

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Defitelio 80 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum milliliterenként 80 mg defibrotidot* tartalmaz, ami 200 mg mennyiségnek felel meg egy 2,5 ml-es injekciós üvegben, és hígítás után 4–20 mg/ml koncentrációnak felel meg

* sertés bélnyálkahártyából előállítva.

Ismert hatású segédanyag

Mindegyik injekciós üveg 0,89 mmol (20,4 mg) nátriumot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Az oldat tiszta, halványsárga vagy barna, részecskéktől vagy zavarosságtól mentes.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Defitelio a haemopoeticus őssejt-transzplantációs (HSCT) terápia során előforduló súlyos venoocclusiv májbetegség (VOD) vagy más néven sinusoidalis obstrukció szindróma (SOS) kezelésére javallott.

Felnőttek, valamint serdülők, gyermekek és 1 hónaposnál idősebb csecsemők számára javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Defitelio-t a HSCT szövődményeinek diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvos írhatja fel és adhatja be.

Adagolás

A javasolt adag 6 óránként 6,25 mg/ttkg (25 mg/ttkg/nap).

Az ennél nagyobb adagok hatásosságával és biztonságosságával kapcsolatban korlátozott adatok állnak rendelkezésre, a dózist nem javasolt napi 25 mg/ttkg fölé növelni.

A kezelést minimum 21 napig kell alkalmazni, és addig kell folytatni, amíg a súlyos VOD okozta panaszok és tünetek meg nem szűnnek.

Vesekárosodás

Nincs szükség dózismódosításra károsodott vesefunkciójú, illetve az időszakosan hemodializált betegeknél (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek célzott farmakokinetikai vizsgálatokat, ugyanakkor klinikai vizsgálatokban a gyógyszert az adag módosítása nélkül alkalmazták, kialakuló májkárosodásban szenvedő betegeknél, és nem figyeltek meg semmilyen biztonságossági problémát. Ezért az adag módosítása nem ajánlott, de a betegek szoros monitorozását biztosítani kell (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A javasolt adag 1 hónapos és 18 éves kor közötti gyermekeknél ugyanaz a mg/ttkg dózis, mint a felnőtteknél, azaz 6 óránként 6,25 mg/ttkg.

A defibrotid biztonságosságát és hatásosságát 1 hónaposnál fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. A Defitelio alkalmazása 1 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél nem javasolt.

Az alkalmazás módja

A Defitelio intravénás alkalmazásra szolgál. Kétórás intravénás infúzióban alkalmazandó.

A Defitelio-t beadás előtt hígítani kell. 5%-os glükóz oldatos infúzióval vagy 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióval hígítható a 2 órás infúzióhoz megfelelő koncentrációra. Az infúzió össztérfogatát az adott beteg testsúlya alapján kell meghatározni. A Defitelio végkoncentrációjának 4 mg/ml és 20 mg/ml közötti tartományban kell lennie.

Az injekciós üvegek egyszer használatosak, és az egyszeri adagból megmaradt oldatot ki kell dobni (lásd 6.6 pont).

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- A hatóanyaggal vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Thrombolyticus terápiával (pl. t-PA) való egyidejű alkalmazás (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai gyógyszerek könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

A vérzés kockázatát növelő gyógyszerek alkalmazása nem javasolt a Defitelio beadását követő 24 órán belül (nem frakcionált heparin esetében 12 órán belül).

Szisztémás véralvadásgátló terápia (pl. heparin, warfarin, direkt thrombin inhibitorok és direkt Xa faktor inhibitorok) egyidejű alkalmazása esetén szoros monitorozás szükséges (lásd 4.5 pont), kivéve a rutin fenntartó kezelést és a centrális vénás kanül újra átjárhatóvá tételét. Ilyen terápia esetén mérlegelni kell a Defitelio leállítását.

A thrombocytáaggregációt befolyásoló gyógyszerek (pl. nem-szteroid gyulladáscsökkentők) óvatosan, szoros orvosi felügyelet mellett alkalmazhatók a Defitelio alkalmazása közben.

Azoknál a betegeknél, akiknél transzfúziót igénylő, klinikailag jelentős vérzés áll fenn, vagy alakul ki, a Defitelio alkalmazása nem ajánlott vagy leállítandó. A Defitelio alkalmazását átmenetileg le kell állítani olyan sebészeti beavatkozáson vagy invazív eljáráson áteső betegeknél, ahol nagy a jelentős vérzés kockázata.

A defibrotid alkalmazása nem javasolt hemodinamikailag instabil betegeknél, azaz, akiknél az átlagos artériás nyomás egyszeri presszor támogatással nem tartható fenn.

A bólusban alkalmazott Defitelio kipirulást és „általános melegség” érzést okozhat.

