci i młodzież

W badaniach z udziałem pacjentów leczonych, ponad 50% uczestników stanowiły dzieci. W przypadku stosowania produktu w dawkach przekraczających zalecaną dawkę 25 mg/kg masy ciała na dobę, w grupie leczonej dużą dawką odsetek osób, u których występowały krwawienia był wyższy. Ze względu na to, że wiele tego typu zdarzeń odnotowano w okresie obserwacji kontrolnej po leczeniu, niemożliwe było ustalenie wyraźnego związku ich występowania ze stosowaniem defibrotyny. W badaniu dotyczącym leczenia profilaktycznego dawką 25 mg/kg mc. na dobę dzieci i młodzieży, częstość występowania jakichkolwiek krwawień była większa w grupie stosującej defibrotynę niż w grupie leczonej. Nie stwierdzono jednak żadnej różnicy w częstości występowania ciężkich krwawień ani krwawień prowadzących do zgonu.

Poza tym częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci są takie same, jak u dorosłych. Nie są wskazane żadne specjalne środki ostrożności.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania, a leczenie powinno być objawowe. Defibrotyd nie jest usuwany podczas dializy (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwzakrzepowe; kod ATC: B01AX01.

Mechanizm działania

Wykazano, że w warunkach *in vitro* defibrotyd wiąże się z różnymi miejscami wiązania na śródbłonku naczyń krwionośnych, które uczestniczą w procesach kontrolujących czynność komórek, i inicjuje reakcje sprzyjające ochronie aktywowanych komórek śródbłonka. Wykazano także, że defibrotyd zapobiega apoptozie komórek śródbłonka indukowanej przez fludarabinę, ale jednocześnie nie wpływa na przeciwbiałaczkowe działanie tego leku. Defibrotyd hamuje ekspresję heparanazy, przyczyniając się do zachowania integralności macierzy pozakomórkowej, a tym samym również homeostazy tkanek. Zakłada się, że te działania mają na celu ochronę komórek śródbłonka.

Wykazano też, że w warunkach *in vitro* defibrotyd nasila czynność tkankowego aktywatora plazminogenu (ang. *Tissue-type plasminogen activator*, t-PA) i zmniejsza aktywność inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (ang. *Plasminogen activator inhibitor-1*, PAI-1), w wyniku czego dochodzi do osłabienia aktywności prokoagulantu oraz zwiększenia potencjału fibrynolitycznego komórek śródbłonka. Wykazano również, że defibrotyd wykazuje się słabą aktywność profibrynolityczną *in vitro*.

Patofizjologia zarostowej choroby żył jest wieloczynnikowa i złożona. Decydujące znaczenie w patofizjologii tej choroby mają takie czynniki, jak uszkodzenie komórek śródbłonka oraz wzmożona aktywność prozakrzepowa z jednoczesnym zmniejszeniem aktywności fibrynolitycznej.

Mechanizm działania defibrotydu nie został w pełni wyjaśniony, jednak dane z badań *in vitro* potwierdzają rolę defibrotydu w procesach ochrony komórek śródbłonka, jak i jego znaczenie dla przywrócenia równowagi między aktywnością zakrzepową i fibrynolityczną. Nie określono jednak farmakodynamicznego działania defibrotydu w warunkach *in vivo*.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Defitelio w leczeniu ciężkiej zarostowej choroby żył oceniano w głównym badaniu fazy 3 z historyczną grupą kontrolną (2005-01). Czterdzieścioro czworo dzieci i 58 dorosłych pacjentów z ciężką chorobą zarostową żył po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych leczono produktem Defitelio podawanym w infuzji dożylniej w dawce 25 mg/kg mc. na dobę i porównywano z 32 pacjentami z historycznej grupy kontrolnej. Mediana czasu leczenia osób stosujących produkt Defitelio wyniosła 22 dni.

