

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Defitelio 80 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks milliliiter kontsentraati sisaldab 80 mg defibrotiidi*, mis vastab 200 mg defibrotiidile 2,5 ml viaalis, ja pärast lahjendamist sisaldab 1 ml lahust defibrotiidi kontsentratsioonivahemikus 4 mg/ml kuni 20 mg/ml.

*Toodetud sigade soole limaskestast.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks viaal sisaldab 0,89 mmol naatriumi (vastab 20,4 mg-le).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge helekollane kuni pruun lahus, mis ei sisalda nähtavaid osakesi ega ole hägune.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Defitelio on näidustatud raske venooklusiivse maksahaiguse, sinusoidaalse obstruktsiooni sündroomi raviks vereloome tüvirakkude siirdamise korral.

Defitelio on näidustatud täiskasvanutele, noorukitele, lastele ja üle 1 kuu vanustele imikutele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Defiteliot tohib välja kirjutada ja patsientidele manustada üksnes eriarst, kellel on kogemusi vereloome tüvirakkude siirdamise tüsistuste diagnoosimises ja ravis.

Annustamine

Soovitav annus on 6,25 mg/kg kehakaalu kohta iga 6 tunni järel (25 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas).

Efektiivsus- ja ohutusandmed nimetatud annusest suuremate annuste kasutamise kohta on piiratud, mistõttu ei ole soovitatav suurendada annust üle 25 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas.

Ravi tuleb manustada vähemalt 21 päeva vältel ning jätkata kuni raske venooklusiivse haiguse sümptomite ja nähtude kadumiseni.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega või aeg-ajalt hemodialüüsi saavatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Spetsiaalset farmakokineetilist uuringut ei ole maksakahjustusega patsientidel läbi viidud, samas on ravimit kliinilistes uuringutes väljakujuneva maksakahjustusega patsientidel annust kohandamata kasutatud, ilma et seejuures oleks täheldatud ohutusprobleeme. Seetõttu ei ole vaja annust kohandada, ent selliseid patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida (vt lõik 5.2).

Lapsed

Soovitav annus 1 kuu kuni 18 aasta vanustele lastele kehakaalu kg kohta on sama mis täiskasvanutel, st 6,25 mg/kg kehakaalu kohta iga 6 tunni järel.

Defibrotiidi ohutust ja efektiivsust alla 1 kuu vanustel lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad. Defitelio kasutamine alla ühe kuu vanustel lastel ei ole soovitatav.

Manustamisviis

Defitelio on ette nähtud intravenoosseks kasutamiseks. Seda manustatakse kaks tundi kestva intravenoosse infusioonina.

Defiteliot tuleb enne kasutamist alati lahjendada. Seda võib lahjendada 5% glükoosi infusioonilahusega või 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusega sobiva kontsentratsioonini, mis võimaldab 2-tunnist infusiooni. Infusioonilahuse üldkogus tuleb määrata individuaalselt patsiendi kehakaalu alusel. Defitelio lahjendatud lahuse kontsentratsioon peab olema vahemikus 4 mg/ml kuni 20 mg/ml.

Viaalid on ette nähtud ühekordseks kasutamiseks ja ühe annuse manustamisel kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada (vt lõik 6.6).

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Samaaegne trombolüütiline ravi (nt t-PA) (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimite jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimetus ja partii number selgelt dokumenteerida.

24 tunni vältel pärast Defitelio manustamist ei ole soovitatav kasutada verejooksu riski suurendavaid ravimeid (fraktsioneerimata hepariini kasutamisel 12 tunni vältel).

Samaaegse süsteemse antikoagulantravi korral (nt hepariin, varfariin, otsesed trombiini inhibiitorid ja otsesed hüübimisfaktori Xa inhibiitorid) (vt lõik 4.5) tuleb patsienti hoolikalt jälgida, välja arvatud tsentraalse veenitee rutiinsel hooldamisel või taasavamisel. Eelnimetatud ravi korral tuleb kaaluda Defitelio manustamise lõpetamist.

Ravimeid, mis mõjutavad trombotsüütide agregatsiooni (nt mittesteroidsed põletikuvastased ravimid), tuleb Defitelio manustamise ajal kasutada ettevaatlikult ja hoolika arstliku järelevalve all.

Patsientidel, kellel esineb või tekib ravi ajal kliiniliselt oluline äge verejooks, mis nõuab vereülekannet, ei ole Defitelio manustamine soovitatav või tuleb selle manustamine katkestada. Patsientidel, kellel on plaanis operatsioon või invasiivne protseduur, millega kaasneb oluline verejooksu risk, on soovitatav Defitelio manustamine ajutiselt katkestada.

Defibrotiidi manustamine ei ole soovitatav patsientidele, kellel esineb ebastabiilne hemodünaamika (määratletud kui võimetus säilitada keskmist arteriaalset vererõhku ühe vasopressoorse ravimi toel). Defitelio manustamine boolusannusena võib põhjustada õhetust või üldist kuumatunnet.