Segédanyagok

Ez a gyógyszer 20,4 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 1,02%-ának felnőtteknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Potenciális interakció rekombináns t-PA-val

Egér thromboembolia modellben a rekombináns t-PA intravénásan alkalmazva potenciózta a defibrotid antithromboticus hatását, így az egyidejű alkalmazás növelheti a vérzés kockázatát és ezért ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Potenciális interakciók antithromboticus fibrinolyticus szerekkel

A defibrotid profibrinolyticus hatású (lásd 5.1 pont), és ez potenciálisan fokozhatja az antithromboticus/fibrinolyticus gyógyszerek aktivitását.

Jelenleg nincsenek tapasztalatok a kis molekulású heparinokkal (LMWH-k), warfarinnal való egyidejű kezeléssel, illetve a direkt thrombin inhibitorokkal (pl. dabigatrán) vagy direkt Xa faktor inhibitorokkal (pl. rivaroxabán és apixabán) való egyidejű kezeléssel kapcsolatban. Ezért a defibrotid és antithromboticus/fibrinolyticus gyógyszerek egyidejű alkalmazása nem javasolt.

Ha azonban kivételes esetekben mégis alkalmazzák ezeket, a véralvadási paraméterek szoros monitorozása mellett elővigyázatosság szükséges (lásd 4.4 pont).

Potenciális interakciók egyéb gyógyszerekkel

A Defitelio nem gátolja és nem serkenti a CYP450 izoenzimeket (lásd 5.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A Defitelio-expozíció alatt és annak abbahagyása után még egy hétig a betegeknél és a betegek partnereinek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

Terhesség

A defibrotid alkalmazásával kapcsolatban terhes nőknél nem végeztek vizsgálatokat. Az emberek számára javasolt terápiás adagokhoz közeli defibrotid dózisokkal vemhes patkányokon és nyulakon végzett embrionális-magzati fejlődés toxicitási vizsgálatok alapján nagy arányban fordul elő vérzéses abortusz (lásd 5.3 pont).

A Defitelio alkalmazása nem javallt terhesség alatt kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a Defitelio-kezelést.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a defibrotid kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A gyógyszer természetét figyelembe véve újszülöttek/csecsemők esetében kockázat nem várható. A Defitelio alkalmazható szoptatás alatt.

Termékenység

A defibrotid emberi termékenységre gyakorolt hatásaival kapcsolatban nem végeztek vizsgálatokat.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Defitelio nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azonban a betegek az alapbetegség természeténél fogva várhatóan nem vezethetnek gépjárművet és nem kezelhetnek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A defibrotid biztonsági értékelése az összesített biztonsági adatkészleten alapul, amely azokat a betegeket tartalmazza, akik 25 mg/ttkg/nap defibrotidot kaptak a VOD kezelésére 4 klinikai vizsgálatban: a III. fázisú pivotális kezelési (2005-01.), a Treatment-IND (2006-05), a dóziskereső (99-118) és egy kontrollós, randomizált profilaxisvizsgálatban (2004-000592-33). A III. fázisú pivotális kezelési vizsgálatban a nemkívánatos események általános incidenciája a defibrotid kezelési csoportban és a kontrollcsoportban (hisztorikus) hasonló volt. A mellékhatások táblázatos felsorolásában az összesített biztonsági adatkészletben megfigyelt gyógyszer mellékhatások [minden olyan esemény, amelyet esetlegesen összefüggésbe hozhatónak jelentettek legalább két alkalommal], valamint a végső befejezett Treatment-IND klinikai vizsgálatban megfigyelt kezelés során jelentkező nemkívánatos események [minden olyan nemkívánatos esemény, amely a defibrotid első dózisa után jelentkezett vagy súlyosbodott] szerepelnek. A jelentett mellékhatások esetében az alábbi táblázatban a legnagyobb gyakoriságot tüntettük fel. A pivotális vizsgálatból származó biztonságossági adatokat a befejezett Treatment-IND vizsgálatból származó adatok alátámasztják és megerősítik.

A VOD kezelése során megfigyelt leggyakoribb mellékhatások a vérzés (így többek között a gastrointestinalis vérzés, tüdővérzés és orrvérzés) és a hypotonia.

Ezenkívül, noha a VOD kezelésére alkalmazott defibrotid vizsgálatokban nem számoltak be túlérzékenységről, a defibrotid korábban már forgalmazott gyógyszerformájával összefüggésben érkeztek bejelentések túlérzékenységről, így például anafilaxiás reakcióról, ezért a túlérzékenység is szerepel a gyógyszer-mellékhatások között.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások az alábbiakban szervrendszerenként és gyakorisági kategóriánként kerülnek felsorolásra. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$).

