

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Defitelio 80 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml vsebuje 80 mg defibrotida*, kar ustreza količini 200 mg v 2,5-ml viali in koncentraciji v razponu od 4 mg/ml do 20 mg/ml po redčenju.

* Izdelanega iz prašičje črevesne sluznice.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Raztopina je bistra, svetlo rumena do rjava, brez delcev in motnosti.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Defitelio je indicirano za zdravljenje hude jetrne venookluzivne bolezni (VOB), imenovane tudi sindrom obstrukcije sinusoidov (SOS), ki se pojavi pri zdravljenju s presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC).

Zdravilo je indicirano pri odraslih in mladostnikih, otrocih ter dojenčkih, starejših od 1 meseca.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Defitelio mora bolnikom predpisati in dajati specialist z izkušnjami z diagnosticiranjem ter zdravljenjem zapletov PKMC.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 6,25 mg/kg telesne mase vsakih 6 ur (25 mg/kg/dan).

Povečanje odmerka nad 25 mg/kg/dan ni priporočljivo, saj so podatki o učinkovitosti in varnosti nad to ravnijo omejeni.

Zdravilo Defitelio je treba uporabljati najmanj 21 dni, zdravljenje pa mora trajati, dokler simptomi in znaki hude VOB ne izginejo.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro ali pri tistih, ki se zdravijo z intermitentno hemodializo, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z jetrno okvaro niso opravili uradnih farmakokinetičnih študij; vendar se je zdravilo uporabljalo v kliničnih preskušanjih pri bolnikih, pri katerih se je začela razvijati jetrna okvara, pri čemer niso ugotovili nobenih težav z varnostjo, čeprav odmerka niso prilagajali. Prilagajanje odmerka zato ni potrebno, vendar pa je treba bolnike skrbno spremljati (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Priporočeni odmerek pri otrocih, starih od 1 meseca do 18 let, je enak odmerku na osnovi mg/kg kot pri odraslih, tj. 6,25 mg/kg telesne mase vsakih 6 ur.

Način uporabe

Zdravilo Defitelio se daje z intravenskim infundiranjem, ki traja dve uri.

Zdravilo Defitelio je treba pred uporabo vedno razredčiti. Zdravilo Defitelio se lahko s 5-odstotno raztopino glukoze za infundiranje ali raztopino za infundiranje z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) razredči na ustrezno koncentracijo, ki omogoča dvournno infundiranje. Skupno prostornino infuzije je treba določiti na podlagi telesne mase posameznega bolnika. Končna koncentracija zdravila Defitelio mora biti v razponu od 4 mg/ml do 20 mg/ml.

Viale so namenjene enkratni uporabi, zato je treba neporabljeno raztopino iz enkratnega odmerka zavreči (glejte poglavje 6.6).

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na defibrotid ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- sočasna uporaba trombolitične terapije (npr. t-PA) (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba zdravil, ki povečajo tveganje krvavitve, v 24 urah po uporabi zdravila Defitelio (v 12 urah pri nefrakcioniranem heparinu) ni priporočljiva.

Sočasno zdravljenje s sistemskimi antikoagulanti (npr. heparinom, varfarinom, direktnimi zaviralci trombina in direktnimi zaviralci faktorja Xa) (glejte poglavje 4.5), z izjemo rednega vzdrževanja ali vnovičnega odpiranja centralne venske linije, zahteva skrbno spremljanje. Med takim zdravljenjem je treba razmisliti o prekinitvi uporabe zdravila Defitelio.

Zdravila, ki vplivajo na agregacijo trombocitov (npr. nesteroidna protivnetna zdravila), je treba med dajanjem zdravila Defitelio uporabljati previdno in pod strogim zdravniškim nadzorom.

Pri bolnikih, ki imajo klinično pomembno akutno krvavitev, ki zahteva krvno transfuzijo, zdravilo Defitelio ni priporočljivo ali pa je treba njegovo uporabo prekiniti. Pri bolnikih, pri katerih bo opravljen kirurški poseg ali invazivni posegi s pomembnim tveganjem za obsežno krvavitev, je priporočljivo začasno prekiniti uporabo zdravila Defitelio.

Uporaba zdravila Defitelio pri bolnikih s hemodinamsko nestabilnostjo, opredeljeno kot nezmožnost vzdrževanja povprečnega arterijskega tlaka ob podpori z enim presorjem, ni priporočljiva.

