

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Defitelio, 80 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mililitr koncentratu zawiera 80 mg defibrotyny*, co odpowiada 200 mg w fiolce 2,5 ml i stężeniu roztworu po rozcieńczeniu mieszczącym się w zakresie od 4 mg/ml do 20 mg/ml

* wytwarzanego z błony śluzowej jelita wieprzowego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera 0,89 mmol (co odpowiada 20,4 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Roztwór jest przezroczystym płynem barwy jasnożółtej do brązowej. Nie zawiera cząsteczek stałych ani zmętnień.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Defitelio jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył (ang. *Veno-occlusive disease*, VOD) wątroby, nazywanej także zespołem niewydolności zatokowej wątroby (ang. *Sinusoidal obstruction syndrome*, SOS) i występującej po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. *Haematopoietic stem-cell transplantation*, HSCT).

Produkt jest wskazany do stosowania u dorosłych, a także u młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku powyżej 1 miesiąca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Defitelio powinien przepisywać i podawać pacjentom lekarz specjalista mający doświadczenie w diagnostyce i leczeniu powikłań po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 6,25 mg/kg masy ciała podawane co 6 godzin (25 mg/kg mc. na dobę).

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu w dawkach większych niż dawka podana powyżej są ograniczone, w związku z tym nie zaleca się zwiększania dawki powyżej 25 mg/kg masy ciała na dobę.

Produkt leczniczy należy podawać najkrócej przez 21 dni i leczenie należy kontynuować do ustąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów ciężkiej zarostowej choroby żył.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów poddawanych hemodializie przerywanej (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono oficjalnych badań farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, jednak ten produkt leczniczy był stosowany w badaniach klinicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których nie dostosowano jego dawki i nie stwierdzono zagrożeń bezpieczeństwa stosowania. Nie zaleca się zatem dostosowywania dawki produktu, ale pacjentów należy starannie monitorować (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Zalecana dawka do stosowania u dzieci w wieku od 1 miesiąca do 18 lat jest taka sama, jak dla dorosłych, czyli wynosi 6,25 mg/kg masy ciała, podawane co 6 godzin.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności defibrotyny u dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca. Dane nie są dostępne. Nie zaleca się stosowania produktu Defitelio u dzieci w wieku poniżej jednego miesiąca.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Defitelio przeznaczony jest do podawania dożylnie. Podaje się go w infuzji dożylnej przez 2 godziny.

Produkt leczniczy Defitelio należy zawsze rozcieńczyć przed zastosowaniem. Produkt można rozcieńczyć 5% roztworem glukozy do infuzji lub 0,9% roztworem chlorku sodu (9 mg/ml) do infuzji, tak by uzyskać odpowiednie stężenie produktu, umożliwiające jego podanie w 2-godzinnej infuzji. Całkowitą objętość roztworu do infuzji należy ustalić na podstawie masy ciała danego pacjenta. Końcowe stężenie produktu Defitelio powinno mieścić się w zakresie od 4 mg/ml do 20 mg/ml.

Fiolki przeznaczone są do jednorazowego użycia, a niewykorzystane pozostałości jednej dawki roztworu należy wyrzucić (patrz punkt 6.6).

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jednoczesne stosowanie z lekami trombolitycznymi (np. t-PA) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawy możliwości identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwę handlową oraz numer serii podanego produktu należy wyraźnie odnotować.

Nie zaleca się stosowania produktów leczniczych powodujących zwiększenie ryzyka krwotoku w ciągu 24 godzin po podaniu produktu Defitelio (w przypadku heparyny niefrakcjonowanej w ciągu 12 godzin).

Jednoczesne stosowanie leków przeciwzakrzepowych (np. heparyny, warfaryny, bezpośrednich inhibitorów trombiny oraz bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa) (patrz punkt 4.5), poza rutynowymi procedurami utrzymania lub przywrócenia drożności centralnego wkłucia dożylnego, wymaga starannego monitorowania. Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem Defitelio podczas stosowania takich leków.

W trakcie podawania produktu Defitelio, produkty lecznicze zaburzające agregację płytek krwi (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne) powinny być stosowane ostrożnie i pod ścisłym nadzorem medycznym.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Defitelio i należy zaprzestać jego stosowania u pacjentów, u których występuje znaczące klinicznie ostre krwawienie wymagające przetoczenia krwi lub u których dojdzie do takiego krwawienia. U pacjentów, u których przeprowadzany jest zabieg chirurgiczny lub procedura inwazyjna zagrożona istotnym ryzykiem dużego krwawienia, zaleca się tymczasowe przerwanie podawania produktu leczniczego Defitelio.