Abiained

Ravim sisaldab 20,4 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 1,02%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Võimalikud koostoimed rekombinantse t-PA-ga

Trombemboolia hiire mudelis tugevdas rekombinantne t-PA intravenoosselt manustatud defibrotiidi tromboosivastast toimet, seetõttu võib nende samaaegsel manustamisel olla suurem verejooksu tekke risk. Selline kombinatsioon on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Võimalikud koostoimed antitrombootiliste fibrinolüütiliste ravimitega

Defibrotiidil on profibrinolüütiline toime (vt lõik 5.1), mistõttu võib see tugevdada tromboosivastaste/fibrinolüütiliste ravimite toimet.

Käesoleval ajal puudub kogemus defibrotiidi samaaegse ravi kohta madalmolekulaarsete hepariinide, varfariini, otseste trombiini inhibiitorite (nt dabigatraan) või otseste hüübimisfaktori Xa inhibiitoritega (nt rivaroksabaan ja apiksabaan). Seetõttu ei ole defibrotiidi samaaegne kasutamine koos tromboosivastaste/fibrinolüütiliste ravimitega soovitatav. Kui seda erandjuhul siiski tehakse, tuleb olla ettevaatlik ja jälgida hoolikalt verehüübivuse näitajaid (vt lõik 4.4).

Võimalikud koostoimed teiste ravimitega

Defitelio ei inhibeeri ega indutseeri CYP450 ensüüme (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Ravi ajal Defitelioga ja ühe nädala vältel pärast ravi lõpetamist peavad patsiendid ja nende partnerid kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit.

Rasedus

Defibrotiidi kasutamist rasedatel ei ole uuritud. Embrüofetaalse arengu toksikoloogilised uuringud tiinetel rottidel ja küülikutel, mis viidi läbi inimestele soovitatavate defibrotiidi terapeutiliste annustega sarnaste annustega, näitasid hemorraagiliste abortide kõrget esinemissageduse määra (vt lõik 5.3).

Defiteliot ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi Defitelioga.

Imetamine

Ei ole teada, kas defibrotiid eritub rinnapiima. Ravimi omadusi arvestades riski vastsündinule/imikule ei eeldata. Defiteliot võib kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Puuduvad uuringud, milles oleks hinnatud defibrotiidi mõju inimese viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Defitelio ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Siiski võib eeldada, et antud ravimiga ravitavad patsiendid ei juhi oma haiguse tõttu autot ega käsitse masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Defibrotiidi ohutuse hindamine põhineb ohutuse koondandmete kogumil, mis hõlmas patsiente, kes kasutasid defibrotiidi 25 mg/kg ööpäevas venooklusiivse haiguse raviks 4 kliinilises uuringus: keskses III faasi uuringus (2005-01), uuringus Treatment-IND, annuse leidmise uuringus (99-118) ja kontrollitud randomiseeritud ennetusravi uuringus (2004-000592-33).

Keskses III faasi uuringus oli kõrvaltoimete üldine esinemissagedus defibrotiidi ravirühmas ja kontrollrühmas (varasem uuring) sarnane. Kõrvaltoimete tabelis on esitatud ohutuse koondandmete kogumis täheldatud ravimi kõrvaltoimed [ravimi kõrvaltoime = vähemalt kahel korral teatatud näht, millel on võimalik seos ravimiga] ja lõplikus lõpetatud uuringus Treatment -IND 2006-05 ravi ajal tekkinud kõrvaltoimed [ravi ajal tekkinud kõrvaltoime = kõrvaltoime, mis algas või muutus raskemaks pärast defibrotiidi esimest annust]. Allpool tabelis on esitatud esinenud kõrvaltoimete suurim esinemissagedus. Keskse uuringu ohutusandmeid toetavad ja kinnitavad lõpetatud uuringu T-IND andmed.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mida täheldati venooklusiivse maksahaiguse ravis, olid verejooks (sealhulgas seedetrakti verejooks, kopsuveerejooks ja ninaveerejooks, loetelu ei ole ammendav) ja hüpotensioon.

Kuigi venooklusiivse maksahaiguse korral läbi viidud defibrotiidi uuringutes ei ole ülitundlikkusest teatatud, on defibrotiidi varem turustatud ravimvormi korral teatatud ülitundlikkuse, sealhulgas anafülaksia juhtudest. Seetõttu on ka ülitundlikkus allolevas tabelis kõrvaltoimena ära toodud.

Kõrvaltoimete tabel

Allolevas tabelis on kõrvaltoimed ära toodud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste kaupa. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$).

