

▼ 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 koncentráту 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.

* vyrobený z črevnej sliznice ošipáných.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

Liek je indikovaný dospelým a dospievajúcim, deťom a dojčatám starším ako 1 mesiac.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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.

Liečba má trvať najmenej 21 dní a má pokračovať dovtedy, kým nezmiznú prejavy a príznaky a závažného venookluzívneho ochorenia.

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnili sa žiadne formálne farmakokinetické štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene; liek sa však použil v klinických skúšaníach u pacientov s rozvíjajúcou sa poruchou 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.

Bezpečnosť a účinnosť defibrotidu u detí mladších ako 1 mesiac neboli doteraz stanovené. Nie sú dostupné žiadne údaje. Používanie Defitelia u detí mladších ako 1 mesiac sa neodporúča.

Spôsob podávania

Defitelio je určený na intravenózne použitie. Podáva sa intravenóznou infúziou v trvaní dvoch hodín.

Defitelio sa má pred použitím vždy zriediť. Možno ho 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 Defitelia 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

- Precitlivenosť na liečivo 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

Za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov, názov a číslo šarže podaného lieku sa majú jasne zaznamenať v spise pacienta.

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

Súbežná systémová antikoagulačná liečba (napr. heparín, warfarín, priame inhibítory trombínu a priame inhibítory faktora Xa) (pozri časť 4.5) s výnimkou bežného udržiavania alebo znovuočvorení centrálnej venózne linky vyžaduje pozorné monitorovanie. Počas používania takej liečby je potrebné zvážiť prerušenie liečby Defiteliom.

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

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

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

Podanie bolusu Defitelia 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 zanedbateľné množstvo 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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

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

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 dávke pre ľudí, odhalili vysokú mieru hemoragického abortu (pozri časť 5.3).

Defitelio sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu Defiteliom.

Dojčenie

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

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne štúdie skúmajúce vplyv defibrotidu na fertilitu človeka.

4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií v sebe zahŕňa ADR pozorované v štúdii 2005-01 [ADR = akákoľvek udalosť hlásená aspoň dvakrát ako pravdepodobne súvisiaca s liečbou] a TEAE pozorované v štúdii T-IND 2006-05 [TEAE = akýkoľvek nežiaduci účinok, ktorý sa začal alebo ktorého závažnosť sa zhoršila po prvej dávke defibrotidu]. V prípade nežiaducich reakcií hlásených v oboch štúdiách, v tabuľke nižšie bola použitá najvyššia frekvencia ich výskytu. Bezpečnostné údaje z hlavnej štúdie sú podporené a potvrdené údajmi z ukončenej liečebnej štúdie IND.

Najčastejšie nežiaduce reakcie pozorované počas liečby venookluzívneho ochorenia pečene sú hemorágia (vrátane gastrointestinálnej hemorágie, pľúcnej hemorágie a epistaxy) a hypotenzia.

Okrem toho, aj keď v štúdiách skúmajúcich defibrotid pri venookluzívnom ochorení nebola hlásená precitlivosť, pri použití liekových foriem defibrotidu predtým uvedených na trh, boli hlásené prípady precitlivosti vrátane anafylaxie a preto sa precitlivosť uvádza ako nežiaduci účinok lieku.

Zoznam nežiaducich reakcií zhrnutý v tabuľke

Pozorované nežiaduce reakcie 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 ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), a veľmi zriedkavé ($< 1/10000$).

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Časté	koagulopatia
Poruchy imunitného systému	
Menej časté	precitlivosť
	anafylaktická reakcia
Poruchy nervového systému	
Časté	krvácanie do mozgu
Menej časté	cerebrálny hematóm
Poruchy oka	
Menej časté	konjunktiválne krvácanie
Poruchy ciev	
Veľmi časté	hypotenzia
Časté	hemorágia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté	pľúcna hemorágia
	epistaxa
Menej časté	hemotorax
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	gastrointestinálna hemorágia
	vracanie
	hnačka

	nauzea
	hemateméza
	krvácanie z úst
Menej časté	meléna
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	vyrážka
	pruritus
	petechie
Menej časté	ekchymóza
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté	hematúria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	hemorágia v mieste zavedenia katétra
	pyrexia
Menej časté	hemorágia v mieste vpichu

Pediatrická populácia

V liečebných štúdiách boli viac ako 50 % pacientov deti. 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 na národné centrum hlásenia uvedené 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 tým 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 viacero 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 defibrotidu pri liečbe závažného venookluzívneho ochorenia sa skúmali v hlavnej štúdií fázy 3 s kontrolnou skupinou pacientov liečených v minulosti (2005-01).

Štyridsaťštyri detí a 58 dospelých pacientov so závažným venookluzívnym ochorením po HSCT bolo liečených Defiteliom v dávke 25 mg/kg/deň podávaným intravenóznou infúziou a títo pacienti sa porovnávali s 32 kontrolnými pacientmi liečenými v minulosti. Medián dĺžky liečby u pacientov liečených Defiteliom bol 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 Defiteliom; úplná odpoveď dosiahnutá na deň+100 bola 23,5 % (24/102) pri použití Defitelia v porovnaní s 9,4 % (3/32) v historickej kontrolnej skupine (p=0,013). Okrem toho, miera prežitia na deň+100 sa zlepšila v skupine užívajúcej Defitelio, v ktorej prežilo 38,2 % (39/102) pacientov v porovnaní s 25,0 % (8/32) pacientov v historickej kontrolnej skupine (p=0,034).

