

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Defitelio 80 mg/ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml obsahuje 80 mg defibrotidu*, čo zodpovedá množstvu 200 mg v 2,5 ml v injekčnej liekovke, čo zodpovedá koncentrácii po zriedení v rozsahu 4 mg/ml až 20 mg/ml

* vytvorený z črevnej sliznice ošípaných.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Roztok je číry, svetložltý až hnedý, neobsahuje častice ani kal.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Defitelio je indikovaný na liečbu závažného venookluzívneho ochorenia pečene (VOD), ktoré je tiež známe ako sinusoidálny obštrukčný syndróm (SOS) po transplantácii hematopoetických kmeňových buniek (HSCT).

Liek je indikovaný u dospelých a dospievajúcich, detí a dojčiat starších ako 1 mesiac.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liek Defitelio musí pacientom predpísať a podávať špecializovaný lekár, ktorý má skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou komplikácií HSCT.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 6,25 mg/kg telesnej hmotnosti každých 6 hodín (25 mg/kg/deň).

K dispozícii sú obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti v súvislosti s dávkami nad touto hladinou, a preto sa neodporúča zvyšovať dávku nad 25 mg/kg/deň.

Liek Defitelio sa má podávať najmenej 21 dní. Liečba má pokračovať dovtedy, kým nezmiznú príznaky a symptómy závažného venookluzívneho ochorenia.

Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov s poškodením funkcie obličiek alebo u tých, ktorí sú na intermitentnej hemodialýze, nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Poškodenie funkcie pečene

Neuskutočnili sa formálne farmakokinetické štúdie u pacientov s poškodením funkcie pečene; liek sa však použil v klinických skúšaníach u pacientov s rozvíjajúcim sa poškodením funkcie pečene bez úpravy dávkovania, pričom sa nezistili žiadne problémy týkajúce sa bezpečnosti. Preto sa neodporúča úprava dávkovania, je však potrebné pozorné monitorovanie pacientov (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Odporúčaná dávka pre deti vo veku od 1 mesiaca do 18 rokov je rovnaká (v mg/kg) ako pre dospelých, t. j. 6,25 mg/kg telesnej hmotnosti každých 6 hodín.

Spôsob podania

Liek Defitelio sa podáva formou intravenózneho infúzie v trvaní dvoch hodín.

Liek Defitelio sa má pred použitím vždy zriediť. Liek Defitelio možno zriediť 5 % infúznym roztokom glukózy alebo infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na dosiahnutie vhodnej koncentrácie, čo umožní podanie infúzie v trvaní 2 hodín. Celkový infúzny objem sa má určiť na základe hmotnosti každého pacienta. Konečná koncentrácia lieku Defitelio má byť v rozsahu 4 mg/ml až 20 mg/ml.

Injekčné liekovky sú určené na jedno použitie a nepoužitý roztok z jednej dávky sa musí zlikvidovať (pozri časť 6.6)

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na defibrotid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Súbežné použitie trombolytickej liečby (napr. t-PA) (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Použitie liekov, ktoré zvyšujú riziko hemorágie do 24 hodín po podaní lieku Defitelio (do 12 hodín v prípade nefrakcionovaného heparínu) sa neodporúča.

Súbežná systémová antikoagulačná liečba (napr. heparín, warfarín, priame inhibítory trombinu a priame inhibítory faktora Xa) (pozri časť 4.5) s výnimkou bežného udržiavania alebo znovuo tvorenia centrálnej venózneho linky vyžaduje pozorné monitorovanie. Počas používania takej liečby je potrebné zvážiť prerušenie liečby liekom Defitelio.

Lieky, ktoré ovplyvňujú agregáciu trombocytov (napr. nesteroidné protizápalové lieky) sa majú podávať počas podávania lieku Defitelio obozretne pod pozorným lekárskej dohľadom.