<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
Sage	Koagulopaatia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
Aeg-ajalt	Ülitundlikkus
	Anafülaktiline reaktsioon
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Sage	Ajuverejooks
Aeg-ajalt	Ajuverevalum

Silma kahjustused	
Aeg-ajalt	Sidekesta verejooks
Vaskulaarsed häired	
Väga sage	Hüpotensioon
Sage	Verejooks
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Sage	Kopsuverejooks
	Ninaverejooks
Aeg-ajalt	Hemotooraks
Seedetrakti häired	
Sage	Seedetrakti verejooks
	Oksendamine
	Kõhulahtisus
	Iiveldus
	Veriokse
	Suuverejooks
Aeg-ajalt	Veriroe
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	Lööve
	Kihelus
	Petehhiad
Aeg-ajalt	Ekhümoos
Neerude ja kuseteede häired	
Sage	Hematuuria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	Verejooks kateetri sisestamise kohast
	Palavik
Aeg-ajalt	Süstekoha verejooks

Lapsed

Enam kui 50% defibrotiidiga raviuuringutes osalenud patsientidest olid lapsed. Annuste korral, mis ületasid soovitatavat annust 25 mg kehakaalu kg kohta ööpäevas, täheldati suure annuse rühmas rohkem verejookse, aga et paljud verejooksud tekkisid järelkontrolli perioodil, siis ei olnud võimalik kindaks teha nende selget seost defibrotiidraviga. Ennetusravi uuringus lastel annusega 25 mg kehakaalu kg kohta ööpäevas täheldati defibrotiidirühmas ravirühmaga võrreldes suuremat verejooksude esinemissagedust.

Samas ei leitud erinevust raskete verejooksude ega surmaga lõppenud verejooksude esinemissageduse osas.

Muus osas oli kõrvaltoimete iseloom ja raskusaste lastel sama mis täiskasvanutel. Erilised ettevaatusabinõud ravimi kasutamisel lastel ei ole vajalikud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Spetsiifiline antidoot defibrotiidile puudub, mistõttu on üleannustamise ravi sümptomaatiline. Defibrotiidi ei ole võimalik dialüüsiga eemaldada (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised tromboosivastased ained; ATC-kood: B01AX01

Toimemehhanism

Defibrotiid on tõestatud tromboosivastase, fibrinolüütilise, antiadhesiivse ja põletikuvastase toimega oligonukleotiidide segu. Toimemehhanism koosneb mitmest tegurist. Selle toime avaldub eelkõige endoteelirakkude liigse aktiveerumise (endoteeli funktsioonihäire) vähendamise, endoteeli homöostaasi moduleerimise ja trombootilis-fibrinolüütilise tasakaalu taastamisena. Defibrotiidi täpset toimemehhanismi ei ole selgitatud.

Defibrotiidil on tõestatud tromboosivastane ja fibrinolüütiline toime *in vitro* ja *in vivo*, suurendades süsteemse koefaktori raja inhibiitori (TFPI), koe plasminogeeni aktivaatori (t-PA) ja trombomoduliini (TM) ekspressiooni; vähendades von Willebrandi faktori (vWF) ja plasminogeeni aktivaatori inhibiitor-1 (PAI-1) ekspressiooni; ja suurendades plasmiini ensümaatilist aktiivsust fibrinohüüvete hüdrolüüsiks.

In vitro ja *in vivo* uuringud on näidanud, et defibrotiid inhibeerib leukotsüütide ja trombotsüütide adhesiooni endoteeliga, supresseerides P-selektiini ja veresoone rakkude adhesiooni molekuli-1 (VCAM)-1; häirides lümfotsüütide funktsiooniga seotud antigeeni 1-rakkudevahelise adhesiooni molekuli (LFA-1-ICAM) vahendatud leukotsüütide transmigratsiooni; ja suurendades lämmastikoksiidi (NO), prostaglandiin I₂ (PGI₂) ja prostaglandiin E₂ (PGE₂) sisaldust.

In vitro tõestati defibrotiidi põletikuvastaseid toimeid, mis leevendavad reaktiivsete hapnikuliikide ja põletikku vahendavate ainete, nagu interleukiin 6, tromboksaan A₂, leukotrieen B₄ ja tuumori nekroosi faktori alfa (TNF- α), vabanemist ja produktsiooni.

Defibrotiid kaitseb endoteelirakke kahjustuste eest ja soodustab kudede homöostaasi, vähendades endoteelirakkudel fludarabiini poolt vahendatud apoptoosi, säilitades seejuures selle leukeemiavastase toime ja pärssides heparanaasi ekspressiooni, nagu on vastavalt *in vitro* ja *in vivo* uuringutes tõestatud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Venooklusiivse haiguse ravi

Defibrotiidi efektiivsust ja ohutust raske venooklusiivse haiguse ravis on uuritud keskses ajaloolise kontrolliga III faasi uuringus (2005-01). 44 last ja 58 täiskasvanud patsienti, kellel oli vereloome tüvirakkude siirdamise järgne raske venooklusiivne haigus, raviti Defitelio 25 mg kehakaalu kg kohta ööpäevas intravenoossete infusioonidega ja tulemusi võrreldi 32 varasema kontrollrühma patsiendi tulemustega. Defitelioa ravitud patsientide ravi kestuse mediaan oli 22 päeva.