Varnost in učinkovitost zdravila Defitelio pri otrocih, starih manj kot 1 mesec, nista še bili dokazani. Podatki niso na voljo. Uporaba zdravila Defitelio pri otrocih, mlajših od enega meseca, ni priporočljiva.

Uporaba zdravila Defitelio v obliki bolusa lahko povzroči vročinske oblike ali občutek »splošnega pregrevanja«.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Morebitne interakcije z rekombinantnim t-PA

Pri mišjem modelu trombembolije je rekombinantni t-PA okrepi antitrombotični učinek defibrotida, ko se je dajal intravensko, zato lahko sočasna uporaba pomeni povečano tveganje krvavitve in je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Morebitne interakcije z antitrombotičnimi fibrinolitičnimi učinkovinami

Defibrotid ima profibrinolitičen učinek (glejte poglavje 5.1), kar lahko okrepi delovanje antitrombotičnih/fibrinolitičnih zdravil.

Poročil o izkušnjah pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s heparini majhne molekulske mase, varfarinom, direktnimi zaviralci trombina (npr. dabigatranom) ali direktnimi zaviralci faktorja Xa (npr. rivaroksabanom ter apiksabanom), ni. Uporaba defibrotida z antitrombotičnimi/fibrinolitičnimi zdravili zato ni priporočljiva.

Če pa se sočasno uporabljajo v izjemnih primerih, je treba biti previden in skrbno spremljati parametre koagulacije (glejte poglavje 4.4).

Morebitne interakcije z drugimi zdravili

Zdravilo Defitelio ne zavira in ne inducira encimov CYP450 (glejte poglavje 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študij z defibrotidom pri nosečnicah ni. Toksikološke študije razvoja zarodka/ploda pri brejih podganah in kuncih z odmerki defibrotida, približno enakimi priporočenemu terapevtskemu odmerku pri človeku, so pokazale velik delež abortusov s krvavitvijo (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo Defitelio se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje z zdravilom Defitelio.

Kontracepcija pri moških in ženskah

Bolniki in njihovi partnerji morajo med izpostavljenostjo zdravilu Defitelio in en teden po njegovi prekinitvi uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Dojenje

Ni znano, ali se defibrotid izloča v materino mleko. Glede na naravo zdravila tveganja za novorojenčke/dojenčke ni pričakovati. Zdravilo Defitelio se lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Študij o učinkih defibrotida na plodnost pri človeku ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Pričakujejo, da bo imelo zdravilo Defitelio zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji oz. da tega vpliva ne bo imelo. Kljub temu se od bolnikov pričakuje, da zaradi narave osnovne bolezni ne bodo vozili in upravljali s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V ključni študiji 3. faze (študiji 2005-01) je bila skupna pojavnost neželenih dogodkov podobna v skupini, ki se je zdravila z defibrotidom, in kontrolni skupini (zgodovinsko).

Vsi dogodki, o katerih so poročali kot o morebiti povezanih z zdravljenjem in ki so se pojavili vsaj dvakrat, so bili opredeljeni kot neželeni učinki in so navedeni v spodnji preglednici.

Najpogostejši neželeni učinki, opaženi med zdravljenjem jetrne VOB v obdobju pred trženjem, so krvavitev (ki med drugim vključuje gastrointestinalno krvavitev, pljučno krvavitev in epistakso), hipotenzija in koagulopatija.

V študijah VOB z defibrotidom ni bilo nobenih poročil o preobčutljivosti, vendar so o primerih preobčutljivosti, vključno z anafilakso, poročali pri pripravku defibrotida, ki je bil predhodno na trgu, zato je preobčutljivost vključena kot neželeni učinek.

Preglednica z neželenimi učinki

Spodaj so navedeni opaženi neželeni učinki glede na organski sistem in pogostnost. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
Pogosti	koagulopatija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
Občasni	preobčutljivost
	anafilaktična reakcija
<i>Bolezni živčevja</i>	
Pogosti	možganska krvavitev
Občasni	možganski hematomi
<i>Očesne bolezni</i>	
Občasni	krvavitev očesne veznice
<i>Žilne bolezni</i>	
Pogosti	hipotenzija
	krvavitev
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	
Pogosti	pljučna krvavitev
	epistaksa
Občasni	hemotoraks
<i>Bolezni prebavil</i>	
Pogosti	gastrointestinalna krvavitev
	bruhanje
Občasni	hematemeza
	melena
	krvavitev v ustih
	diareja
	navzea
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
Občasni	ekhimoza

	petehije
	izpuščaj
	pruritus
<i>Bolezni sečil</i>	
Pogosti	hematurija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
Pogosti	krvavitev na mestu katetra
Občasni	krvavitev na mestu injiciranja
	pireksija