U istotnie większego odsetka pacjentów z grupy leczonej produktem Defitelio uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie, zdefiniowaną jako uzyskanie stężenia bilirubiny całkowitej poniżej wartości 2 mg/dl oraz ustąpienie niewydolności wielonarządowej; wskaźnik odpowiedzi całkowitej po upływie 100 dni (Dzień+100) wyniósł 23,5% (24/102) w grupie leczonej produktem Defitelio w porównaniu z 9,4% (3/32) w historycznej grupie kontrolnej (p=0,013). Poza tym wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni (Dzień+100) w grupie leczonej produktem Defitelio poprawił się - przeżyło w niej 38,2% (39/102) pacjentów, w porównaniu z 25,0% (8/32) w historycznej grupie kontrolnej (p=0,034).

Uzyskane w tym głównym badaniu dane odnoszące się do skuteczności leku potwierdzają i wspierają dane z badania mającego na celu ustalenie dawki optymalnej (grupa leczona dawką 25 mg/kg mc.) oraz wyniki tymczasowej analizy trwającego nadal badania, dotyczącego leczenia nowym produktem

doświadczalnym w ramach protokołu „Treatment IND” (podgrupa uczestników z ciężką zarostową chorobą żył), które przedstawiono w Tabelach 1 i 2.

Tabela 1: Wyniki badania z udziałem pacjentów leczonych: odpowiedź całkowita u pacjentów z ciężką zarostową chorobą żył w Dniu+100

	Poszczególne badania			
	Badanie dotyczące ustalenia dawki optymalnej (grupa leczona dawką 25 mg/kg mc. na dobę)	Badanie otwarte wg protokołu „Treatment IND” (25 mg/kg mc. na dobę)	Badanie z historyczną grupą kontrolną (25 mg/kg mc. na dobę)	
			Grupa leczona defibrotidem	Historyczna grupa kontrolna
Odpowiedź całkowita do Dnia+100	43% (32/75)	25,9% (57/220)	23,5% (24/102)	9,4% (3/32)
			p= 0,0131	

Tabela 2: Wyniki badania z udziałem pacjentów leczonych: przeżycie w Dniu+100

	Poszczególne badania			
	Badanie dotyczące ustalenia dawki optymalnej (grupa leczona dawką 25 mg/kg mc. na dobę)	Badanie otwarte wg protokołu „Treatment IND” (25 mg/kg mc. na dobę)	Badanie z historyczną grupą kontrolną (25 mg/kg mc. na dobę)	
			Grupa leczona defibrotidem	Historyczna grupa kontrolna
Przeżycie do Dnia+100	43,9%*	44,8%*	38,2%*	25,0%*
			p=0,0341	

*=Estymatory Kaplana–Meiera dla analizy czasu upływającego do wystąpienia zdarzenia w okresie do Dnia100

Dostępne dane dotyczące 611 pacjentów przyjmujących produkt Defitelio w ramach programu „leczenia ostatniej szansy” z powodu ciężkiej i nie-ciężkiej (nieokreślonej jako ciężka) poprzeczypowej zarostowej choroby żył, są zgodne z danymi z badań klinicznych z grupą kontrolną, przy czym w podgrupie pacjentów z ciężką zarostową chorobą żył wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie wyniósł 24% (51/212), a wskaźnik przeżycia 37% (78/212).

Przeprowadzono randomizowane badanie dotyczące leczenia profilaktycznego, z grupą kontrolną (badanie 2004-000592-33), z udziałem dzieci i młodzieży po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. Pacjentów (n=356) randomizowano do grupy leczonej dawką 25 mg/kg mc. na dobę od początku procedury kondycjonowania albo do grupy, w której nie stosowano leczenia profilaktycznego.

W grupie profilaktycznego leczenia produktem Defitelio, wykazano zmniejszenie o 40% całkowitej częstości występowania choroby zarostowej żył (z 19,9% w grupie kontrolnej do 12,2% w grupie leczonej produktem Defitelio). Zastosowanie produktu leczniczego Defitelio w ramach leczenia ratunkowego u wszystkich pacjentów, u których doszło do rozwoju zarostowej choroby żył oznaczało, że celem badania nie była ocena jakiegokolwiek korzystnego wpływu na przeżycie i że w tym badaniu takiego wpływu nie stwierdzono.

