

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Defitelio 80 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename koncentrato mililitre yra 80 mg defibrotido*, o tai atitinka 200 mg defibrotido 2,5 mililitro flakone ir 4–20 mg/ml defibrotido koncentraciją po praskiedimo.

* Pagaminta iš kiaulių žarnų gleivinės.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename flakone yra 0,89 mmol (atitinka 20,4 mg) natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Skaidrus, šviesiai geltonos arba rudos spalvos tirpalas be kietųjų dalelių ar drumzlių.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Defitelio skirtas sunkios kepenų venų okliuzinės ligos (VOL), dar vadinamos sinusoidinės kepenų obstrukcijos sindromu (SKOS), gydymui, kai atliekamas kraujodaros kamieninių ląstelių persodinimas.

Šis vaistinis preparatas skirtas suaugusiesiems, paaugliams, vaikams ir vyresniems kaip 1 mėnesio kūdikiams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Defitelio gali išrašyti ir pacientams į veną sulašinti tik kraujodaros kamieninių ląstelių persodinimo (KKLP) komplikacijų diagnozavimo ir gydymo patirties turintys gydytojai, kurie specializuojasi šioje srityje.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 6,25 mg/kg kūno svorio, lašinama kas 6 valandas (25 mg/kg per parą).

Duomenų apie didesnės koncentracijos vaistinio preparato veiksmingumą ir saugumą yra nedaug, todėl didinti dozę virš 25 mg/kg per parą nerekomenduojama.

Vaistinį preparatą reikia lašinti į veną ne mažiau kaip 21 dieną ir tęsti gydymą, kol išnyks sunkios VOL simptomai ir požymiai.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi arba atliekama intermituojanti hemodializė, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Oficialių farmakokinetinių tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neatlikta; tačiau šis vaistinis preparatas buvo naudojamas atliekant klinikinius tyrimus su pacientais, kuriems pasireiškia kepenų veiklos sutrikimai, nekoreguojant šio vaisto dozės. Jokių saugumo klausimų neiškilo. Koreguoti vaisto dozės nerekomenduojama, bet reikia atidžiai stebėti pacientus (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Vaikams nuo 1 mėnesio iki 18 metų rekomenduojama dozė yra tokia pati kaip suaugusiesiems, t. y. 6,25 mg/kg kūno svorio kas 6 valandas.

Defibrotido saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 1 mėnesio vaikams dar neištirti. Duomenų nėra. Defitelio vartoti jaunesniems kaip mėnesio vaikams nerekomenduojama.

Vartojimo metodas

Defitelio skirtas leisti į veną. Jis vartojamas atliekant dviejų valandų infuziją į veną.

Prieš vartojant, Defitelio visada reikia praskiesti. Jį galima skiesti infuziniu gliukozės 5 % tirpalu arba infuziniu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalu iki tinkamos koncentracijos, kad vaistinį preparatą būtų galima sulašinti per 2 valandas. Bendrą infuzinio tirpalo kiekį reikia nustatyti pagal kiekvieno paciento svorį. Galutinė Defitelio koncentracija turi būti 4–20 mg/ml.

Flakonai skirti vienkartiniam naudojimui, o nesuvertotą dozės tirpalo dalį reikia išmesti (žr. 6.6 skyrių).

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Tuo pačiu metu vartojami tromboliziniai vaistiniai preparatai (pvz., audinių plazminogeno aktyvatorius (aPA) (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinį vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

24 valandas po Defitelio infuzijos nerekomenduojama vartoti vaistinių preparatų, kurie didina hemoragijos pavojų (nefrakcionuoto heparino atveju – 12 valandų).

Tuo pačiu metu vartojant sisteminių antikoagulantų (pvz., hepariną, varfariną, tiesioginių trombino inhibitorių, tiesioginių Xa faktoriaus inhibitorių) (žr. 4.5 skyrių), išskyrus tuos atvejus, kai atliekamas įprastas centrinės venos kateterio praplovimas arba jis pakartotinai atidaromas, būtina atidžiai stebėti pacientą. Vartojant tokių vaistinių preparatų reikia įvertinti galimybę nutraukti gydymą Defitelio.

Vartojant Defitelio, vaistinių preparatų, kurie veikia trombocitų agregaciją (pvz., nesteroidinius vaistus nuo uždegimo) reikia vartoti atsargiai, atidžiai prižiūrint gydytojams.

Pacientams, kuriems prasidėjęs arba vystosi kliniškai reikšmingas ūminis kraujavimas, dėl kurio jiems būtina atlikti kraujo perpylimą, Defitelio vartoti nerekomenduojama arba gydymą juo reikia nutraukti. Laikinais nutraukti gydymą Defitelio rekomenduojama tiems pacientams, kuriems atliekama operacija arba invazinės procedūros, dėl kurių kyla reikšmingas stipraus kraujavimo pavojus.

Pacientams, kurių hemodinamika nestabili, t. y. kuriems nepakanka vieno pagalbinio kraujospūdį didinančio vaistinio preparato vidutiniam arteriniam kraujospūdžiui palaikyti, vartoti defibrotido nerekomenduojama.