Oluliselt suuremal osal Defitelioa ravitud patsientidest saavutati täielik ravivastus, mis oli määratletud kui vere üldbilirubiini sisaldus alla 2 mg/dl ja multiorgankahjustuse paranemine. Päeva +100 täielik ravivastus saavutati 23,5%-l Defitelioa ravitud patsientidest (24/102) võrrelduna 9,4%-ga (3/32) varasema kontrollrühma patsientidest ($p = 0,013$). Peale selle oli päeva +100 elulemuse määr Defitelio rühmas suurem: Defitelio rühmas oli elus 38,2% (39/102) patsientidest võrrelduna 25,0%-ga (8/32) varasema kontrollrühma patsientidest ($p = 0,034$).

Keskse uuringu efektiivsusandmeid toetavad ja kinnitavad annuse leidmise uuringu andmed (25 mg/kg annuse rühm) ja avatud uuringu T-IND andmed, mis on kokku võetud tabelis 1.

Tabel 1. Raviuuringute tulemused: täielik ravivastus ja elulemuse määr päeval +100 raske venooklusiivse haigusega patsientidel

	Üksikuuringud			
	Annuse leidmise uuring (25 mg/kg ööpäevas rühm)	Uuritava ravimi avatud uuring (25 mg/kg ööpäevas)	Varasemate andmete kontrolliga uuring (25 mg/kg ööpäevas)	
			Defibrotiidiga ravitud rühm	Varasem kontrollrühm
Täielik ravivastus päevaks +100	43% (32/75)	39,3% (201/512)	23,5% (24/102)	9,4% (3/32)
			p = 0,0131	
Elulemus päevaks +100	43,9%	49,5%	38,2%*	25,0%*
			p = 0,0341	

* = Kaplan-Meieri hinnangud sündmuse tekkeni kulunud aja analüüsis päevaks +100

Ravitulemite andmed, mis on olemas eriloaga kasutamise programmis Defitelioiga ravitud siirdamisjärgse mitteraske ja raske venooklusiivse haigusega 611 patsiendi kohta, langevad kokku kontrollitud kliiniliste uuringute tulemustega: täieliku ravivastuse määr raske venooklusiivse haigusega patsientidel oli 24% (51/212) ja elulemus 37% (78/212).

Coppell koos kaasautoritega esitas 2010. aastal ulatusliku metaanalüüsi andmed, mis hõlmasid 235 raske venooklusiivse haigusega patsienti, ning leidis, et raskesse venooklusiivsesse haigusesse suremuse määr on 84,3% ja see näitaja on viimaste kümnendite vältel olnud võrdlemisi stabiilne.

Ameerika Ühendriikide sõltumatu registri andmed näitavad Defitelio kasulikku toimet igapäevases kliinilises praktikas. Käimasoleva registriuuringu vaheanalüüsiks oli olemas 96 raske venooklusiivse haigusega patsiendi andmed.

Päeva +100 kõigil põhjustel suremus raske venooklusiivse haigusega patsientidel oli 69% defibrotiidiga mitteravitud patsientidel ja 61% defibrotiidiga ravitud patsientidel. Need andmed pärinevad randomiseerimata avatud registriuuringust.

Lisaandmed nimetatud registriuuringu kohta on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. Ameerika Ühendriikide registri andmed

	Defibrotiidiga ravimata patsiendid	Defibrotiidiga ravitud patsiendid
	55	41
Elus päeval +100	17 (31%)	16 (39%)
Venooklusiivne haigus paranenud päeval +100	16 (29%)	21 (51%)

Ennetusravi

Verelooma tüvirakkude siirdamisega lastel on läbi viidud kontrolliga randomiseeritud ennetusravi uuring (uuring 2004-000592-33). Patsiendid (n = 356) randomiseeriti kas ennetusravi kasutamise (defibrotiid annuses 25 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas alates ettevalmistavast keemiaravist) või ennetusravi mittekasutamise rühma.

Defitelio ennetusravi rühmas leiti venooklusiivse haiguse üldise esinemissageduse 40%-line vähenemine (19,9% kontrollrühmas vs 12,2% Defitelio rühmas). Defitelio kasutamine päästeravimina kõigil patsientidel, kellel tekkis venooklusiivne haigus, tähendab, et antud uuring ei olnud kavandatud hindama Defitelio paremust elulemuse aspektist ja seda seetõttu uuringus ei leitud.

Teisestest analüüsides patsientide alarühmas, kellele tehti allogeenne luuüdi siirdamine, täheldati Defitelio ennetusravi rühmas päevaks +100 ägeda siirik-peremehe-vastu reaktsiooni (aGvHD) väiksemat esinemissagedust ja vähem II kuni IV raskusastme juhte.

