PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Defitelio 80 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata sadrži 80 mg defibrotida* što odgovara količini od 200 mg u bočici od 2,5 ml te koncentraciji u rasponu od 4 mg/ml do 20 mg/ml nakon razrjeđivanja.
* proizvedeno iz crijevne mukoze svinja

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 0,89 mmol (što odgovara količini od 20,4 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).
Otopina je bistra, svjetložute do smeđe boje, bez vidljivih čestica ili zamućenosti.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Defitelio je indiciran za liječenje teške veno-okluzivne bolesti jetre, poznate i pod nazivom sindrom opstrukcije sinusoida koja se može razviti za vrijeme liječenja transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica.

Indiciran je u odraslih i adolescenata, djece i dojenčadi starije od 1 mjeseca.

4.2 Doziranje i način primjene

Defitelio mora propisivati i primjenjivati liječnik specijalist s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju komplikacija povezanih s transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica.

Doziranje

Preporučena doza je 6,25 mg/kg tjelesne težine svakih 6 sati (25 mg/kg na dan).

O djelotvornosti i sigurnosti doza iznad te granice postoje ograničeni podaci, i stoga se ne preporučuje povećavati dozu iznad 25 mg/kg na dan.

Liječenje treba primjenjivati najmanje 21 dan i nastaviti sve dok se simptomi i znakovi teške veno-okluzivne bolesti jetre ne povuku.

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili na intermitentnoj hemodijalizi (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
Nisu provedena službena farmakokinetička ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, međutim, lijek je u kliničkim ispitivanjima primjenjivan u bolesnika koji su razvili oštećenje funkcije jetre bez prilagodbe doze, i nisu bili opaženi problemi vezani uz sigurnost. Stoga se ne preporučuje prilagodba doze, ali bolesnike treba pažljivo nadzirati (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija
Preporučena doza za djecu u dobi od 1 mjeseca do 18 godina ista je mg/kg doza kao i za odrasle, tj. 6,25 mg/kg tjelesne težine svakih 6 sati.

Sigurnost i djelotvornost defibrotida u djece mlađe od 1 mjeseca nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Primjena lijeka Defitelio ne preporučuje se u djece mlađe od jednog mjeseca.

Način primjene

Defitelio je namijenjen za intravensku primjenu. Primjenjuje se intravenskom infuzijom tijekom dva sata.

Defitelio se mora uvijek razrijediti prije primjene. Može se razrijediti 5%-tnom otopinom glukoze za infuziju ili 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida (9 mg/ml) za infuziju, do odgovarajuće koncentracije koja će omogućiti infuziju u trajanju od 2 sata. Ukupni volumen infuzije mora se odrediti na temelju tjelesne težine svakog pojedinog bolesnika. Konačna koncentracija lijeka Defitelio mora biti u rasponu od 4 mg/ml do 20 mg/ml.

Bočice su namijenjene za jednokratnu uporabu, a neupotrijebljena otopina preostala od jedne doze mora se baciti (vidjeti dio 6.6).

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Istodobna primjena trombolitičke terapije (npr. t-PA) (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Ne preporučuje se upotreba lijekova koji povećavaju rizik od hemoragije unutar 24 sata od primjene lijeka Defitelio (unutar 12 sati u slučaju nefrakcioniranog heparina).

Istodobna sistemska antikoagulacijska terapija (npr. heparin, varfarin, izravni inhibitori trombina i izravni inhibitori faktora Xa) (vidjeti dio 4.5), osim za rutinsko održavanje ili ponovno otvaranje središnje venske linije, zahtijeva pažljivo nadziranje. Treba razmotriti obustavu primjene lijeka Defitelio za vrijeme takve terapije.

Lijekove koji utječu na agregaciju trombocita (npr. nestereoidni protuupalni lijekovi), treba za vrijeme primjene lijeka Defitelio primjenjivati pažljivo i pod pomnim medicinskim nadzorom.

U bolesnika koji imaju ili razviju klinički značajno akutno krvarenje koje zahtijeva transfuziju krvi, Defitelio se ne preporučuje ili ga treba ukinuti. Privremena obustava lijeka Defitelio preporučuje se u bolesnika podvrgnutih kirurškom zahvatu ili invazivnim postupcima sa značajnim rizikom od velikog krvarenja.

Primjena defibrotida ne preporučuje se u bolesnika koji su hemodinamski nestabilni, a hemodinamska nestabilnost podrazumijeva nemogućnost održavanja srednje vrijednosti arterijskog tlaka pomoću jednog vazopresora.

Primjena lijeka Defitelio u bolusu može izazvati navale crvenila ili osjećaj „generalizirane vrućine".