<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori	Coagulopathia
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nem gyakori	Túlérzékenység
	Anafilaxiás reakció
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori	Agyvérzés
Nem gyakori	Agyi haematoma

<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>	
Nem gyakori	Kötőhártyavérzés
<i>Érbetegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori	Hypotonia
Gyakori	Haemorrhagia
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>	
Gyakori	Tüdővérzés
	Orrvérzés
Nem gyakori	Haemothorax
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori	Gastrointestinalis vérzés
	Hányás
	Hasmenés
	Hányinger
	Vérhányás
	Szájüregi vérzés
Nem gyakori	Melaena
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	
Gyakori	Kiütés
	Pruritus
	Petechiák
Nem gyakori	Ecchymosis
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>	
Gyakori	Vérvizelés
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
Gyakori	A kanül helyén fellépő vérzés
	Láz
Nem gyakori	Az injekció beadás helyén fellépő vérzés

Gyermekek és serdülők

A kezelési vizsgálatokban a betegek több, mint 50%-a gyermek volt. A javasolt napi 25 mg/ttkg adagot meghaladó dózisoknál nagyobb arányban fordultak elő vérzéses események a nagy dózist kapó csoportban, de mivel sok esemény a követési időszakban jelentkezett, a defibrotid-kezeléssel való egyértelmű összefüggést nem lehetett megállapítani. Egy gyermekeknél napi 25 mg/ttkg adagokkal végzett preventív vizsgálatban a defibrotid-csoportban megnőtt az összes vérzéses esemény incidenciája a másik kezelési csoporthoz képest.

A súlyos és a halálos kimenetelű vérzések incidenciájában azonban nem volt különbség.

Egyéb tekintetben a gyermekeknél megfigyelt mellékhatások természete és súlyossága ugyanaz, mint a felnőtteknél. Különleges óvintézkedések nem szükségesek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A túladagolásnak nincs specifikus antidotuma, ezért tüneti kezelést kell alkalmazni. A defibrotid dialízissel nem távolítható el (lásd 5.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb antitrombotikus szerek; ATC-kód: B01AX01

Hatásmechanizmus

A defibrotid igazoltan antithromboticus, fibrinolyticus, antiadhezív és gyulladásgátló hatással rendelkező oligonukleotid keverék. A hatásmechanizmus multifaktoriális. Elsődlegesen a túlzott endothelsejt- (EC) aktiváció (endothelialis dysfunctio) révén hat, az endothelialis homeostasis modulálása, valamint a thrombo-fibrinolyticus egyensúly helyreállítása révén. A defibrotid pontos hatásmechanizmusa azonban nem teljes egészében tisztázott.

A defibrotid bizonyítottan antithromboticus és fibrinolyticus hatással rendelkezik *in vitro* és *in vivo* azáltal, hogy fokozza a szisztémás szöveti faktor útvonal inhibitor (TFPI), a szöveti típusú plazminogén aktivátor (t-PA) és a thrombomodulin (TM) expresszióját, csökkenti a Willebrand-faktor (vWF) és a plazminogén aktivátor inhibitor 1 (PAI-1) expresszióját és fokozza a plazmin, fibrinalvadékok hidrolízisére irányuló enzimikus aktivitását.

In vitro és *in vivo* vizsgálatokban kimutatták, hogy a defibrotid gátolja a leukocyták és a thrombocyták adhézióját az endotheliumhoz azáltal, hogy szupprimálja a P-selectint és a vascularis sejtadhéziós molekula-1-et (VCAM)-1, gátolja a lymphocyta funkcióhoz társuló antigén 1-intercellularis adhéziós molekula (LFA-1-ICAM) által mediált leukocyta-transzmigrációt és növeli a nitrogén-monoxid (NO), a prosztaglandin I2 (PGI2) és a prosztaglandin E2 (PGE2) mennyiségét.

A defibrotid *in vitro* gyulladásgátló hatás bizonyított, ami csökkenti a reaktív oxigéngyökök és a gyulladáshoz mediátorok, mint például az interleukin 6, a thromboxan A2, a leukotrien B4 és a tumor necrosis faktor- α (TNF- α) felszabadulását és termelését.

A defibrotid megvédi az endothelsejteket a károsodástól és hozzájárul a szöveti homeostasishoz a fludarabin által mediált endothelsejt-apoptózis csökkentése révén az antileukémiás hatása megőrzése mellett és a heparanáz expresszió gátlása révén ami *in vivo* és *in vitro* vizsgálatokban igazolt.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A VOD kezelése

A defibrotid hatásosságát és biztonságosságát a súlyos VOD kezelésében egy pivotális III. fázisú, hisztorikus-kontrollos vizsgálatban (2005-01) értékelték. HSCT kezelésen átesett és súlyos VOD-ban szenvedő negyvennégy gyermeket és 58 felnőttet kezeltek napi 25 mg/ttkg Defitelio intravénás infúzióval, és 32 hisztorikus kontrollbeteggel hasonlították össze őket. A terápia medián időtartama a Defitelio-val kezelt betegeknél 22 nap volt.

