

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Defitelio 80 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml концентрат съдържа 80 mg дефибротид (defibrotide)*, което отговаря на количество 200 mg в 2,5 ml във флакон и на концентрация в диапазона от 4 mg/ml до 20 mg/ml след разреждане.

* произведен от свинска чревна лигавица.

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон съдържа 0,89 mmol (еквивалентно на 20,4 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Разтворът е бистър, светложълт до кафяв, без частици или помътняване.

4. Клинични данни

4.1 Терапевтични показания

Defitelio е показан за лечение на тежка чернодробна венооклузивна болест (VOD), известна и като синдром на синусоидална обструкция (SOS), при терапия с трансплантация на хематопоеични стволови клетки (HSCT).

Лекарството е показано при възрастни и юноши, деца и кърмачета на възраст над 1 месец.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Defitelio трябва да се предписва и прилага от лекар специалист с опит в диагностицирането и лечението на усложнения при HSCT.

Дозировка

Препоръчителната доза е 6,25 mg/kg телесно тегло на всеки 6 часа (25 mg/kg/ден).

Данните за ефикасност и безопасност при дози над това ниво са ограничени и по тази причина не се препоръчва увеличаване на дозата над 25 mg/kg/ден.

Лечението трябва да се прилага в продължение на минимум 21 дни и до отзвучаване на симптомите и признаците на тежка VOD.

Бъбречно увреждане

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане или пациенти на интермитентна хемодиализа (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не са извършвани официални проучвания на фармакокинетиката при пациенти с чернодробно увреждане, лекарственият продукт обаче е използван в клинични проучвания при пациенти, които развиват чернодробно увреждане, без корекция на дозата, като не са установени проблеми с безопасността. Поради това не се препоръчва корекция на дозата, но пациентите трябва да се наблюдават внимателно (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Препоръчителната доза за деца на възраст от 1 месец до 18 години е същата като при възрастните, т.е. 6,25 mg/kg телесно тегло на всеки 6 часа.

Безопасността и ефикасността на дефибротид при деца на възраст под 1 месец все още не са установени. Липсват данни. Не се препоръчва употребата на Defitelio при деца на възраст под един месец.

Начин на приложение

Defitelio е за интравенозно приложение. Прилага се чрез интравенозна инфузия в продължение на два часа.

Defitelio трябва винаги да се разрежда преди употреба. Може да се разрежда с 5% инфузионен разтвор на глюкоза или с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) до подходяща концентрация, която позволява инфузия в рамките на 2 часа. Общият инфузионен обем трябва да се определи въз основа на теглото на отделния пациент. Крайната концентрация на Defitelio трябва да бъде в диапазона от 4 mg/ml до 20 mg/ml.

Флаконите са предназначени за еднократна употреба и неизползваният разтвор от единична доза трябва да се изхвърли (вж. точка 6.6)

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Едновременна употреба на тромболитична терапия (напр. t-PA) (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Не се препоръчва употреба на лекарствени продукти, които увеличават риска от хеморагия, в рамките на 24 часа от прилагане на Defitelio (в рамките на 12 часа в случай на нефракциониран хепарин).

Едновременната терапия със системни антикоагуланти (напр. хепарин, варфарин, директни тромбинови инхибитори и директни инхибитори на фактор Ха) (вж. точка 4.5), освен при

рутинна поддръжка или повторно отваряне на централен венозен катетър, изисква внимателно наблюдение. Когато се използва подобна терапия, трябва да се обмисли спиране на Defitelio.

Лекарствените продукти, които влияят на тромбоцитната агрегация (напр. нестероидни противовъзпалителни средства), трябва да се прилагат внимателно, под строг медицински контрол по време на прилагането на Defitelio.

При пациенти, които имат или развият клинично значим остър кръвоизлив, налагащ преливане на кръв, Defitelio не се препоръчва или трябва да се спре. Препоръчва се временно спиране на Defitelio при пациенти, подложени на оперативни или инвазивни процедури със сериозен риск от масивен кръвоизлив.

Не се препоръчва прилагане на дефибротид при пациенти с хемодинамична нестабилност, определена като невъзможност за поддържане на средно артериално налягане с едно лекарство за понижаване на кръвното налягане.