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 20,4 mg natrija po bočici, što odgovara 1,02 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Potencijalne interakcije s rekombinantnim t-PA

Na mišjem modelu tromboembolije, rekombinantni t-PA pojačao je antitrombotski učinak defibrotida kada je davan intravenski pa stoga istodobna primjena može predstavljati povećani rizik od hemoragije te je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Potencijalne interakcije s antitrombotskim fibrinolitičkim lijekovima

Defibrotid ima profibrinolitički učinak (vidjeti dio 5.1) i to potencijalno može povećati aktivnost antitrombotskih/fibrinolitičkih lijekova.

Trenutno nema zabilježenih iskustava s istodobnom primjenom niskomolekularnih heparina, varfarina, izravnih inhibitora trombina (npr. dabigatran) ili izravnih inhibitora faktora Xa (npr. rivaroksaban i apiksaban). Stoga se ne preporučuje primjena defibrotida s antitrombotskim/fibrinolitičkim lijekovima.

Međutim, ako se ova kombinacija primijeni u iznimnim okolnostima, potreban je oprez uz pomno praćenje parametara koagulacije (vidjeti dio 4.4).

Potencijalne interakcije s drugim lijekovima

Defitelio ne inhibira niti ne inducira enzime CYP450 (vidjeti dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena

Bolesnici i njihovi partneri moraju upotrebljavati učinkovitu kontracepciju za vrijeme izlaganja lijeku Defitelio te još jedan tjedan nakon prestanka primjene lijeka.

Trudnoća

Nisu provedena ispitivanja s primjenom defibrotida u trudnica. Ispitivanja toksičnosti za embriofetalni razvoj u skotnih štakorica i kunića s dozama defibrotida sličnim preporučenoj terapijskoj dozi u čovjeka, otkrila su visoku stopu pobačaja s krvarenjem (vidjeti dio 5.3).

Defitelio se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje lijekom Defitelio.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se defibrotid u majčino mlijeko. S obzirom na karakteristike lijeka, ne očekuje se rizik za novorođenčad/dojenčad. Defitelio se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja o učinku defibrotida na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Defitelio ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, zbog osnovne bolesti, ne očekuje se da će bolesnici upravljati vozilima ili rukovati strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosna evaluacija defibrotida temelji se na setu sigurnosnih skupnih podataka, što je uključivalo bolesnike koji su primili 25 mg/kg na dan defibrotida za liječenje veno-okluzivne bolesti u 4 klinička ispitivanja: pivotalno ispitivanje liječenja faze 3 (ispitivanje 2005-01), ispitivanje liječenja novim lijekom, T-IND, ispitivanje u svrhu određivanja optimalne doze (99-118) i kontrolirano randomizirano ispitivanje profilaktičke primjene (2004-000592-33). U pivotalnom ispitivanju liječenja faze 3, sveukupna incidencija štetnih događaja bila je slična u skupini liječenoj defibrotidom i u kontrolnoj skupini (na temelju povijesnih kontrola). Tablični popis nuspojava obuhvaća nuspojave koje su opažene u setu sigurnosnih skupnih podataka [nuspojava = svaki događaj ocijenjen kao moguće povezan s uzimanjem lijeka, zabilježen u najmanje dva navrata] i štetne događaje nastale tijekom liječenja opažene u finalnom dovršenom ispitivanju liječenja novim lijekom, T-IND 2006-05 [štetni događaj nastao tijekom liječenja = svaki štetni događaj koji je nastao ili se pogoršao nakon prve doze defibrotida]. Za prijavljene nuspojave, najveća učestalost navedena je u tablici u nastavku. Podatke o sigurnosti iz pivotalnog ispitivanja podupiru i potvrđuju podaci iz dovršenog ispitivanja liječenja novim lijekom, T-IND.

Najčešće nuspojave opažene tijekom primjene lijeka zbog veno-okluzivne bolesti jetre bile su hemoragija (uključujući, ali ne ograničavajući se samo na gastrointestinalnu hemoragiju, plućnu hemoragiju i epistaksu) i hipotenzija.

Osim toga, iako u ispitivanjima s defibrotidom u veno-okluzivnoj bolesti nisu bile prijavljene reakcije preosjetljivosti, slučajevi preosjetljivosti uključujući anafilaksiju zabilježeni su za prethodnu formulaciju defibrotida koja se nalazila na tržištu, pa je posljedično tome preosjetljivost uključena kao jedna od nuspojava.

Tablični popis nuspojava

Opažene nuspojave navedene su u nastavku, razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često (≥1/10), često (≥1/100 i <1/10), manje često (≥1/1000 i <1/100), rijetko (≥1/10 000 i <1/1000), vrlo rijetko (<1/10 000).