Nie zaleca się podawania defibrotytu u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie, co określa się jako niemożność utrzymania średniego ciśnienia tętniczego krwi za pomocą jednego leku o działaniu wazopresyjnym.

Podanie produktu leczniczego Defitelio w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus), może wywołać uderzenie gorąca lub „rozlane uczucie gorąca”.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera 20,4 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 1,02% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Możliwe interakcje z rekombinowanym tkankowym aktywatorem plazminogenu (t-PA)

W mysim modelu choroby zakrzepowo-zatorowej podawany dożylnie rekombinowany t-PA nasilał przeciwzakrzepowe działanie defibrotytu, dlatego w przypadku jednoczesnego stosowania tych leków możliwe jest zwiększenie ryzyka wystąpienia krwotoku i stosowanie takiego skojarzenia leków jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Możliwe interakcje z lekami przeciwzakrzepowymi i fibrynolitycznymi

Defibrotyd ma działanie profibrynolityczne (patrz punkt 5.1), co może potęgować działanie leków przeciwzakrzepowych i (lub) fibrynolitycznych.

Obecnie nie ma żadnych doniesień dotyczących doświadczeń związanych z jednoczesnym stosowaniem u pacjentów heparyn drobnocząsteczkowych, warfaryny czy też bezpośrednich inhibitorów trombiny (np. dabigatranu) lub bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa (np. rywaroksabanu i apiksabanu). W związku z tym nie zaleca się stosowania defibrotytu jednocześnie z produktami leczniczymi o działaniu przeciwzakrzepowym i (lub) fibrynolitycznym. Jeśli jednak takie skojarzenie leków jest stosowane w wyjątkowych przypadkach, należy zachować ostrożność i ściśle monitorować parametry krzepnięcia krwi (patrz punkt 4.4).

Możliwe interakcje z innymi produktami leczniczymi

Produkt leczniczy Defitelio nie hamuje ani nie indukuje aktywności enzymów CYP450 (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Pacjenci/pacjentki, a także ich partnerzy, muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas przyjmowania produktu leczniczego Defitelio i przez tydzień po zaprzestaniu jego stosowania.

Ciąża

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem defibrotyny u kobiet w ciąży. W badaniach toksykologicznych dotyczących okresu rozwoju zarodkowo-rodowego prowadzonych u ciężarnych samic szczurów i królików z zastosowaniem dawek defibrotyny zbliżonych do dawki terapeutycznej zalecanej u ludzi, wykazano wysoki wskaźnik poronień związanych z krwotokiem (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Defitelio nie stosować w okresie ciąży, chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania produktu leczniczego Defitelio.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy defibrotyna przenika do mleka ludzkiego. Biorąc pod uwagę rodzaj produktu leczniczego, można oczekiwać, że jego stosowanie nie wiąże się z zagrożeniem dla noworodków i niemowląt. Produkt leczniczy Defitelio może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących oceny wpływu defibrotyny na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Defitelio nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jednak ze względu na charakter choroby podstawowej, pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa stosowania defibrotyny opiera się na zbiorczych danych dotyczących bezpieczeństwa, pochodzących z 4 badań klinicznych, z udziałem pacjentów, którzy otrzymali 25 mg/kg mc. na dobę defibrotyny w celu leczenia VOD: głównym badaniu fazy 3 (2005-01), badaniu „Treatment IND”, badaniu mającym na celu ustalenie dawki optymalnej (99-118) i randomizowanym badaniu dotyczącym leczenia profilaktycznego z grupą kontrolną (2004-000592-33). W głównym badaniu fazy 3 obejmującym leczonych pacjentów, częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, była podobna w grupie leczonej defibrotyną i w grupie kontrolnej (historycznej). Tabela zestawienia działań niepożądanych zawiera przypadki działań niepożądanych zaobserwowane w zbiorczych danych dotyczących bezpieczeństwa [zdarzenie niepożądane = jakiegokolwiek działanie zgłoszone jako posiadające możliwy związek z badanym lekiem w co najmniej dwóch przypadkach] oraz zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zaobserwowane w ostatecznie zakończonym badaniu „Treatment IND” 2006-05 [zdarzenie niepożądane związane z leczeniem = jakiegokolwiek działanie niepożądane, które wystąpiło lub którego stopień nasilenia uległ pogorszeniu po podaniu pierwszej dawki defibrotyny]. W poniższej tabeli dla zgłoszonych działań niepożądanych zastosowano największą częstość występowania. Dane o bezpieczeństwie uzyskane w badaniu głównym wspierają i potwierdzają dane pochodzące z zakończonego badania „TreatmentIND”.