U pacientov s existujúcim alebo rozvíjajúcim sa klinicky významným akútnym krvácaním vyžadujúcim krvnú transfúziu sa liek Defitelio neodporúča používať alebo sa má ukončiť jeho používanie. Dočasné prerušenie liečby liekom Defitelio sa odporúča u pacientov podstupujúcich operáciu alebo invazívne postupy s významným rizikom závažného krvácania.

Podávanie lieku Defitelio pacientom s hemodynamickou nestabilitou definovanou ako neschopnosť udržať priemerný arteriálny tlak pomocou jedného prostriedku na zvýšenie krvného tlaku sa neodporúča.

Bezpečnosť a účinnosť lieku Defitelio u detí mladších ako 1 mesiac veku neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Používanie lieku Defitelio u detí mladších ako jeden mesiac veku sa neodporúča.

Podanie bolusu lieku Defitelio môže zapríčiniť návaly tepla alebo pocit tzv. celkového tepla.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate je bez sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Potenciálne interakcie s rekombinantným t-PA

V myšom modeli tromboembólie rekombinantný t-PA zvýšil antitrombotický účinok defibrotidu, keď sa podával intravenózne a súbežné podávanie môže preto predstavovať zvýšené riziko hemorágie a je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Potenciálne interakcie s antitrombotickými fibrinolytickými liekmi

Defibrotid má profibrinolytický účinok (pozri časť 5.1), ktorý potenciálne môže zvýšiť účinok antitrombotických/fibrinolytických liekov.

V súčasnosti nie sú hlásené skúsenosti u pacientov liečených súbežne heparínmi s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH), warfarínom alebo liečených súbežne priamymi inhibítormi trombínu (napr. dabigatranom) alebo priamymi inhibítormi faktora Xa (napr. rivaroxabanom a apixabanom). Použitie defibrotidu spolu s antitrombotickými/fibrinolytickými liekmi sa preto neodporúča.

Ak sa však tieto lieky používajú vo výnimočných prípadoch, je potrebná obozretnosť a pozorné monitorovanie koagulačných parametrov (pozri časť 4.4).

Potenciálne interakcie s inými liekmi

Liek Defitelio neinhibuje ani neindukuje enzýmy CYP450 (pozri časť 5.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne štúdie používajúce defibrotid u gravidných žien. Toxikologické štúdie embryofetálneho vývinu na gravidných potkanoch a králikoch, v ktorých sa použili dávky defibrotidu blízke odporúčanej terapeutickú dávku pre ľudí, odhalili vysokú mieru hemoragického abortu (pozri časť 5.3).

Liek Defitelio sa nemá používať počas gravidity, ak klinický stav ženy nevyžaduje liečbu liekom Defitelio.

Antikoncepcia u mužov a žien

U pacientov (pacientok) a ich partneriek (partnerov) sa vyžaduje používanie účinnej antikoncepcie počas expozície lieku Defitelio a jeden týždeň po ukončení používania lieku.

Laktácia

Nie je známe, či sa defibrotid vylučuje do materského mlieka. Vzhľadom na charakter lieku sa nepredpokladá riziko pre novorodencov/dojčatá. Liek Defitelio sa môže používať počas dojčenia.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne štúdie skúmajúce vplyv defibrotidu na fertilitu človeka.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Predpokladá sa, že liek Defitelio nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na charakter základného ochorenia sa však nepredpokladá, že pacienti budú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V hlavnej liečebnej štúdií fázy 3 (štúdia 2005-01) bol celkový výskyt nežiaducich udalostí v skupine liečenej defibrotidom podobný ako v kontrolnej skupine (historická).

Všetky udalosti hlásené ako udalosti potenciálne súvisiace s liečbou najmenej v dvoch prípadoch boli definované ako nežiaduce účinky lieku a nachádzajú sa v ďalej uvedenej tabuľke.

Najčastejšie nežiaduce účinky pozorované počas liečby venookluzívneho ochorenia pečene v období pred uvedením lieku na trh sú hemorágia (vrátane gastrointestinálnej hemorágie, pľúcnej hemorágie a epistaxy), hypotenzia a koagulopatia.