Lastel (n = 198) ja täiskasvanutel (n = 174) viidi läbi vereloome tüvirakkude siirdamise järgne eraldi ennetusravi uuring (uuring 15-007), kasutades sama Defitelio 25 mg/kg ööpäevas intravenoosse infusiooni teel manustatud annust. Patsientide kõige sagedamad esmased haigused olid äge lümfoblastleukeemia (n = 100) 26,9%, äge müelogeenne leukeemia (n = 96) 25,8% või neuroblastoom (n = 57) 15,3%. Patsiendid randomiseeriti rühmadesse, kellele manustati kas Defiteliot koos parima toetava raviga või ainult parimat toetavat ravi.

Esmast tulemusnäitajat, venooklusiivse haiguseta elulemust +30. päevaks pärast vereloome tüvirakkude siirdamist, ei saavutatud; Defitelio koos parima toetava raviga võrdlemisel ainult parima toetava raviga erinevust ei olnud. Venooklusiivse haiguseta elulemuse hinnangud Kaplan-Meieri järgi (95% usaldusvahemikud) +30. päevaks pärast vereloome tüvirakkude siirdamist olid Defitelioga saadud ennetusravi koos parima toetava raviga rühmas 66,8% (57,8%, 74,4%) ja ainult parima toetava ravi rühmas 72,5% (62,3%, 80,4%). Venooklusiivse haiguseta elulemuse võrdlemisel kahel ravirühmal aja jooksul oli stratifitseeritud logaritmilise astaktesti p-väärtus 0,8504. +30. päevaks pärast vereloome tüvirakkude siirdamist oli Defitelio koos parima toetava ravi rühmas 10/190 surmajuhtumit ehk 5,7% ning ainult parima toetava ravi rühmas 5/182 ehk 2,9%.

Defiteliot koos parima toetava raviga kasutanud rühmas ja ainult parimat toetavat ravi saanud rühmas olid ravi ajal tekkinud kõrvaltoimetega (vastavalt 99,4% vs 100%) ja tõsiste ravi ajal tekkinud kõrvaltoimetega (vastavalt 40,9% vs 35,1%) patsientide osakaalud sarnased.

Lapsed

Läbiviidud venooklusiivse haiguse ravi kliinilistes uuringutes oli üle 55% patsientidest (780 patsienti) alla 18-aastased. Ohutuse ja efektiivsuse andmed on olemas kolmest venooklusiivse haiguse ravi kliinilisest uuringust lastel: kesksest III faasi raviuuringust (2005-01), uuringust Treatment-IND (2006-05) ja annuse leidmise uuringust (99-118). Ohutust lastel uuriti ka kahes täiendavas ennetusravi uuringus (uuringud 2004-000592-33 ja 15-007), mida on kirjeldatud eespool lõigus „Ennetusravi“.

Ohutus ja efektiivsus alla 1 kuu vanustel lastel ei ole tõestatud.

Südame elektrofüsioloogia

QTc uuringu alusel, mis viidi tervetel isikutel läbi Defitelio terapeutiliste ja supratherapeutiliste annustega, võib järeldada, et Defiteliol ei ole terapeutiliselt näidustatud annust kuni 2,4 korda ületavate annuste korral olulist ega kliiniliselt nimetamisväärtset QTc intervalli pikendavat toimet. Defiteliol ei ole seetõttu QT intervalli muutustest tulenevat proarütmilist toksilisust.

Ravimpreparaat on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ja eetilistel põhjustel, mis ei ole võimaldanud platseebokontrolliga uuringu läbiviimist, ei ole olnud võimalik saada ravimpreparaadi kohta täielikku teavet.

Euroopa Raviamet vaatab igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajaduse korral ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

52 tervel vabatahtlikul, kellele manustati Defiteliot ühekordse annusena 6,25 mg/kg kehakaalu kohta 2-tunnise intravenoosse infusioonina, olid farmakokineetilised näitajad alljärgnevad.

Tabel 3. Defitelio farmakokineetilised näitajad tervetel vabatahtlikel pärast intravenooset infusiooni annuses 6,25 mg kehakaalu kg kohta

Näitaja	Defitelio farmakokineetiline näitaja Keskmine $\pm$ SD
Maksimaalne plasmakontsentratsioon; $C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	17,3 $\pm$ 3,83
Maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg; $t_{\max}$ (h)#	2,00 (1,00...2,00)
Kontsentratsioonikõvera alune pindala, kuni viimase määratava proovini; AUCt ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$)	26,9 $\pm$ 8,53
Kontsentratsioonikõvera alune pindala, kuni lõpmatuseni AUC ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$)	48,1 $\pm$ 6,49
Jaotusruumala; Vd (ml)	9934 $\pm$ 3807
Kliirens; CL (l/h)	10,4 $\pm$ 1,77
Eliminatsioonikonstant; Kel (1/h)	1,25 $\pm$ 0,66
Poolväärtusaeg; $t_{1/2}$ (h)	0,71 $\pm$ 0,35

mediaan (minimaalne-maksimaalne)

Maksimaalseid plasmakontsentratsioone täheldati infusiooni lõpus, mis seejärel kiire kliirensi tõttu kiiresti vähenesid. Enamikus proovidest ei olnud ravim 3,5 tundi pärast infusiooni algust enam määratav. Farmakokineetilise modelleerimise analüüs näitas, et Defitelio plasmakontsentratsioonid ei akumulēju korduval manustamisel ega kuni 4-kordse terapeutilise annuse manustamisel. Jaotusruumala on ligikaudu 10 l. *In vitro* uuringute kohaselt seondub Defitelio 93% ulatuses plasmavalkudega.

