

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Defitelio 80 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens mililitrs koncentrāta satur 80 mg defibrotīda* (*defibrotide*), kas atbilst 200 mg 2,5 ml flakonā, kas pēc atšķaidīšanas atbilst koncentrācijas diapazonam no 4 mg/ml līdz 20 mg/ml.

* Izgatavots no cūku zarnu gļotādas.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs flakons satur 0,89 mmol (līdzvērtīgi 20,4 mg) nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Šķīdums ir dzidrs, gaiši dzeltens līdz brūns, bez redzamām daļiņām vai duļķēm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Defitelio paredzēts lietot smagas venookluzīvās aknu slimības (*veno-occlusive disease — VOD*), kas hematopoētisko cilmes šūnu transplantācijas (*hematopoietic stem cell transplant — HSCT*) terapijā zināma arī kā sinusoidālas obstrukcijas sindroms (*sinusoidal obstruction syndrome — SOS*), ārstēšanai.

Tas ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem un pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem no 1 mēneša vecuma.

4.2. Devas un lietošanas veids

Defitelio drīkst izrakstīt un ievadīt pacientiem ārsti-speciālisti, kam ir pieredze *HSCT* izraisītu komplikāciju diagnosticēšanā un ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā deva ir 6,25 mg/kg ķermeņa masas ik pēc 6 stundām (25 mg/kg/dienā).

Ir ierobežoti drošuma un efektivitātes dati par devām, kas ir lielākas par iepriekšminēto līmeni, tādēļ nav ieteicams lietot devu, kas pārsniedz 25 mg/kg/dienā.

Terapijai jāilgst vismaz 21 dienu, un tā jāturpina, līdz tiek novērsti smagas *VOD* slimības simptomi.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem, kuriem ir nieru darbības traucējumi vai tiek veikta intermitējoša hemodialīze, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Oficiāli atzīti farmakokinētiskie pētījumi pacientiem, kuriem ir aknu darbības traucējumi, nav veikti. Tomēr klīniskajos pētījumos pacientiem, kuriem attīstās aknu darbības traucējumi, zāles tika izmantotas bez devas pielāgošanas, un šo pētījumu laikā netika konstatētas ar drošumu saistītas problēmas. Tādēļ nav ieteikta devas pielāgošana, taču ir jānodrošina rūpīga pacienta novērošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Ieteicamā deva bērniem no 1 mēneša līdz 18 gadu vecumam ir vienāda ar pieaugušajiem ieteicamo mg/kg devu, t. i., 6,25 mg/kg ķermeņa masas ik pēc 6 stundām.

Defibrotīda drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 1 mēnesim, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami. Defitelio nedrīkst lietot bērniem, kas ir jaunāki par 1 mēnesi.

Lietošanas veids

Defitelio paredzēts intravenozai lietošanai. To ievada intravenozas infūzijas veidā, kas ilgst ne mazāk kā 2 stundas.

Pirms lietošanas Defitelio vienmēr jāatšķaida. To var atšķaidīt ar infūzijām paredzētu 5 % glikozes šķīdumu vai infūzijām paredzētu 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu, līdz tiek iegūta 2 stundu infūzijai atbilstoša koncentrācija. Infūzijas kopējais tilpums jānosaka, ņemot vērā konkrētā pacienta ķermeņa masu. Lietošanai gatavu zāļu koncentrācijas diapazons ir no 4 mg/ml līdz 20 mg/ml.

Flakoni ir paredzēti vienai lietošanas reizei, tādēļ neizlietotais šķīdums jālikvidē (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Lietošana vienlaicīgi ar trombolītisko terapiju (piemēram, t-PA) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Nav ieteicams lietot zāles, kas 24 stundu laikā pēc Defitelio ievadīšanas (ja tiek lietots nefrakcionēts heparīns — 12 stundu laikā) palielina asiņošanas risku.

Vienlaicīga sistēmiska antikoagulantu terapija (piemēram, heparīns, varfarīns, tieši trombīnu inhibitori un tieši Xa faktora inhibitori) (skatīt 4.5. apakšpunktu), izņemot centrālā venozā katetra kārtējās uzraudzības vai atkārtotas atvēršanas gadījumus, ir rūpīgi jānovēro. Lietojot šādu terapiju, jāapsver Defitelio lietošanas pārtraukšana.

Defitelio ievadīšanas laikā zāles, kas ietekmē trombocītu agregāciju (piemēram, nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi), jāievada uzmanīgi un rūpīgā ārsta uzraudzībā.

Defitelio nav ieteicams vai tā lietošana jāpārtrauc pacientiem, kuriem ir vai attīstās klīniski nozīmīga akūta asiņošana, kam nepieciešama asins pārliešana. Defitelio uz laiku jāpārtrauc lietot pacientiem, kam tiek veikta ķirurģiska operācija vai invazīvas procedūras, ja pastāv nozīmīgs smagas asiņošanas risks.

Defibrotīdu nav ieteicams ievadīt pacientiem ar hemodinamisko nestabilitāti (vidējo arteriālo spiedienu nevar uzturēt ar vienām zālēm asinsspiediena paaugstināšanai).