Aj keď v štúdiách skúmajúcich defibrotid pri venookluzívnom ochorení nebola hlásená precitlivosť, pri použití zmesi defibrotidu, ktorá už bola uvedená na trh, boli hlásené prípady precitlivosti vrátane anafylaxie a precitlivosť sa preto uvádza ako nežiaduci účinok lieku.

Zoznam nežiaducich účinkov zhrnutý v tabuľke

Pozorované nežiaduce účinky sú ďalej uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Definícia frekvencií: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), a veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$).

<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	
Časté	Koagulopatia
<i>Poruchy imunitného systému</i>	
Menej časté	Precitlivosť
	Anafylaktická reakcia
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté	Cerebrálna hemorágia
Menej časté	Cerebrálny hematóm
<i>Ochorenia oka</i>	
Menej časté	Konjunktiválna hemorágia
<i>Poruchy ciev</i>	
Časté	Hypotenzia
	Hemorágia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	
Časté	Pľúcna hemorágia
	Epistaxa
Menej časté	Hemotorax
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
Časté	Gastrointestinálna hemorágia
	Vracanie
Menej časté	Hemateméza
	Meléna
	Krvácanie z úst
	Hnačka
	Nauzea
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
Menej časté	Ekchymóza
	Petechia

	Vyrážka
	Pruritus
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté	Hematúria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Hemorágia v mieste zavedenia katétra
Menej časté	Hemorágia v mieste podania injekcie
	Pyrexia

Pediatrická populácia

V liečebných štúdiách boli viac ako 50 % pacientov detí. Pri použití dávok vyšších ako je odporúčaná dávka 25 mg/kg/deň bol vyšší pomer pacientov s udalosťami krvácania v skupine užívajúcej vysokú dávku, ale keďže mnohé udalosti sa vyskytli v období sledovania, zjavný vzťah k liečbe defibrotidom sa nemohol stanoviť. V pediatrickej štúdii prevencie pri použití dávky 25 mg/kg/deň sa pozoroval zvýšený výskyt akýchkoľvek udalostí krvácania v skupine užívajúcej defibrotid v porovnaní s liečebnou skupinou. Nepozoroval sa však žiadny rozdiel vo výskyte závažného krvácania alebo udalostí krvácania končiacich sa smrťou.

Charakter frekvencie a závažnosť nežiaducich účinkov u detí sú rovnaké ako u dospelých. Nie sú indikované žiadne špeciálne opatrenia.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum na predávkovanie a liečba má byť symptomatická. Defibrotid sa neodstraňuje dialýzou (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné antitrombotiká; ATC kód: B01AX01.

Mechanizmus účinku

Preukázalo sa, že defibrotid sa viaže *in vitro* na rôzne miesta endotelu ciev, ktoré sa podieľajú na bunkovej regulácii a poskytuje impulz, ktorý podporuje ochranu aktivovaných endotelových buniek. Tiež sa preukázalo, že defibrotid chráni endotelové bunky pred apoptózou sprostredkovanou fludarabínom, pričom neovplyvňuje jeho antileukemický účinok. Defibrotid tiež inhibuje expresiu heparanázy, čo prispieva k integrite extracelulárnej matrix a súčasne k homeostáze tkaniva. Predpokladá sa, že tieto účinky chránia endotelové bunky.

Tiež sa preukázalo, že defibrotid *in vitro* zvyšuje funkciu aktivátora plazminogénu tkanivového typu (t-PA) a znižuje aktivitu inhibítora -1 pre aktivátor plazminogénu (PAI-1), čo vedie k zníženiu prokoagulačného účinku a zvýšeniu fibrinolytického potenciálu endotelových buniek. Tiež sa preukázalo, že defibrotid má mierny profibrinolytický účinok *in vitro*.

Patofyziológia venookluzívneho ochorenia zahŕňa viac faktorov a je zložitá. Pri patofyziológii tohto ochorenia patrí k rozhodujúcim faktorom poškodenie endotelových buniek a protromboticko-hypofibrinolytický stav.