Do działań niepożądanych najczęściej obserwowanych podczas leczenia zarostowej choroby żył wątroby zalicza się krwotoki (w tym, między innymi, krwotoki z przewodu pokarmowego, krwotoki płucne i krwawienia z nosa) i niedociśnienie.

Ponadto, pomimo że w badaniach dotyczących stosowania defibrotynu w zarostowej chorobie żył nie zgłaszano występowania nadwrażliwości, są doniesienia o przypadkach nadwrażliwości, z anafilaksją włącznie, związanych z leczeniem dostępnymi wcześniej w obrocie produktami defibrotynu. Dlatego nadwrażliwość zaliczono do niepożądanych działań leku.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej wymieniono obserwowane działania niepożądane podano według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania określono w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	koagulopatia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	nadwrażliwość
	reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	krwotok mózgowy
Niezbyt często	krwiak wewnątrzmożgowy
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	krwotok podspojówkowy
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	niedociśnienie
Często	krwotok
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	krwotok płucny
	krwawienie z nosa
Niezbyt często	krwiak opłucnej
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	krwotok z przewodu pokarmowego
	wymioty
	biegunka
	nudności
	krwawe wymioty
	krwotok z jamy ustnej
Niezbyt często	smoliste stolce
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	wysypka
	świąd
	wybroczyny
Niezbyt często	wylew krwawy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	krwiomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	krwotok w miejscu wprowadzenia cewnika
	gorączka
Niezbyt często	krwotok w miejscu wstrzyknięcia

Dzieci i młodzież

W badaniach obejmujących leczonych pacjentów ponad 50% uczestników stanowiły dzieci. W przypadku stosowania produktu w dawkach przekraczających zalecaną dawkę 25 mg/kg masy ciała na dobę, w grupie leczonej dużą dawką odsetek osób, u których występowały krwawienia był wyższy. Ze względu na to, że wiele tego typu zdarzeń odnotowano w okresie obserwacji kontrolnej po leczeniu, niemożliwe było ustalenie wyraźnego związku ich występowania ze stosowaniem defibrotidu. W badaniu dotyczącym leczenia profilaktycznego dawką 25 mg/kg mc. na dobę dzieci i młodzieży, częstość występowania jakichkolwiek krwawień była większa w grupie stosującej defibrotid niż w grupie leczonej.

Nie stwierdzono jednak żadnej różnicy w częstości występowania ciężkich krwawień ani krwawień prowadzących do zgonu.

Poza tym częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci są takie same, jak u dorosłych. Nie są wskazane żadne specjalne środki ostrożności.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania, a leczenie powinno być objawowe. Defibrotid nie jest usuwany podczas dializy (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwzakrzepowe; kod ATC: B01AX01.

Mechanizm działania

Defibrotid jest mieszaniną oligonukleotydów o działaniu przeciwzakrzepowym, fibrynolitycznym, przeciwadhezyjnym oraz przeciwzapalnym. Mechanizm działania defibrotidu jest wieloczynnikowy. Jego działanie polega głównie na zmniejszeniu nadmiernej aktywacji komórek śródbłonna (zaburzenia czynności śródbłonna), modulacji homeostazy śródbłonna oraz przywracaniu równowagi między procesami zakrzepowymi i fibrynolizą. Dokładny mechanizm działania defibrotidu nie został jednak w pełni wyjaśniony.

Wykazano działanie przeciwzakrzepowe i fibrynolityczne defibrotidu w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* na drodze zwiększania ogólnoustrojowej ekspresji inhibitora szlaku czynnika tkankowego (ang. *tissue factor pathway inhibitor*, TFPI), tkankowego aktywatora plazminogenu (ang. *tissue plasminogen activator*, t-PA) oraz trombomoduliny (TM), zmniejszania ekspresji czynnika von Willebranda (ang. *von Willebrand factor*, vWF) oraz inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (ang. *plasminogen activator inhibitor-1*, PAI-1), a także nasilania aktywności enzymatycznej plazminy w zakresie hydrolizy skrzepów fibrynowych.