Pediatrična populacija

V študijah zdravljenja je bilo več kot 50 % bolnikov otrok. Pri odmerkih nad priporočenim odmerkom 25 mg/kg/dan so opazili večji delež bolnikov z dogodki krvavitve v skupini z velikim odmerkom, vendar se je mnogo dogodkov pojavilo v obdobju sledenja, zato jasne povezave z zdravljenjem z defibrotidom ni mogoče določiti. V pediatrični preventivni študiji z odmerkom 25 mg/kg/dan so opazili povečano pojavnost katerih koli dogodkov krvavitve v skupini z defibrotidom v primerjavi s skupino, ki se je zdravila. Vendar pa ni bilo razlike v pojavnosti resnih dogodkov krvavitve ali krvavitve s smrtnim izidom.

Pogostnost in resnost neželenih učinkov pri otrocih sta enaki kot pri odraslih. Potrebni niso nobeni posebni previdnostni ukrepi.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje ni posebnega antidota, zato mora biti zdravljenje simptomatsko. Defibrotid se z dializo ne odstrani (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Drugeantitrombotične učinkovine, oznaka ATC: B01AX01

Mehanizem delovanja

Pokazali so, da se defibrotid *in vitro* veže na različna mesta na žilnem endoteliju, ki so vključena v celično regulacijo, kar omogoča dražljaj, ki spodbuja zaščito aktiviranih endotelijskih celic. Pokazali so tudi, da defibrotid ščiti endotelijske celice pred s fludarabinom povzročeno apoptozo, pri tem pa ne vpliva na učinek proti levkemiji. Defibrotid prav tako zavira ekspresijo heparanaze, kar prispeva k neoporečnosti zunajceličnega matriksa in posledično k hemostazi v tkivu. Domneva se, da te dejavnosti ščitijo endotelijske celice.

Prav tako so pokazali, da defibrotid *in vitro* poveča delovanje tkivnega aktivatorja plazminogena (t-PA) in zmanjša dejavnost zaviralca aktivatorja plazminogena (PAI-1), kar zmanjša prokoagulacijsko dejavnost in poveča fibrinolitični potencial endotelijskih celic. Pokazali so tudi, da ima defibrotid *in vitro* šibko profibrinolitično dejavnost.

Patofiziologija VOB vključuje več dejavnikov in je kompleksna. Poškodba endotelijskih celic in protrombotično-hipofibrinolitično stanje sta ključna dejavnika pri patofiziologiji te bolezni. Medtem ko mehanizma delovanja defibrotida niso popolnoma pojasnili, podatki *in vitro* podpirajo vlogo defibrotida pri zaščiti endotelijskih celic in obnovi trombo-fibrinolitičnega ravnovesja. Nobenih farmakodinamičnih učinkov defibrotida pa niso ugotovili *in vivo*.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost zdravila Defitelio pri zdravljenju hude VOB so preučevali v ključni, zgodovinsko nadzorovani študiji 3. faze (2005-1). Štiriinštirideset otrok in 58 odraslih bolnikov s hudo VOB po PKMC so zdravili z zdravilom Defitelio v odmerku 25 mg/kg/dan, danim intravensko z infundiranjem, potem pa so jih primerjali z 32 zgodovinskimi kontrolnimi bolniki. Mediana trajanja zdravljenja bolnikov, zdravljenih z zdravilom Defitelio, je bila 22 dni.

Pomembno večji delež bolnikov v skupini, zdravljeni z zdravilom Defitelio, je dosegel popoln odziv, opredeljen kot skupna vrednost bilirubina manj kot 2 mg/dl in ozdravitev večorganske odpovedi; po 100. dnevu je bil popoln odziv pri zdravilu Defitelio 23,5-odstoten (24/102), pri zgodovinski kontroli pa 9,4-odstoten (3/32) ($p = 0,013$). Poleg tega se je po 100. dnevu izboljšal delež preživetja v skupini z zdravilom Defitelio, v kateri je preživel 38,2 % bolnikov (39/102), v primerjavi z zgodovinsko kontrolno skupino z deležem 25,0 % (8/32) ($p = 0,034$).