Приложение на Defitelio като болус може да причини зачервяване или усещане за „обща топлина“.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа 20,4 mg натрий на флакон, които са еквивалентни на 1,02 % от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Потенциални взаимодействия с рекомбинантен t-PA

В модел на тромбоемболия при мишки рекомбинантният t-PA засилва антитромботичния ефект на дефибротид, когато се прилага интравенозно. По тази причина едновременната употреба може да доведе до повишен риск от хеморагия и е противопоказана (вж. точка 4.3).

Потенциални взаимодействия с антитромботични фибринолитични средства

Дефибротид има профибринолитичен ефект (вж. точка 5.1) и това може потенциално да засили действието на антитромботичните/фибринолитични лекарствени продукти.

Понастоящем няма съобщен опит с пациенти, подложени на едновременно лечение с хепарини с ниско молекулно тегло (LMWH), варфарин или едновременно лечение с директни тромбинови инхибитори (напр. дабигатран) и директни инхибитори на фактор Ха (напр. ривароксабан и апиксабан). Поради това не се препоръчва употреба на дефибротид с антитромботични/фибринолитични лекарствени продукти.

Въпреки това, ако по изключение се използват такива, се изисква повишено внимание чрез стриктно проследяване на параметрите на коагулация (вж. точка 4.4).

Потенциални взаимодействия с други лекарствени продукти

Defitelio не инхибира и не индуцира CYP450 (вж. точка 5.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени

Пациентите и техните партньори трябва да използват ефективна контрацепция по време на експозиция на Defitelio и една седмица след прекъсването му.

Бременност

Не са провеждани проучвания с употреба на дефибротид при бременни жени. Проучванията за токсичност за ембриофеталното развитие при бременни плъхове и зайци с дози дефибротид, близки до препоръчителните терапевтични дози за хора, разкриват висок процент на хеморагични аборти (вж. точка 5.3).

Defitelio не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение с Defitelio.

Кърмене

Не е известно дали дефибротид се екскретира в кърмата. Предвид естеството на лекарството продукт, не се очаква риск за новородените/кърмачетата. Defitelio може да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Няма проучвания, които изследват ефектите на дефибротид върху човешкия фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Defitelio не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това от пациентите не се очаква да шофират или работят с машини поради естеството на основното заболяване.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Оценката на безопасността на дефибротид е въз основа на група от сборни данни за безопасност, който включва пациенти, които са получавали 25 mg/kg/ден дефибротид за лечението на VOD от 4 клинични проучвания: основното проучване за лечение Фаза 3 (2005-01), проучване за лечение с изпитваното ново лекарство (Treatment-IND), проучване за определяне на дозата (99-118) и контролирано, рандомизирано проучване за профилактика (2004-000592-33). В основното проучване Фаза 3 на лечението общата честота на възникване на нежеланите реакции е сходна между групата на лечение с дефибротид и контролната група (историческа). Табличният списък на нежеланите реакции (ADR) включва ADR, наблюдавани група от сборни данни за безопасност [ADR = всяко събитие, съобщено като вероятно свързано в поне два случая] и TEAE, наблюдавани в окончателното завършено проучване Treatment-IND 2006-05 [TEAE = всяко нежелано събитие, което започва или се влошава по тежест след първата доза дефибротид]. В таблицата по-долу за нежеланите реакции е използвана най-високата честота. Данните за безопасност от основното проучване се подкрепят и потвърждават от данните от завършеното проучване Treatment-IND.

Най-честите нежелани реакции, наблюдавани при лечение на чернодробна VOD са хеморагии (включително, но не само, стомашно-чревна хеморагия, белодробна хеморагия и епистаксис) и хипотония.

Освен това, въпреки че в проучванията на дефибротид при VOD не са съобщавани случаи на свръхчувствителност, са докладвани случаи на свръхчувствителност, включително анафилаксия, във връзка с по-рано разрешен за употреба състав на дефибротид. По тази причина свръхчувствителността е включена като ADR.

Табличен списък на нежеланите реакции

Наблюдаваните нежелани реакции са описани по-долу по системо-органен клас и честота. В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени по низходящ ред на сериозност. Честотите се определят като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($>1/100$ до $<1/10$), нечести ($>1/1\,000$ до $<1/100$), редки ($>1/10\,000$ до $<1/1\,000$), много редки ($<1/10\,000$).