Aj keď mechanizmus účinku defibrotidu nebol úplne objasnený, údaje z podmienok *in vitro* podporujú úlohu defibrotidu pri ochrane endotelových buniek a obnove trombo-fibrinolytickej rovnováhy. Nezistili sa však žiadne farmakodynamické účinky defibrotidu *in vivo*.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť lieku Defitelio pri liečbe závažného venookluzívneho ochorenia sa skúmali v hlavnej štúdií fázy 3 s kontrolou skupinou pacientov liečených v minulosti (2005-01). Štyridsaťštyri detí a 58 dospelých pacientov so závažným venookluzívnym ochorením po HSCT bolo liečených liekom Defitelio v dávke 25 mg/kg/deň podávaným formou intravenózneho infúzie a títo pacienti sa porovnávali s 32 kontrolnými pacientmi liečenými v minulosti. Priemerná dĺžka liečby pacientov liečených liekom Defitelio bola 22 dní.

Úplnú odpoveď definovanú ako celková hladina bilirubínu nižšia ako 2 mg/dl a odznenie MOF (zlyhávanie viacerých orgánov) dosiahol významne vyšší pomer pacientov v skupine liečenej liekom Defitelio; úplná odpoveď dosiahnutá na deň+100 bola 23,5 % (24/102) pri použití lieku Defitelio v porovnaní s 9,4 % (3/32) v historickej kontrolnej skupine ($p=0,013$). Miera prežitia na deň+100 sa tiež zlepšila v skupine užívajúcej liek Defitelio, v ktorej prežilo 38,2 % (39/102) pacientov v porovnaní s 25,0 % (8/32) pacientmi v historickej kontrolnej skupine ($p=0,034$).

Údaje o účinnosti z tejto hlavnej štúdie sú podporené a potvrdené údajmi zo štúdie so zisteniami v súvislosti s dávkovaním (skupina s dávkovaním 25 mg/kg) a predbežnou analýzou pokračujúcej liečebnej štúdie IND (podskupina so závažným venookluzívnym ochorením), ako sa uvádza v tabuľke 1 a 2.

Tabuľka 1: Výsledky liečebnej štúdie: Úplná odpoveď závažného venookluzívneho ochorenia na deň+100

	Jednotlivé štúdie			
	Zistenie v súvislosti s dávkovaním (skupina s dávkovaním 25mg/kg/deň)	Otvorená liečba IND (25 mg/kg/deň)	Skúšanie s historickou kontrolou (25 mg/kg/deň)	
			Skupina liečená defibrotidom	Historická kontrola
Úplná odpoveď na deň+100	43 % (32/75)	25,9 % (57/220)	23,5 % (24/102)	9,4 % (3/32)
$p=0,0131$				

Tabuľka 2: Výsledky liečebnej štúdie: Prežitie na deň+100

	Jednotlivé štúdie			
	Zistenie v súvislosti s dávkovaním (skupina s dávkovaním 25 mg/kg/deň)	Otvorená liečba IND (25 mg/kg/deň)	Skúšanie s historickou kontrolou (25 mg/kg/deň)	
			Skupina liečená defibrotidom	Historická kontrola
Prežitie na deň+100	43,9 %*	44,8 %*	38,2 %*	25,0 %*
$p=0,0341$				

*=Kaplanove-Meierove odhady pre čas do analýzy udalostí na 100. deň

Dostupné údaje o výsledkoch od 611 pacientov liečených liekom Defitelio na základe použitia lieku v naliehaných prípadoch pri nezávažnom a závažnom venookluzívnom ochorení po transplantácii sú zhodné s kontrolovanými klinickými štúdiami, v ktorých sa dosiahla 24 % miera úplnej odpovede (51/212) a 37 % miera prežitia (78/212) v podskupine pacientov so závažným venookluzívnym ochorením.