Defitelio ievadīšana, veicot bolus injekcijas, var izraisīt pietvīkumu vai vispārēja karstuma sajūtu.

Palīgvielas

Šīs zāles satur 20,4 mg nātrija katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 1,02 % no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Iespējamā mijiedarbība ar rekombinētu t-PA

Laboratorijas pelēm ar trombemboliju rekombinētais t-PA veicināja defibrotīda izraisītu antitrombotisku iedarbību, ja tas tika ievadīts intravenozi. Tādēļ šāda vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta, jo tādējādi var tikt palielināts asiņošanas risks (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Iespējamā mijiedarbība ar antitrombotiskiem fibrinolītiskajiem līdzekļiem

Defibrotīdam ir profibrinolītiskas īpašības (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tādējādi, iespējams, var tikt palielināta antitrombotisko/fibrinolītisko zāļu iedarbība.

Pašlaik nav datu par pacientiem, kam vienlaicīgi tiek veikta ārstēšana arī ar zemas molekulārmasas heparīniem (ZMMH), varfarīnu, tiešiem trombīna inhibitoriem (piemēram, dabigatrānu) vai tiešiem Xa faktora inhibitoriem (piemēram, rivaroksabānu vai apiksabānu). Tādēļ defibrotīdu nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar antitrombotiskām/fibrinolītiskām zālēm.

Tomēr, ja iepriekšminētās zāles tiek lietotas vienlaicīgi, izņēmuma gadījumā, īpaši rūpīgi jāuzrauga koagulācijas parametri (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Iespējamā mijiedarbība ar citām zālēm

Defibrotīds nekavē un neinducē CYP450 aktivitāti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Kontracepcija sievietēm un vīriešiem

Defitelio lietošanas laikā un vienu nedēļu pēc to lietošanas pārtraukšanas, pacientiem un pacientu partneriem jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Pētījumi, kuros defibrotīds tiktu lietots grūtniecēm, nav veikti. Embriofetālās attīstības toksikoloģijas pētījumos grūsnām žurkām un truši, kur tika izmantotas defibrotīda devas, kas ir līdzīgas cilvēkam ieteicamajām terapeitiskām devām, tika konstatēts liels spontāno abortu skaits (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Defitelio grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien tas nav nepieciešams sievietes klīniskā stāvokļa dēļ.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai defibrotīds izdalās cilvēka pienā. Ņemot vērā šo zāļu īpašības, nav paredzams risks jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Defitelio var lietot barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Nav veikti pētījumi par defibrotīda ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Defitelio neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, ņemot vērā pamatslimības raksturu, pacientiem nav ieteicams vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Defibrotīda drošuma novērtējums ir balstīts uz apkopoto datu kopu par drošumu, kas ietver pacientus, kuri saņēma 25 mg/kg/dienā defibrotīda *VOD* ārstēšanai, no šādiem 4 klīniskajiem pētījumiem: 3. fāzes pivotālais terapijas pētījums (2005-01), *Treatment- IND* pētījums, zāļu devu noteikšanas pētījums (99-118) un kontrolēts, nejaušināts profilakses pētījums (2004-000592-33). 3. fāzes pivotālajā terapijas pētījumā nevēlamo notikumu vispārējā sastopamība bija līdzīga grupā, kas saņēma defibrotīdu, un kontroles grupā (vēsturiskā).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā ietver nevēlamās blakusparādības (adverse reaction-ADR), kas tika novērotas apkopoto datu kopā par drošumu [ADR = ikviens nevēlams notikums, par kuru ziņots kā par iespējami saistītu vismaz divos gadījumos] un ārstēšanas dēļ radušos nevēlamos notikumus (treatment-emergent *adverse event*-TEAE), kas tika novēroti gala pētījumā *Treatment-IND* 2006-05 [TEAE = jebkurš nevēlams notikums, kas radās vai pasliktinājās smaguma ziņā pēc pirmās defibrotīda devas]. Nevēlamajām blakusparādībām, par ko ziņots, zemāk esošajā tabulā norādīts vislielākais sastopamības biežums. Pivotālajā pētījumā iegūtos drošuma datus apstiprina un pamato pabeigtā *Treatment- IND* pētījuma dati.

Zāļu pirmsreģistrācijas periodā aknu *VOD* ārstēšanas laikā visbiežāk tika novērotas šādas nevēlamās blakusparādības: asiņošana (tostarp, bet ne tikai, gastrointestināla asiņošana, plaušu asiņošana un deguna asiņošana) un hipotensija.

Turklāt, lai gan defibrotīda pētījumos saistībā ar *VOD* ārstēšanu nav ziņots par paaugstinātu jutību, par to (tostarp anafilaksi) tika ziņots saistībā ar defibrotīda iepriekš tirgū laisto sastāvu, tādēļ paaugstināta jutība ir norādīta kā nevēlamā blakusparādība.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk redzamajā tabulā nevēlamās blakusparādības ir norādītas pēc orgānu sistēmas grupas un sastopamības biežuma. Pēc sastopamības biežuma blakusparādības ir sakārtotas dilstošā secībā atkarībā no smaguma. Biežums ir noteikts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$), retāk ($\text{no } \geq 1/1\,000 \text{ līdz } < 1/100$), reti ($\text{no } \geq 1/10\,000 \text{ līdz } < 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$).