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести	Коагулопатия
Нарушения на имунната система	
Нечести	Свърхчувствителност
	Анафилактична реакция
Нарушения на нервната система	
Чести	Церебрална хеморагия
Нечести	Церебрален хематом
Нарушения на очите	
Нечести	Конюнктивална хеморагия
Съдови нарушения	
Много чести	Хипотония
Чести	Хеморагия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	Белодробна хеморагия
	Епистаксис
Нечести	Хемоторакс
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Стомашно-чревна хеморагия
	Повръщане
	Диария
	Гадене
	Хематемеза
	Хеморагия от устната кухина
Нечести	Мелена
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Обрив
	Пруритус
	Петехии
Нечести	Екхимози
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	Хематурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Хеморагия на мястото на катетъра
	Пирексия
Нечести	Хеморагия на мястото на инжектиране

Педиатрична популация

В проучванията на лечението над 50% от пациентите са деца. При дози над препоръчителната доза от 25 mg/kg/ден има по-висок дял пациенти със събития, свързани с кръвене, в групата с висока доза, но тъй като много от събитията са възникнали в периода на проследяване, не може да се определи ясна връзка с лечението с дефибротид. В педиатричното проучване за превенция

при доза 25 mg/kg/ден има повишена честота на всички събития, свързани с кръвене, в групата с дефибротид в сравнение с групата на лечение.

Въпреки това няма разлика в честотата на случаите на сериозен кръвоизлив или кръвоизлив с летален изход.

Естеството на честотата и тежестта на нежеланите реакции при деца в друго отношение са същите като при възрастните. Не са показани специални предпазни мерки.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма специфичен антидот при предозиране. Лечението трябва да е симптоматично. Дефибротид не се отстранява чрез диализа (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антитромботични средства; АТС код: B01AX01.

Механизъм на действие

Дефибротид представлява олигонуклеотидна смес с доказано антитромботично, фибринолитично, антиадхезивно и противовъзпалително действие. Механизмът на действие е многофакторен. Преди всичко той действа като намалява прекомерното активиране на ендотелните клетки (ЕК) (ендотелна дисфункция), модулира ендотелната хомеостаза, а така също възстановява тромбо-фибринолитичния баланс. Точният механизъм на действие на дефибротид обаче не е напълно изяснен.

Дефибротид демонстрира антитромботични и фибринолитични ефекти *in vitro* и *in vivo*, като: повишава системния инхибитор на пътя на тъканния фактор (TFPI), тъканния плазминогенен активатор (t-PA) и експресията на тромбомодулин (TM); понижава фактора на von Willebrand (vWF) и експресията на инхибитора на плазминогенния активатор -1 (PAI-1) и засилва ензимната активност на плазмина да хидролизира фибриновите съсиреци.

Проучвания *in vitro* и *in vivo* показват, че дефибротид инхибира адхезията на левкоцитите и тромбоцитите към ендотела, като: потиска Р-селектина и съдово-клетъчната адхезионна молекула-1 (VCAM)-1; възпрепятства трансмиграцията на левкоцитите, медирана от асоциираната с лимфоцитната функция антиген 1-междуклетъчна адхезионна молекула (LFA 1-ICAM) и увеличава азотния оксид (NO), простагландин I₂ (PGI₂) и простагландин E₂ (PGE₂).

In vitro дефибротид демонстрира противовъзпалителни ефекти, които отслабват освобождаването и образуването на реактивни кислородни видове и медиатори на възпалението като интерлевкин 6, тромбоксан A₂, левкотриен B₄ и тумор-некротизиращ фактор-α (TNF-α).

Дефибротид предпазва ЕК от увреждане и подпомага тъканната хомеостаза, като намалява флуцарабин-медираната апоптоза на ЕК и същевременно запазва неговия антилевкемичен ефект, и като инхибира експресията на хепараназа, което е доказано съответно в проучванията *in vitro* и *in vivo*.