W badaniach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że defibrotid hamuje adhezję leukocytów i płytek krwi do śródbłonna na drodze: hamowania czynności selektyny P i cząsteczki adhezji komórkowej naczyń-1 (ang. *vascular cell adhesion molecule-1*, VCAM-1), zakłócania transmigracji leukocytów

warunkowanej przez kompleks antygeny związanej z czynnością limfocytów 1 i cząsteczki adhezji międzykomórkowej (ang. *lymphocyte function-associated antigen 1-intercellular adhesion molecule*, LFA-1-ICAM), a także zwiększania stężenia tlenu azotu (NO), prostaglandyny I2 (PGI2) i prostaglandyny E2 (PGE2).

W warunkach *in vitro* defibrotyd wykazuje działanie przeciwzapalne, które przejawia się zmniejszaniem uwalniania i wytwarzania reaktywnych form tlenu oraz mediatorów stanu zapalnego, takich jak interleukina 6, tromboksan A2, leukotrien B4 i czynnik martwicy nowotworów α (ang. *tumour necrosis factor- α* , TNF- α).

Defibrotyd chroni komórki śródbłonna przed uszkodzeniem i sprzyja homeostazie tkanek poprzez zmniejszanie apoptozy komórek śródbłonna indukowanej przez fludarabinę przy jednoczesnym zachowaniu przeciwbiałaczkowego działania tego leku, a także poprzez hamowanie ekspresji heparanazy, co wykazano odpowiednio w badaniach *in vitro* oraz *in vivo*.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie zarostowej choroby żył

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania defibrotydu w leczeniu ciężkiej zarostowej choroby żył oceniano w głównym badaniu fazy 3 z historyczną grupą kontrolną (2005-01). Czterdzieścioro czworo dzieci i 58 dorosłych pacjentów z ciężką chorobą zarostową żył po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych leczono produktem Defitelio podawanym w infuzji dożylniej w dawce 25 mg/kg mc. na dobę i porównywano z 32 pacjentami z historycznej grupy kontrolnej. Mediana czasu leczenia osób stosujących produkt Defitelio wyniosła 22 dni.

U istotnie większego odsetka pacjentów z grupy leczonej produktem Defitelio uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie, zdefiniowaną jako uzyskanie stężenia bilirubiny całkowitej poniżej wartości 2 mg/dl oraz ustąpienie niewydolności wielonarządowej; wskaźnik odpowiedzi całkowitej po upływie 100 dni (Dzień+100) wyniósł 23,5% (24/102) w grupie leczonej produktem Defitelio w porównaniu z 9,4% (3/32) w historycznej grupie kontrolnej ($p=0,013$). Poza tym wskaźnik przeżycia po upływie 100 dni (Dzień+100) w grupie leczonej produktem Defitelio poprawił się - przeżyło w niej 38,2% (39/102) pacjentów, w porównaniu z 25,0% (8/32) w historycznej grupie kontrolnej ($p=0,034$).

Uzyskane w tym głównym badaniu dane odnoszące się do skuteczności leku potwierdzają i wspierają dane z badania mającego na celu ustalenie dawki optymalnej (grupa leczona dawką 25 mg/kg mc.) oraz otwartego badania, dotyczącego leczenia nowym produktem doświadczalnym w ramach protokołu „Treatment IND”, które przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1: Wyniki badania obejmującego leczonych pacjentów: odpowiedź całkowita i okres przeżycia u pacjentów z ciężką zarostową chorobą żył w Dniu+100

	Poszczególne badania			
	Badanie dotyczące ustalenia dawki optymalnej (grupa leczona dawką 25 mg/kg mc. na dobę)	Badanie otwarte wg protokołu „Treatment IND” (25 mg/kg mc. na dobę)	Badanie z historyczną grupą kontrolną (25 mg/kg mc. na dobę)	
			Grupa leczona defibrotylem	Historyczna grupa kontrolna
Odpowiedź całkowita do Dnia+100	43% (32/75)	39,3% (201/512)	23,5% (24/102)	9,4% (3/32)
			$p=0,0131$	
Przeżycie do Dnia+100	43,9%*	49,5%*	38,2%*	25,0%*
			$p=0,0341$	

*=Estymatory Kaplana–Meiera dla analizy czasu upływającego do wystąpienia zdarzenia w okresie do Dnia+100

Dostępne dane dotyczące 611 pacjentów przyjmujących produkt Defitelio w ramach programu „leczenia ostatniej szansy” z powodu ciężkiej i nie-ciężkiej (nieokreślonej jako ciężka) przeszczepowej zarostowej choroby żył, są zgodne z danymi z badań klinicznych z grupą kontrolną, przy czym w podgrupie pacjentów z ciężką zarostową chorobą żył wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie wyniósł 24% (51/212), a wskaźnik przeżycia 37% (78/212).