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Često	koagulopatija
Poremećaji imunološkog sustava	
Manje često	preosjetljivost
	anafilaktična reakcija
Poremećaji živčanog sustava	
Često	cerebralna hemoragija
Manje često	cerebralni hematom
Poremećaji oka	
Manje često	hemoragija konjunktive

Krvožilni poremećaji	
Vrlo često	hipotenzija
Često	hemoragija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Često	plućna hemoragija
	epistaksa
Manje često	hemotoraks
Poremećaji probavnog sustava	
Često	gastrointestinalna hemoragija
	povraćanje
	proljev
	mučnina
	hematemeza
	hemoragija usne šupljine
Manje često	melena
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	osip
	pruritus
	petehije
Manje često	ekhimoza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često	hematurija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često	hemoragija na mjestu uvođenja katetera
	pireksija
Manje često	hemoragija na mjestu injekcije

Pedijatrijska populacija

U ispitivanjima liječenja, više od 50% bolesnika bila su djeca. Pri dozama višim od preporučene doze od 25 mg/kg na dan, udio bolesnika s krvarenjima bio je veći u skupini koja je primala visoku dozu, ali budući da su se mnogi štetni događaji dogodili u razdoblju praćenja, jasna povezanost s liječenjem defibrotidom nije se mogla ustanoviti. U ispitivanju prevencije u pedijatrijskoj populaciji uz dozu od 25 mg/kg na dan postojala je povećana incidencija bilo kojeg događaja krvarenja u skupini koja je primala defibrotid u usporedbi s terapijskom skupinom.

Međutim, nije bilo razlike u incidenciji ozbiljnog krvarenja ili krvarenja sa smrtnim ishodom.

Učestalost, narav i težina nuspojava u djece inače su jednake onima u odraslih. Nisu indicirane posebne mjere opreza.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja nema posebnog antidota i liječenje treba biti simptomatsko. Defibrotid se ne uklanja dijalizom (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi antitrombotski lijekovi; ATK oznaka: B01AX01

Mehanizam djelovanja

Defibrotid je mješavina oligonukleotida s dokazanim antitrombotskim, fibrinolitičkim, antiadhezivnim i protuupalnim djelovanjem. Mehanizam djelovanja je višestruk. Defibrotid prvenstveno djeluje putem smanjenja prekomjerne aktivacije endotelnih stanica (endotelne disfunkcije), moduliranja endotelne homeostaze i ponovne uspostave trombo-fibrinolitičke ravnoteže. Međutim, točan mehanizam djelovanja defibrotida nije u potpunosti razjašnjen.

Defibrotid je pokazao antitrombotski i fibrinolitički učinak *in vitro* i *in vivo* putem: povećanja sistemske ekspresije inhibitora puta tkivnog faktora (engl. *tissue factor pathway inhibitor*, TFPI), tkivnog aktivatora plazminogena (t-PA) i trombomodulina (TM); smanjenja ekspresije von Willebrandovog faktora (vWF) i inhibitora aktivatora plazminogena 1 (PAI-1); te pojačanja enzimske aktivnosti plazmina za hidrolizu fibrinskih ugrušaka.

Ispitivanja *in vitro* i *in vivo* pokazala su da defibrotid inhibira adheziju leukocita i trombocita za endotel: supresijom P-selektina i vaskularne stanične adhezijske molekule 1 (engl. *vascular cell adhesion molecule-1*, VCAM-1); ometanjem transmigracije leukocita posredovane međustaničnom adhezijskom molekulom 1 leukocitnog funkcijskog antigena (engl. *lymphocyte function-associated antigen 1-intercell adhesion molecule*, LFA-1-ICAM); i povećanjem dušikovog oksida (NO), prostaglandina I2 (PGI2) i prostaglandina E2 (PGE2).

In vitro, defibrotid pokazuje protuupalne učinke koji smanjuju oslobađanje i stvaranje reaktivnih kisikovih radikala i upalnih medijatora, kao što su interleukin 6, tromboksan A2, leukotrijen B4 i faktor nekroze tumora α (TNF-α).

Defibrotid štiti endotelne stanice od oštećenja i potiče tkivnu homeostazu smanjenjem fludarabinom posredovane apoptoze endotelnih stanica, pri čemu zadržava antileukemijsko djelovanje, i inhibicijom ekspresije heparanaze, kako su pokazala ispitivanja *in vitro* odnosno *in vivo*.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Liječenje veno-okluzivne bolesti
Djelotvornost i sigurnost defibrotida u liječenju teške veno-okluzivne bolesti bile su ispitane u pivotalnom ispitivanju faze 3 s povijesnom kontrolnom skupinom (2005-01). Četrdeset i četvero djece i 58 odraslih bolesnika s teškom veno-okluzivnom bolešću nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica, liječeni su intravenskom infuzijom lijeka Defitelio 25 mg/kg na dan i uspoređeni su s 32 povijesne kontrole. Medijan trajanja liječenja u bolesnika liječenih lijekom Defitelio bio je 22 dana.