Клинична ефикасност и безопасност

Лечение на VOD

Ефикасността и безопасността на дефибротид при лечението на тежка VOD са проучени в основно, Фаза 3, проучване с историческа контрола (2005-01). Четиридесет и четири деца и 58 възрастни пациенти с тежка VOD след HSCT са лекувани чрез интравенозна инфузия на Defitelio 25 mg/kg/ден и са сравнени с 32 пациенти от историческата контролна група. Медианата на продължителност на терапията при лекуваните с Defitelio пациенти е 22 дни.

Значимо по-висок дял пациенти в лекуваната с Defitelio група постига пълно повлияване, определено като общ билирубин по-нисък от 2 mg/dL и овладяване на MOF (полиорганна недостатъчност). Пълното повлияване в ден +100 е 23,5% (24/102) с Defitelio в сравнение с 9,4% (3/32) в историческата контролна група ($p=0,013$). В допълнение процентът на преживяемост в ден +100 бележи подобрене в лекуваната с Defitelio група, с преживяемост при 38,2% (39/102) от пациентите в сравнение с 25,0% (8/32) от пациентите в историческата контролна група ($p=0,034$).

Данните за ефикасност от това основно проучване са подкрепени и потвърдени с данни от проучване за определяне на дозата (рамо с 25 mg/kg) и отвореното проучване Treatment-IND, съгласно представеното в Таблица 1.

Таблица 1: Резултати от проучването за лечение: Пълно повлияване и процент на преживяемост при тежка VOD на ден +100

	Отделни проучвания			
	Определяне на дозата (рамо с 25 mg/kg/ден)	Открито Treatment-IND (25 mg/kg/ден)	Изпитване с историческа контрола (25 mg/kg/ден)	
			Група, лекувана с дефибротид	Историческа контрола
Пълно повлияване до ден +100	43% (32/75)	39,3% (201/512)	23,5% (24/102)	9,4% (3/32)
			$p=0,0131$	
Преживяемост до ден+100	43,9%*	49,5%	38,2%*	25,0%*
			$p=0,0341$	

*= оценки по Kaplan Meier за анализа на времето до събитие до ден+100

Данните за крайните резултати, събрани от 611 пациенти, лекувани с Defitelio на база приложение с милосърдна цел при нетежка и тежка VOD след трансплантация, съвпадат с контролираните клинични проучвания, с честота на пълно повлияване 24% (51/212) и преживяемост 37% (78/212) в подгрупата пациенти с тежка VOD.

През 2010 г. Corpell *et al* съобщават данни от голям мета-анализ на 235 пациенти с тежка VOD, които показват основен процент смъртност поради тежка VOD 84,3%, както и че този процент смъртност остава постоянен в рамките на няколко десетилетия.

Данните, получени от независим регистър в САЩ, показват благоприятен ефект на Defitelio в рутинната клинична практика. В междинния анализ на текущия регистър са събрани данни от 96 пациенти с тежка VOD.

Общата смъртност на ден+100 при пациенти с тежка VOD, които не са лекувани с дефибротид, е 69% и 61% при пациенти, приемали дефибротид. Тези данни са от открит регистър и пациентите не са рандомизирани.

В Таблица 2 е показана допълнителна информация

Таблица 2: Данни от регистъра в САЩ

	Пациенти, които не са лекувани с дефибротид	Пациенти, лекувани с дефибротид
	55	41
Живи в ден +100	17 (31%)	16 (39%)
Излекуване на VOD до ден +100	16 (29%)	21 (51%)

Профилактика

Проведено е контролирано, рандомизирано проучване за профилактика (Проучване 2004-000592-33) при педиатрични пациенти, подложени на HSCT. Пациентите (n=356) са рандомизирани да получават на 25 mg/kg/ден от началото на подготовката или са рандомизирани да не получават профилактично лечение.

Доказано е 40% намаление на общата честота на VOD в рамото за профилактика с Defitelio (от 19,9% в контролното рамо до 12,2% в рамото с Defitelio). Прилагането на животоспасяващо лечение с Defitelio при всички пациенти, които развиват VOD, означава, че проучването не е планирано да оценява свързани с преживяемостта ползи и в проучването не са наблюдавани такива.

При вторичните анализи на подгрупата пациенти, подложени на алогенни трансплантации, профилактиката с Defitelio се свързва и с по-ниска честота и по-малко случаи с тежест степен от 2 до 4 на остра реакция на присадката срещу приемателя (aGvHD) до ден+100.