A Defitelio-val kezelt csoportban a betegek szignifikánsan nagyobb arányban érték el a teljes választ, azaz a 2 mg/dl fölötti összbilirubinszintet és a MOF (többszervi elégtelenség) megszűnését. A 100. nap utáni teljes válasz 23,5% (24/102) volt a Defitelio és 9,4% (3/32) a hisztorikus kontrollcsoportban ($p = 0,013$). Emellett a 100. nap utáni túlélési arány a Defitelio csoportban javult. Itt a túlélő betegek aránya 38,2% (39/102) volt, míg a hisztorikus kontrollcsoportban ez az arány 25,0% (8/32) volt ($p = 0,034$).

Az ezen pivotális vizsgálatból származó adatokat egy dóziskereső vizsgálatból (25 mg/ttkg kar) és a nyílt elrendezésű Treatment IND vizsgálatból származó adatok is alátámasztották, és megerősítették, ahogy az 1. táblázatban látható.

1. táblázat: A kezelési vizsgálat eredményei: Teljes válasz és túlélési arány súlyos VOD esetén a 100. nap után

	Az egyes vizsgálatok			
	Dóziskereső (napi 25 mg/ttkg kar)	Nyílt elrendezésű treatment IND vizsgálat (napi 25 mg/ttkg)	Hisztorikus-kontrollos vizsgálat (napi 25 mg/ttkg)	
			Defibrotiddal kezelt csoport	Hisztorikus kontroll
Teljes válasz a 100. nap után	43% (32/75)	39,3% (201/512)	23,5% (24/102)	9,4% (3/32)
			$p = 0,0131$	
Túlélés a +100. napon	43,9%*	49,5%*	38,2%*	25,0%*
			$p = 0,0341$	

*=az eseményig eltelt idő +100. napi elemzésére vonatkozó Kaplan-Meier becslések

A Defitelio-val kezelt, transzplantáción átesett, nem súlyos és súlyos VOD-ban szenvedő 611 betegnél a kivételes körülmények között történő alkalmazással kapcsolatban rendelkezésre álló végponti adatok megfelelnek a kontrollos klinikai vizsgálatok adatainak. A súlyos VOD alcsoportban a teljes válaszarány 24% (51/212), a túlélés pedig 37% (78/212).

Coppell és mtsai. 2010-ben számoltak be egy 235, súlyos VOD-ban szenvedő beteget érintő nagy metaanalízis adatairól, amelyek szerint a súlyos VOD háttér-mortalitási aránya 84,3%, és ez az arány több évtizeden keresztül konstans volt.

Egy független amerikai regiszter adatai igazolták a Defitelio kedvező hatását a rutin klinikai gyakorlatban. A folyamatban lévő regisztráció időközi elemzésekor 96, súlyos VOD-ban szenvedő beteg adatai álltak rendelkezésre.

A 100. nap utáni általános mortalitás azoknál a súlyos VOD-ban szenvedő betegeknél, akik nem kaptak defibrotid-kezelést, 69% volt, a defibrotid-kezelést kapóknál pedig 61%. Ezek az adatok egy nyílt regiszterből származnak, és az alanyokat nem randomizálták.

További információk az alábbi, 2. táblázatban láthatók.

2. táblázat: Az amerikai regiszter adatai

	Defibrotid-kezelés nélkül	Defibrotid-kezeléssel
	55	41
A 100. nap után életben van	17 (31%)	16 (39%)
A 100. nap utánig a VOD megszűnt	16 (29%)	21 (51%)

Profilaxis

Egy kontrollos, randomizált, profilaxis vizsgálatot (2004-000592-33. sz. vizsgálat) végeztek HSCT-n áteső gyermekgyógyászati betegeknél. A betegeket (n = 356) a kondicionálás megkezdésétől napi 25 mg/ttkg adag alkalmazására vagy a profilaxis elhagyására randomizálták.

A VOD általános incidenciája a Defitelio profilaxis csoportban 40%-kal csökkent (a kontroll karban mért 19,9%-ról a Defitelio karban mért 12,2%-ra). A Defitelio sürgősségi kezelésként rendelkezésre állt minden olyan beteg számára, akinél VOD alakult ki, ami azt jelentette, hogy a vizsgálatot nem úgy tervezték, hogy az a túlélési előnyt értékelje, és ezt nem is figyelték meg ebben a vizsgálatban.

Az allogén transzplantáción áteső betegek alcsoportján elvégzett másodlagos elemzések szerint a Defitelio profilaxis az akut graft-versus-host betegség (aGvHD) alacsonyabb incidenciájával és kevesebb 2–4. fokú esettel járt együtt a 100. nap utánig.