Značajno veći udio bolesnika u skupini liječenoj lijekom Defitelio postigao je potpuni odgovor definiran kao ukupni bilirubin manji od 2 mg/dl i prestanak multiorganskog zatajenja; potpuni odgovor na dan+100 iznosio je 23,5% (24/102) uz Defitelio naspram 9,4% (3/32) u povijesnoj kontrolnoj skupini (p=0,013). Osim toga, stopa preživljenja na dan +100 poboljšala se u skupini koja je primala Defitelio s 38,2% (39/102) bolesnika s preživljenjem naspram 25,0% (8/32) u povijesnoj kontrolnoj skupini (p=0,034).

Podaci o djelotvornosti iz tog pivotalnog ispitivanja poduprti su i potvrđeni podacima ispitivanja u svrhu određivanja optimalne doze (skupina liječena s 25 mg/kg) te otvorenog ispitivanja liječenja novim lijekom (IND), kao što je prikazano u tablici 1.

Tablica 1: Rezultati ispitivanja liječenja: potpuni odgovor i stopa preživljenja kod teške veno-okluzivne bolesti na dan +100

	Pojedinačna ispitivanja			
	Ispitivanje u svrhu određivanja optimalne doze (skupina liječena s 25 mg/kg na dan)	Otvoreno ispitivanje liječenja novim lijekom (IND) (25 mg/kg na dan)	Ispitivanje s povjesnom kontrolnom skupinom (25 mg/kg na dan)	
			Skupina liječena defibrotidom	Povijesna kontrolna skupina
Potpuni odgovor do dana +100	43% (32/75)	39,3% (201/512)	23,5% (24/102)	9,4% (3/32)
			p=0,0131	
Preživljenje na dan +100	43,9%*	49,5%*	38,2%*	25,0%*
			p=0,0341	

*=Kaplan Meierove procjene za analizu vremena do razvoja događaja do dana +100

Podaci o ishodima za 611 transplantiranih bolesnika s teškom i veno-okluzivnom bolesti koja nije bila teška koji su liječeni lijekom Defitelio na osnovi milosrdne primjene lijeka u skladu su s podacima iz kontroliranih kliničkih ispitivanja, uz stopu potpunih odgovora od 24% (51/212) i preživljenje od 37% (78/212) u podskupini bolesnika s teškom veno-okluzivnom bolešću.

Coppell *i suradnici* zabilježili su podatke iz velike metaanalize provedene 2010. godine u 235 bolesnika s teškom veno-okluzivnom bolešću, koji su pokazali pozadinsku stopu smrtnosti zbog teške veno-okluzivne bolesti od 84,3% te da je ta stopa smrtnosti ostala konstantna tijekom nekoliko desetljeća.

Podaci dobiveni iz nezavisnog registra Sjedinjenih Država pokazali su koristan učinak lijeka Defitelio u rutinskoj kliničkoj praksi. Prilikom interim analize aktivnog registra bili su dostupni podaci za 96 bolesnika s teškom veno-okluzivnom bolešću.

Smrtnost zbog svih uzroka na dan +100 u bolesnika s teškom veno-okluzivnom bolešću koji nisu bili liječeni defibrotidom iznosila je 69%, a u bolesnika koji su primali defibrotid 61%. To su podaci iz otvorenog registra i ispitanici nisu bili randomizirani.

Dodatni podaci prikazani su u nastavku u tablici 2.

Tablica 2: Podaci iz registra Sjedinjenih Država

	Nisu liječeni defibrotidom	Liječeni defibrotidom
	55	**41**
Živi na dan +100	17 (31%)	16 (39%)
Veno-okluzivna bolest izliječena do dana +100	16 (29%)	21 (51%)

Profilaksa
Kontrolirano randomizirano ispitivanje profilaktičke primjene (ispitivanje 2004-000592-33) provedeno je u pedijatrijskih bolesnika podvrgnutih transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica. Bolesnici (n=356) su bili randomizirani u skupinu koja je primala profilaksu lijekom Defitelio u dozi od 25 mg/kg na dan od početka liječenja ili u skupinu koja nije primala profilaksu.

Pokazalo se smanjenje od 40% u sveukupnoj incidenciji veno-okluzivne bolesti u skupini koja je primala profilaksu lijekom Defitelio (od 19,9% u kontrolnoj skupini do 12,2% u skupini koja je primala Defitelio). Primjena lijeka Defitelio za hitno ublažavanje simptoma za sve bolesnike u kojih se

razvila veno-okluzivna bolest značilo je da ispitivanje nije bilo osmišljeno kako bi se procjenjivala bilo kakva prednost u preživljenju te nije opažena u ovom ispitivanju.

U sekundarnim analizama u podskupini bolesnika koji su bili podvrgnuti alogenetskim transplantacijama, profilaksa lijekom Defitelio bila je također povezana s nižom incidencijom i manje slučajeva akutne reakcije presatka protiv primatelja stupnja težine 2 do 4 (engl. *acute graft versus host disease*, aGvHD) do dana+100.