Suleidus Defitelio smūginę dozę („boliusą“), gali pasireikšti veido ir kaklo paraudimas arba visą kūną apimantis karščio pojūtis.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato flakone yra 20,4 mg natrio, tai atitinka 1,02 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Galima sąveika su rekombinantiniu aPA

Tiriant pelių tromboembolijos modelį, į veną sušvirkštas rekombinantinis aPA sustiprino antitrombozinį defibrotido poveikį, taigi tuo pačiu metu vartojant aPA ir defibrotidą gali padidėti hemoragijos pavojus, todėl šių vaistų vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).

Galima sąveika su antitromboziniais fibrinolizininiais vaistais

Defibrotidas turi fibrinolizinį aktyvumą skatinantį poveikį (žr. 5.1 skyrių), dėl to gali sustiprėti antitrombozinių (fibrinolizinių) vaistinių preparatų aktyvumas.

Iki šiol negauta jokios informacijos apie pacientus, kurie tuo pačiu metu būtų gydomi mažos molekulinės masės hepariniais (MMMH), varfarinu, tiesioginiais trombino inhibitoriais (pvz., dabigatranu) arba tiesioginiais Xa faktoriaus inhibitoriais (pvz., rivaroksabanu ir apiksabanu). Todėl vartoti defibrotidą kartu su antitromboziniais (fibrinolizininiais) vaistiniais preparatais nerekomenduojama.

Tačiau, jeigu išimtiniais atvejais šie vaistai vartojami kartu, reikia imtis atsargumo priemonių ir atidžiai stebėti kraujo krešėjimo parametrus (žr. 4.4 skyrių).

Galima sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Defitelio neslopina ir neindukuoja citochromo 450 (CYP450) grupės fermentų (žr. 5.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vyrų ir moterų kontracepcija

Pacientai ir jų partneriai gydymo Defitelio laikotarpiu ir savaitę nuo gydymo šiuo vaistiniu preparatu pabaigos turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

Nėštumas

Tyrimų su defibrotidą vartojančiomis nėščiosiomis neatlikta. Atliekant toksinio poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimus su vaikingomis žiurkėmis ir triušėmis, kurių metu buvo naudojamos žmonėms rekomenduojamai terapinei dozei artimos defibrotido dozės, užregistruota daug hemoraginio aborto atvejų (žr. 5.3 skyrių).

Defitelio nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti Defitelio.

Žindymas

Nežinoma, ar defibrotidas išsiskiria į motinos pieną. Atsižvelgiant į šio vaistinio preparato veikimo pobūdį, manoma, kad jis nekelia pavojaus naujagimiams ir kūdikiams. Defitelio galima vartoti žindymo laikotarpiu.

Vaisingumas

Defibrotido poveikio žmogaus vaisingumui tyrimų neatlikta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Defitelio gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau pacientai neturėtų vairuoti ar valdyti mechanizmų dėl pagrindinės ligos ypatumų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Defibrotido saugumo įvertinimo duomenys yra paremti bendru saugumo duomenų rinkiniu, kuris apima 4 klinikiniuose tyrimuose dalyvavusius pacientus, gavusius 25 mg/kg per parą defibrotido VOL gydyti: III fazės pagrindinis gydymo tyrimas (2005-01), atviro naujų tiriamųjų vaistinių preparatų (NTVP) („*Treatment-IND*“ tyrimas), dozės nustatymo tyrimas (99-118) ir kontroliuojamas, atsitiktinių imčių profilaktinio gydymo tyrimas (2004-000592-33). Atliekant III fazės pagrindinį gydymo tyrimą, bendras nepageidajamų reiškinių atvejų skaičius defibrotido gydymo grupėje ir kontrolinėje (istorinėje) grupėje buvo panašus. Į nepageidajamų reakcijų (NR) santrauką lentelėje įtrauktos NR, stebėtos bendrame saugumo duomenų rinkinyje [NR – bet koks reiškinys, praneštas kaip galimai susijęs bent dviem atvejais], ir dėl gydymo atsiradę nepageidajami reiškiniai (DGANR), stebėti pabaigtame „*Treatment-IND*“ 2006-05 tyrime (DGANR – bet koks nepageidajamas reiškinys, prasidėjęs arba pasunkėjęs po pirmosios defibrotido dozės). Nepageidajamoms reakcijoms, apie kurias buvo pranešta, toliau pateiktoje lentelėje buvo naudojamas didžiausias dažnis. Saugumo duomenys iš pagrindinio tyrimo paremti ir patvirtinti duomenimis iš pabaigto „*Treatment-IND*“ tyrimo.

Dažniausios nepageidajamos reakcijos, nustatytos gydant kepenų VOL, buvo hemoragija (įskaitant virškinimo trakto, plaučių hemoragiją, kraujavimą iš nosies ir kt.) ir hipotenzija.

Be to, nors atliekant defibrotido tyrimus su VOL sergančiais pacientais, padidėjusio jautrumo atvejų nenustatyta, tokių reakcijų, įskaitant anafilaksiją, užregistruota vartojant defibrotido preparatą, kuriuo prekiauta anksčiau, todėl į nepageidajamų reakcijų į vaistą sąrašą buvo įtrauktas ir padidėjęs jautrumas.

Nepageidajamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau išvardytos pastebėtos nepageidajamos reakcijos, suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidajamo poveikio reiškiniai pateikiami pagal jų sunkumą mažėjančia tvarka. Nepageidajamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$) ir labai retas ($< 1/10\ 000$).