Проведено е отделно проучване за профилактика (Проучване 15-007), в което е използвана същата доза Defitelio 25 mg/kg/ден чрез интравенозна инфузия при педиатрични (n=198) и възрастни пациенти (n=174) след HSCT. Най-честите основни заболявания на пациентите са остра лимфобластна левкемия (n=100) 26,9%, остра миелогенна левкемия (n=96) 25,8% или невробластом (n=57) 15,3%. Пациентите са рандомизирани на Defitelio плюс най-добрата поддържаща грижа (BSC) или само BSC.

Първичната крайна точка – преживяемост без VOD до ден +30 след HSCT, не е постигната; няма разлика, когато Defitelio плюс BSC се сравнява със BSC самостоятелно. Оценките по Kaplan-Meier (95% CI) за преживяемост без VOD до ден +30 след HSCT са 66,8% за профилактика с Defitelio плюс BSC (57,8%, 74,4%) и 72,5% (62,3%, 80,4%) при BSC самостоятелно. р-стойността от стратифицирания логаритмичен тест, който сравнява преживяемостта без VOD във времето между двете рамена на лечение, е 0,8504. До ден +30 след HSCT има 10/190 или 5,7% смъртни случая при Defitelio плюс BSC и 5/182 или 2,9% смъртни случая при BSC самостоятелно.

Подобен дял участници на Defitelio плюс BSC спрямо тези, получаващи само BSC, имат TEAE (съответно 99,4% спрямо 100%) и сериозни TEAE (съответно 40,9% спрямо 35,1%).

Педиатрична популация

В клиничните проучвания, извършени във връзка с лечението на VOD, над 55% (780 пациенти) са на възраст под 18 години. Информация за безопасността и ефикасността при деца е налична от три клинични проучвания за лечение на VOD: основното проучване Фаза 3 на лечението (2005-01), проучването Treatment-IND (2006-05) и проучването за установяване на дозата (99-118). Безопасността при педиатрични пациенти е изследвана освен това в две допълнителни

проучвания за профилактика (Проучване 2004-000592-33 и 15-007), описани в раздел „Профилактика“ по-горе.

Безопасността и ефикасността при деца на възраст под 1 месец все още не са установени.

Електрофизиология на сърцето

Въз основа на резултатите от QTc проучване, проведено при здрави доброволци, приемащи терапевтични и супратерапевтични дози, може да се направи заключение, че Defitelio няма значим или клинично значим потенциал за удължаване на QTc при дози до 2,4 пъти по-високи от терапевтично показаните. Може да се счита, че Defitelio не показва проаритмична токсичност, свързана с QT промени.

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта и по етични причини, предотвратяващи провеждането на плацебо-контролирано проучване, до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този продукт.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за продукта и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

Фармакокинетичните параметри при 52 здрави доброволци след единична доза Defitelio 6,25 mg/kg, приложена чрез 2-часова инфузия, са следните:

Таблица 3: Фармакокинетични параметри на Defitelio след интравенозна инфузия на 6,25 mg/kg при здрави доброволци

Параметър	Фармакокинетични параметри на Defitelio Средно $\pm$ SD
C _{max} (µg/ml)	17,3 $\pm$ 3,83
t _{max} (h)#	2,00 (1,00-2,00)
AUC _t (µg/ml*h)	26,9 $\pm$ 8,53
AUC (µg/ml*h)	48,1 $\pm$ 6,49
Vd (ml)	9934 $\pm$ 3807
CL (L/h)	10,4 $\pm$ 1,77
Kel (1/h)	1,25 $\pm$ 0,66
t _{1/2} (h)	0,71 $\pm$ 0,35

медиана (мин.-макс.)

Максималните плазмени концентрации се достигат в края на инфузионния период и след това спадат с бърз клирънс, като повечето проби са неоткриваеми 3,5 часа след начало на инфузията. Фармакокинетичен анализ на симулационен модел показва, че плазмените концентрации на Defitelio не кумулират при многократно прилагане и при дози 4-кратно по-високи от терапевтичната.

Обемът на разпределение е около 10 L. Проучванията *in vitro* демонстрират, че 93% от Defitelio се свързва с плазмените протеини.