V prípade pediatrických pacientov podstupujúcich HSCT sa uskutočnila kontrolovaná randomizovaná profylaktická štúdia (štúdia 2004-000592-33). Pacienti (n=356) boli randomizovaní na užívanie lieku v dávke 25 mg/kg/deň od začiatku kondicionovania alebo neužívali liek na profylaxiu.

Preukázalo sa 40 % zníženie celkového výskytu venookluzívneho ochorenia v profylaktickej skupine užívajúcej liek Defitelio (od 19,9 % v kontrolnej skupine do 12,2 % v skupine užívajúcej liek Defitelio). Použitie lieku Defitelio ako záchranej liečby v prípade všetkých pacientov, u ktorých sa vyvinulo venookluzívne ochorenie znamená, že štúdia nebola určená na vyhodnotenie výhody v súvislosti s prežitím a v tejto štúdii sa nepozorovala žiadna takáto výhoda.

V sekundárnych analýzach podskupiny pacientov postupujúcich alogénnu transplantáciu bola profylaxia liekom Defitelio spojená tiež s nižším výskytom a nižšou závažnosťou (2. až 4. stupeň) akútneho ochorenia štep verzus hostiteľ (aGvHD) na deň+100.

Coppell a kol. v roku 2010 nahlásili údaje z rozsiahlej meta-analýzy 235 pacientov so závažným venookluzívnym ochorením, ktorá preukázala 84,3 % mieru základnej mortality v dôsledku závažného venookluzívneho ochorenia a táto miera mortality ostala rovnaká niekoľko desaťročí.

Údaje odvodené z nezávislého registra USA preukázali prínos lieku Defitelio v bežnej klinickej praxi. Podľa predbežnej analýzy neúplného registra boli k dispozícii údaje od 96 pacientov so závažným venookluzívnym ochorením.

Mortalita na deň+100 z akejkolvek príčiny u pacientov so závažným venookluzívnym ochorením, ktorí neboli liečení defibrotidom, bola 69 % a 61 % u pacientov, ktorí užívali defibrotid. Tieto údaje pochádzajú z otvoreného registra a jedinci neboli randomizovaní.

Ďalšie informácie sú uvedené v tabuľke 3

Tabuľka 3: Údaje z registra USA

	Pacienti neliečení defibrotidom	Pacienti liečení defibrotidom
	55	41
Nažive na deň +100	17 (31 %)	16 (39 %)
Venookluzívne ochorenie odznelo na deň +100	16 (29 %)	21 (51 %)

Pediatrická populácia

V každej klinickej štúdii skúmajúcej liečbu venookluzívneho ochorenia bolo viac ako 50 % pacientov mladších ako 18 rokov. K dispozícii sú informácie o bezpečnosti u detí na základe štúdie prevencie, na ktorej sa zúčastnili iba deti. Bezpečnosť a účinnosť u detí mladších ako 1 mesiac veku neboli stanovené.

Elektrofyziológia srdca

Na základe výsledkov štúdie skúmajúcej interval QTc, na ktorej sa zúčastnili zdraví jedinci užívajúci terapeutickú dávku a supratherapeutickú dávku, sa môže vyvodiť záver, že liek Defitelio nemá významný alebo klinicky významný vplyv na predĺženie intervalu QTc pri použití štvornásobne vyšších dávok ako je terapeutická dávka. Liek Defitelio by sa mohol považovať za liek, ktorý nespôsobuje zmeny intervalu QT spojené s proarytmickou toxicitou.

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu ochorenia a z etických dôvodov nebolo možné uskutočniť štúdiu kontrolovanú placebom a získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

U 52 zdravých dobrovoľníkov boli farmakokinetické parametre po jednej dávke lieku Defitelio 6,25 mg/kg podanej formou infúzie v trvaní 2 hodín takéto:

Tabuľka 4: Farmakokinetické parametre lieku Defitelio po intravenózne infúzii v dávke 6,25 mg/kg podanej zdravým jedincom.