Z drugoplanowych analiz danych zebranych w podgrupie pacjentów, u których wykonano przeszczepienie alogeniczne, wynikało że profilaktyczne zastosowanie produktu Defitelio wiązała się również z mniejszą częstością występowania ostrej reakcji przeszczepu przeciwko gospodarzowi (ang. *Acute graft versus host disease*, aGvHD) do Dnia+100 oraz jej mniejszym nasileniem (Stopień 2 do 4).

W 2010 roku Coppell i wsp. ogłosili dane z szeroko zakrojonej metaanalizy 235 pacjentów z ciężką zarostową chorobą żył, według których podstawowy wskaźnik śmiertelności w ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wynosił 84,3% i utrzymywał się na stałym poziomie przez kilkadziesiąt lat.

Dane pochodzące z niezależnego badania rejestracyjnego prowadzonego w Stanach Zjednoczonych wykazały korzystne działanie produktu leczniczego Defitelio w codziennej praktyce klinicznej. W momencie przeprowadzania tymczasowej analizy danych z trwającego badania rejestracyjnego, udostępnione były dane 96 pacjentów z ciężką zarostową chorobą żył.

Wskaźnik umieralności z wszystkich przyczyn odnotowany w Dniu+100 wyniósł 69% w przypadku pacjentów z ciężką zarostową chorobą żył, których nie leczono defibrotymdem, i 61% w przypadku tych, którym podawano defibrotymd. Dane te pochodzą z otwartego badania rejestracyjnego, w którym nie randomizowano uczestników.

Dodatkowe informacje przedstawiono w Tabeli 3 poniżej.

Tabela 3: Dane z prowadzonego w Stanach Zjednoczonych badania rejestracyjnego

	Grupa nieleczona defibrotymdem	Grupa leczona defibrotymdem
	55	41
Osoby żyjące w Dniu+100	17 (31%)	16 (39%)
Osoby, u których zarostowa choroba żył ustąpiła przed Dniem+100	16 (29%)	21 (51%)

Dzieci i młodzież

W każdym z badań klinicznych dotyczących leczenia zarostowej choroby żył ponad 50% pacjentów stanowiły osoby w wieku poniżej 18 lat. Dostępne są informacje na temat bezpieczeństwa leczenia u dzieci z badania profilaktyki przeprowadzonego wyłącznie z udziałem dzieci. Dotychczas nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca.

Elektrofizjologia mięśnia sercowego

Na podstawie wyników badania odstępu QTc przeprowadzonego u zdrowych osób z zastosowaniem dawek terapeutycznych i supratherapeutycznych można stwierdzić, że produkt leczniczy Defitelio podawany w dawkach do 4 razy wyższych niż te wskazane ze względów terapeutycznych nie powoduje istotnego ani znaczącego klinicznie wydłużenia odstępu QTc. Można uznać, że produkt Defitelio nie wykazuje toksycznego działania o charakterze proarytmicznym związanego ze zmianami odstępu QT.

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby, i z powodów etycznych uniemożliwiających przeprowadzenie badań z grupą kontrolną placebo, nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

U 52 zdrowych osób po jednorazowym podaniu produktu leczniczego Defitelio w dawce wynoszącej 6,25 mg/kg m.c. w infuzji dożylniej trwającej 2 godziny, parametry farmakokinetyczne były następujące:

Tabela 4. Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego Defitelio po podaniu zdrowym osobom w infuzji dożylniej w dawce 6,25 mg/kg mc.

Parametr	Parametry PK produktu Defitelio Średnia ± SD
C_{max} (µg/ml)	17,3 ± 3,83
t_{max} (godz.)#	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

mediana (wartość min.-max.)

Maksymalne stężenie osocze osiągnęło wartość szczytową na koniec infuzji, a następnie obniżyło się, przy czym produkt został szybko usunięty z organizmu i w większości próbek był niewykrywalny już po upływie 3,5 godziny od momentu rozpoczęcia infuzji.