Eritumine

Pärast raviannuse (6,25 mg/kg) manustamist tervetele uuringus osalejatele eritub keskmiselt 9,48% kogu annusest 24 tunni jooksul uriiniga defibrotiidina muutumatul kujul, kusjuures enamus (ligikaudu 98%) eritub esimese kogumisintervalli, 0...4 tunni jooksul.

Biotransformatsioon

Defibrotiid ei inhibeeri ega indutseeri CYP450 ensüüme.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kuut patsienti hinnangulise glomeerulite filtratsioonikiirusega $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (arvutatud neeruhaiguse korral dieedi muutmise valemil kasutades), kes ei saanud sel ajal dialüüsi, võrreldi 6 terve uuringus osalejaga, kellel olid sarnased ravieelsed demograafilised andmed. Defiteliot 6,25 mg/kg manustati uuringus osalejatele iga 6 tunni jooksul intravenoosselt 2 tunni jooksul. Võrreldes tervete kontrollrühmaga olid neerukahjustusega uuringus osalejate AUC ja $C_{\max}$ vastavalt 1,6 ja 1,4 korda suuremad ja poolväärtusaeg ligikaudu kaks korda pikem.

24 tunni jooksul eritus neerukahjustusega patsientidel uriiniga defibrotiidi ligikaudu 5% manustatud koguanusest võrreldes ligikaudu 12%-ga tervetel uuringus osalejatel.

Peaaegu kogu eritumine neerude kaudu toimub esimese 4 tunni jooksul. Defibrotiidi akumulērumist 4 annuse jooksul ei leitud. Ekspositsiooni erinevust ei loeta kliiniliselt oluliseks ning seetõttu ei soovitata neerukahjustusega patsientidel annust kohandada (vt lõik 4.2).

Alamuuringus tõestati, et hemodialüüsiga defibrotiidi ei eemaldatud (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Spetsiaalseid farmakokineetilisi uuringuid ei ole maksakahjustusega patsientidel läbi viidud. Kliinilistes uuringutes on Defiteliot maksakahjustusega patsientidel annust kohandamata kasutatud, ilma et seejuures oleks täheldatud ohutusprobleeme (vt lõik 4.2)

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Koertel ja rottidel läbi viidud uuringutes olid põhilised leiud vakuoliseeritud makrofaagide akumulatsioon koerte maksas ning rottide maksas, neerudes ja lümfisõlmedes. Makrofaage võib pidada ravimi peamiseks sihtmärgiks.

Embrüofetaalne areng

II segmendi reproduktiivsuse uuringutes rottidel ja küülikutel täheldati defibrotiidi kasutamisel toksilist toimet emasloomadele, mille väljenduseks oli hemorraagiliste abortide kõrge esinemissagedus ravimi intravenoosse infusiooni korral kõigi katsetatud annuste juures, sealhulgas annuste korral, mis olid lähedased inimesel kasutatavale annusele. Antud toksilise toime tõttu emasloomadele ei ole võimalik otsustada defibrotiidi toime üle embrüofetaalsele arengule. Teadaolevalt on PAI-2 platsentas unikaalselt ülesreguleeritud.

Juveniilne toksilisus

Defibrotiidi korduv intravenoosne manustamine noortele rottidele annustes, mis olid lähedased inimesel kasutatavale terapeutilisele annusele või väiksemad, põhjustas keskmise vanuse edasilükkumist, mil leidis aset eesnaha separatsioon (eesnaha eraldumine sugutipeast). See viitab isaste rottide puberteedi edasilükkumisele. Antud leiu kliiniline tähendus ei ole selge.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumtsitraatdihüdraat
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid

3 aastat

Ravimi kasutusaegne stabiilsus pärast viaali esmakordset avamist ja/või lahjendamist

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb manustamiskõlblikuks muudetud ravim pärast lahjendamist kohe ära kasutada. Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõendatud

72 tunni jooksul temperatuuril 15...25 °C kontsentratsioonide vahemikus 4 mg/ml kuni 20 mg/ml, kui lahjendamiseks on kasutatud 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahust või 5% glükoosilahust.

Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2...8 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

2,5 ml viaalid (I tüüpi läbipaistev klaas), mis on suletud korki (butüülkummi) ja alumiiniumkattega.

Pakendis on 10 viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Defitelio on ette nähtud ühekordseks kasutamiseks.