<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	
Dažni	koaguliopatija
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	
Nedažni	padidėjęs jautrumas
	anafilaksinė reakcija

<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Dažni	cerebrinė hemoragija
Nedažni	cerebrinė hematoma
<i>Akių sutrikimai</i>	
Nedažni	junginės hemoragija
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	
Labai dažni	hipotenzija
Dažni	hemoragija
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	
Dažni	plaučių hemoragija
	kraujavimas iš nosies
Nedažni	hemotoraksas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Dažni	virškinimo trakto hemoragija
	vėmimas
	viduriavimas
	pykinimas
	hematemezė
	burnos ertmės hemoragija
Nedažni	melena
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Dažni	išbėrimas
	niežėjimas (<i>pruritus</i>)
	petechija
Nedažni	ekchimozė
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	
Dažni	hematurija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
Dažni	hemoragija kateterio įvedimo vietoje
	karščiavimas
Nedažni	hemoragija injekcijos vietoje

Vaikų populiacija

Daugiau kaip 50 % gydymo tyrimuose dalyvavusių pacientų buvo vaikai. Defibrotidą vartojant dozėmis, didesnėmis už rekomenduojamą 25 mg/kg per parą dozę, kraujavimo reiškinį nustatyta didesnei didelei vaisto dozę vartojusių pacientų daliai, bet kadangi daugelis reiškinį prasidėjo kontrolinio stebėjimo laikotarpiu, aiškios sąsajos su gydymu defibrotidu nustatyti nepavyko. Atliekant prevencinio gydymo tyrimą su vaikais, kurie vartojo defibrotidą po 25 mg/kg per parą, kraujavimo reiškinį skaičius defibrotido grupėje buvo didesnis, nei gydymo grupėje.

Tačiau stipraus kraujavimo ar kraujavimo reiškinį su mirtinomis pasekmėmis atvejų skaičiaus skirtumų nenustatyta.

Kitais atžvilgiais vaikams nustatytų nepageidaujamų reakcijų dažnis ir sunkumas yra toks pat, kaip nustatytų suaugusiesiems. Jokių ypatingų atsargumo priemonių nereikia.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi

pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specialaus priešnuodžio nuo vaisto perdozavimo nėra. Reikia taikyti simptominių gydymą. Defibrotidas dializės metu nepašalinamas (žr. 5.2 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti antitromboziniai vaistai, ATC kodas – B01AX01.

Veikimo mechanizmas

Defibrotidas yra oligonukleotidų mišinys, turintis antitrombozinį, fibrinolizinį, antiadhezyvinį ir priešuždegiminį poveikį. Veikimo mechanizmas priklauso nuo daugelio veiksnių. Visų pirma jis veikia mažindamas per didelį endotelio ląstelių (EL) aktyvinimą (endotelio disfunkcija), moduliudamas endotelio homeostazę ir atkurdamas trombozės ir fibrinolizės procesų pusiausvyrą. Tačiau tikslus defibrotido veikimo mechanizmas ne visiškai ištirtas.

Nustatytas toks antitrombozinis ir fibrinolizinis defibrotido poveikis *in vitro* ir *in vivo*: jis didina sisteminio audinių faktoriaus kelio inhibitoriaus (angl. *tissue factor pathway inhibitor*, TFPI), audinių plazminogeno aktyvatoriaus (aPA) ir trombomodulino (TM) ekspresiją, mažina von Willebrand faktoriaus (vWF) ir plazminogeno aktyvatoriaus inhibitoriaus-1 (PAI-1) ekspresiją bei didina fermentinį plazmino aktyvumą hidrolizuojant fibrino krešulius.

In vitro ir *in vivo* tyrimai parodė, kad defibrotidas slopina leukocitų ir trombocitų adheziją prie endotelio: slopindamas P-selektiną ir kraujagyslių ląstelių adhezijos molekulę-1 (angl. *vascular cell adhesion molecule-1*, VCAM-1), trikdydamas su limfocitų funkcija susijusio antigeno 1-tarpląstelinės adhezijos molekulės (angl. *lymphocyte function-associated antigen 1-intercell adhesion molecule*, LFA-1-ICAM) sukeltą leukocitų transmigraciją ir didindamas azoto oksido (NO), prostaglandino I2 (PGI2) ir prostaglandino E2 (PGE2) kieki.

In vitro defibrotidas veikia priešuždegimiškai, dėl to silpnėja reaktyvių deguonies formų ir uždegimo mediatorių, pvz., interleukino 6, tromboksano A2, leukotrieno B4 ir naviko nekrozės faktoriaus- α (TNF- α), atpalaidavimas ir gamyba.

Defibrotidas saugo EL nuo pažeidimo ir skatina audinių homeostazę, mažindamas fludarabino sukeltą EL apoptozę, tuo pat metu išlaikydamas jo antileukeminį poveikį ir slopindamas heparanazės ekspresiją, kaip nustatyta atitinkamai *in vitro* ir *in vivo* tyrimais.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

VOL gydymas

Defibrotido veiksmingumas ir saugumas gydant sunkią VOL buvo tiriami atliekant pagrindinį III fazės istorinės grupės duomenimis kontroliuojamą tyrimą (2005-01). Keturiasdešimt keturi vaikai ir 58 suaugę pacientai, kuriems po KKLK išsivystė sunki VOL, buvo gydomi į veną sulašinant po 25 mg/kg Defitelio per parą, ir jų duomenys buvo lyginami su 32 istorinės kontrolinės grupės pacientų duomenimis. Defitelio gydytiems pacientams taikytos terapijos trukmės mediana buvo 22 dienos.