A Defitelio-t intravénás infúzióként azonos, 25 mg/ttkg/nap dózisban alkalmazva különálló profilaxis vizsgálatot (15-007. sz. vizsgálat) végeztek HSCT-n átesett gyermekgyógyászati (n = 198) és felnőtt (n = 174) betegek körében. A betegeknél a leggyakoribb elsődleges megbetegedés az akut lymphoblastos leukémia (n = 100; 26,9%), az akut myeloid leukémia (n = 96; 25,8%) és a neuroblastoma (n = 57; 15,3%) volt. A betegeket vagy Defitelio-ra és azzal párhuzamosan adott legjobb szupportív kezelésre (best supportive care, BSC), vagy önmagában csak BSC-re randomizálták.

Az elsődleges végpont, vagyis a HSCT-t követő 30. nap utáni VOD-mentes túlélés nem teljesült, így a Defitelio plusz BSC és az önmagában csak BSC összehasonlításakor nem voltak különbségek. A HSCT-t követő 30. nap utáni VOD-mentes túlélés tekintetében a Kaplan–Meier becslések értéke (95%-os CI mellett) 66,8% (57,8%; 74,4%) volt a Defitelio profilaxis plusz BSC karban, illetőleg 72,5% (62,3%; 80,4%) volt a csak BSC karban. A rétegzett log-rank teszt p-értéke, amelyben a két kezelési kar esetében megfigyelt VOD-mentes túlélés idő előrehaladtával mért arányát hasonlították össze, 0,8504 volt. A HSCT-t követő 30. napra a Defitelio plusz BSC karban 10/190, azaz 5,7% volt a halálesetek aránya az önmagában csak BSC 5/182-es vagyis 2,9%-os arányához képest.

A Defitelio-t és azzal párhuzamosan BSC-t kapó betegeknél, valamint az önmagában csak BSC-t kapóknál hasonló arányban fordultak elő kezelés során jelentkező nemkívánatos események (99,4% kontra 100%) és kezelés során jelentkező súlyos nemkívánatos események (40,9% kontra 35,1%).

Gyermekek és serdülők

A VOD kezeléssel összefüggésben elvégzett klinikai vizsgálatokban a betegek több mint 55%-a (780 beteg) 18 évesnél fiatalabb volt. A gyermekekre vonatkozó biztonságossági és hatásossági adatok a VOD kezelésével kapcsolatban végzett három különböző klinikai vizsgálatból származnak: a III. fázisú pivotális kezelési vizsgálatból (2005-01.), a Treatment-IND (2006-05) vizsgálatból és a dóziskereső (99-118) vizsgálatból. A gyermekekre vonatkozó biztonságosságot két profilaxis vizsgálat során is vizsgálták (2004-000592-33. és 15-007. vizsgálat). Ezeket a fenti „Profilaxis” című részben ismertetjük.

A biztonságosságot és hatásosságot 1 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél még nem igazolták.

A szív elektrofiziológiája

Az egészséges alanyoknál, terápiás és szupraterápiás adagokkal elvégzett QTc vizsgálat eredményei alapján megállapítható, hogy a Defitelio nem rendelkezik jelentős vagy klinikailag releváns QTc-szakasz megnyújtó hatással a javasolt terápiás adagok akár 2,4-szeresének alkalmazása esetén sem. A Defitelio a QT elváltozások tekintetében a proarrhythmias toxicitástól mentesnek tekinthető.

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt és etikai okokból kifolyólag, amelyek következtében placebo-kontrollos vizsgálat elvégzésére nem volt lehetőség – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.

Az Európai Gyógyszerügynökség minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás és eloszlás

Ötvenkét (52) egészséges önkéntesnél a 2 órás infúzióban alkalmazott egyszeri 6,25 mg/ttkg Defitelio beadása után a farmakokinetikai paraméterek az alábbiak voltak:

3. táblázat: A Defitelio farmakokinetikai paraméterei 6,25 mg/ttkg adag intravénás infúziója után, egészséges alanyoknál.

Paraméter	A Defitelio farmakokinetikai paraméterei Átlag ± SD
C_{max} (µg/ml)	17,3 ± 3,83
t_{max} (h)#	2,00 (1,00-2,00)
AUC _t (µg/ml×h)	26,9 ± 8,53
AUC (µg/ml×h)	48,1 ± 6,49
V _d (ml)	9934 ± 3807
CL (l/h)	10,4 ± 1,77
K _{el} (1/h)	1,25 ± 0,66
$t_{1/2}$ (h)	0,71 ± 0,35

medián (min-max)

A maximális plazmakoncentráció az infúzió beadásának végén érte el a csúcértéket, és ezt követően gyors clearance-szel csökkent; a minták többségében 3,5 órával az infúzió megkezdése után már nem volt kimutatható.