W 2010 roku Coppell *i wsp.* ogłosili dane z szeroko zakrojonej metaanalizy 235 pacjentów z ciężką zarostową chorobą żył, według których podstawowy wskaźnik śmiertelności w ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wynosił 84,3% i utrzymywał się na stałym poziomie przez kilkadziesiąt lat.

Dane pochodzące z niezależnego rejestru prowadzonego w Stanach Zjednoczonych wykazały korzystne działanie produktu leczniczego Defitelio w codziennej praktyce klinicznej. W momencie przeprowadzania tymczasowej analizy danych z prowadzonego na bieżąco rejestru, udostępnione były dane 96 pacjentów z ciężką zarostową chorobą żył.

Wskaźnik umieralności ze wszystkich przyczyn odnotowany w Dniu+100 wyniósł 69% w przypadku pacjentów z ciężką zarostową chorobą żył, których nie leczono defibrotidem, i 61% w przypadku tych, którym podawano defibrotid. Dane te pochodzą z otwartego rejestru, w którym nie randomizowano uczestników.

Dodatkowe informacje przedstawiono w Tabeli 2 poniżej.

Tabela 2: Dane z prowadzonego w Stanach Zjednoczonych rejestru

	Grupa nieleczona defibrotidem	Grupa leczona defibrotidem
	55	41
Osoby żyjące w Dniu+100	17 (31%)	16 (39%)
Osoby, u których zarostowa choroba żył ustąpiła przed Dniem+100	16 (29%)	21 (51%)

Leczenie profilaktyczne

Przeprowadzono randomizowane badanie dotyczące leczenia profilaktycznego, z grupą kontrolną (badanie 2004-000592-33), z udziałem dzieci i młodzieży po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. Pacjentów (n=356) randomizowano do grupy leczonej dawką 25 mg/kg mc. na dobę od początku procedury kondycjonowania albo do grupy, w której nie stosowano leczenia profilaktycznego.

W grupie profilaktycznego leczenia produktem Defitelio, wykazano zmniejszenie o 40% całkowitej częstości występowania choroby zarostowej żył (z 19,9% w grupie kontrolnej do 12,2% w grupie leczonej produktem Defitelio). Zastosowanie produktu leczniczego Defitelio w ramach leczenia ratunkowego u wszystkich pacjentów, u których doszło do rozwoju zarostowej choroby żył oznaczało, że celem badania nie była ocena jakiegokolwiek korzystnego wpływu na przeżycie i że w tym badaniu takiego wpływu nie stwierdzono.

Z drugoplanowych analiz danych zebranych w podgrupie pacjentów, u których wykonano przeszczepienie alogeniczne, wynikało, że profilaktyczne zastosowanie produktu Defitelio wiązało się również z mniejszą częstością występowania ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *Acute graft versus host disease*, aGvHD) do Dnia+100 oraz jej mniejszym nasileniem (Stopień 2 do 4).

Przeprowadzono oddzielne badanie dotyczące leczenia profilaktycznego (badanie 15-007) z zastosowaniem takiej samej dawki produktu Defitelio 25 mg/kg/dobę podawanego w infuzji dożylniej, z udziałem dzieci (n=198) oraz dorosłych (n=174) po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. Najczęstszymi chorobami zasadniczymi były ostra białaczka limfoblastyczna (n=100) 26,9%, ostra białaczka szpikowa (n=96) 25,8% lub nerwiak (n=57) 15,3%. Pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej produkt Defitelio w skojarzeniu z najlepszym profilaktycznym leczeniem podtrzymującym (ang. *best supportive care*, BSC) lub tylko BSC.