Defitelio gydytų pacientų grupėje visiškai atsakas (bendras bilirubinas – mažiau 2 mg/dl ir pašalintas daugybinis organų nepakankamumas) pasireiškė reikšmingai daugiau pacientų; po 100 dienų visiškai atsakas nustatytas 23,5 % (24 iš 102) Defitelio gydytų pacientų ir 9,4 % (3 iš 32) istorinės kontrolinės

grupės pacientų ($p = 0,013$). Be to, po 100 dienų pacientų išgyvenamumo rodiklis Defitelio grupėje (38,2 %; 39 iš 102) buvo didesnis, nei istorinėje kontrolinėje grupėje (25 %; 8 iš 32) ($p = 0,034$).

Šio pagrindinio tyrimo metu surinktus veiksmingumo duomenis patvirtina dozės nustatymo tyrimo (25 mg/kg grupės) ir atviro naujų tiriamųjų vaistų (NTV) tyrimo (*Treatment-IND study*) analizės duomenys, kurie pateikiami 1 lentelėje.

1 lentelė. Gydomo tyrimo rezultatai: po 100 dienų VOL sergantiems pacientams pasireiškę visiškas organizmo atsakas į gydymą ir išgyvenamumo rodiklis

	Tyrimai			
	Dozės nustatymo tyrimas (25 mg/kg per parą grupė)	Atviras gydymo NTV tyrimas (25 mg/kg per parą)	Istorinės kontrolinės grupės duomenimis kontroliuojamas tyrimas (25 mg/kg per parą)	
			Defibrotidu gydytų pacientų grupė	Istorinė kontrolinė grupė
Iki 100-osios dienos pasireiškę visiškas atsakas	43 % (32 iš 75)	39,3 % (201/512)	23,5 % (24 iš 102)	9,4 % (3 iš 32)
			$p=0,0131$	
Išgyvenamumas iki 100-osios dienos	43,9 %*	49,5 %*	38,2 %*	25,0 %*
			$p=0,0341$	

*=Kaplano ir Mejerio metodu gauti laiko iki reiškinio analizės įverčiai iki 100-osios dienos.

Defitelio vartojimo labdaros programose dalyvavusių 611 pacientų, kuriems po transplantacijos išsivystė nesunkios formos arba sunki VOL, gydymo rezultatų duomenys atitinka kontroliuojamų klinikinių tyrimų duomenis: sunkia VOL sirgusių pacientų pogrupyje visiškas organizmo atsakas į gydymą pasireišė 24 % (51 iš 212), o išgyveno 37 % (78 iš 212) pacientų.

Coppel *et al* 2010 m. pateikė didelės 235 sunkia VOL sirgusių pacientų metaanalizės duomenis, iš kurių matyti, kad bendras pacientų mirtingumas nuo sunkios VOL siekė 84,3 % ir kad toks mirtingumo rodiklis nesikeitė kelis dešimtmečius.

Iš nepriklausomo JAV registro gauti duomenys patvirtina, jog Defitelio yra naudingas kasdienėje klinikinėje praktikoje. Pateikta tarpinė šiuo metu registre kaupiamų duomenų – surinktų 96 sunkia VOL sirgusių pacientų duomenų analizė.

100-ąją dieną sunkia VOL sirgusių pacientų, kurie nebuvo gydomi defibrotidu, mirtingumas dėl visų priežasčių siekė 69 %, o tų, kurie buvo gydomi defibrotidu, – 61 %. Šie duomenys paimti iš atviro duomenų registro, neatliekant tiriamųjų atsitiktinės atrankos.

Papildoma informacija pateikiama 2 lentelėje.

2 lentelė. JAV registro duomenys

	Defibrotidu negydyti pacientai	Defibrotidu gydyti pacientai
	55	41
100-ąją dieną gyvi pacientai	17 (31 %)	16 (39 %)
VOL išgydyta iki 100-osios dienos	16 (29 %)	21 (51 %)

Profilaktinis gydymas

Su vaikais, kuriems buvo persodinamos kraujodaros kamieninės ląstelės, atliktas kontroliuojamas atsitiktinių imčių profilaktinio gydymo tyrimas (tyrimas 2004-000592-33). Po atsitiktinės atrankos

daliai pacientų (n = 356) nuo parengiamojo etapo pradžios buvo lašinama po 25 mg/kg defibrotido, o kitiems toks profilaktinis gydymas nebuvo taikomas.

Nustatyta, kad bendras VOL atvejų skaičius profilaktinio gydymo Defitelio grupėje sumažėjo 40 % (19,9 % – kontrolinėje grupėje ir 12,2 % – Defitelio grupėje). Kadangi Defitelio buvo naudojamas kaip skubi pagalbinė priemonė visiems pacientams, kuriems išsivystė VOL, atliekant šį tyrimą vertinti jo pranašumo pagal pacientų išgyvenamumą nebuvo numatyta, todėl tokio pranašumo ir nenustatyta.