<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	
Bieži	Koagulopātija
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	
Retāk	Paaugstināta jutība
	Anafilaktiska reakcija

<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Bieži	Cerebrāla asiņošana
Retāk	Cerebrālā hematoma
<i>Acu bojājumi</i>	
Retāk	Konjunktīvas asiņošana
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	
Ļoti bieži	Hipotensija
Bieži	Asiņošana
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	
Bieži	Plaušu asiņošana
	Deguna asiņošana
Retāk	Hemotorakss
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Bieži	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana
	Vemšana
	Caureja
	Slikta dūša
	Asiņu vemšana
	Asiņošana mutē
Retāk	Melēna
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
Bieži	Izsitumi
	Nieze
	Petehija
Retāk	Ekhimoze
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	
Bieži	Hematūrija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Bieži	Asiņošana katetra ievadīšanas vietā
	Drudzis
Retāk	Asiņošana injekcijas vietā

Pediatriskā populācija

Vairāk par 50 % no terapijas pētījumos iesaistītajiem pacientiem bija bērni. Lietojot devu, kas bija lielāka par ieteicamo devu — 25 mg/kg/dienā, lielākajai daļai pacientu tika novērota asiņošana. Taču vairums asiņošanas gadījumu notika novērošanas periodā, tādēļ nevar noteikt viennozīmīgu saistību ar defibrotīda terapiju. Ar bērniem veiktajā profilakses pētījumā, lietojot defibrotīda devu 25 mg/kg/dienā, tika novērots lielāks asiņošanas gadījumu skaits, salīdzinot ar terapijas grupu.

Tomēr nopietnas asiņošanas gadījumu un asiņošanas gadījumu ar letālu iznākumu skaits neatšķīrās.

Nevēlamo blakusparādību veids un smagums bērniem un pieaugušajiem ir tāds pats. Nav jāveic īpaši piesardzības pasākumi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav īpaša antitoda pārdozēšanas gadījumam, un ārstēšanai ir jābūt simptomātiskai. Defibrotīds netiek izvadīts ar dialīzi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Citi antitrombotiskie līdzekļi, ATK kods: B01AX01.

Darbības mehānisms

Defibrotīds ir oligonukleotīdu maisījums ar pierādītu antitrombotisku, fibrinolītisku, antiadhezīvu un pretiekaisuma darbību. Darbības mehānisms ir atkarīgs no vairākiem faktoriem. Galvenokārt tas darbojas, samazinot pārmērīgu endotēlija šūnu (EŠ) aktivāciju (endotēlija disfunkciju), modulējot endotēlija homeostāzi, kā arī atjaunojot trombo-fibrinolītisko līdzsvaru. Tomēr precīzs defibrotīda darbības mehānisms nav pilnībā noskaidrots.

Defibrotīds uzrādīja antitrombotisku un fibrinolītisku iedarbību *in vitro* un *in vivo*: palielinot sistēmisku audu faktora ceļa inhibitora (*tissue factor pathway inhibitor, TFPI*), audu plazminogēna aktivatora (*tissue plasminogen activator, t-PA*) un trombomodulīna (TM) ekspresiju; samazinot Villebranda faktora (*von Willebrand factor, vWF*) un plazminogēna aktivatora inhibitora-1 (PAI-1) ekspresiju; kā arī pastiprinot plazmīna enzimatisko aktivitāti, lai hidrolizētu fibrīna recekļus.

In vitro un *in vivo* pētījumos pierādīts, ka defibrotīds inhibē leukocītu un trombocītu adhēziju pie endotēlija, nomācot P-selektīna un asinsvadu šūnu adhēzijas molekulu-1 (*vascular cell adhesion molecule, VCAM-1*); kavējot ar limfocītu darbību saistīta antigēna 1-starpšūnu adhēzijas molekulas (*lymphocyte function-associated antigen 1-intercell adhesion molecule, LFA-1-ICAM*) mediētu leukocītu transigrāciju, kā arī vairojot slāpekļa oksīdu (*nitric oxide, NO*), prostaglandīnu I₂ (PGI₂) un prostaglandīnu E₂ (PGE₂).

In vitro defibrotīds uzrāda pretiekaisuma iedarbību, kas samazina tādu reaktīvo skābekļa formu un iekaisuma mediatoru izdalīšanos un veidošanos kā interleikīns 6, tromboksāns A₂, leukotriēns B₄ un audzēja nekrozes faktors-α (*tumour necrosis factor-α, TNF-α*).

Defibrotīds pasargā EŠ no bojājumiem un veicina audu homeostāzi, mazinot fludarabīna mediētu EŠ apoptozi, vienlaikus saglabājot tās antileikēmisko efektu, un nomācot heparanāzes ekspresiju, kas pierādīts attiecīgi *in vitro* un *in vivo* pētījumos.