W analizie danych uzyskanych dzięki wykorzystaniu symulacyjnego modelu farmakokinetyki wykazano, że stężenie produktu Defitelio w osoczu nie kumuluje się po podaniu dawek wielokrotnych ani dawek do 4 razy przekraczających dawkę terapeutyczną.

Objętość dystrybucji wynosi około 10 l. W badaniach *in vitro* wykazano, że 93% produktu Defitelio wiąże się z białkami osocza.

Eliminacja

Po podaniu dawki terapeutycznej (6,25 mg/kg mc.) zdrowym osobom, w przybliżeniu 9,48% całkowitej podanej dawki defibrotidu wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 24 godzin, przy czym większość produktu wydalana jest w ciągu pierwszego okresu zbiórki moczu w zakresie od 0 do 4 godzin (około 98%).

Metabolizm

Defitelio nie hamuje ani nie indukuje aktywności enzymów systemu CYP450.

Specjalne populacje

Zaburzenia czynności nerek

Sześciu pacjentów z szacowanym wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego wynoszącym <30 ml/min/1,73 m² [liczonym według wzoru MDRD (ang. *Modification of Diet in Renal Disease* - modyfikacja diety w chorobach nerek)], obecnie nie poddawanych dializie porównano z 6 zdrowymi osobami o podobnych wartościach wyjściowych parametrów demograficznych. Produkt Defitelio w dawce wynoszącej 6,25 mg/kg mc. podawano w infuzji dożylniej trwającej 2 godziny, co 6 godzin. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wartości AUC i C_{max} zwiększyły się odpowiednio 1,6-krotnie i 1,4-krotnie w porównaniu do zdrowych osób, a okres półtrwania u tych pacjentów był około dwukrotnie dłuższy niż u zdrowych osób.

Ilość defibrotidu wydalana z moczem w ciągu 24 godzin wynosiła około 5% całkowitej podanej dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu do około 12% u zdrowych osób.

Wydalanie defibrotidu przez nerki odbywa się niemal w całości w ciągu pierwszych 4 godzin. Nie stwierdzono kumulowania się defibrotidu po podaniu 4 dawek. Uznaje się, że różnice w ekspozycji nie mają znaczenia klinicznego, dlatego nie zaleca się dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

W badaniu pobocznym wykazano, że defibrotyd nie jest usuwany podczas hemodializy (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono żadnych oficjalnych badań farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Produkt leczniczy Defitelio stosowany był w badaniach klinicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których jego dawki nie zmodyfikowano i nie stwierdzono poważnych zagrożeń bezpieczeństwa (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności czy rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Stwierdzono głównie nagromadzenie zwakuolizowanych makrofagów w wątrobie u psów, a także w wątrobie, nerkach i węzłach chłonnych u szczurów. Makrofagi uważa się za główny cel działania produktu.

Rozwój zarodka i płodu

W badaniach dotyczących wpływu na rozrodczość (segment II) u szczurów i królików wykazano, że defibrotyd podawany w infuzji dożylniej w ciągu 2 godzin we wszystkich badanych dawkach, w tym także w dawkach zbliżonych do tych stosowanych u ludzi, ma toksyczne działanie u matek i jest przyczyną wysokiego wskaźnika poronień związanych z krwotokiem. Ze względu na wspomniane toksyczne działanie u matek, nie można wysnuć żadnych wniosków dotyczących wpływu defibrotydu na rozwój zarodka i płodu. Wiadomo, że w łożysku dochodzi do wyjątkowego wzrostu aktywności PAI-2.