Atlikus antrines pacientų, kuriems buvo atliekama alogeninė transplantacija, pogrupio duomenų analizes, profilaktinis gydymas Defitelio taip pat buvo susietas su mažesniu ūminės transplantato atmetimo reakcijos (ŪTAR) atvejų skaičiumi ir ne tokia sunkia šios reakcijos forma (2–4 laipsnio) po 100 dienų.

Atskiras profilaktinio gydymo tyrimas (15-007 tyrimas), kuriame buvo naudojama ta pati Defitelio 25 mg/kg per parą dozė lašinant į veną, buvo atliktas su vaikais (n = 198), taip pat ir su suaugusiais (n = 174) po KKLK. Dažniausios pirminės pacientų ligos buvo ūminė limfoblastinė leukemija (n = 100) 26,9 %, ūminė mielogeninė leukemija (n = 96) 25,8 % arba neuroblastoma (n = 57) 15,3 %. Pacientai atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į Defitelio kartu su geriausia palaikomąja priežiūra (GPP) ir tik GPP gydymo grupes.

Pirminės vertinamosios baigties išgyvenamumo be VOL iki 30-osios dienos po KKLK rezultatas nebuvo pasiektas; nebuvo skirtumų, kai Defitelio kartu su GPP buvo lyginamas su vien GPP. Kaplan-Meier įverčiai (95 % PI) išgyvenamumui be VOL iki 30-osios dienos po KKLK buvo 66,8 % profilaktinio gydymo Defitelio kartu su GPP grupėje (57,8 %; 74,4 %) ir 72,5 % tik GPP grupėje (62,3 %; 80,4 %). Stratifikuoto log rango testo, kuriuo lygintas išgyvenamumas be VOL per tam tikrą laiko tarpą tarp dviejų gydymo grupių, p vertė buvo 0,8504. Iki 30-osios dienos po KKLK Defitelio kartu su GPP grupėje mirė 10 iš 190 pacientų arba 5,7 %, o tik GPP grupėje – 5 iš 182 pacientų arba 2,9 %.

Defitelio kartu su GPP grupės dalyviams, palyginti su grupe, kuriai buvo skirta tik GPP, pasireiškė tik DGANR (atitinkamai 99,4 % ir 100 %) ir sunkūs DGANR (atitinkamai 40,9 % ir 35,1 %).

Vaikų populiacija

Daugiau kaip 55 % (780 pacientų) klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių VOL sergančių pacientų buvo jaunesni nei 18 metų. Informacija apie vaistinio preparato saugumą ir veiksmingumą vaikams sukaupta iš trijų klinikinių tyrimų, skirtų VOL gydymui: III fazės pagrindinio gydymo tyrimo (2005-01), „Treatment-IND“ tyrimo (2006-05) ir dozės nustatymo tyrimo (99-118). Saugumas vaikams taip pat buvo tirtas dviejuose papildomuose profilaktinio gydymo tyrimuose (2004-000592-33 ir 15-007 tyrimai), aprašytuose poskyryje „Profilaktinis gydymas“ pirmiau.

Saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 1 mėnesio vaikams dar neištirti.

Širdies elektrofiziologija

Remiantis koreguoto QT intervalo tyrimo, atlikto su sveikais tiriamaisiais, kurie vartojo terapines ir didesnes, nei terapines Defitelio dozes, rezultatais, galima padaryti išvadą, kad iki 2,4 kartų didesnėmis dozėmis, nei numatyta pagal terapines indikacijas, vartojamas Defitelio neturi reikšmingo ar kliniškai svarbaus poveikio koreguoto QT intervalo pailgėjimui. Defitelio galima laikyti vaistiniu preparatu, kuris neturi su QT intervalo pokyčiais susijusio aritmiją sukeliančio toksinio poveikio.

Šis vaistinis preparatas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo ir etinių priežasčių, dėl kurių negalima atlikti placebo kontroliuojamo tyrimo, gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma.

Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija ir pasiskirstymas

Tiriant 52 sveikus savanorius, kuriems per 2 valandas į veną buvo sulašinta viena 6,25 mg/kg Defitelio dozė, farmakokinetiniai parametrai buvo tokie:

3 lentelė. Defitelio farmakokinetiniai parametrai sveikiems tiriamiesiems į veną jo sulašinus 6,25 mg/kg

Parametras	Defitelio farmakokinetiniai parametrai vidurkis ± SN
Didžiausia koncentracija (C_{max}) ($\mu\text{g/ml}$)	17,3 ± 3,83
Laikas iki didžiausios koncentracijos susidarymo (t_{max}) (h)#	2,00 (1,00–2,00)
Plotas po koncentracijos ir laiko kreive iki paskutinio ėminio laiko (AUCt) ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$)	26,9 ± 8,53
Plotas po kreive (AUC) ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$)	48,1 ± 6,49
Pasiskirstymo tūris (V_d) (ml)	9934 ± 3807
Klirensas (CL) (l/h)	10,4 ± 1,77
Eliminacijos greičio konstanta (K_{el}) (1/h)	1,25 ± 0,66
Pusėjimo trukmė ($t_{1/2}$) (h)	0,71 ± 0,35

mediana (min-max)

Didžiausia vaistinio preparato koncentracija kraujo plazmoje susidarė infuzijos laikotarpio pabaigoje. Vėliau ji mažėjo ir vaisto kraujyje greitai nebeliko. Daugumoje ėminių vaistinio preparato nebebuvo praėjus 3,5 val. nuo infuzijos pradžios.