Odvojeno ispitivanje profilaktičke primjene (ispitivanje 15-007) korištenjem iste doze lijeka Defitelio 25 mg/kg na dan intravenskom infuzijom provedeno je u pedijatrijskih (n=198) i odraslih (n=174) bolesnika nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica. Najčešće primarne bolesti u bolesnika bile su akutna limfoblastična leukemija (n=100) 26,9%, akutna mijelogena leukemija (n=96) 25,8%, ili neuroblastom (n=57) 15,3%. Bolesnici su randomizirani u skupinu koja je primala Defitelio uz najbolju potpornu njegu (eng. *Best Supportive Care*, BSC) ili u skupinu koja je primala samo BSC.

Primarne mjere ishoda preživljenja bez veno-okluzivne bolesti do dana +30 nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica nisu ispunjene; nije bilo razlike kada je Defitelio uz BSC uspoređen sa samim BSC-om. Kaplan-Meierove procjene (95% CI) preživljenja bez veno-okluzivne bolesti do dana +30 nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica bile su 66,8% u skupini koja je primala profilaksu lijekom Defitelio uz BSC (57,8%; 74,4%) odnosno 72,5% (62,3%; 80,4%) u skupini koja je primala samo BSC. U stratificiranom log rank testu kojim je između dvije liječene skupine uspoređivano preživljenje bez veno-okluzivne bolesti tijekom vremena, p-vrijednost je bila 0,8504. Do dana +30 nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica bilo je 10/190 ili 5,7% smrtnih ishoda u skupini koja je primala Defitelio uz BSC i 5/182 ili 2,9% smrtnih ishoda u skupini koja je primala samo BSC.

Sličan udio ispitanika u skupini koja je primala Defitelio uz BSC naspram onih koji su primali samo BSC imalo je štetne događaje nastale tijekom liječenja (99,4% naspram 100%) i ozbiljne štetne događaje nastale tijekom liječenja (40,9% naspram 35,1%).

Pedijatrijska populacija

U kliničkim ispitivanjima provedenim u svrhu liječenja veno-okluzivne bolesti, više od 55% (n=780) bolesnika bilo je mlađe od 18 godina. Podaci o sigurnosti i djelotvornosti u djece dostupni su iz tri klinička ispitivanja liječenja veno-okluzivne bolesti: pivotalno ispitivanje liječenja faze 3 (ispitivanje 2005-01), ispitivanje liječenja novim lijekom, T-IND (2006-05) i ispitivanje u svrhu određivanja optimalne doze (99-118). Sigurnost u pedijatrijskih bolesnika također je istražena u dva dodatna ispitivanja profilaktičke primjene (ispitivanje 2004-000592-33 i 15-007) i opisana u gore navedenom dijelu „Profilaksa".

Sigurnost i djelotvornost u djece mlađe od 1 mjeseca nisu još ustanovljene.

Elektrofiziologija srca

Na temelju rezultata ispitivanja QTc provedenog u zdravih ispitanika pri terapijskim i supraterapijskim dozama, može se zaključiti da Defitelio nema značajni ili klinički važan učinak na produljenje QTc-intervala pri dozama do 2,4 puta višim od terapijski indiciranih doza. S obzirom na promjene QT intervala, može se smatrati da Defitelio nema toksični proaritmijski učinak.

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima". To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti i zbog etičkih razloga koji sprječavaju provedbu placebom kontroliranog ispitivanja nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Nakon jednokratne doze lijeka Defitelio od 6,25 mg/kg primijenjene u 52 zdrava dobrovoljca u obliku infuzije tijekom 2 sata, farmakokinetički parametri bili su sljedeći:

Tablica 3: Farmakokinetički parametri lijeka Defitelio nakon intravenske infuzije u dozi od 6,25 mg/kg u zdravih ispitanika

Parametar	Farmakokinetički parametri lijeka Defitelio Srednja vrijednost ± 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
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

medijan (min-maks)

Koncentracija defibrotida u plazmi doseže maksimalnu vršnu vrijednost na kraju razdoblja infuzije, a nakon toga opada uz brzi klirens pa se većina uzoraka nije mogla detektirati 3,5 sata nakon početka infuzije.

Analiza simulacije farmakokinetičkog modeliranja pokazala je da se koncentracije lijeka Defitelio ne akumuliraju u plazmi pri višestrukim dozama te dozama do 4 puta većim od terapijske doze.

Volumen distribucije iznosi oko 10 l. *In vitro* ispitivanja pokazala su da se 93% lijeka Defitelio veže za proteine plazme.

Eliminacija

Nakon primjene terapijske doze (6,25 mg/kg) u zdravih ispitanika, u prosjeku 9,48% ukupne primijenjene doze izlučuje se u urinu kao defibrotid u neizmijenjenom obliku u roku od 24 sata, a veći dio se izlučio tijekom prvog razdoblja prikupljanja uzorka od 0-4 sata (približno 98%).

