

▼ 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.

### Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 0,89 mmol (zodpovedá 20,4 mg) sodíka.

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 skúšaní 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**

- Precitlivosť 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 znovuoživenia 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 lekársym 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 20,4 mg sodíka v injekčnej liekovke, čo zodpovedá 1,02 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

#### **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 terapeutickej 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 Oplyvnenie 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

Hodnotenie bezpečnosti defibrotidu je založené na súbore poolovaných údajov o bezpečnosti, ktorý zahŕňa pacientov, ktorí dostali 25 mg/kg/deň defibrotidu na liečbu VOD, zo 4 klinických štúdií: hlavnej liečebnej štúdie fázy 3 (štúdia 2005-01), liečebnej štúdie IND, štúdie na zistenie vhodnej dávky (99-118) a kontrolovanej randomizovanej profylaktickej štúdie (2004 000592 33). V hlavnej liečebnej štúdii fázy 3 bol celkový výskyt nežiaducich udalostí v skupine liečenej defibrotidom podobný ako v kontrolnej skupine (historická). Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií v sebe zahrnuje ADR pozorované v súbore poolovaných údajov o bezpečnosti [ADR = akákoľvek udalosť hlásená aspoň dvakrát ako pravdepodobne súvisiaca s liečbou] a TEAE pozorované v závere dokončenej liečebnej štúdie IND 2006-05 [TEAE = akýkoľvek nežiaduci účinok, ktorý sa začal alebo ktorého závažnosť sa zhoršila po prvej dávke defibrotidu]. V prípade hlásených nežiaducich reakcií 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 ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), a veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
Časté	koagulopatia
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Menej časté	precitlivosť
	anafylaktická reakcia
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté	krvácanie do mozgu
Menej časté	cerebrálny hematóm
<b>Poruchy oka</b>	
Menej časté	konjunktiválne krvácanie
<b>Poruchy ciev</b>	
Veľmi časté	hypotenzia
Časté	hemorágia

<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Časté	plúcna hemorágia epistaxa
Menej časté	hemotorax
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Časté	gastrointestinálna hemorágia vracanie hnačka nauzea hemateméza krvácanie z úst
Menej časté	meléna
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Časté	vyrážka pruritus petechie
Menej časté	ekchymóza
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
Časté	hematúria
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Časté	hemorágia v mieste zavedenia katétra pyrexia
Menej časté	hemorágia v mieste vpichu

#### Pediatrická populácia

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

Nepozoroval sa však žiadny rozdiel vo výskyte závažného krvácania alebo udalostí krvácania končiacich sa smrťou.

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

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie 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

Defibrotid je zmes oligonukleotidov s preukázaným antitrombotickým, fibrinolytickým, antiadhezívnym a protizápalovým účinkom. Mechanizmus účinku je multifaktoriálny. Prvotne spôsobuje zníženie nadmernej aktivácie endotelových buniek (*excessive endothelial cell*, EC) (endotelová dysfunkcia), moduláciu endotelovej homeostázy, ako aj obnovenie trombo-fibrinolytickej rovnováhy. Presný mechanizmus účinku defibrotidu nie je však úplne objasnený.

Antitrombotický a fibrinolytický účinok defibrotidu sa preukázal *in vitro* a *in vivo* prostredníctvom zvýšenia expresie inhibítora systému tkanivového faktora (*systemic tissue factor pathway inhibitor*, TFPI), tkanivového aktivátora plazminogénu (*tissue plasminogen activator*, tPA) a trombomodulínu (*thrombomodulin*, TM); zníženia expresie von Willebrandovho faktoru (*von Willebrand factor*, vWF) a inhibítora-1 tkanivového aktivátora plazminogénu (*plasminogen activator inhibitor-1*, PAI-1) a zvýšenia enzymatickej aktivity plazminu pre účely hydrolýzy fibrínových zrazenín.

*In vitro* a *in vivo* štúdie preukázali, že defibrotid inhibuje adhéziu leukocytov a trombocytov na endotel pomocou: supresie P-selektínu (*P-selectin*) a adhezívnej molekuly-1 cievnych buniek (*vascular cell adhesion molecule-1*, VCAM-1); interferenciou s transmigráciou leukocytov mediovanou adhezívnou molekulou antigénu-1, ktorý je asociovaný s funkciou lymfocytov (*lymphocyte function-associated antigen 1-intercell adhesion molecule*, LFA-1-ICAM) a zvýšením hladín oxidu dusného (*nitric oxide*, NO), prostaglandínu I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) a prostaglandínu E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>).

*In vitro* preukazuje defibrotid protizápalové účinky, ktoré tlmí uvoľňovanie a tvorbu reaktívnych foriem kyslíka a zápalových mediátorov ako interleukín 6, tromboxán A<sub>2</sub>, leukotrién B<sub>4</sub> a tumor nekrotizujúci faktor alfa (*tumor necrosis factor- $\alpha$* , TNF- $\alpha$ ).