Atlikus farmakokinetinio modelio imitacinę analizę, nustatyta, kad suvartojus kelias Defitelio dozes ir vartojant iki 4 kartų didesnes, nei terapinė, Defitelio dozes, jo koncentracija kraujo plazmoje nesikumuliuoja.

Pasiskirstymo tūris yra maždaug 10 l. *In vitro* tyrimais nustatyta, kad 93 % Defitelio susijungia su plazmos baltymais.

Eliminacija

Sveikiems tiriamiesiems skiriant terapinę dozę (6,25 mg/kg), vidutiniškai 9,48 % visos dozės iš organizmo pašalinama su šlapimu kaip nepakitęs defibrotidas per 24 valandas, didžioji jo dalis (maždaug 98 %) pašalinama per pirmąjį 0–4 valandų surinkimo intervalą.

Metabolizmas

Defibrotidas neslopina ir neindukuoja CYP450 grupės fermentų.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Šešių pacientų, kurių glomerulų filtracijos greitis buvo $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (apskaičiuotas pagal dietos modifikacijos sergant inkstų liga (angl. *Modification of Diet in Renal Disease*) formulę) ir kurie tuo metu nebuvo dializuojami, duomenys, palyginti su 6 sveikų tiriamųjų, kurių pradiniai demografiniai duomenys buvo panašūs, duomenimis. Tiriamiesiems per 2 valandas buvo sulašinama 6,25 mg/kg Defitelio kas 6 valandas. Palyginti su sveikų tiriamųjų kontroline grupe, tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija sutrikusi, nustatytas atitinkamai 1,6 ir 1,4 karto padidėję AUC ir C_{max} , taip pat maždaug du kartus ilgesnis pusinės eliminacijos periodas, palyginti su sveikais tiriamaisiais.

Maždaug 5 % visos defibrotido dozės, skirtos pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, pašalinama iš organizmo su šlapimu per 24 valandas, o sveikiems tiriamiesiems – 12 %.

Beveik visas per inkstus pašalinamas kiekis pašalinama per pirmąsias 4 valandas. Defibrotido kaupimosi po 4 dozių nenustatyta. Ekspozicijos skirtumai nelaikomi kliniškai reikšmingi, todėl pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Dalinio tyrimo (angl. *substudy*) metu nustatyta, kad hemodializės metu defibrotidas nepašalinamas (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Oficialių farmakokinetinių tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neatlikta. Defitelio buvo naudojamas atliekant klinikinius tyrimus su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, nekoreguojant šio vaisto dozės. Jokių didelių saugumo problemų neiškilo (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Svarbiausi atliekant tyrimus su šunimis ir žiurkėmis nustatyti faktai abiejų rūšių gyvūnų atvejais buvo makrofagų su vakuolėmis akumuliacija (šunų kepenyse ir žiurkių kepenyse, inkstuose ir limfmazgiuose). Makrofagai yra pagrindinis tikslinis organas.

Embriono ir vaisiaus vystymasis

Atlikus II segmento reprodukcinis tyrimus su žiurkėmis ir triušiais, nustatyta, kad į veną per dvi valandas sulašintas visomis tirtomis dozėmis (įskaitant žmonėms numatytai dozei artimą šio vaistinio preparato dozę) naudojamas defibrotidas turėjo toksinį poveikį motininėms patelėms, sukeldamas daug hemoraginio aborto atvejų. Dėl tokio toksinio poveikio motininėms patelėms jokių išvadų dėl defibrotido poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi negalima padaryti. Žinoma, kad išskirtinai placentoje pasireiškia padidėjusi PAI-2 geno ekspresija.

Toksinis poveikis jaunikliams

Žiurkių jaunikliams į veną pakartotinai sulašinus už žmonės numatytą dozę mažesnes ir panašias defibrotido dozes, padidėjo vidutinis apyvarpės atsiskyrimo amžius, o tai leidžia manyti, kad vėlavo žiurkių patinėlių lytinė branda. Tačiau, kokia šių tyrimų rezultatų klinikinė reikšmė, nežinoma.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio citratas dihidratas
Vandenilio chlorido rūgštis (pH koreguoti)
Natrio hidroksidas (pH koreguoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai

3 metai.

Pradėto vartoti vaistinio preparato stabilumas pirmąkart atidarius pakuotę ir (arba) praskiedus

Atsižvelgiant į mikrobiologinius aspektus, praskiestą vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Tačiau įrodyta, kad cheminis ir fizinis pradėto vartoti vaistinio preparato stabilumas infuziniame natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpale arba infuziniame gliukozės 5 % tirpale, esant 15–25 °C temperatūrai, kai vaistinio preparato koncentracija siekia 4–20 mg/ml, išlieka 72 valandas.

Nesuvartojus iš karto, už vaistinio preparato laikymo laiką ir sąlygas iki jį suvartojant atsakingas vartotojas. Paprastai vaistinį preparatą galima laikyti 2–8 °C temperatūroje, ne ilgiau kaip 24 valandas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

2,5 ml flakonai (I tipo skaidraus stiklo) su kamščiu (butilo gumos) ir sandarinamuoju gaubteliu (aliuminio).