Podatke o učinkovitosti iz te ključne študije podpirajo in potrjujejo podatki iz študije za ugotavljanje odmerka (skupina s 25 mg/kg) ter vmesna analiza potekajoče študije IND (podskupina s hudo VOB), kot je predstavljeno v preglednicah 1 in 2.

Preglednica 1: Rezultati študije zdravljenja: popoln odziv hude VOB po 100. dnevu

	Posamezne študije			
	Ugotavljanje odmerka (skupina s 25 mg/kg/dan)	Odrpto zdravljenje IND (25 mg/kg/dan)	Zgodovinsko nadzorovano preskušanje (25 mg/kg/dan)	
			Skupina, zdravljena z defibrotidom	Zgodovinska kontrola
Popoln odziv do 100.+ dneva	43 % (32/75)	25,9 % (57/220)	23,5 % (24/102)	9,4 % (3/32)
$p = 0,0131$				

Preglednica 2: Rezultati študije zdravljenja: preživetje po 100. dnevu

	Posamezne študije			
	Ugotavljanje odmerka (skupina s 25 mg/kg/dan)	Odrpto zdravljenje IND (25 mg/kg/dan)	Zgodovinsko nadzorovano preskušanje (25 mg/kg/dan)	
			Skupina, zdravljena z defibrotidom	Zgodovinska kontrola
Preživetje do 100.+ dneva	43,9 %*	44,8 %*	38,2 %*	25,0 %*
$p = 0,0341$				

* Kaplan-Meierjeve ocene za analizo časa do dogodka do 100. dneva.

Podatki o izidih, na voljo za 611 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Defitelio, na osnovi sočutne uporabe proti lažji ali hudi VOB po presaditvi so skladni z nadzorovanimi kliničnimi študijami, v katerih je bil pri bolnikih s hudo VOB delež popolnega odziva 24 % (51/212) in preživetja 37 % (78/212).

Pri pediatričnih bolnikih, ki so prestajali PKMC, so opravili nadzorovano, randomizirano študijo profilakse (študijo 2004-000592-33). Bolniki (n = 356) so bili naključno razporejeni v skupino, ki je prejela 25 mg/kg/dan od začetka priprav, ali v skupino brez profilakse.

V skupini, ki je prejela profilakso z zdravilom Defitelio, so zabeležili 40-odstotno zmanjšanje skupne incidence VOB (od 19,9 % v kontrolni skupini do 12,2 % v skupini z zdravilom Defitelio).

Uporaba reševalnega zdravljenja z zdravilom Defitelio pri vseh bolnikih, pri katerih se je razvila VOB, pomeni, da študija ni bila zasnovana za ocenjevanje kakršne koli prednosti pri preživetju, česar tudi niso opazili.

V sekundarnih analizah podskupine bolnikov, ki so prestajali alogensko presaditev, je bila profilaksa z zdravilom Defitelio prav tako povezana z manjšo incidenco akutne reakcije presadka proti gostitelju (aGvHD) in manjšim številom resnejših primerov (stopnje od 2 do 4) aGvHD do 100.+ dneva.

Coppell in sodelavci so leta 2010 poročali o podatkih iz velike metaanalize 235 bolnikov s hudo VOB, pri čemer so pokazali, da je pričakovani delež umrljivosti pri hudi VOB 84,3 %. Ta delež je ostal konstanten več desetletij.

Podatki iz neodvisnega registra ZDA so pokazali koristen učinek zdravila Defitelio v rutinski klinični praksi. Pri vmesni analizi potekajočega registra so bili na voljo podatki za 96 bolnikov s hudo VOB.

Umrljivost zaradi vseh vzrokov pri bolnikih s hudo VOB, ki se niso zdravili z defibrotidom, je bila 100.+ dan 69-odstotna, pri bolnikih, ki so prejeli defibrotid, pa 61-odstotna. Ti podatki izhajajo iz odprtega registra, pri katerem preskušanci niso bili naključno razporejeni.

Dodatni podatki so prikazani v spodnji preglednici 3.

Preglednica 3: Podatki iz registra ZDA

	Brez defibrotida	Zdravljeni z defibrotidom
	55	41
Živeči na 100.+ dan	17 (31 %)	16 (39 %)
VOB izzvenela do 100.+ dneva	16 (29 %)	21 (51 %)

Pediatrična populacija

V vseh kliničnih študijah, opravljenih pri zdravljenju VOB, je bilo več kot 50 % bolnikov starih manj kot 18 let. Varnostni podatki pri otrocih so na voljo iz preventivne študije, ki so jo opravili samo pri otrocih. Varnost in učinkovitost pri otrocih, starih manj kot 1 mesec, nista bili še dokazani.