Defibrotid ochraňuje EC pred poškodením a podporuje tkanivovú homeostázu znižovaním apoptózy EC mediovanej fludarabínom, so zachovaním jeho antileukemického účinku a inhibíciou expresie heparanázy, čo sa preukázalo v *in vitro* a *in vivo* štúdiách, v tomto poradí.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### *Liečba venookluzívneho ochorenia*

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 25 mg/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 venookluzívnom 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.

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 Defitelia 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 %)

### Profylaxia

V prípade pediatrických pacientov podstupujúcich HSCT sa uskutočnila kontrolovaná randomizovaná štúdia profylaxie (štúdia 2004-000592-33). Pacienti (n = 356) boli randomizovaní buď do skupiny dostávajúcej dávku 25 mg/kg/deň od začiatku kondicionovania, alebo boli randomizovaní do skupiny nedostávajúcej žiadnu profylaxiu.

Preukázalo sa 40 %-né zníženie celkového výskytu venookluzívneho ochorenia v skupine užívajúcej ako profylaxiu Defitelio (z 19,9 % v kontrolnej skupine na 12,2 % v skupine užívajúcej Defitelio). Použitie Defitelia 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 sekundárných analýzách podskupiny pacientov podstupujúcich alogénnu transplantáciu bola profylaxia Defitelio spojená tiež s nižším výskytom a menšou závažnosťou (2. až 4. stupeň) akútnej reakcie štepu proti hostiteľovi (aGvHD) ku dňu+100.

V pediatrickej (n = 198) aj dospeljej populácii (n = 174) po HSCT sa uskutočnila samostatná štúdia profylaxie (štúdia 15-007) s použitím rovnakého dávkovania lieku Defitelio vo výške 25 mg/kg/deň podávaného intravenóznou infúziou. Najčastejšími primárnymi ochoreniami pacientov bola akútna lymfoblastická leukémia (n = 100) s frekvenciou výskytu 26,9 %, akútna myeloidná leukémia (n = 96) s frekvenciou výskytu 25,8 % alebo neuroblastóm (n = 57) s frekvenciou výskytu 15,3 %. Pacienti boli randomizovaní na Defitelio plus najlepšia podporná starostlivosť (NPS) alebo samotnú NPS.

Primárny cieľový ukazovateľ miery prežitia bez venookluzívneho ochorenia do dňa +30 po HSCT, nebol splnený; nebol zaznamenaný žiadny rozdiel pri porovnaní Defitelio plus NPS a samotnej NPS. Kaplanove-Meierove odhady (95 % IS) miery prežitia bez venookluzívneho ochorenia do dňa +30 po HSCT boli 66,8 % pri podávaní profylaxie Defitelia plus NPS (57,8 %; 74,4 %) v porovnaní so 72,5 % pri podávaní samotnej NPS (62,3 %; 80,4 %). P-hodnota zo stratifikovaného log-rank testu, ktorý porovnal mieru prežitia bez venookluzívneho ochorenia v priebehu času medzi dvomi liečebnými skupinami, bola 0,8504. Do dňa +30 po HSCT sa vyskytlo iba 10/190 (5,7 %) úmrtí pri podávaní Defitelio plus NPS a 5/182 (2,9 %) úmrtí pri podávaní samotnej NPS.

Pri porovnaní účastníkov, ktorým bolo podávané Defitelio plus NPS a účastníkov, ktorým bola podávaná samotná NPS, boli pozorované podobné pomery výskytu TEAE (99,4 % v porovnaní so 100 %) a závažných TEAE (40,9 % v porovnaní s 35,1 %).

### Pediatrická populácia

V klinických skúšaníach skúmajúcich liečbu venookluzívneho ochorenia bolo viac ako 55 % (780 pacientov) mladších ako 18 rokov. Informácie o bezpečnosti a účinnosti u detí sú k dispozícii z troch klinických skúšaní na liečbu venookluzívneho ochorenia: hlavná liečebná štúdia fázy 3 (štúdia 2005-01), liečebná štúdia IND (2006-05) a štúdia na zistenie vhodnej dávky (99-118). Bezpečnosť u pediatrických pacientov skúmali aj ďalšie dve štúdie profylaxie (štúdia 2004-000592-33 a 15-007), ako je opísané v časti „Profylaxia“ vyššie.

Bezpečnosť a účinnosť u detí vo veku menej ako 1 mesiac neboli doteraz 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 2,4-násobne 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 intravenóznei 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)
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

# 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 neinhibuje ani neindukuje enzýmy CYP450.

#### Špeciálne skupiny pacientov

##### *Porucha funkcie obličiek*

Šiesti pacienti s odhadovanou rýchlosťou glomerulárnej filtrácie <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (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 skúšaníach 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 blízkych 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 blízkych humánnej terapeutickú dávke 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.

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.  
Neuchovávajte 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 pridávajú 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  
22079 Villa Guardia (Como)  
Taliansko  
tel.: +39 031 5373200  
fax: +39 031 5373784  
E-mail: 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. júla 2018

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2022

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