Parameter	Farmakokinetické parametre lieku Defitelio Medián ± SD
C_{max} (µg/ml)	17,3 ± 3,83
t_{max} (h)#	2,00 (1,00-2,00)
AUCt (µg/ml*h)	26,9 ± 8,53
AUCt (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
$t_{1/2}$ (h)	0,71 ± 0,35

medián (min.-max.)

Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahli na konci podávania infúzie a potom klesali s rýchlym klírensom a väčšina vzoriek bola nedetegovateľná 3,5 hodiny po začatí infúzie.

Analýza simulácie farmakokinetického modelovania preukázala, že plazmatické koncentrácie lieku Defitelio sa neakumulujú po podaní viacerých dávok a podaní dávok, ktoré sú štvornásobne vyššie ako terapeutická dávka.

Distribučný objem je približne 10 l. Štúdie *in vitro* ukazujú, že 93 % lieku Defitelio sa viaže na plazmatické proteíny.

Eliminácia

Po podaní terapeutickú dávku (6,25 mg/kg) zdravým jedincom, v priemere 9,48 % celkovej podanej dávky sa vylúči močom ako nezmenený defibrotid za 24 hodín, pričom väčšina tohto množstva sa vylúči počas prvého zberného intervalu 0-4 hodín (približne 98 %).

Metabolizmus

Liek Defitelio neinhibuje ani neindukuje enzýmy CYP450.

Špeciálne populácie

Poškodenie funkcie obličiek

Šiesti pacienti s odhadovanou rýchlosťou glomerulárnej filtrácie <30 ml/min/1,73m² (vypočítanou pomocou rovnice pre modifikáciu diéty pri obličkovej chorobe), ktorí v tom čase neboli na dialýze, boli porovnaní so 6 zdravými jednotlivcami s podobnou východiskovou demografickou charakteristikou. Defitelio 6,25 mg/kg bol jednotlivcom podávaný intravenózne počas 2 hodín každých 6 hodín. V porovnaní so zdravými kontrolnými jednotlivcami, u jednotlivcov s poškodením funkcie obličiek boli hodnoty AUC a C_{max} zvýšené 1,6-násobne, respektíve 1,4-násobne, a biologický polčas bol približne dvakrát dlhší ako u zdravých jednotlivcov.

Množstvo defibrotidu vylúčené močom počas 24 hodín predstavovalo okolo 5 % celkovej podanej dávky u pacientov s poškodením funkcie obličiek, oproti približne 12 % u zdravých jednotlivcov.

K takmer úplnému vylúčeniu podielu vylučovaného obličkami dochádza počas prvých 4 hodín. Nebola zistená akumulácia defibrotidu počas 4 dávok. Rozdiel v expozícii sa nepovažuje za klinicky významný, a preto sa neodporúča úprava dávky pre pacientov s poškodením funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

V podštúdií bolo preukázané, že hemodialýza neodstránila defibrotid (pozri časť 4.2).

Poškodenie funkcie pečene

Neuskutočnili sa formálne farmakokinetické štúdie u pacientov s poškodením funkcie pečene. Liek Defitelio sa použil v klinických skúšaniach u pacientov s poškodením funkcie pečene bez úpravy dávkovania, pričom sa nezistili žiadne závažné problémy v súvislosti s bezpečnosťou (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity alebo karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

K hlavným zisteniam u obidvoch druhov patrila akumulácia vakuolovaných makrofágov v pečeni psov a v pečeni, obličkách a lymfatických uzlinách potkanov. Makrofágy sa považujú za hlavný cieľový orgán.

Embryofetálny vývin

Reprodukčné štúdie segmentu II na potkanoch a králikoch preukázali, že defibrotid spôsobuje toxicitu matiek tým, že indukuje vysokú mieru hemoragického abortu po podaní intravenózneho infúzie v trvaní dvoch hodín vo všetkých testovaných dávkových hladinách vrátane dávok blízkych dávke pre ľudí. Vzhľadom na túto toxicitu matiek sa nemôže vyvodiť žiadny záver o účinkoch defibrotidu na embryofetálny vývin. Je známe, že regulácia PAI-2 prebieha jednoznačne v placentе.