Elektrofiziologija srca

Na podlagi rezultatov študije QTc, opravljene pri zdravih preskušancih s terapevtskimi in supratrapevtskimi odmerki, lahko sklepamo, da zdravilo Defitelio nima statistično ali klinično pomembnega potenciala za podaljšanje QTc pri odmerkih, do 4-krat večjih od terapevtsko indiciranih. Zdravilo Defitelio ne povzroča proaritmične toksičnosti, povezane s spremembami intervala QT.

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni in iz etičnih razlogov, ki so preprečili izvajanje s placebom nadzorovane študije, ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Pri 52 zdravih prostovoljcih so bili farmakokinetični parametri po odmerku zdravila Defitelio 6,25 mg/kg naslednji:

Preglednica 4: Farmakokinetični parametri zdravila Defitelio po intravenskem infundiranju 6,25 mg/kg pri zdravih preskušancih.

Parameter	FK-parametri zdravila Defitelio Povprečje ± standardni odklon
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
AUC (µg/ml*h)	48,1 ± 6,49
Vd (ml)	9934 ± 3807
CL (l/h)	10,4 ± 1,77
Kel (1/h)	1,25 ± 0,66
$t_{1/2}$ (h)	0,71 ± 0,35

mediana (min–maks)

Največje koncentracije v plazmi so se pojavile na koncu obdobja infundiranja, potem pa so se zmanjšale s hitrim očištkom, pri čemer je bila večina vzorcev nezaznavnih 3,5 ure po začetku infundiranja.

Farmakokinetična analiza s simulacijo modela je pokazala, da se koncentracije zdravila Defitelio v plazmi pri uporabi večkratnih odmerkov, do 4-krat večjih od terapevtskega odmerka, ne kopičijo. Prostornina porazdelitve je približno 10 l. Študije *in vitro* so pokazale, da se 93 % zdravila Defitelio veže na beljakovine v plazmi.

Izločanje

Po dajanju terapevtskega odmerka (6,25 mg/kg) zdravim osebam se je v povprečju 9,48 % celotnega odmerka v 24 urah izločilo z urinom v obliki nespremenjenega defibrotida, pri čemer se je večina izločila v prvem intervalu odvzema vzorcev od 0 do 4 h (približno 98 %).

Presnova

Zdravilo Defitelio ne zavira in ne inducira encimov CYP450.

Posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara

Šest bolnikov z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije < 30 ml/min/1,73 m² (izračunano z enačbo prilagoditve prehrane pri ledvični bolezni), ki se sočasno niso zdravili z dializo, so primerjali s 6 zdravimi osebami s podobnimi izhodiščnimi demografskimi značilnostmi. Preskušanci so dobivali zdravilo Defitelio v odmerku 6,25 mg/kg kot 2 uri trajajočo intravensko aplikacijo na vsakih 6 ur. V primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami so pri bolnikih z ledvično okvaro ugotovili 1,6-kratno povečanje vrednosti AUC in 1,4-kratno povečanje vrednosti C_{max} , medtem ko je bil razpolovni čas približno dvakrat daljši kot pri zdravih osebah.

Količina defibrotida, ki se je izločila z urinom v 24 urah, je bila pri bolnikih z ledvično okvaro približno 5 % celotnega odmerka v primerjavi s približno 12 % pri zdravih osebah.

Skoraj vse izločanje skozi ledvice nastopi v prvih 4 urah. Kopičenja defibrotida po 4 odmerkih niso ugotovili. Razlika v izpostavljenosti ne velja za klinično pomembno, zato se za bolnike z ledvično okvaro ne priporoča prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2).

Podštudija je pokazala, da hemodializa ne odstrani defibrotida (glejte poglavje 4.2).

Jetrna okvara

Pri bolnikih z jetrno okvaro niso opravili nobenih uradnih farmakokinetičnih študij. Zdravilo Defitelio se je v kliničnih preskušanjih brez prilagajanja odmerka uporabljalo pri bolnikih z jetrno okvaro, pri čemer niso opazili nobenih težav z varnostjo (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Glavna ugotovitev je bila kopičenje vakuoliziranih makrofagov v jetrih psov in jetrih, ledvicah ter bezgavkah podgan. Domnevajo, da so makrofagi glavni tarčni organ.