Klīniskā efektivitāte un drošums

VOD slimības ārstēšana

Defibrotīda efektivitāte un drošums smagas VOD slimības ārstēšanā tika pētīti 3. fāzes vēsturiskās kontrolgrupas pivotālajā pētījumā (2005–01). 44 bērni un 58 pieaugušie pacienti ar smagu VOD pēc HSCT tika ārstēti ar Defitelio, intravenozi lietojot infūzijas devu 25 mg/kg/dienā. Rezultāti tika salīdzināti ar 32 vēsturiskās kontrolgrupas pacientu datiem. Ar Defitelio ārstēto pacientu vidējais terapijas ilgums bija 22 dienas.

Ievērojami lielākai daļai ar Defitelio ārstēto pacientu tika panākta pilnīga atbildes reakcija (kopējais bilirubīna līmenis bija zemāks par 2 mg/dl) un novērsta vairāku orgānu mazspēja (*multiple organ failure – MOF*); 100 un vairāk dienu pilnīga atbildes reakcija tika novērota 23,5 % (24/102) pacientu, kuri tika ārstēti ar Defitelio, salīdzinot ar 9,4 % (3/32) vēsturiskās kontrolgrupas pacientiem (p=0,013). Turklāt 100 un vairāk dienu dzīvildzes rādītājs bija labāks tiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar Defitelio, t.i., 38,2 % (39/102), salīdzinot ar 25,0 % (8/32) vēsturiskās kontrolgrupas pacientu rādītājiem (p=0,034).

Šajā pivotālajā pētījumā iegūtos efektivitātes datus apstiprina un pamato arī zāļu devu noteikšanas pētījumu dati (25 mg/kg grupa) un atklātā *Treatment- IND* pētījuma dati, kā ir redzams 1. tabulā.

1. tabula. Terapijas pētījuma rezultāti: 100 un vairāk dienu pilnīga atbildes reakcija un dzīvildzes rādītājs smagas VOD slimības gadījumā

	Atsevišķi pētījumi			
	Devas noteikšana (grupa: 25 mg/kg/dienā)	Atklāta ārstēšanas IND (grupa: 25 mg/kg/dienā)	Vēsturiskās kontrolgrupas pētījums (grupa: 25 mg/kg/dienā)	
			Ar defibrotīdu ārstētie pacienti	Vēsturiskā kontrolgrupa
100 un vairāk dienu pilnīga atbildes reakcija	43 % (32/75)	39,3 % (201/512)	23,5 % (24/102)	9,4 % (3/32)
			p=0,0131	
100 un vairāk dienu dzīvildze	43,9 %*	49,5 %*	38,2 %*	25,0 %*
			p=0,0341	

* Dzīvildzes analīze 100 un vairāk dienās, izmantojot Kaplāna-Meijera aprēķinus.

Dati, kas tika iegūti, novērojot 611 pacientus (gan ar mērenu, gan smagu *VOD* pēctransplantācijas periodā), kuri tika ārstēti ar Defitelio, atbilst kontrolētos klīniskajos pētījumos iegūtajiem datiem; pacientu ar smagu *VOD* apakšgrupā pilnīgas atbildes reakcijas rādītājs bija 24 % (51/212) un dzīvildzes rādītājs bija 37 % (78/212).

Kopels un līdzautori (*Coppell et al*) 2010. gadā publicēja apjomīgas metaanalīzes datus par 235 pacientiem ar smagu *VOD*, kas liecināja, ka sagaidāmās mirstības, kas saistīta ar smagu *VOD*, rādītājs bija 84,3 %, un vairākas desmitgades šis rādītājs saglabājās nemainīgs.

Saskaņā ar datiem, kas iegūti no neatkarīga ASV reģistra, ikdienas klīniskajā praksē ir novērota Defitelio labvēlīga ietekme. Reģistrā ietvertu datu starposma analīzē bija pieejami dati par 96 pacientiem ar smagu *VOD*.

100 un vairāk dienu posmā pacientiem ar smagu *VOD*, kas netika ārstēti ar defibrotīdu, visu veidu mirstības rādītājs bija 69 %, bet pacientiem, kas tika ārstēti ar defibrotīdu — 61 %. Šie dati ir iegūti atklātajā reģistrā, un pacienti netika nejaušināti.

Papildinformācija ir sniegta tālāk redzamajā 2. tabulā.

2. tabula. Dati no ASV reģistra.

	Netika ārstēti ar defibrotīdu	Ar defibrotīdu ārstēti pacienti
	55	41
Dzīvi pēc 100 un vairāk dienām	17 (31 %)	16 (39 %)
<i>VOD</i> izārstēta pēc 100 un vairāk dienām	16 (29 %)	21 (51 %)

Profilakse

Tika veikts kontrolēts, randomizēts profilakses pētījums (pētījums 2004–000592–33) bērniem, kuriem veica *HSCT*. Pacienti (n=356) tika randomizēti, lai no sagatavošanas (*conditioning*) sākuma saņemtu devu 25 mg/kg dienā, vai arī lai nesaņemtu profilaksi.