Údaje o účinnosti z tejto hlavnej štúdie sú podporené a potvrdené údajmi zo štúdie na zistenie vhodnej dávky (skupina s dávkovaním 25 mg/kg) a z otvorenej liečebnej štúdie IND, ako sa uvádza v tabuľke 1.

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

	Jednotlivé štúdie			
	Zistenie vhodnej dávky (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)	39,3 % (201/512)	23,5 % (24/102)	9,4 % (3/32)
			p= 0,0131	
Prežitie na deň+100	43,9 %*	49,5 %*	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 Defiteliom na základe použitia lieku v naliehavých prípadoch pri nezávažnom a závažnom venookluzívnym ochorení po transplantácii sú zhodné s kontrolovanými klinickými štúdiami, v ktorých sa dosiahla 24 %-ná miera úplnej odpovede (51/212) a 37 %-ná 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 boli randomizovaní na žiadne užívanie profylaxie.

Preukázalo sa 40 %-né zníženie celkového výskytu venookluzívneho ochorenia v skupine užívajúcej profylaxiu Defitelio (od 19,9 % v kontrolnej skupine do 12,2 % v skupine užívajúcej Defitelio). Použitie Defitelio ako záchranej liečby v prípade všetkých pacientov, u ktorých sa vyvinulo venookluzívne ochorenie znamenalo, 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 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 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 akejkoľvek 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 2.

Tabuľka 2: 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 každom klinickom skúšaní skúmajúcom 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 neboli stanovené.

Elektrofyziológia srdca

Na základe výsledkov štúdie skúmajúcej interval QTc, na ktorej sa zúčastnili zdraví jedinci užívajúci terapeutické a supratherapeutické dávky, sa môže vyvodiť záver, že Defitelio nemá významný alebo klinicky významný vplyv na predĺženie intervalu QTc pri použití štvornásobne vyšších dávok ako je terapeutická dávka. Defitelio možno považovať za liek, ktorý nemá proarytmickú toxicitu spojenú so zmenami intervalu QT.

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 Defitelia 6,25 mg/kg podanej infúziou v trvaní 2 hodín takéto:

Tabuľka 3: Farmakokinetické parametre Defitelia po intravenózne infúzii v dávke 6,25 mg/kg podanej zdravým jedincom.

Parameter	Farmakokinetické parametre Defitelia Priemer ± 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

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 Defitelia sa neakumulujú po podaní viacerých dávok a podaní dávok, ktoré sú až štvornásobne vyššie ako terapeutická dávka.

Distribučný objem je približne 10 l. Štúdie *in vitro* ukazujú, že 93 % Defitelia 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 %).

Biotransformácia

Defibrotid neinhbuje ani neindukuje enzýmy CYP450.

Špeciálne skupiny pacientov

Porucha 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 poruchou 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 poruchou 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 poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

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

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnili sa žiadne formálne farmakokinetické štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene. Defitelio sa použil v klinických skúšaniach u pacientov s poruchou 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 u matiek tým, že indukuje vysokú mieru hemoragického abortu po podaní intravenózneho infúzie v trvaní dvoch hodín vo všetkých testovaných dávkových hladinách vrátane dávok blízkejšie dávke pre ľudí. Vzhľadom na túto toxicitu u matiek sa nemôže vyvodiť žiadny záver o účinkoch defibrotidu na embryofetálny vývin. Je známe, že v placentе dochádza k jedinečnému vzostupu syntézy PAI-2 .

Juvenilná toxicita

Opakované intravenózne podávanie defibrotidu mladým potkanom v dávkach blízkejšie humánnej terapeutickú dávku alebo nižšej viedla 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 v infúznom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo v 5 %-nom infúznom roztoku glukózy pri teplote 15-25 ° C je stabilita lieku 72 hodín.

Ak sa liek nepoužije ihneď, čas a podmienky uchovávania pred použitím a počas používania sú zodpovednosťou používateľa a predpokladá sa, že za normálnych okolností tento čas nemá prekročiť 24 hodín pri teplote 2-8 ° C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie. Neuchovávajúte 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) 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

Defitelio je len na jedno použitie.

Infúzny koncentrát sa má zriediť za aseptických podmienok.

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

Príprava Defitelia (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 Defitelia 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 %-ného infúzneho roztoku glukózy, ktorý sa zlikviduje. Tento objem je rovnaký ako celkový objem roztoku Defitelia, ktorý sa má pridať.
5. Z injekčných liekoviek s Defiteliom sa odsajú požadované objemy, ktoré sa zmiešajú.
6. Zmiešané objemy Defitelia sa pridajú k infúznemu roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 %-nému 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 Defitelia 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 %-ným infúznym roztokom glukózy.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

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

EU/1/13/878/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/predĺženia registrácie

Dátum prvej registrácie: 18. októbra 2013
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26 Júl 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

26 Júl 2018

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