Елиминиране

След приложение на терапевтичната доза (6,25 mg/kg) на здрави участници средно 9,48% от общата приложена доза се екскретира в урината като непроменен дефибротид след 24 часа, като основната част се екскретира през първия интервал на взимане на проба от час 0 до час 4 (приблизително 98%).

Метаболизъм

Дефибротид не инхибира и не индуцира CYP450.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Шестима пациенти с изчислена скорост на гломерулна филтрация $<30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (изчислена чрез използване на уравнението за модификация на диетата при бъбречни заболявания), на които понастоящем не се прилага диализа, са сравнени с 6 здрави доброволци със сходни демографски данни на изходното ниво. Defitelio 6,25 mg/kg е прилаган на участниците интравенозно в продължение на 2 часа, на всеки 6 часа. В сравнение със здравите контроли при участниците с бъбречно увреждане е демонстрирано повишение съответно 1,6 и 1,4 пъти на AUC и C_{max} и около два пъти по-дълъг полуживот в сравнение със здравите доброволци.

Количеството дефибротид, екскретирано в урината за период от 24 часа, е около 5% от общата доза, приложена на участниците с бъбречно увреждане, спрямо около 12% от общата доза, приложена на здрави участници.

Почти цялата бъбречна екскреция протича в рамките на първите 4 часа. Не е установено кумулиране на дефибротид в хода на приложението на 4 дози. Разликата в експозицията не се счита за клинично значима и следователно не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

В подпроучване е показано, че хемодиализата не отстранява дефибротид (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Не са провеждани официални фармакокинетични проучвания при пациенти с чернодробно увреждане. Defitelio е използван в клинични проучвания при пациенти с чернодробно увреждане без корекция на дозата, като не са установени значими проблеми с безопасността (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност или канцерогенен потенциал.

При двата животински вида основните находки са струпване на вакуолизирани макрофаги в черния дроб на кучета и в черния дроб, бъбреците и лимфните възли на плъхове. Счита се, че макрофагите са главният целеви орган.

Ембриофетално развитие

В проучвания за репродукцията Сегмент II при плъхове и зайци дефибротид показва токсичност за майката чрез индуциране на висок процент хеморагични аборти при интравенозна инфузия в рамките на два часа при всички изпитвани дозови нива, включително при дози, близки до дозата при хора. Поради токсичността за майката не може да се направи заключение относно ефектите на дефибротид върху ембриофеталното развитие. Известно е, че PAI-2 е с повишено ниво на експресия само в плацентата.

Токсичност за млади животни

Многократното интравенозно приложение на дефибротид при млади плъхове, при дози под и близки до терапевтичната доза при хора, води до забавяне по отношение на средната възраст на отделяне на препуциума, което предполага забавяне на началото на пубертета при мъжки плъхове. Клиничното значение на тези находки обаче не е известно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев цитрат дихидрат
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони

3 години

Стабилност в периода на употреба след първото отваряне и/или разреждане

От микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да се използва незабавно след разреждане. Въпреки това е доказана химична и физична стабилност при употреба за 72 часа при температура 15-25 °C в диапазон на концентрацията от 4 mg/ml до 20 mg/ml в инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или в 5% инфузионен разтвор на глюкоза.

Ако не се използва незабавно, потребителят носи отговорност за периода на използване и условията за съхранение преди употреба, които обикновено не трябва да надвишат 24 часа при 2-8 °C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °C. Да не се замразява.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

2,5 ml флакон (прозрачно стъкло тип I), затворен със запушалка (бутилова гума) и обкатка (алуминий).

Опаковка по 10 флакона.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Defitelio е само за еднократна употреба.

Концентрираният инфузионен разтвор трябва да се разрежда чрез прилагане на асептична техника.

Defitelio трябва да се разрежда с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% инфузионен разтвор на глюкоза (вж. точка 6.3 за диапазона на концентрация и стабилността на разрежения разтвор) до подходяща концентрация, която позволява 2 часа време за инфузия (вж. точка 4.2).