A farmakokinetikai modellező szimuláció elemzése szerint a Defitelio plazmakoncentrációja többszöri adagolás után és akár négyszeres terápiás dózishoz megfelelő adagok esetében sem halmozódik fel. A megoszlási térfogat kb. 10 l. *In vitro* vizsgálatokban kimutatták, hogy a Defitelio 93%-a plazmafehérjékhez kötődik.

Elimináció

Az egészséges önkénteseknél terápiás adagban (6,25 mg/kg) történő alkalmazást követően az alkalmazott összdózis átlagosan 9,48%-a változatlanul, defibrotid formájában ürül a vizelettel 24 óra alatt, nagyjából (98%-ban) az első 0–4 órás gyűjtési időszakban.

Biotranszformáció

A defibrotid nem gátolja, illetve nem serkenti a CYP450 izoenzimeket.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Hat, 30 ml/perc/1,73 m²-nél alacsonyabb becsült (az „Étrendi módosítások vesebetegségben” [MDRD] egyenlet alapján kiszámított) glomeruláris filtrációs rátával rendelkező, aktuálisan nem dializált beteget hasonló kiindulási demográfiai jellemzőkkel rendelkező 6 egészséges alanyal hasonlítottak össze. A Defitelio-t 6,25 mg/kg adagban, 6 óránként alkalmazták intravénásan 2 óra leforgása alatt. Az egészséges kontrollokhoz viszonyítva a vesekárosodásban szenvedő betegeknél az AUC 1,6-szoros és a C_{max} 1,4-szeres emelkedését, valamint az egészséges alanyokhoz képest kétszer nagyobb felezési időt figyeltek meg.

A vesekárosodott betegeknél a beadott teljes defibrotidadag mintegy 5%-a ürült ki a vizelettel 24 óra alatt, szemben az egészséges alanyoknál tapasztalt 12%-kal.

A renalis kiválasztás majdnem teljes egészében az első 4 óra alatt következik be. A defibrotid halmozódása nem volt kimutatható a 4 dózis alkalmazása után. Az expozícióbeli eltérés nem tekinthető klinikailag relevánsnak, ezért az adag módosítása nem ajánlott a vesekárosodott betegek esetében (lásd 4.2 pont).

Egy alvizsgálatban kimutatták, hogy a defibrotid hemodialízissel nem távolítható el (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Májkárosodott betegeknél célzott farmakokinetikai vizsgálatokat nem végeztek. A Defitelio-t az adag módosítása nélkül alkalmazták klinikai vizsgálatokban, májkárosodásban szenvedő betegeknél, és nem figyeltek meg semmilyen biztonságossági problémát (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási vagy karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Mindkét fajban a fő eredmény a vakuolizált makrofágok felhalmozódása volt, kutyáknál a májban, patkányoknál pedig a májban, a vesékben és a nyirokcsomókban. A fő célszervnek a makrofágok tekinthetők.

Embrionális-magzati fejlődés

A Segment II patkányokkal és nyulakkal elvégzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban a defibrotid anyai toxicitást mutatott, mivel minden alkalmazott dózis, így a humán dózishoz közeli adagok kétórás infúzióban való alkalmazása után nagy arányban váltott ki vérzéses abortuszt. Ezen anyai toxicitás miatt, nem vonhatók le következtetések a defibrotidnak az embrionális-magzati fejlődésre kifejtett hatásaival kapcsolatban. A PAI-2-ről ismert, hogy egyedülálló módon upregulált a placentában.

Toxicitás fiatal állatokban

A defibrotid ismételt intravénás alkalmazása a humán terápiás dózis alatti vagy ahhoz közeli adagokban, fiatal patkányoknál késleltette a fityma szeparációját, ami azt jelzi, hogy késlelteti a pubertás jelentkezését hím patkányoknál. Ezen eredmények klinikai jelentősége azonban nem ismert.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-citrát-dihidrát
Sósav (pH beállításhoz)
Nátrium-hidroxid (pH beállításhoz)
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontatlan injekciós üvegek

3 év

Stabilitás az első felbontás és/vagy a hígítás után

Mikrobiológiai okból hígítás után az elkészített gyógyszert azonnal fel kell használni. Kémiai és fizikai stabilitását azonban a felbontás után 15 °C–25 °C-on tárolva, 4–20 mg/ml koncentrációban, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióban vagy 5%-os glükóz oldatos infúzióban elkészítve 72 órán át megőrzi.

Amennyiben mégsem használják fel azonnal, akkor a felhasználó felelőssége, hogy a felhasználásra kész gyógyszert mennyi ideig és milyen körülmények között tárolja, de ez 2 °C–8 °C-on semmiképpen sem haladhatja meg a 24 órát.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.
Nem fagyasztható!

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelés

2,5 ml-es injekciós üvegek (I-es típusú átlátszó üveg), gumidugóval (butil-gumi) és kupakkal (alumínium) lezárva.

Egy doboz 10 injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Defitelio kizárólag egyszer használható fel.