Defitelio infusioonilahuse kontsentraat tuleb enne kasutamist aseptilist tehnikat järgides lahjendada. Defiteliot võib lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusega või 5% glükoosi infusioonilahusega (vt lõik 6.3 kontsentratsioonide vahemiku ja lahjendatud lahuse stabiilsuse kohta) sobiva kontsentratsioonini, mis võimaldab 2-tunnist infusiooni (vt lõik 4.2).

Defitelio ettevalmistamine (kasutada aseptilist tehnikat)

1. Lahjendatavate viaalide arv tuleb määrata individuaalselt patsiendi kehakaalu alusel (vt lõik 4.2).
2. Enne lahjendamist tuleb kontrollida iga viaali nähtavate osakeste esinemise suhtes. Kui viaalis on nähtavad osakesed ja/või vedelik viaalis ei ole selge, siis ei tohi sellist viaali kasutada.
3. Infusioonilahuse üldkogus tuleb määrata individuaalselt patsiendi kehakaalu alusel. Defitelio lahjendatud lahuse kontsentratsioon peab olema vahemikus 4 mg/ml kuni 20 mg/ml (vt lõik 6.3).
4. 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuse või 5% glükoosi infusioonilahuse infusioonikotist tuleb süstlasse tõmmata ja ära visata lahuse kogus, mis vastab infusioonikotile lisatavale Defitelio lahuse üldkogusele.
5. Defitelio viaalidest tuleb süstlasse tõmmata vajalik lahusehulk ja saadud lahusekogused kokku segada.
6. Kokkusegatud Defitelio lahus tuleb lisada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuse või 5% glükoosi infusioonilahuse infusioonikotile.
7. Infusioonilahust tuleb ettevaatlikult segada.
8. Enne lahuse kasutamist tuleb seda kontrollida nähtavate osakeste suhtes. Kasutada võib üksnes selget lahust, mis ei sisalda nähtavaid osakesi. Lahjendatud lahuse värvus võib sõltuvalt kasutatud lahjendist ja selle kogusest varieeruda värvitust kuni helekollaseni. Soovitav on manustada lahjendatud Defitelio lahust patsiendile infusioonisüsteemi abil, mis on varustatud 0,2 µm filtriga.
9. Pärast infusiooni lõpetamist tuleb infusioonisüsteem läbi loputada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuse või 5% glükoosi infusioonilahusega.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/878/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. oktoober 2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26. mai 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL
VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE
TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
<u>1. meede</u> Defitelio efektiivsuse ja ohutuse edasiseks iseloomustamiseks raske venooklusiivse maksahaiguse ravis esitab müügiloa hoidja iga-aastased uuendatud andmed võimaliku uue teabe kohta Defitelio ohutuse ja efektiivsuse kohta.	Iga-aastased aruanded esitatakse iga-aastaste uuesti hindamise raames

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Defitelio 80 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
Defibrotiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml kontsentraati sisaldab 80 mg defibrotiidi. Üks 2,5 ml viaal sisaldab 200 mg defibrotiidi.
200 mg/2,5 ml

3. ABIAINED

Abiained on: naatriumtsitraatdihüdraat, vesinikkloriidhape ja naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks), süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
10 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte lasta külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/878/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Defitelio 80 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
Defibrotiid
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2,5 ml

6. MUU

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

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Defitelio 80 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat Defibrotiid

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Defitelio ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teile Defiteliot manustatakse
3. Kuidas teile Defiteliot manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Defiteliot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Defitelio ja milleks seda kasutatakse

Defitelio on ravim, mis sisaldab toimeainena defibrotiidi.

Defiteliot kasutatakse haiguse raviks, mida nimetatakse venooklusiivseks maksahaiguseks. See on haigus, mille korral tekib maksa veresoonte kahjustus ja need ummistuvad verehüüvetega. Haigust võivad põhjustada ravimid, mida manustatakse enne tüvirakkude siirdamist.

Defitelio toimib sel teel, et kaitseb veresoonte rakke ja hoiab ära verehüüvete tekke või lagundab tekkinud verehüübed.

Seda ravimit võivad kasutada täiskasvanud, noorukid, lapsed ja üle 1 kuu vanused imikud.

2. Mida on vaja teada enne, kui teile Defiteliot manustatakse

Defiteliot ei tohi kasutada:

- kui olete defibrotiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te kasutate muid ravimeid, mis lagundavad verehüübeid, nagu koe plasminogeeni aktivaator.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Defitelio kasutamist pidage nõu oma arstiga:

- kui te võtate ravimeid, mis suurendavad veritsemisriski;
- kui teil on raske verejooks ja te vajate vereülekannet;
- kui teil on plaanis kirurgiline operatsioon;
- kui teil on vereringeprobleemid, mis väljenduvad selles, et teie organism ei suuda säilitada püsivat vererõhku.

Lapsed ja noorukid

Defitelio kasutamine alla 1 kuu vanustel lastel ei ole soovitatav.