Подготовка на Defitelio (да се използва асептична техника):

1. Броят флакони, които ще бъдат разредени, трябва да се определи въз основа на теглото на отделния пациент (вж. точка 4.2).
2. Преди разреждане всеки флакон трябва да се провери за частици. Ако има частици и/или течността във флакона не е бистра, флаконът не трябва да се използва.
3. Общият инфузионен обем трябва да се определи въз основа на теглото на отделния пациент. Крайната концентрация на Defitelio трябва да е в диапазона 4 mg/ml – 20 mg/ml (вж. точка 6.3).
4. Обем инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% инфузионен разтвор на глюкоза, равен на общия обем разтвор Defitelio, който ще бъде добавен, трябва да се изтегли от инфузионния сак и да се изхвърли.
5. Трябва да се изтегли необходимият обем от флаконите Defitelio и да се обедини.
6. Полученият обем Defitelio трябва да се добави към инфузионния разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% инфузионен разтвор на глюкоза.
7. Инфузионният разтвор трябва да се смеси внимателно.
8. Преди употреба разтворът трябва да се провери визуално за видими частици. Трябва да се използват само бистри разтвори без видими частици. В зависимост от вида и количеството на разредителя, разреженият разтвор може да е безцветен до бледожълт. Препоръчва се разреженият разтвор Defitelio да се въвежда чрез инфузионна система, снабдена с 0,2 µm вграден филтър.
9. След приключване на инфузията интравенозният катетър трябва да се промие с инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 5% инфузионен разтвор на глюкоза.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/878/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 октомври 2013 г.

Дата на последно подновяване: 26 май 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

**Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД
РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

Това е разрешаване за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно чл. 14, ал. 8 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

Описание	Срок
<u>Мярка 1</u> За да охарактеризира допълнително ефикасността и безопасността на Defitelio при лечението на тежка чернодробна венооклузивна болест, ПРУ трябва да предоставя годишни актуализации, включващи всяка нова получена информация във връзка с безопасността и ефикасността на Defitelio.	Трябва да бъдат подавани годишни доклади като част от годишните преоценки

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Defitelio 80 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
дефибротид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един ml от концентрата съдържа 80 mg дефибротид. Всеки 2,5 ml флакон съдържа 200 mg дефибротид.

200 mg/2,5 ml

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: натриев цитрат дихидрат, хлороводородна киселина и натриев хидроксид (за корекция на pH), вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
10 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25 °C. Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/878/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Defitelio 80 mg/ml стерилен концентрат
дефибротид
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2,5 ml

6. ДРУГО

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

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Defitelio 80 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор дефибротид (defibrotide)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Defitelio и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви приложат Defitelio
3. Как ще ви бъде приложен Defitelio
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Defitelio
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Defitelio и за какво се използва

Defitelio е лекарство, което съдържа активното вещество дефибротид.

То се използва за лечение на заболяване, наречено чернодробна венооклузивна болест, при което кръвоносните съдове на черния дроб се увреждат и се запушват от кръвни съсиреци. Това може да бъде причинено от лекарствата, които се дават преди трансплантация на стволови клетки.

Дефибротид действа, като предпазва клетките на кръвоносните съдове и предотвратява образуването или разрушава кръвните съсиреци.

Лекарството може да се използва при възрастни и юноши, деца и кърмачета на възраст над един месец.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви приложат Defitelio

Не използвайте Defitelio

- ако сте алергични към дефибротид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако използвате други лекарства за разрушаване на кръвните съсиреци, като тъканен плазминогенен активатор.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Defitelio:

- ако приемате лекарства, които повишават риска от кървене;
- ако имате тежък кръвоизлив и се нуждаете от преливане на кръв;
- ако се подлагате на операция;
- ако имате проблеми с кръвообращението, защото имате колебания на кръвното налягане.

Деца и юноши

Defitelio не се препоръчва при деца на възраст под 1 месец.

Други лекарства и Defitelio

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате лекарства за предотвратяване на кръвосъсирването, като ацетилсалицилова киселина, хепарини, варфарин, дабигатран, ривароксабан или апиксабан или приемате противовъзпалителни лекарства (напр. ибупрофен, напроксен, диклофенак и други нестероидни противовъзпалителни лекарства)

Бременност и кърмене

Не използвайте Defitelio при бременност, освен ако Вашето заболяване налага лечение с Defitelio.