Metabolizam

Defibrotid ne inhibira niti ne inducira enzime CYP450.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Šest bolesnika s procijenjenom brzinom glomerularne filtracije <30 ml/min/1,73 m^2 (izračunatom jednadžbom MDRD, engl. *Modification of Diet in Renal Disease*) i koji trenutno nisu na dijalizi uspoređeno je sa 6 zdravih ispitanika sa sličnim demografskim obilježjima na početku ispitivanja. Defitelio 6,25 mg/kg primijenjen je u ispitanika intravenski u trajanju od 2 sata svakih 6 sati.
U usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom, ispitanici s oštećenjem bubrežne funkcije imali su povećanu vrijednost AUC-a 1,6 puta i povećanu vrijednost C_{max} 1,4 puta, a poluvijek je bio otprilike dvostruko veći u odnosu na zdrave ispitanike.

Količina defibrotida koja se izlučila u urinu tijekom 24 sata iznosila je 5% ukupno primijenjene doze u ispitanika s oštećenjem funkcije bubrega naspram približno 12% u zdravih ispitanika.

Gotovo potpuno izlučivanje putem bubrega odvija se u prva 4 sata. Nije bilo nakupljanja defibrotida tijekom 4 doze. Razlika u izloženosti ne smatra se klinički značajnom pa se ne preporučuje prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

U podispitivanju se pokazalo da se defibrotid ne uklanja hemodijalizom (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena službena farmakokinetička ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Defitelio je primijenjen u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre bez prilagodbe doze, a da nisu opaženi veliki problemi vezani uz sigurnost (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti ili kancerogenosti.

U obje vrste, glavni nalazi bili su akumulacija vakuoliziranih makrofaga u jetri psa te u jetri, bubrezima i limfnim čvorovima štakora. Makrofazi se smatraju glavnim ciljnim organom.

Embriofetalni razvoj

U ispitivanjima reprodukcije Segment II u štakora i kunića, defibrotid je pokazao maternalnu toksičnost uzrokujući visoku stopu hemoragijskih pobačaja kada je davan intravenskom infuzijom tijekom dva sata pri svim testiranim dozama, uključujući one slične ljudskoj dozi. Zbog te maternalne toksičnosti ne može se donijeti zaključak o učincima defibrotida na embriofetalni razvoj. Poznato je da se PAI-2 regulira naviše (engl. *up-regulation*) samo u placenti.

Toksičnost u mladunčadi

Ponovljena intravenska primjena defibrotida u mladih štakora u dozama nižim i blizu terapijske doze u ljudi, rezultirala je u odgođenoj prosječnoj dobi odvajanja prepucija, što upućuje na odgođeni početak puberteta u mužjaka štakora. Međutim, klinička važnost tih nalaza nije poznata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev citrat dihidrat
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice

3 godine

Stabilnost lijeka u primjeni nakon prvog otvaranja i/ili razrjeđivanja

S mikrobiološkog stajališta, nakon razrjeđivanja rekonstituirani lijek mora se upotrijebiti odmah. Međutim, dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni od 72 sata pri temperaturi od 15 do 25 °C za raspon koncentracija od 4 mg/ml do 20 mg/ml u 0,9%-tnoj otopini natrijeva klorida (9 mg/ml) za infuziju ili 5%-tnoj otopini glukoze za infuziju.

Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme čuvanja lijeka u primjeni i uvjeti prije primjene odgovornost su korisnika i ne očekuje se da će u normalnim okolnostima prelaziti 24 sata pri temperaturi od 2 do 8 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočice od 2,5 ml (prozirno staklo tipa I), zatvorene čepom (butilna guma) i zaštitnim zatvaračem (aluminij).

Pakiranje sadrži 10 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Defitelio je samo za jednokratnu upotrebu.

Koncentrat za otopinu za infuziju treba razrijediti primjenom aseptičkog postupka.

Defitelio se mora razrijediti 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida za infuziju (9 mg/ml) ili 5%-tnom otopinom glukoze za infuziju (vidjeti dio 6.3 za raspon koncentracija i stabilnost razrijeđene otopine) do odgovarajuće koncentracije kako bi se omogućilo vrijeme infuzije od 2 sata (vidjeti dio 4.2).