Pakuotės dydis – 10 flakonų.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Defitelio skirtas vienkartiniam vartojimui.

Koncentratą infuziniam tirpalui reikia skiesti laikantis aseptinių sąlygų.

Defitelio turi būti skiedžiamas infuziniu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalu arba infuziniu gliukozės 5 % tirpalu (informacija apie praskiesto tirpalo koncentracijos intervalą ir stabilumą pateikta 6.3 skyriuje) iki tinkamos koncentracijos, kad vaistinį preparatą būtų galima sulašinti per 2 valandas (žr. 4.2 skyrių).

Defitelio ruošimas (laikykites aseptinių sąlygų):

1. Kiek flakonų reikia praskiesti nustatoma pagal kiekvieno paciento svorį (žr. 4.2 skyrių).
2. Prieš praskiedžiant, kiekvieną flakoną reikia apžiūrėti, ar jame nesimato kietųjų dalelių. Jeigu flakone matomos kietosios dalelės ir (arba) jame esantis skystis neskaidrus, to flakono naudoti negalima.
3. Bendrą infuzinio tirpalo kiekį reikia nustatyti pagal kiekvieno paciento svorį. Galutinė Defitelio koncentracija turi būti 4–20 mg/ml (žr. 6.3 skyrių).
4. Iš infuzinio maišelio reikia ištraukti ir išmesti tokį infuzinio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) ar infuzinio gliukozės 5 % tirpalo kiekį, kuris atitinka bendrą Defitelio tirpalo kiekį, kurį numatoma sumaišyti su infuziniu tirpalu.
5. Iš Defitelio flakonų reikia ištraukti visą reikiamą vaistinio preparato kiekį.
6. Visą Defitelio kiekį reikia suleisti į infuzinio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba infuzinio gliukozės 5 % tirpalo maišelį.
7. Infuzinį tirpalą reikia atsargiai sumaišyti.
8. Prieš vartojant, tirpalą reikia apžiūrėti, ar jame nesimato kietųjų dalelių. Reikia vartoti tik skaidrų tirpalą be jokių matomų kietųjų dalelių. Praskiesto tirpalo spalva priklauso nuo

skiediklio rūšies ir kiekio – jis gali būti bespalvis arba šviesiai geltonos spalvos.
Rekomenduojama praskiestą Defitelio tirpalą lašinti į veną naudojant infuzinį rinkinį su integruotu 0,2 µm filtru.

9. Užbaigus infuziją, intraveninę kateterį reikia praplauti infuziniu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalu arba infuziniu gliukozės 5 % tirpalu.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/878/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2013 m. spalio 18 d.
Paskutinio perregistravimo data 2023 m. gegužės 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas, skirtas vartojimui tam tikrose specializuotose srityse (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO
PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

**E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS
REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU**

Registracijos išimtinėmis sąlygomis atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 str. 8 d.,
registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
<u>I užduotis</u> Norėdamas toliau apibūdinti Defitelio veiksmingumą ir saugumą gydant sunkią kepenų venų okliuzinę ligą, registruotojas turi kasmet teikti atnaujintą informaciją apie bet kokią naują informaciją, susijusią su Defitelio saugumu ir veiksmingumu.	Metinės ataskaitos, kurios turi būti pateiktos atliekant metinį pakartotinį vertinimą

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Defitelio 80 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
defibrotidas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename koncentrato ml yra 80 mg defibrotido. Kiekviename 2,5 ml flakone yra 200 mg defibrotido.
200 mg/2,5 ml

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Vaisto sudėtyje taip pat yra: natrio citrato dihidrato, vandenilio chlorido rūgšties ir natrio hidroksido (pH koreguoti), injekcinio vandens.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
10 flakonų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/878/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Defitelio 80 mg/ml sterilus koncentratas
defibrotidas
Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Seriija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

2,5 ml

6. KITA

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

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Defitelio 80 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui defibrotidas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Defitelio ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Defitelio
3. Kaip vartoti Defitelio
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Defitelio
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Defitelio ir kam jis vartojamas

Defitelio – tai vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos defibrotido.

Juo gydoma liga, vadinama kepenų venų okliuzine liga, kuria sergant krešuliai pažeidžia ir užkemša kepenų kraujagysles. Tai gali sukelti vaistai, vartojami prieš persodinant kamienines ląsteles.

Defibrotidas apsaugo kraujagyslių ląsteles ir neleidžia susidaryti krešuliams arba juos suskaido.

Šį vaistą gali vartoti suaugusieji, paaugliai, vaikai ir vyresni kaip vieno mėnesio kūdikiai.

2. Kas žinotina prieš vartojant Defitelio

Defitelio vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija defibrotidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu vartojami kiti vaistai krešuliams skaidyti, kaip antai audinių plazminogeno aktyvatoriaus.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Defitelio:

- jeigu vartojate vaistų, kurie padidina kraujavimo riziką;
- jeigu stipriai kraujuojate ir Jums reikalingas kraujo perpylimas;
- jeigu Jums bus atliekama operacija;
- jeigu turite kraujo apytakos sutrikimų, nes Jūsų organizmas nesugeba palaikyti pastovaus kraujospūdžio.

Vaikams ir paaugliams

Defitelio nerekomenduojamas jaunesniems kaip vieno mėnesio vaikams.