Par 40 % samazinājās kopējās *VOD* sastopamības rādītājs Defitelio profilakses grupas pacientiem (no 19,9 % kontroles grupā līdz 12,2 % Defitelio grupā). Defitelio glābējterapijas lietošana visiem pacientiem, kam attīstījās *VOD*, nozīmē, ka pētījuma uzdevums nebija novērtēt dzīvildzes ieguvumus, un to pētījumā arī nekonstatēja.

Veicot pacientu ar alogēno transplantātu apakšgrupas sekundāro analīzi, konstatēts, ka Defitelio lietošana profilaksei bija saistīta arī ar mazāku akūtas reakcijas „transplantāts pret saimniekorganismu” (*acute graft versus host disease* -aGvHD) incidenci un mazāku šīs reakcijas 2. līdz 4. smaguma pakāpi laika periodā, ilgākā par 100 dienām.

Atsevišķs profilakses pētījums (pētījums 15-007) tika veikts ar pediatrijas pacientiem (n=198) un pieaugušajiem (n=174) pēc *HSCT*, izmantojot tādu pašu Defitelio devu 25 mg/kg dienā, ko ievadīja intravenozas infūzijas veidā. Visbiežāk sastopamās primārās slimības pacientiem bija akūta limfoblastiskā leikēmija (n=100) – 26, 9 % pacientu, akūta mielogēna leikēmija (n=96) – 25,8 % pacientu, vai neiroblastoma (n=57) – 15, 3 % pacientu. Pacienti tika randomizēti saņemt Defitelio un labāko atbalstošo aprūpi (BSC) vai tikai BSC.

Dzīvildzes bez *VOD* rādītāja +30 dienā pēc *HSCT* primārais beigu punkts netika sasniegts; nebija atšķirības, salīdzinot Defitelio un BSC ar BSC. Izmantojot Kaplāna-Meijera (95 % KI) aprēķinu, tika noteikts, ka dzīvildzes bez *VOD* rādītājs +30 dienā pēc *HSCT* bija 66,8 % Defitelio profilakses un BSC (57,8 %, 74,4 %) un 72,5 % (62,3 %, 80,4 %) tikai BSC. Stratificētajā logaritmiskā ranga testā, kurā salīdzināja abu terapijas grupu dzīvildzes bez *VOD* rādītāju laika gaitā, aprēķinātā p-vērtība bija 0,8504. +30 dienā pēc *HSCT* bija 10/190 jeb 5,7 % nāves gadījumu Defitelio un BSC un 5/182 jeb 2,9 % nāves gadījumu tikai BSC.

Līdzīgas dalībnieku proporcijas Defitelio un BSC salīdzinājumā ar tiem, kuri saņēma tikai BSC, līdzīgam dalībnieku īpatsvaram Defitelio un labākās atbalstošās aprūpes grupā novēroja TEAE (attiecīgi 99,4 % pret 100 %), nopietnus TEAE (attiecīgi 40,9 % pret 35,1 %).

Pediatriskā populācija

Klīniskajos pētījumos, kas tika saistīti ar *VOD* ārstēšanu, vairāk nekā 55 % (780 pacienti) bija jaunāki par 18 gadiem. Informācija par drošumu un efektivitāti bērniem ir pieejama no trīs klīniskajiem pētījumiem, kuros vērtēja *VOD* ārstēšanu: 3. fāzes pivotālais terapijas pētījums (2005-01), *Treatment-IND* pētījums (2006-05) un zāļu devu noteikšanas pētījums (99-118). Drošums pediatrikiem pacientiem tika arī pētīts divos papildu profilakses pētījumos (pētījums 2004-000592-33 un 15-007), kas aprakstīts iepriekš apakšpunktā “Profilakse”.

Drošums un efektivitāte bērniem līdz 1 mēneša vecumam vēl nav pierādīta.

Sirds elektrofizioloģija

Saskaņā ar QTc pētījuma datiem, kur tika iesaistītas veselas personas, kurām tika lietotas terapeitiskās un supraterapeitiskās devas, var secināt, ka Defitelio nav ievērojama vai klīniski nozīmīga QTc -pagarināšanas potenciāla, ja tās tiek lietotas devās, kas līdz pat 2,4 reizēm pārsniedz terapeitiskās devas. Attiecībā uz QT izmaiņām var uzskatīt, ka Defitelio nepiemīt proaritmiska toksicitāte.

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu un ētisku apsvērumu dēļ (jo nevar veikt placebo kontrolētu pētījumu) nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās un izkļiede

52 veselām personām, kas iesaistījās brīvprātīgi, saņemot vienu Defitelio 6,25 mg/kg devu, kas tika ievadīta 2 stundu ilgas infūzijas veidā, tika novēroti tālāk minētie farmakokinētiskie rādītāji.

3. tabula. Defitelio farmakokinētiskie (FK) rādītāji pēc 6,25 mg/kg devas intravenozas infūzijas veselām personām

Rādītājs	Defitelio FK rādītāji Vidēji ± 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
Kel (1/h)	1,25 ± 0,66
t _{1/2} (h)	0,71 ± 0,35

vidēji (min.–maks.)