Priprema lijeka Defitelio (primjena aseptičkog postupka):

1. Broj bočica koje treba razrijediti određuje se na temelju tjelesne težine svakog pojedinog bolesnika (vidjeti dio 4.2).
2. Prije razrjeđivanja svaku bočicu treba pregledati kako bi se uvjerilo da ne sadrži vidljive čestice. Ako se opaze čestice i/ili tekućina u bočici nije bistra, bočica se ne smije upotrijebiti.
3. Ukupni volumen za infuziju mora se odrediti na temelju tjelesne težine svakog pojedinog bolesnika. Konačna koncentracija lijeka Defitelio mora biti u koncentracijskom rasponu od 4 mg/ml do 20 mg/ml (vidjeti dio 6.3).
4. Iz infuzijske vrećice treba izvući i baciti volumen 0,9%-tne otopine natrijeva klorida za infuziju (9 mg/ml) ili 5%-tne otopine glukoze za infuziju koji odgovara ukupnom volumenu otopine lijeka Defitelio koji će biti dodan.
5. Potrebni volumen lijeka Defitelio treba izvući iz bočica i sjediniti.
6. Sjedinjene volumene lijeka Defitelio treba dodati 0,9%-tnoj otopini natrijeva klorida za infuziju (9 mg/ml) ili 5%-tnoj otopini glukoze za infuziju.
7. Otopinu za infuziju treba lagano promiješati.
8. Prije primjene otopinu treba vizualno pregledati kako bi se uvjerilo da ne sadrži vidljive čestice. Smiju se primijeniti samo bistre otopine bez vidljivih čestica. Ovisno o tipu i količini otopine za razrjeđivanje, boja razrijeđene otopine može varirati od bezbojne do svjetložute. Preporučuje se da se razrijeđena otopina lijeka Defitelio primijeni bolesnicima pomoću kompleta za infuziju opremljenog linijskim filtrom od 0,2 μm.
9. Poslije dovršene infuzije, intravenska linija mora se isprati 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida za infuziju (9 mg/ml) ili 5%-tnom otopinom glukoze za infuziju.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gentium S.r.l
Piazza XX Settembre, 2
22079 Villa Guardia (Como)
Italija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/878/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. listopada 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 26. svibnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

12/2023

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Gentium S.r.l
Piazza XX Settembre, 2
22079 Villa Guardia (Como)
Italija

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Gentium S.r.l
Piazza XX Settembre, 2
22079 Villa Guardia (Como)
Italija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja PSUR-eva podudaraju s nadopunama RMP-a, dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	**Do datuma**
Mjera br. 1 Kako bi se dodatno okarakterizirala djelotvornost i sigurnost lijeka Defitelio u liječenju teške veno-okluzivne bolesti jetre, nositelj odobrenja mora godišnje ažurirati i dostaviti sve nove informacije o sigurnosti i djelotvornosti lijeka Defitelio.	Godišnja izvješća trebaju biti dostavljena kao dio godišnjih ponovnih procjena

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Defitelio 80 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
defibrotid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml koncentrata sadrži 80 mg defibrotida. Jedna bočica od 2,5 ml sadrži 200 mg defibrotida.
200 mg/2,5 ml

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži također: natrijev citrat dihidrat, kloridnu kiselinu i natrijev hidroksid (za podešavanje pH), vodu za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
10 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Gentium S.r.l
Piazza XX Settembre, 2
22079 Villa Guardia (Como)
Italija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/878/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Defitelio 80 mg/ml sterilni koncentrat
defibrotid
i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2,5 ml

6. DRUGO

200 mg/2,5 ml
Gentium S.r.l

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Defitelio 80 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
defibrotid

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Defitelio i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Defitelio
3. Kako će Vam primjenjivati Defitelio
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Defitelio
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Defitelio i za što se koristi

Defitelio je lijek koji sadrži djelatnu tvar defibrotid.

Koristi se za liječenje stanja koje se naziva veno-okluzivna bolest jetre, a koja nastaje kada krvne žile u jetri postaju oštećene i začepljene krvnim ugruščima. Do toga može doći zbog lijekova koji se uzimaju prije transplantacije matičnih stanica.

Defibrotid djeluje tako da štiti stanice krvnih žila i sprječava nastanak krvnih ugrušaka ili razgrađuje krvne ugruške.

Ovaj lijek se može koristiti u odraslih i adolescenata, u djece te dojenčadi starije od mjesec dana.

2. Što morate znati prije nego primite Defitelio

Nemojte primjenjivati Defitelio
- ako ste alergični na defibrotid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako uzimate druge lijekove za razgradnju krvnih ugrušaka kao što je tkivni aktivator plazminogena.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Defitelio:
- ako uzimate lijekove koji povećavaju rizik od krvarenja
- ako imate teško krvarenje i potrebna Vam je transfuzija krvi
- ako ćete se podvrgnuti kirurškom zahvatu
- ako imate tegoba s cirkulacijom jer Vaš organizam ne može održavati stabilni krvni tlak.

Djeca i adolescenti
Defitelio se ne preporučuje u djece starosti manje od 1 mjeseca.

Drugi lijekovi i Defitelio
Obavijestite svog liječnika ako uzimate lijekove za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka, kao što su acetilsalicilatna kiselina, heparini, varfarin, dabigatran, rivaroksaban ili apiksaban ili ako uzimate lijekove protiv upale (npr. ibuprofen, naproksen, diklofenak i druge nesteroidne protuupalne lijekove).