Az oldatos infúzióhoz való koncentrátumot aseptikus technikával kell hígítani.

A Defitelio 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióval vagy 5%-os glükóz oldatos infúzióval hígítandó (a hígított oldat koncentráció-tartományát és stabilitását lásd a 6.3 pontban) a 2 órás infúziós időtartamot lehetővé tevő koncentrációra (lásd 4.2 pont).

A Defitelio elkészítése (használjon aseptikus technikát):

1. A hígítandó injekciós üvegek számát az adott beteg testsúlya alapján kell meghatározni (lásd 4.2 pont).
2. Hígítás előtt minden injekciós üveget meg kell vizsgálni, hogy nincsenek-e benne részecskék. Ha részecskék figyelhetők meg és/vagy az injekciós üvegben lévő folyadék nem tiszta, akkor azt az injekciós üveget nem szabad felhasználni.
3. Az infúzió össztérfogatát az adott beteg testsúlya alapján kell meghatározni. A Defitelio végkoncentrációjának a 4–20 mg/ml tartományon belül kell lennie (lásd 6.3 pont).
4. A beadandó Defitelio infúzió össztérfogatának megfelelő mennyiségű 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúziót vagy 5%-os glükóz oldatos infúziót ki kell szívni az infúziós zsákból, és ki kell önteni.
5. A kívánt térfogatot fel kell szívni a Defitelio injekciós üvegekből, és egyesíteni kell azokat.
6. Az egyesített Defitelio oldatot hozzá kell adni a 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióhoz vagy az 5%-os glükóz oldatos infúzióhoz.
7. Az oldatos infúziót óvatosan össze kell keverni.
8. Az oldatot beadás előtt meg kell nézni, és ellenőrizni kell, hogy nincs-e benne részecske. Kizárólag tiszta, látható részecskéktől mentes oldatot lehet használni. A hígító oldat típusától és mennyiségétől függően a hígított oldat színe szintelen vagy halványsárga lehet. A hígított Defitelio oldatot ajánlott 0,2 µm-es, beépített szűrővel ellátott infúziós szerelék alkalmazásával beadni.

9. Az infúzió beadása után az intravénás kanült 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióval vagy 5%-os glükóz oldatos infúzióval át kell öblíteni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/878/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. október 18.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. július 26

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS
FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK
TELJESÍTÉSÉRE KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK
KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI
ENGEDÉLY ESETÉN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

**E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT
KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK
KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

Miután ezt a gyógyszert a kivételes körülmények fennállása miatt hagyták jóvá, a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (8) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
<u>1. intézkedés</u> A Defitelio súlyos venoocclusiv májbetegség kezelésében való hatásosságának és biztonságosságának további jellemzése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának ajánlatos évente tájékoztatást nyújtania a Defitelio biztonságosságával és hatásosságával kapcsolatos új információk alapján.	Az éves felülvizsgálatok részeként éves jelentések nyújtandók be.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Defitelio 80 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
defibrotid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy ml koncentrátum 80 mg defibrotidot tartalmaz. 200 mg defibrotid 2,5 ml-es injekciós üvegenként.
200 mg/2,5 ml

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: nátrium-citrát-dihidrát, sósav és nátrium-hidroxid (pH beállításhoz), injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.
10 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/878/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Defitelio 80 mg/ml steril koncentrátum
defibrotid
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

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

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Defitelio 80 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz defibrotid

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Defitelio és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Defitelio alkalmazása előtt
3. Hogyan fogják beadni Önnek a Defitelio-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Defitelio-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Defitelio és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Defitelio egy gyógyszer, melynek hatóanyaga a defibrotid.

Egy úgynevezett venookkluzív májbetegség kezelésére szolgál, melynek során a májban lévő véregek károsodnak, és a vérrögök következtében elzáródnak. Ezt bizonyos, összejtátültetés előtt adott gyógyszerek okozhatják.

A defibrotid úgy fejt ki hatását, hogy megvédi a véregek sejtjeit, valamint meggátolja a vérrögök képződését, illetve lebontja a már kialakult vérrögöket.

Ez a gyógyszer felnőtteknél, serdülőknél, gyermekeknél és egy hónaposnál idősebb csecsemőknél alkalmazható.

2. Tudnivalók a Defitelio alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Defitelio-t

- ha allergiás a defibrotidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha vérrögök lebontására szolgáló egyéb gyógyszereket, például szöveti plazminogén aktivátort alkalmaz.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Defitelio alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha olyan gyógyszert szed, ami növeli a vérzés kockázatát;
- ha erős vérzése van, vagy vérátömlesztésre van szüksége;
- ha műtét előtt áll;

- ha keringési problémái vannak, mert szervezete nem tudja állandó szinten tartani a vérnyomását.

Gyermekek és serdülők

A Defitelio nem javasolt 1 hónaposnál fiatalabb gyermekek részére.