Maksimālā koncentrācija plazmā tika novērota infūzijas perioda beigās, kas pēc tam strauji samazinājās, un 3,5 stundas pēc infūzijas sākuma lielākajā daļā paraugu nebija nosakāma. Saskaņā ar farmakokinētiskās modelēšanas simulācijas analīzes datiem, ievadot vairākas devas vai devas, kas ir līdz četrām reizēm lielākas par terapeitisko devu, Defitelio koncentrācija plazmā neuzkrājās.

Izkliedes tilpums ir aptuveni 10 l. *In vitro* pētījumos tika konstatēts, ka 93 % Defitelio saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Eliminācija

Pēc terapeitiskās devas (6,25 mg/kg) ievadīšanas veselām personām vidēji 9,48 % no kopējās ievadītās devas 24 stundu laikā izdalījās ar urīnu neizmainīta defibrotīda veidā, no tiem lielākā zāļu daļa (aptuveni 98 %) tika izdalīta pirmajā 0–4 stundu urīna paraugu ņemšanas intervālā.

Metabolisms

Defibrotīds nekavē vai neinducē CYP450.

Īpašās populācijas

Nieru darbības traucējumi

Seši pacienti, kuru aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums bija <30 ml/min/1,73m² (aprēķināts, izmantojot MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease* – diētas modifikācija nieru slimību gadījumos) formulu) un kuriem tobrīd neveica dialīzi, tika salīdzināti ar 6 veselām personām, kurām bija līdzīgi sākotnējie demogrāfiskie rādītāji. Defitelio 6,25 mg/kg personām tika ievadīts intravenozi 2 stundu laikā ik pēc 6 stundām. Salīdzinot ar veselu personu kontrolparaugiem, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem AUC un attiecīgi C_{max} pieaugums bija 1,6 un 1,4 reizes, un eliminācijas pusperiods bija divas reizes lielāks nekā veselām personām.

Ar urīnu izdalītā defibrotīda apjoms 24 stundu laikā bija aptuveni 5 % no kopējās pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ievadītās devas, bet aptuveni 12 % veselām personām.

Gandrīz visa izdalīšanās caur nierēm notiek pirmajās 4 stundās. Defibrotīda uzkrāšanās 4 devu ievadīšanas laikā netika konstatēta. Atšķirīga iedarbība netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu, tādēļ devas pielāgošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav ieteikta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Apakšpētījumā tika pierādīts, ka defibrotīds netiek izvadīts ar hemodialīzi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Oficiāli farmakokinētikas pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti. Defitelio tika izmantots klīniskajos pētījumos pacientiem ar aknu darbības traucējumi, neveicot devas pielāgošanu, un nozīmīga ietekme uz drošumu netika novērota (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Attiecībā uz abām sugām galvenās atrades bija saistītas ar vakuolēto makrofāgu uzkrāšanos suņu aknās un žurku aknās, nierēs un limfmezglos. Makrofāgi tiek uzskatīti par galveno mērķi.

Embriofetālā attīstība

II segmenta žurku un trušu reprodukcijas spēju pētījumos novēroja defibrotīda toksicitāti mātītēm, tostarp tika konstatēts liels spontāno abortu skaits pēc divu stundu ilgas visu testēto devas līmeņu (arī cilvēkam ieteicamās devas) intravenozas infūzijas. Toksicitātes mātītēm dēļ nevar izdarīt secinājumus attiecībā uz defibrotīda iedarbību uz embriofetālo attīstību. PAI-2 aktivācija notiek tikai placentā.

Juvenīlā toksicitāte

Atkārtoti intravenozi ievadot defibrotīdu juvenīlām žurkām, lietojot devas, kas ir mazākas par cilvēka terapeitisko devu un gandrīz tādas pašas, tika novērota priekšādas (*preputium*) atdalīšanās vidējā laika kavēšanās, kas izraisīja pubertātes sākuma stadijas aizkavēšanos žurku tēviņiem. Taču nav datu par minētās atrades klīnisko nozīmīgumu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija citrāta dihidrāts
Sālsskābe (pH pielāgošanai)
Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni

3 gadi

Stabilitāte pēc pirmās atvēršanas un/vai atšķaidīšanas līdz lietošanai

No mikrobioloģiskā viedokļa pēc atšķaidīšanas zāles ir nekavējoties jāizlieto. Taču lietošanā esošo zāļu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta 72 stundas 15–25 °C temperatūrā koncentrācijas diapazonā no 4 mg/ml līdz 20 mg/ml infūzijai paredzētā nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumā vai infūzijai paredzētā 5 % glikozes šķīdumā.

Ja šīs zāles neizlieto nekavējoties, lietotājs ir atbildīgs par zāļu uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai, un tiem nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2–8 °C temperatūrā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

2,5 ml flakons (I. klases bezkrāsains stikls), noslēgts ar korķi (butilgumijas) un alumīnija vāciņu.

Iepakojumā ir 10 flakoni.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Defitelio ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

Koncentrāts infūziju šķiduma pagatavošanai jāatšķaida, izmantojot aseptisku metodi.