Pierwszorzędowy punkt końcowy, jakim było przeżycie bez zarostowej choroby żył do Dnia +30 po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych nie został spełniony. Nie stwierdzono różnic podczas porównania produktu Defitelio oraz BSC z jedynie BSC. Estymatory Kaplana-Meiera (95% CI) przeżycia bez zarostowej choroby żył do Dnia +30 po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych wynosiły 66,8% (57,8%, 74,4%) w grupie otrzymującej produkt leczniczy Defitelio oraz BSC i 72,5% (62,3%, 80,4%) w grupie jedynie BSC. Wartość p ze stratyfikowanego testu logarytmicznego rang porównującego przeżycie bez zarostowej choroby żył w czasie między dwiema grupami leczenia wynosiła 0,8504. W Dniu +30 po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych wystąpiło 10/190 lub 5,7% zgonów w grupie produktu Defitelio plus BSC oraz 5/182 lub 2,9% zgonów w grupie jedynie BSC.

U podobnego odsetka uczestników w grupie otrzymującej produkt Defitelio w skojarzeniu z BSC w porównaniu z grupą otrzymującą jedynie BSC wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (odpowiednio 99,4% wobec 100%), oraz ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (odpowiednio 40,9% wobec 35,1%).

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych dotyczących leczenia zarostowej choroby żył ponad 55% (780 pacjentów) stanowiły osoby w wieku poniżej 18 lat. Dostępne informacje na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia u dzieci pochodzą z trzech badań klinicznych dotyczących leczenia zarostowej choroby żył: głównego badania fazy 3 (2005-01), badania „Treatment IND” (2006-05) i badania mającego na celu ustalenie dawki optymalnej (99-118). Bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży badano także w dwóch dodatkowych badaniach dotyczących leczenia profilaktycznego (badanie 2004-000592-33 i 15-007), opisanych w punkcie „Leczenie profilaktyczne” powyżej.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci w wieku do 1 miesiąca.

Elektrofizjologia mięśnia sercowego

Na podstawie wyników badania odstępu QTc przeprowadzonego u zdrowych osób z zastosowaniem dawek terapeutycznych i supratherapeutycznych można stwierdzić, że produkt leczniczy Defitelio podawany w dawkach do 2,4 raza wyższych niż te wskazane ze względów terapeutycznych nie powoduje istotnego ani znaczącego klinicznie wydłużenia odstępu QTc. Można uznać, że produkt Defitelio nie wykazuje toksycznego działania o charakterze proarytmicznym związanego ze zmianami odstępu QT.

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby, i z powodów etycznych uniemożliwiających przeprowadzenie badań z grupą kontrolną placebo, nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

U 52 zdrowych osób po jednorazowym podaniu produktu leczniczego Defitelio w dawce wynoszącej 6,25 mg/kg m.c. w infuzji dożylnej trwającej 2 godziny, parametry farmakokinetyczne były następujące:

Tabela 3: Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego Defitelio po podaniu zdrowym osobom w infuzji dożylniej w dawce 6,25 mg/kg mc

Parametr	Parametry PK produktu Defitelio Średnia ± SD
C _{max} (µg/ml)	17,3 ± 3,83
t _{max} (godz.)#	2,00 (1,00–2,00)
AUC _t (µg/ml*h)	26,9 ± 8,53
AUC (µg/ml*h)	48,1 ± 6,49
V _d (ml)	9934 ± 3807
CL (l/h)	10,4 ± 1,77
K _{el} (1/h)	1,25 ± 0,66
t _{1/2} (h)	0,71 ± 0,35

mediana (wartość min.-max.)

Maksymalne stężenie osocze osiągnęło wartość szczytową na koniec infuzji, a następnie obniżyło się, przy czym produkt został szybko usunięty z organizmu i w większości próbek był niewykrywalny już po upływie 3,5 godziny od momentu rozpoczęcia infuzji.

W analizie danych uzyskanych dzięki wykorzystaniu symulacyjnego modelu farmakokinetyki wykazano, że stężenie produktu Defitelio w osoczu nie kumuluje się po podaniu dawek wielokrotnych ani dawek do 4 razy przekraczających dawkę terapeutyczną.

Objętość dystrybucji wynosi około 10 l. W badaniach *in vitro* wykazano, że 93% produktu Defitelio wiąże się z białkami osocza.

Eliminacja

Po podaniu dawki terapeutycznej (6,25 mg/kg mc.) zdrowym osobom, w przybliżeniu 9,48% całkowitej podanej dawki defibrotyny wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 24 godzin, przy czym większość produktu wydalana jest w ciągu pierwszego okresu zbiórki moczu w zakresie od 0 do 4 godzin (około 98%).