Juvenilná toxicita

Opakované intravenózne podávanie defibrotidu mladým potkanom v dávkach blízkych ľudskej terapeutickému dávke alebo nižšej viedlo k oneskoreniu priemerného veku separácie predkožky, čo naznačuje oneskorenie nástupu puberty u potkaních samcov. Klinický význam týchto zistení však nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrát citrátu sodného,
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH),
hydroxid sodný (na úpravu pH),
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky: 3 roky

Stabilita po prvom otvorení a/alebo zriedení: z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný liek použiť ihneď po zriedení. Preukázalo sa však, že chemická a fyzikálna stabilita po otvorení je 72 hodín pri teplote 15-25° C v koncentračnom rozsahu 4 mg/ml až 20 mg/ml a v infúznom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo v 5 % infúznom roztoku glukózy pri teplote 15-25° C je stabilita lieku 72 hodín.

Ak sa liek nepoužije ihneď, čas a podmienky uchovávania pred použitím sú na zodpovednosti používateľa a predpokladá sa, že za normálnych okolností by tento čas nemal prekročiť 24 hodín pri teplote 2-8° C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Neuchovávajú sa v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

2,5 ml injekčné liekovky (z číreho skla typu I podľa Ph. Eur.) uzavreté zátkou (z butylovej gumy) a plombou (z hliníka).

Veľkosť balenia: 10 injekčných liekoviek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Liek Defitelio je len na jedno použitie.

Infúzny koncentrát sa má zriediť za aseptických podmienok.

Liek Defitelio sa má zriediť infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % infúznym roztokom glukózy (pozri časť 6.3, kde sa uvádza koncentračný rozsah a stabilita zriedeného roztoku) na dosiahnutie vhodnej koncentrácie a podanie infúzie v trvaní 2 hodín (pozri časť 4.2).

Príprava lieku Defitelio (za aseptických podmienok):

1. Počet injekčných liekoviek, ktoré sa majú zriediť, sa určí na základe hmotnosti každého pacienta (pozri časť 4.2).
2. Pred zriedením sa musí každá injekčná liekovka skontrolovať, či neobsahuje častice. Ak injekčná liekovka obsahuje častice a/alebo kvapalina v injekčnej liekovke nie je číra, injekčná liekovka sa nesmie použiť.
3. Celkový infúzny objem sa určí na základe hmotnosti každého pacienta. Konečná koncentrácia lieku Defitelio má byť v koncentračnom rozsahu 4 mg/ml až 20 mg/ml (pozri časť 6.3).
4. Z infúzneho vaku sa odsaje objem infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % infúzneho roztoku glukózy, ktorý sa zlikviduje. Tento objem je rovnaký ako celkový objem roztoku lieku Defitelio, ktorý sa má pridať.
5. Z injekčných liekoviek s liekom Defitelio sa odsajú požadované objemy, ktoré sa zmiešajú.
6. Zmiešané objemy lieku Defitelio sa pridávajú k infúznemu roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % infúznemu roztoku glukózy.
7. Infúzny roztok sa jemne premieša.
8. Pred použitím sa roztok má vizuálne skontrolovať, či neobsahuje častice. Použiť sa môžu len číre roztoky bez viditeľných častíc. V závislosti od typu a množstva riedidla sa môže sfarbenie zriedeného roztoku líšiť. Roztok môže byť bezfarebný až svetložltý. Zriedený roztok lieku Defitelio sa odporúča podávať pacientom pomocou infúznej súpravy vybavenej zabudovaným 0,2 µm filtrom.
9. Po dokončení infúzie sa má intravenózna linka prepláchnuť infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 % infúznym roztokom glukózy.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gentium S.r.l.
Piazza XX Settembre 2,
Villa Guardia,
22079 Taliansko
tel.: +39 031 5373200
fax: +39 031 5373241
info@gentium.it

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/878/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. októbra 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

26 máj 2016

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.