Defitelio jāatšķaida ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķidumu infūzijām vai 5 % glikozes šķidumu infūzijām (atšķaidīta šķiduma koncentrācijas diapazonu un stabilitātes datus skatīt 6.3. apakšpunktā), līdz tiek iegūta 2 stundu ilgai infūzijai piemērota koncentrācija (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Defitelio sagatavošana (izmantojot aseptisku metodi)

1. Atšķaidīšanai nepieciešamais flakonu skaits jānosaka, ņemot vērā konkrētā pacienta svaru (skatīt 4.2. apakšpunktu).
2. Pirms atšķaidīšanas visi flakoni jāpārbauda, vai tajos nav redzamas daļiņas. Ja flakonos ir daļiņas un/vai šķidrums ir duļķains, flakonu nedrīkst lietot.
3. Infūzijas kopējais tilpums jānosaka, ņemot vērā konkrētā pacienta svaru. Lietošanai gatavu zāļu koncentrācijas diapazons ir no 4 mg/ml līdz 20 mg/ml (skatīt 6.3. apakšpunktu).
4. No infūzijas maisiņa jāatvelk un jāizlej tāds infūzijai paredzētā 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķiduma vai infūzijai paredzētā 5 % glikozes šķiduma tilpums, kas atbilst pievienojamajam Defitelio tilpumam.
5. Nepieciešamais Defitelio tilpums jāpaņem no flakoniem un jāsjauca.
6. Sajauktais Defitelio tilpums jāpievieno infūzijai paredzētā 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķidumam vai infūzijai paredzētā 5 % glikozes šķidumam.
7. Infūzijai paredzētais šķidrums viegli jāsamaisa.
8. Pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda vai šķīdumā nav redzamas daļiņas. Drīkst lietot tikai dzidru šķīdumu, kur nav daļiņu. Atkarībā no šķīdinātāja veida un daudzuma atšķaidītā šķīduma krāsa var būt no bezkrāsainas līdz gaiši dzeltenai. Atšķaidīto Defitelio šķīdumu ieteicams ievadīt pacientam, izmantojot infūzijas komplektu, kas aprīkots ar sistēmā ievietotu 0,2 µm filtru.
9. Kad infūzija ir pabeigta, intravenozās infūzijas sistēma ir jāizskalo, izmantojot 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām vai 5 % glikozes šķīdumu infūzijām.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/878/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 18. oktobris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 26. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

**E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM,
KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

Tā kā šī ir reģistrācija “izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 8. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
<u>1. pasākums</u> Lai turpmāk raksturotu Defitelio efektivitāti un drošumu smagu venookluzīvo aknu slimību ārstēšanā, RAĪ ir jāiesniedz ikgadējos atjauninājumus par jebkādu jaunāko informāciju saistībā ar Defitelio drošumu un efektivitāti.	Gada pārskati, kas jāiesniedz kā daļa no ikgadējās pārvērtēšanas

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KĀRBA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Defitelio 80 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
defibrotide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens mililitrs koncentrāta satur 80 mg defibrotīda. Katrā 2,5 ml flakonā ir 200 mg defibrotīda.
200 mg/2.5 ml

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: nātrija citrāta dihidrātu, sāļsskābi un nātrija hidroksīdu (pH pielāgošanai), ūdeni injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
10 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/878/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Defitelio 80 mg/ml sterils koncentrāts
Defibrotide
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2,5 ml

6. CITA

200 mg/2.5 ml
Gentium S.r.l

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Defitelio 80 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai *Defibrotide*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Defitelio un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Defitelio lietošanas
3. Kā saņemsiet Defitelio
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Defitelio
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Defitelio un kādam nolūkam to lieto

Defitelio ir zāles, kas satur aktīvo vielu defibrotīdu.

Šīs zāles lieto venookluzīvās aknu slimības (aknu asinsvadu bojājumu un nosprostošumu, ko izraisa asins recekļi) ārstēšanai. Šo slimību var izraisīt zāles, kas tika lietotas pirms cilmes šūnu transplantācijas.

Defibrotīds aizsargā asinsvadu šūnas un novērš asins recekļu veidošanos vai noārda tos.

Šīs zāles ir paredzēts lietot pieaugušajiem un pusaudžiem, bērniem un zīdaiņiem no 1 mēneša vecuma.

2. Kas Jums jāzina pirms Defitelio lietošanas

Nelietojiet Defitelio šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret defibrotīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja lietojat citas zāles, kas noārda asins recekļus (antikoagulantus), piemēram, audu plazminogēna aktivizētāju.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Defitelio lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jūs lietojat zāles, kuras paaugstina asiņošanas risku;
- ja Jums sākas smaga asiņošana un nepieciešama asins pārliešana;
- pirms ķirurģiskām operācijām;
- ja Jums rodas ar asinsriti saistītas problēmas, jo Jūsu organisms nespēj uzturēt pastāvīgu asinsspiedienu.

Bērni un pusaudži

Defitelio nav ieteicams lietot bērniem, kas ir jaunāki par 1 mēnesi.