Metabolizm

Defibrotyna nie hamuje ani nie indukuje aktywności enzymów systemu CYP450.

Specjalne populacje

Zaburzenia czynności nerek

Sześciu pacjentów z szacowanym wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego wynoszącym <30 ml/min/1,73 m² [liczonym według wzoru MDRD (ang. *Modification of Diet in Renal Disease* - modyfikacja diety w chorobach nerek)], obecnie niepoddawanych dializie porównano z 6 zdrowymi osobami o podobnych wartościach wyjściowych parametrów demograficznych. Produkt Defitelio w dawce wynoszącej 6,25 mg/kg mc. podawano w infuzji dożylniej trwającej 2 godziny, co 6 godzin. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wartości AUC i C_{max} zwiększyły się odpowiednio 1,6-krotnie i 1,4-krotnie w porównaniu do zdrowych osób, a okres półtrwania u tych pacjentów był około dwukrotnie dłuższy niż u zdrowych osób.

Ilość defibrotyny wydalana z moczem w ciągu 24 godzin wynosiła około 5% całkowitej podanej dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu do około 12% u zdrowych osób.

Wydalanie defibrotyny przez nerki odbywa się niemal w całości w ciągu pierwszych 4 godzin. Nie stwierdzono kumulowania się defibrotyny po podaniu 4 dawek. Uznaje się, że różnice w ekspozycji nie mają znaczenia klinicznego, dlatego nie zaleca się dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

W badaniu pobocznym wykazano, że defibrotyd nie jest usuwany podczas hemodializy (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono żadnych oficjalnych badań farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Produkt leczniczy Defitelio stosowany był w badaniach klinicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których jego dawki nie zmodyfikowano i nie stwierdzono poważnych zagrożeń bezpieczeństwa (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności czy rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Stwierdzono głównie nagromadzenie zwakuolizowanych makrofagów w wątrobie u psów, a także w wątrobie, nerkach i węzłach chłonnych u szczurów. Makrofagi uważa się za główny narząd docelowy.

Rozwój zarodka i płodu

W badaniach dotyczących wpływu na rozrodczość (segment II) u szczurów i królików wykazano, że defibrotyd podawany w infuzji dożylniej w ciągu 2 godzin we wszystkich badanych dawkach, w tym także w dawkach zbliżonych do tych stosowanych u ludzi, ma toksyczne działanie u matek i jest przyczyną wysokiego wskaźnika poronień związanych z krwotokiem. Ze względu na wspomniane toksyczne działanie u matek, nie można wysnuć żadnych wniosków dotyczących wpływu defibrotynu na rozwój zarodka i płodu. Wiadomo, że w łożysku dochodzi tylko do wzrostu aktywności PAI-2.

Toksyczność u młodych osobników

Po wielokrotnym podaniu defibrotynu dożylnie młodym osobnikom szczurów w dawkach mniejszych od dawki terapeutycznej stosowanej u ludzi lub do niej zbliżonych, stwierdzono przesunięcie w czasie średniego wieku oddzielania się napletka, co wskazuje na opóźnienie dojrzewania płciowego u osobników płci męskiej. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest jednak znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian, dwuwodny
Kwas solny (w celu dostosowania pH)
Sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

3 lata

Trwałość produktu po otwarciu fiołki po raz pierwszy i (lub) po rozcieńczeniu

Z mikrobiologicznego punktu widzenia po rekonstytucji i rozcieńczeniu produkt leczniczy powinien być użyty natychmiast. Wykazano jednak, że gotowy do użycia produkt zachowuje trwałość chemiczną i fizyczną w okresie 72 godzin w temperaturze 15 °C –25 °C w przypadku stężeń mieszczących się w zakresie od 4 mg/ml do 20 mg/ml po rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu (9 mg/ml) do infuzji lub 5% roztworze glukozy do infuzji.

Za czas oraz warunki przechowywania gotowego do użycia produktu, który nie został wykorzystany natychmiast, odpowiada użytkownik. Zazwyczaj produkt nie powinien być przechowywany dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze 2 °C –8 °C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C. Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiołki o pojemności 2,5 ml (z przezroczystego szkła typu I) zamknięte korkiem (z gumy butylowej) z uszczelką (aluminiumową).

Wielkość opakowania: 10 fiołek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt leczniczy Defitelio jest przeznaczony do jednorazowego użycia.