Egyéb gyógyszerek és a Defitelio

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha véralvadásgátló gyógyszereket, például acetilszalicilsavat, heparinokat, warfarint, dabigatránt, rivaroxabánt vagy apixabánt, illetve, ha nem szteroid gyulladáscsökkentőket (például ibuprofén, naproxén, diklofenák és egyéb nem-szteroid gyulladáscsökkentőket) szed.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, kizárólag abban az esetben alkalmazza a Defitelio-t, ha betegsége miatt erre feltétlenül szükség van.

Ha Ön aktív szexuális életet él, és Ön vagy partnere teherbe eshet, a Defitelio-kezelés alatt és annak abbahagyása után még 1 hétig hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Defitelio várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Defitelio nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 20,4 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 1,02%-ának felnőtteknél.

3. Hogyan fogják beadni Önnek a Defitelio-t?

A Defitelio kezelést kizárólag megfelelő tapasztalatokkal rendelkező kezelőorvos kezdheti el és csak annak felügyelete mellett folytatható, kórházban vagy összejt-átültetésre szakosodott gyógyintézetben.

Lassan fogják beadni (minimum 2 óra alatt) az egyik vénájába fecskendezve. Ezt „intravénás infúciónak” vagy cseppinfúciónak nevezik.

Ezt a kezelést naponta négy alkalommal fogja kapni legalább 21 napig, illetve, amíg tünetei meg nem szűnnek.

Az egy hónapos és 18 éves kor közötti gyermekek számára javasolt adag ugyanaz, mint a felnőtteknél.

Ha elfelejtették beadni Önnek az egyik Defitelio adagot:

Tekintettel arra, hogy ezt a gyógyszert egy kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja beadni Önnek, nem valószínű, hogy egy adag kimarad. Azonban tájékoztassa kezelőorvosát vagy egy egészségügyi szakembert, ha úgy véli, hogy elfelejtettek beadni Önnek egy adagot. Nem adhatnak be Önnek kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A Defitelio-val kezelt betegeknél a következő mellékhatásokat jelentették.

Ha e mellékhatások bármelyikét észleli, **azonnal forduljon a kezelőorvosához!**

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- alacsony vérnyomás

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- általános vérzés
- orrvérzés
- agyvérzés
- bélvérzés
- vérhányás
- tüdővérzés
- az infúziós kanül beszúrási helyénél fellépő vérzés
- vér a vizeletben
- vérzés a szájüregből
- bőrvérzés
- véralvadási zavar (koagulopátia)
- hányinger
- hányás
- hasmenés
- kiütés
- viszketés
- láz

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- szemvérzés
- véres széklet
- az injekció beszúrása helyén fellépő vérzés
- helyi vérömleny (hematóma) kialakulása az agyban
- vérömleny kialakulása a szív és a tüdő közötti területen (hemotorax)
- véraláfutás
- allergiás reakciók (bőrreakciókat tapasztalhat, például kiütést)
- súlyos allergiás reakció (a kezek, az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok megduzzadását, nehézlégzést tapasztalhat).

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél (1 hónapos és 18 éves kor között) hasonló típusú, súlyosságú és gyakoriságú mellékhatások várhatók, mint felnőtteknél és különleges óvintézkedések nem szükségesek.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Defitelio-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejáratási idő (EXP) után ne alkalmazza a Defitelio-t. A lejáratási idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást. Nem fagyasztható!

Hígítás után az infúzió 2 °C-8 °C-on maximum 24 órán át tárolható, kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és validált, aszeptikus körülmények között történt.

A Defitelio nem használható fel, ha az oldat zavaros vagy lebegő részecskéket tartalmaz.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Defitelio?

- A készítmény hatóanyaga a defibrotid. Egy 2,5 ml-es injekciós üveg 200 mg defibrotidot, egy ml oldat pedig 80 mg defibrotidot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: nátrium-citrát-dihidrát, sósav és nátrium-hidroxid (pH beállításhoz), injekcióhoz való víz (lásd 2. pont: „A Defitelio nátriumot tartalmaz”).

Milyen a Defitelio külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Defitelio tiszta, halványsárga vagy barna, részecskéktől vagy zavarosságtól mentes koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Dobozonként 10 db, egyenként 2,5 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited
Tel: +353 1 968 1631
(helyi, írországi telefonszám)
(Írországon kívülről történő hívás esetén nemzetközi hívásdíj kerülhet felszámításra)
E-mail: medinfo-int@jazzpharma.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: .

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények” között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt és etikai okokból kifolyólag – nem lehetett placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokat végezni és teljes körű információt gyűjteni. Az Európai Gyógyszerügynökség évente felülvizsgál minden, erre a gyógyszerre vonatkozó új információt, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

A gyógyszerrel részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

<----->