При сексуална активност и възможност за забременяване и двамата партньори трябва да използват ефективна контрацепция при лечение с Defitelio и в продължение на 1 седмица след спиране на лечението.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Defitelio да повлияе на способността за шофиране и работа с машини.

Defitelio съдържа натрий

Това лекарство съдържа 20,4 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това количество е еквивалентно на 1,02 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как ще ви бъде приложен Defitelio

Лечението с Defitelio може да се започне и да се следи непрекъснато само от опитен лекар в болница или в специализиран център за трансплантация на стволови клетки.

Лекарството ще бъде инжектирано бавно (в продължение на 2 часа) в една от вените. Това се нарича „интравенозна инфузия“ или вливане.

Ще Ви прилагат това лечение четири пъти дневно в продължение на поне 21 дни или до отшумяване на симптомите.

Препоръчителната доза за деца на възраст от един месец до 18 години е същата като при възрастни.

Ако е пропусната доза Defitelio

Тъй като лекарството ще Ви бъде прилагано от лекар или медицинска сестра, е малко вероятно да бъде пропусната доза. Въпреки това уведомете Вашия лекар или друг медицински специалист, ако считате, че е пропусната доза. Не трябва да Ви бъде прилагана двойна доза, за да се компенсира пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При пациентите, лекувани с Defitelio, се съобщават следните нежелани реакции.

Ако при Вас възникне някоя от тези нежелани реакции, трябва **незабавно да се свържете с Вашия лекар.**

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- ниско кръвно налягане

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 човека)

- кръвоизлив изобщо
- кръвоизлив от носа
- кръвоизлив в мозъка
- кръвоизлив в червата
- повръщане на кръв
- кръвоизлив в белите дробове
- кръвоизлив от инфузионния катетър
- кръв в урината
- кръвоизлив от устата
- кръвоизлив под кожата
- коагулопатия (нарушение на кръвосъсирването)
- гадене
- повръщане
- диария
- обрив
- сърбеж
- повишена температура.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 човека)

- кръвоизлив от очите
- кръв в изпражненията
- кръвоизлив на мястото на инжектиране
- локализирано събиране на кръв извън кръвоносен съд (хематом) в мозъка
- хемоторакс (натрупване на кръв в плевралната кухина)
- образуване на синини
- алергични реакции (възможно е да получите кожни реакции, като обрив)
- тежка алергична реакция (възможно е да получите подуване на ръцете, лицето, устните, езика или гърлото, затруднено дишане).

Деца и юноши

Очаква се нежеланите реакции при деца (на възраст от 1 месец до 18 години) да са сходни по вид, тежест и честота. Не са необходими други специални предпазни мерки.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Defitelio

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Defitelio след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 25 °C. Да не се замразява.

След като се разрежи за употреба, инфузионният разтвор не трябва да се съхранява за повече от 24 часа при температура 2 °C – 8 °C, освен ако разреждането е извършено в контролирани и валидирани асептични условия.

Defitelio не трябва да се използва, ако разтворът е мътен или съдържа частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Defitelio

- Активното вещество е дефибротид. Всеки флакон от 2,5 ml съдържа 200 mg дефибротид и всеки милилитър разтвор съдържа 80 mg дефибротид.
- Другите съставки са натриев цитрат дихидрат, хлороводородна киселина и натриев хидроксид (и двете за коригиране на pH-) и вода за инжекции (вижте точка 2 "Defitelio съдържа натрий").

Как изглежда Defitelio и какво съдържа опаковката

Defitelio е бистър бледожълт до кафяв концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат) без частици или помътняване.

Една картонена опаковка съдържа 10 стъклени флакона всеки с 2,5 ml концентрат.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**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 – SK – SL – SE –
UK(NI)**

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited
Tel: +353 1 968 1631
(местен телефонен номер в рамките на Република Ирландия)
(извън Република Ирландия може да се включва такса за международни
телефонни разговори)
имейл: medinfo-int@jazzpharma.com

Дата на последно преразглеждане на листовката:

Това лекарство е разрешено за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта и по етични причини до момента не е било възможно да се провеждат плацебо-контролирани клинични проучвания и да се получи пълна информация за лекарството.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството и тази листовка съответно ще се актуализира. Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

<----->