Muud ravimid ja Defitelio

Teatage oma arstile, kui te võtate verehüübivust vähendavaid ravimeid, nagu atsetüülsalitsüülhape, hepariinid, varfariin, dabigatraan, rivaroksabaan või apiksabaan, või kui te võtate põletikuvastaseid ravimeid (nt ibuprofeen, naprokseen, diklofenak ja teised mittesteroidsed põletikuvastased ravimid).

Rasedus ja imetamine

Ärge kasutage Defiteliot, kui te olete rase, välja arvatud juhul, kui teie haiguse tõttu on ravi Defitelioga vajalik.

Kui te olete seksuaalselt aktiivne ja te võite (või võib teie partner) rasestuda, siis peate mõlemad kasutama ravi ajal Defitelioga ning 1 nädala vältel pärast ravi lõpetamist efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Defitelio eeldatavalt ei mõjuta teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Defitelio sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 20,4 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 1,02%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas teile Defiteliot manustatakse

Ravi Defitelioga võib alustada ja seda peab pidevalt jälgima kogenud arst haiglas või tüvirakkude siirdamisele spetsialiseerunud keskuses.

Defiteliot manustatakse aeglaselt (2 tunni vältel) ühte teie veenidest. Seda nimetatakse intravenoosseks infusiooniks ehk tilkinfusiooniks.

Teile manustatakse Defiteliot 4 korda ööpäevas vähemalt 21 päeva vältel või kuni teie sümptomite kadumiseni. Soovitatav annus lastel vanuses 1 kuust kuni 18 aastani on sama mis täiskasvanutel.

Kui Defitelio annus jääb vahele

Et seda ravimit manustab teile arst või meditsiiniõde, siis on ebatõenäoline, et annus jääks vahele. Siiski öelge oma arstile või tervishoiutöötajale, kui te arvate, et teie annus on vahele jäänud. Teile ei tohi manustada kahekordset annust, et vahelejäänud annust tasa teha.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Defitelioga ravitud patsientidel esines järgmisi kõrvaltoimeid.

Kui teil tekib mõni eelnimetatud kõrvaltoimetest, **võtke kohe ühendust oma arstiga.**

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- madal vererõhk.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- verejooks üldiselt;
- ninaverejooks;
- ajuverejooks;
- sooleverejooks;
- veriokse;
- kopsuverejooks;
- verejooks veenisisese infusiooni kohast;

- vere esinemine uriinis;
- suuverejooks;
- nahasisene verejooks;
- koagulopaatia (verehüübivuse häire);
- iiveldus;
- oksendamine;
- kõhulahtisus;
- lööve;
- sügelus;
- palavik.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

- silmaverejooks;
- veriroe;
- verejooks süstekohast;
- piirdunud verekogum ajus väljaspool veresoont (verevalum);
- verirind (vere kogunemine südame ja kopsu vahel olevasse ruumi);
- verevalum;
- allergilised reaktsioonid (võivad tekkida nahareaktsioonid, näiteks lööve);
- raske allergiline reaktsioon (teil võib tekkida käte, näo, huulte, keele või kõri turse ning hingamisraskus).

Lapsed ja noorukid

Kõrvaltoimed lastel (1 kuu kuni 18 aasta vanustel lastel) on oma tüübilt, raskusastmelt ja esinemissageduselt eeldatavalt samasugused kui täiskasvanutel. Muid ettevaatusabinõusid ei ole laste puhul vaja kasutada.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Defiteliot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil pärast märget „Kõlblik kuni/EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte lasta külmuda.

Lahjendatud infusioonilahust võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud siis, kui lahjendamine toimus kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Ärge kasutage Defiteliot, kui lahus on hägune või kui see sisaldab nähtavaid osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Defitelio sisaldab

- Toimeaine on defibrotiid. Üks 2,5 ml viaal sisaldab 200 mg defibrotiidi ja 1 ml lahust sisaldab 80 mg defibrotiidi.

- Teised koostisosad on naatriumtsitraatdihüdraat, vesinikkloriidhape ja naatriumhüdroksiid (pH korrigeerimiseks) ja süstevesi (lõik 2 'Defitelio sisaldab naatriumi').

Kuidas Defitelio välja näeb ja pakendi sisu

Defitelio on helekollane kuni pruun infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat), mis ei sisalda nähtavaid osakesi ega ole hägune.

Üks pappkarp sisaldab 10 klaasviaali, igas sisaldub 2,5 ml kontsentraati.

Müügiloa hoidja ja tootja

Gentium S.r.l

Piazza XX Settembre, 2

22079 Villa Guardia (Como)

Itaalia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited

Tel: +353 1 968 1631

(kohalik telefoninumber Iiri Vabariigis)

(väljaspool Iiri Vabariiki võivad kohalduda rahvusvahelise kõne tariifid)

E-post: medinfo-int@jazzpharma.com

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ja eetilistel põhjustel, mis ei ole võimaldanud platseebokontrolliga kliinilise uuringu läbiviimist, ei ole olnud võimalik saada ravimpreparaadi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimi kohta saadud kogu uue teabe ja vajaduse korral ajakohastatakse seda infolehte.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

<----->