Citas zāles un Defitelio

Pastāstiet ārstam, ja lietojat zāles, kas novērš asins recekļu veidošanos piemēram, acetilsalicilskābi, heparīnu, varfarīnu, dabigatrānu, rivaroksabānu vai apiksabānu, vai ja lietojat pretiekaisuma līdzekļus (piemēram, ibuprofēnu, naproksēnu, diklofenaku un citus nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, nelietojiet Defitelio, ja vien tas nav nepieciešams slimības ārstēšanai.

Ja esat seksuāli aktīvs un Jūsu partnerei var iestāties grūtniecība, ārstēšanas ar Defitelio laikā un vienu nedēļu pēc ārstēšanas pārtraukšanas Jums abiem jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav paredzams, ka Defitelio ietekmēs transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas spējas.

Defitelio satur nātriju

Šīs zāles satur 20,4 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 1,02 % ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem..

3. Kā saņemsiet Defitelio

Ārstēšanu ar Defitelio drīkst uzsākt un pastāvīgi uzraudzīt tikai pieredzējis ārsts slimnīcā vai specializētā centrā, kur nodrošina cilmes šūnu transplantāciju.

Zāles tiks lēnām (2 stundu periodā) ievadītas vienā no vēnām. Šo metodi dēvē par intravenozo vai pilienvēda infūziju.

Šo terapiju Jūs saņemsiet četras reizes dienā vismaz 21 dienu vai līdz simptomu novēršanas brīdim. Ieteicamā deva, lietojot bērniem no 1 līdz 18 mēnešu vecumam, ir vienāda ar pieaugušo devu.

Ja Defitelio deva ir aizmirsta

Šīs zāles ievadīs ārsts vai medmāsa, tādēļ ir maz iespējams, ka tiks aizmirsts ievadīt devu. Tomēr, ja Jums šķiet, ka deva ir aizmirsta, pasakiet par to savam ārstam vai veselības aprūpes speciālistam. Jums nedrīkst ievadīt dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam, medmātai vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar *Defitelio*, ziņots par šādām blakusparādībām.

Ja Jums rodas jebkādas no šīm blakusparādībām, **nekavējoties sazinieties ar ārstu.**

Ļoti biežas (var izpausties vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- zems asinsspiediens.

Biežas (var izpausties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- vispārēja asiņošana;
- deguna asiņošana;
- asiņošana smadzenēs;
- zarnu asiņošana;
- asinis atvemtajās masās;
- plaušu asiņošana;
- asiņošana infūzijas vietā;
- asinis urīnā;

- asiņošana no mutes;
- ādas asiņošana;
- koagulopātija (asins recekļu veidošanās);
- slikta dūša;
- vemšana;
- caureja;
- izsitumi;
- nieze;
- drudzis.

Retākas (var izpausties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- acs asiņošana;
- asinis izkārnījumos;
- asiņošana injekcijas vietā;
- lokalizēts asins izplūdums (hematoma) smadzenēs;
- hemotorakss (asins uzkrāšanās vietā starp sirdi un plaušu);
- asinsizplūdums;
- alerģiskas reakcijas (Jums var būt ādas reakcijas, piemēram, izsitumi);
- smaga alerģiska reakcija (Jums var būt roku, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums, apgrūtināta elpošana).

Bērni un pusaudži

Bērniem (no 1 mēneša līdz 18 gadiem) ir gaidāmas līdzīgas blakusparādības, ar līdzīgu smaguma pakāpi un rašanās biežumu, un citi īpaši piesardzības pasākumi nav nepieciešami.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Defitelio

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona marķējuma pēc “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Nesasaldēt.

Pēc atšķaidīšanas infūziju šķīdumu drīkst uzglabāt ne ilgāk par 24 stundām 2 °C – 8 °C, ja atšķaidīšana veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

Nelietojiet Defitelio, ja šķīdums ir duļķains vai satur daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicāji farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Defitelio satur

- Aktīvā viela ir defibrotīds. Katrs 2,5 ml flakons satur 200 mg defibrotīda un katrs šķīduma ml satur 80 mg defibrotīda.
- Citas sastāvdaļas ir nātrija citrāta dihidrāts, sāļsskābe un nātrija hidroksīds (abi paredzēti pH pielāgošanai), un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu Defitelio satur nātriju).

Defitelio ārējais izskats un iepakojums

Defitelio ir dzidrs, gaiši dzeltens līdz brūns koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts), bez redzamām daļiņām vai duļķēm.

Vienā kārbā ir 10 stikla flakoni ar 2,5 ml koncentrāta katrā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Gentium S.r.l

Piazza XX Settembre, 2

22079 Villa Guardia (Como)

Itālija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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 1613

(vietējais tālruna numurs Īrijas Republikā)

(zvanot ārpus Īrijas Republikas, var tikt iekasēta maksa par starptautisko zvanu)

E-pasts: medinfo-int@jazzpharma.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta:

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu un ētisku apsvērumu dēļ (jo nevar veikt placebo kontrolētu pētījumu) nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>.

Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

<----->