Toksyczność u młodych osobników

Po wielokrotnym podaniu defibrotydu dożylnie młodym osobnikom szczurów w dawkach mniejszych od dawki terapeutycznej stosowanej u ludzi lub do niej zbliżonych, stwierdzono przesunięcie w czasie średniego wieku oddzielania się napletka, co wskazuje na opóźnienie dojrzewania płciowego u osobników płci męskiej. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest jednak znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian, dwuwodny
Kwas solny (w celu dostosowania pH)
Sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki: 3 lata

Trwałość produktu po otwarciu fiołki po raz pierwszy i (lub) po rozcieńczeniu: z mikrobiologicznego punktu widzenia po rekonstytucji i rozcieńczeniu produkt leczniczy powinien być użyty natychmiast. Wykazano jednak, że gotowy do użycia produkt zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną w okresie 72 godzin w temperaturze 15°C –25°C w przypadku stężeń mieszczących się w zakresie od 4 mg/ml do 20 mg/ml po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu (9 mg/ml) do infuzji lub 5% roztworze glukozy do infuzji.

Za czas oraz warunki przechowywania gotowego do użycia produktu, który nie został wykorzystany natychmiast, odpowiada użytkownik. Zazwyczaj produkt nie powinien być przechowywany dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze 2°C –8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiołki o pojemności 2,5 ml (z przezroczystego szkła typu I wg Farmakopei Europejskiej) zamknięte korkiem (z gumy butylowej) z uszczelką (aluminium).

Wielkość opakowania: 10 fiołek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Defitelio jest przeznaczony do jednorazowego użycia.

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczyć, stosując odpowiednią technikę aseptyczną.

Produkt leczniczy Defitelio należy rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu do infuzji lub 5% roztworem glukozy do infuzji (patrz informacje dotyczące zakresu stężeń oraz trwałości roztworu po rozcieńczeniu podane w punkcie 6.3), tak by uzyskać odpowiednie stężenie umożliwiające jego podanie w infuzji w ciągu 2 godzin (patrz punkt 4.2).

Przygotowanie produktu leczniczego Defitelio (z zastosowaniem techniki aseptycznej):

1. Liczbę fiołek, których zawartość ma być rozcieńczona, należy ustalić na podstawie masy ciała danego pacjenta (patrz punkt 4.2).
2. Przed rozcieńczeniem należy sprawdzić, czy w żadnej fiołce nie znajdują się cząsteczki stałe. Nie wolno używać fiołki, jeśli stwierdza się obecność cząstek stałych i (lub) płyn w fiołce nie jest przezroczysty.
3. Całkowitą objętość roztworu do infuzji należy ustalić na podstawie masy ciała danego pacjenta. Końcowe stężenie produktu Defitelio powinno mieścić się w zakresie od 4 mg/ml do 20 mg/ml (patrz punkt 6.3).
4. Z worka zawierającego 0,9% roztwór chlorku sodu do infuzji (9 mg/ml) lub 5% roztwór glukozy do infuzji należy usunąć płyn o objętości równej całkowitej objętości roztworu produktu Defitelio, która ma być podana.
5. Z fiołek z produktem Defitelio należy pobrać i zmieszać pożądaną objętość roztworu.
6. Pobrany i zmieszany roztwór produktu Defitelio należy dodać do worka zawierającego 0,9% roztwór chlorku sodu do infuzji (9 mg/ml) lub 5% roztwór glukozy do infuzji.
7. Przygotowany roztwór do infuzji należy delikatnie wymieszać.
8. Przed podaniem należy sprawdzić, czy roztwór nie zawiera cząstek stałych. Należy stosować wyłącznie roztwór, który nie zawiera widocznych cząstek stałych. Zależnie od rodzaju i ilości rozcieńczalnika, roztwór po rozcieńczeniu może być bezbarwny lub jasnożółty. Zaleca się

podawanie rozcieńczonego produktu Defitelio przy użyciu zestawu do infuzji wyposażonego we wbudowany filtr 0,2 µm.

9. Po zakończeniu infuzji cewnik dożylny należy przepłukać 0,9% roztworem chlorku sodu do infuzji (9 mg/ml) lub 5% roztworem glukozy do infuzji.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gentium S.r.l.
Piazza XX Settembre 2,
Villa Guardia,
22079 Italy
Tel.: +39 031 5373200
Faks: +39 031 5373241
info@gentium.it

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/878/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 października 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26 maja 2016

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.