Razvoj zarodka/ploda

V študijah razmnoževanja 2. segmenta pri podganah in kuncih so pri defibrotidu pokazali toksičnost za mater, saj je povzročil velik delež abortusov s krvavitvijo, ko se je v dveh urah intravensko infundiral z vsemi preskušanimi ravnmi odmerkov, vključno z odmerki, ki so blizu odmerku pri človeku. Zaradi toksičnosti za mater ni mogoče sklepati glede učinkov defibrotida na razvoj zarodka/ploda. Znano je, da se raven zaviralca PAI-2 edinstveno viša v placenti.

Toksičnost za mladiče

Večkratno intravensko dajanje defibrotida podganjim mladičem v odmerkih, manjših in približno enakih kot terapevtski odmerek pri človeku, je povzročilo povečanje povprečne starosti pri ločevanju prepucija, kar kaže na upočasnitev pubertete pri podganjih samcih. Vendar klinična pomembnost teh ugotovitev ni znana.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev citrat, dihidrat
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial: 3 leta

Stabilnost po prvem odprtju in/ali redčenju: z mikrobiološkega stališča je treba rekonstituirano zdravilo uporabiti takoj po redčenju. Vendar pa so kemično in fizikalno stabilnost pokazali za 72 ur pri temperaturi 15–25 °C in razponu koncentracije od 4 mg/ml do 20 mg/ml v raztopini za infundiranje z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) ali 5-odstotno glukozo.

Če se zdravilo ne porabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo, to pa ne bi smelo trajati dlje kot 24 ur pri temperaturi 2–8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

2,5-mililitrske vial (prozorno steklo tipa I po Ph. Eur.), zaprte z zamaškom (butilna guma) in tesnilom (aluminij).

Velikost pakiranja: 10 vial.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Defitelio je namenjeno samo enkratni uporabi.

Koncentrat za raztopino za infundiranje je treba razredčiti z aseptično tehniko.

Zdravilo Defitelio je treba razredčiti z raztopino za infundiranje z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) ali 5-odstotno raztopino za infundiranje z glukozo (za razpon koncentracije in stabilnost razredčene raztopine glejte poglavje 6.3) do ustrezne koncentracije, ki omogoča 2-urno infundiranje (glejte poglavje 4.2).

Priprava zdravila Defitelio (z aseptično tehniko):

1. Število vial, ki jih je treba razredčiti, je treba določiti na podlagi posameznikove telesne mase (glejte poglavje 4.2).
2. Pred redčenjem vsako vialo pregledajte in se prepričajte, da v njej ni delcev. Če opazite delce in/ali tekočina v viali ni bistra, vialo ne smete uporabiti.
3. Skupno prostornino infuzije je treba določiti na podlagi telesne mase posameznega bolnika. Končna koncentracija zdravila Defitelio mora biti v razponu od 4 mg/ml do 20 mg/ml (glejte poglavje 6.3).
4. Prostornino raztopine za infundiranje z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9-%) ali 5-% glukozo, ki mora biti enaka skupni prostornini raztopine zdravila Defitelio, ki se bo dodala, je treba izvleči iz vrečke in jo zavreči.
5. Izvleči je treba potrebno prostornino zdravila Defitelio in jo združiti.
6. Združeno prostornino zdravila Defitelio je treba dodati raztopini za infundiranje z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) ali 5-odstotno glukozo.
7. Raztopino za infundiranje je treba nežno premešati.
8. Pred uporabo raztopino pregledajte in se prepričajte, da v njej ni delcev. Uporabiti smete samo prozorno raztopino brez vidnih delcev. Barva razredčene raztopine lahko niha od brezbarvne do svetlo rumene, kar je odvisno od vrste in količine redčila. Priporočljivo je, da razredčeno raztopino zdravila Defitelio bolnikom aplicirate s kompletom za infundiranje, opremljenim z vgrajenim 0,2- μ m filtrom.
9. Ko je infundiranje končano, je treba intravensko linijo sprati z raztopino za infundiranje z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) ali 5-odstotno glukozo.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gentium S.r.l.
Piazza XX Settembre 2,
Villa Guardia,

22079 Italija
Tel.: +39 031 5373200
Faks: +39 031 5373241
info@gentium.it

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/878/001

9. DATUM PRVE PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 18 oktober 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26 maja 2016

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.