Kiti vaistai ir Defitelio

Pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate vaistų, kuriais siekiama išvengti kraujo sutirštėjimo, kaip antai acetilsalicilo rūgštį, heparinus, varfariną, dabigatraną, rivaroksabaną ar apiksabaną, arba jeigu vartojate vaistų nuo uždegimo (pvz., ibuprofeną, naprokseną, diklofenaką ir kitų nesteroidinių vaistų nuo uždegimo).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, vartoti Defitelio negalima, nebent ligą gydyti Defitelio būtinai.

Jeigu gyvenate aktyvų lytinį gyvenimą ir Jūs arba Jūsų partneris (-ė) galite pastoti, gydymo Defitelio laikotarpiu ir savaite nuo gydymo šiuo vaistu pabaigos abu privalote naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Manoma, kad Defitelio neturėtų veikti Jūsų gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Defitelio sudėtyje yra natrio

Kiekviename šio vaisto flakone yra 20,4 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 1,02 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

3. Kaip vartoti Defitelio

Gydymą Defitelio gali pradėti ir nuolat stebėti tik patyręs gydytojas ir tik ligoninėje arba specializuotame centre, kuriame atliekamas kamieninių ląstelių persodinimas.

Šis vaistas bus iš lėto (per 2 valandas) suleistas į vieną iš Jūsų venų. Tai vadinama intravenine infuzija arba lašiniu.

Ši procedūra Jums bus atliekama keturis kartus per parą ne mažiau kaip 21 dieną arba kol išnyks jums pasireiškiantys simptomai.

Rekomenduojama dozė vaikams nuo vieno mėnesio iki 18 metų yra tokia pati, kaip suaugusiesiems.

Pamiršus sulašinti Defitelio dozę

Kadangi šį vaistą Jums į veną lašins gydytojas arba slaugytojas, mažai tikėtina, kad jie vaisto dozę suleisti pamirš. Vis dėlto, jei manote, kad gydytojas ar slaugytojas pamiršo sulašinti vaisto dozę, pasakykite apie tai savo gydytojui arba kitam sveikatos priežiūros specialistui. Jums negalima sulašinti dvigubos dozės siekiant kompensuoti praleistą vaisto dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Buvo pranešta apie toliau pateiktą šalutinį poveikį pacientams, gydytiems Defitelio.

Jeigu Jums pasireikštų bent vienas iš šių reiškinių, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10):

- mažas kraujospūdis.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 10):

- kraujavimas apskritai;
- kraujavimas iš nosies;
- kraujavimas galvos smegenyse;
- kraujavimas žarnyne;

- vėmimas krauju;
- kraujavimas plaučiuose;
- kraujavimas iš infuzinio kateterio;
- kraujas šlapime;
- kraujavimas iš burnos;
- kraujosruvos odoje;
- koagulopatija (kraujo krešėjimo sutrikimas);
- pykinimas;
- vėmimas;
- viduriavimas;
- išbėrimas;
- niežėjimas;
- karščiavimas.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 100):

- kraujavimas iš akies;
- kraujas išmatose;
- kraujavimas injekcijos vietoje;
- lokalizuota kraujo iš kraujagyslės sanakaupa (hematoma) galvos smegenyse;
- hemotoraksas (kraujo sanakaupa srityje tarp širdies ir plaučių);
- kraujosruvos;
- alerginės reakcijos (Jums gali pasireikšti odos reakcijos, pavyzdžiui, išbėrimas);
- sunki alerginė reakcija (Jums gali patinti rankos, veidas, lūpos, liežuvis arba gerklė, ir gali būti sunku kvėpuoti).

Vaikams ir paaugliams

Pagal nepageidaujamų reiškinių tipą, sunkumą ir dažnį, šalutinis poveikis vaikams (nuo vieno mėnesio iki 18 metų) turėtų būti panašus, todėl jokių kitų ypatingų atsargumo priemonių imtis nereikia.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Defitelio

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ar flakono po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

Vartoti paruoštą praskiestą infuzinį tirpalą galima laikyti ne ilgiau kaip 24 valandas 2–8 °C temperatūroje, nebent vaistas buvo skiedžiamas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

Defitelio negalima vartoti, jeigu tirpalas drumzlinas arba jame yra kietųjų dalelių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Defitelio sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra defibrotidas. Kiekviename 2,5 ml flakone yra 200 mg defibrotido, o viename tirpalo mililitre – 80 mg defibrotido.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio citratas dihidratas, vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas (abi medžiagos skirtos pH koreguoti) bei injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių „Defitelio sudėtyje yra natrio“).

Defitelio išvaizda ir kiekis pakuotėje

Defitelio – tai skaidrus šviesiai geltonos arba rudos spalvos koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas) be kietųjų dalelių ar drumzlių.

Vienoje dėžutėje yra 10 stiklo flakonų po 2,5 ml koncentrato kiekviename.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**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 – UKNI**

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited
Tel. +353 1 968 1631
(vietinis telefono numeris Airijos Respublikoje)
(už Airijos Respublikos ribų gali būti taikomas tarptautinių telefono
skambučių mokestis)
El. paštas medinfo-int@jazzpharma.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas:

Šis vaistas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo ir etinių priežasčių atlikti placebo kontroliuojamus klinikinius tyrimus ir gauti visos informacijos apie šį vaistą nebuvo įmanoma.

Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

<----->