Trudnoća i dojenje
Nemojte primjenjivati Defitelio ako ste trudni osim ako Vaša bolest zahtijeva liječenje lijekom Defitelio.
Ako ste spolno aktivni i postoji mogućnost Vaše trudnoće ili trudnoće Vaše partnerice, oboje morate upotrebljavati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Defitelio i još 1 tjedan nakon prestanka liječenja.

Upravljanje vozilima i strojevima
Ne očekuje se da će Defitelio utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Defitelio sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži 20,4 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 1,02 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako će Vam primjenjivati Defitelio

Liječenje primjenom lijeka Defitelio smije započeti i neprekidno ga mora nadzirati samo liječnik s iskustvom, u bolnici ili u specijaliziranom centru za transplantaciju matičnih stanica.

Lijek ćete primati polako (u trajanju od 2 sata) u jednu od vena. To se naziva intravenska infuzija ili drip.

Lijek ćete primati četiri puta na dan tijekom najmanje 21 dana i dok ne dođe do povlačenja simptoma. Preporučena doza za djecu od 1 mjeseca do 18 godina jednaka je kao u odraslih.

Ako je zaboravljena doza lijeka Defitelio:
Budući da će Vam ovaj lijek davati liječnik ili medicinska sestra, nije vjerojatno da će doza biti propuštena. Međutim, ako mislite da je jedna doza zaboravljena, obratite se liječniku ili zdravstvenom radniku. Ne smije Vam se primijeniti dvostruka doza kako bi se nadoknadila zaboravljena doza.
U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.
U bolesnika liječenih lijekom Defitelio prijavljene nuspojave navedene su u nastavku.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je **odmah obavijestiti liječnika**.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 od 10 osoba)
- niski krvni tlak

Često (mogu se javiti u do 1 od 10 osoba)
- krvarenje općenito
- krvarenje iz nosa
- krvarenje u mozgu
- krvarenje u crijevima
- povraćanje krvi
- krvarenje u plućima
- krvarenje iz linije za infuziju

- krv u mokraći
- krvarenje iz usta
- krvarenje u kožu
- koagulopatija (poremećaj zgrušavanja krvi)
- mučnina
- povraćanje
- proljev
- osip
- svrbež
- vrućica

Manje često (mogu se javiti u do 1 od 100 osoba)
- krvarenje iz oka
- krv u stolici
- krvarenje na mjestu primjene injekcije
- lokalizirano nakupljanje krvi izvan žile (hematom) u mozgu
- hemotoraks (nakupljanje krvi u predjelu između srca i pluća)
- modrice
- alergijske reakcije (mogu Vam se pojaviti kožne reakcije poput osipa)
- teška alergijska reakcija (možete osjetiti oticanje šaka, lica, usana, jezika ili grla, teškoće pri disanju).

Djeca i adolescenti
Očekuje se da će nuspojave u djece (od 1 mjeseca do 18 godina) biti sličnog tipa, težine i učestalosti i nikakve druge posebne mjere opreza nisu potrebne.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Defitelio

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Defitelio se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „Rok valjanosti" odnosno „EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Ne zamrzavati.

Nakon što je lijek razrijeđen za primjenu, vrijeme čuvanja infuzije ne smije prijeći 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim kada je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Defitelio se ne smije primjenjivati ako je otopina zamućena ili sadrži čestice.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Defitelio sadrži
- Djelatna tvar je defibrotid. Jedna bočica od 2,5 ml sadrži 200 mg defibrotida, a jedan ml otopine sadrži 80 mg defibrotida.
- Drugi sastojci su natrijev citrat dihidrat, kloridna kiselina i natrijev hidroksid (oboje za podešavanje pH) i voda za injekcije (vidjeti dio 2. „Defitelio sadrži natrij").

Kako Defitelio izgleda i sadržaj pakiranja
Defitelio je bistri svjetložuti do smeđi koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat), bez vidljivih čestica ili zamućenosti.

Jedna kutija sadrži 10 staklenih bočica s 2,5 ml koncentrata u svakoj.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač
Gentium S.r.l
Piazza XX Settembre, 2
22079 Villa Guardia (Como)
Italija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

AT – BE – BG – CY – CZ – DE – DK – EE – EL – ES – FI – FR – HR – HU – IE – IS – IT – LT – LU – LV – MT – NL – NO – PL – PT – RO – SE – SK – SL

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited
Tel: +353 1 968 1631
(lokalni telefonski broj unutar Republike Irske)
(izvan Republike Irske može uključivati naknadu za međunarodni telefonski poziv)
Email: medinfo-int@jazzpharma.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u: 07/2024

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima". To znači da zbog male učestalosti ove bolesti i zbog etičkih razloga nije bilo moguće provesti placebom kontrolirana klinička ispitivanja i dobiti potpune informacije o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.
<----------->