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczyć, stosując odpowiednią technikę aseptyczną.

Produkt leczniczy Defitelio należy rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu do infuzji (9 mg/ml) lub 5% roztworem glukozy do infuzji (patrz informacje dotyczące zakresu stężeń oraz trwałości roztworu po rozcieńczeniu podane w punkcie 6.3), tak by uzyskać odpowiednie stężenie umożliwiające jego podanie w infuzji w ciągu 2 godzin (patrz punkt 4.2).

Przygotowanie produktu leczniczego Defitelio (z zastosowaniem techniki aseptycznej):

1. Liczbę fiołek, których zawartość ma być rozcieńczona, należy ustalić na podstawie masy ciała danego pacjenta (patrz punkt 4.2).
2. Przed rozcieńczeniem należy sprawdzić, czy w żadnej fiołce nie znajdują się cząsteczki stałe. Nie wolno używać fiołki, jeśli stwierdza się obecność cząstek stałych i (lub) płyn w fiołce nie jest przezroczysty.
3. Całkowitą objętość roztworu do infuzji należy ustalić na podstawie masy ciała danego pacjenta. Końcowe stężenie produktu Defitelio powinno mieścić się w zakresie od 4 mg/ml do 20 mg/ml (patrz punkt 6.3).
4. Z worka zawierającego 0,9% roztwór chlorku sodu do infuzji (9 mg/ml) lub 5% roztwór glukozy do infuzji należy usunąć i wyrzucić płyn o objętości równej całkowitej objętości roztworu produktu Defitelio, która ma być dodana.
5. Z fiołek z produktem Defitelio należy pobrać i mieszać pożądaną objętość roztworu.
6. Pobrany i zmieszany roztwór produktu Defitelio należy dodać do worka zawierającego 0,9% roztwór chlorku sodu do infuzji (9 mg/ml) lub 5% roztwór glukozy do infuzji.
7. Przygotowany roztwór do infuzji należy delikatnie wymieszać.
8. Przed podaniem należy sprawdzić, czy roztwór nie zawiera cząstek stałych. Należy stosować wyłącznie roztwór, który nie zawiera widocznych cząstek stałych. Zależnie od rodzaju i ilości

rozcieńczalnika, roztwór po rozcieńczeniu może być bezbarwny lub jasnożółty. Zaleca się podawanie rozcieńczonego produktu Defitelio przy użyciu zestawu do infuzji wyposażonego we wbudowany filtr 0,2 µm.

9. Po zakończeniu infuzji cewnik dożylny należy przepłukać 0,9% roztworem chlorku sodu do infuzji (9 mg/ml) lub 5% roztworem glukozy do infuzji.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/878/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 października 2013 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 maja 2023 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO
WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY
POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST
UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

E. SZCZEGÓŁOWE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
<u>Czynność 1</u> W celu dalszego scharakteryzowania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Defitelio w leczeniu ciężkiej postaci zarostowej choroby żył wątroby, podmiot odpowiedzialny powinien dostarczać coroczne aktualizacje na temat wszelkich nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Defitelio.	Coroczne raporty przedkładane w ramach corocznej ponownej oceny

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Defitelio, 80 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Defibrotyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden mililitr koncentratu zawiera 80 mg defibrotynu. Każda fiolka 2,5 ml zawiera 200 mg defibrotynu.
200 mg/2.5 mL

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: sodu cytrynian dwuwodny, kwas solny oraz sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH) i wodę do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
10 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/878/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Defitelio, 80 mg/ml, koncentrat jałowy
Defibrotyd
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2,5 ml

6. INNE

200 mg/2.5 mL
Gentium S.r.l

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Defitelio, 80 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Defibrotyd

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Defitelio i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Defitelio
3. Jak stosować lek Defitelio
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Defitelio
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Defitelio i w jakim celu się go stosuje

Defitelio to lek zawierający substancję czynną defibrotyd.

Lek ten jest stosowany w leczeniu zarostowej choroby żył wątroby, w której dochodzi do uszkodzenia naczyń krwionośnych w wątrobie i zamknięcia ich światła przez zakrzepy krwi. Może to być spowodowane przez leki podane pacjentowi przed przeszczepieniem komórek macierzystych.

Działanie defibrotymdu polega na ochranianiu komórek naczyń krwionośnych i zapobieganiu powstawaniu zakrzepów krwi lub na rozkładaniu zakrzepów.

Lek ten może być stosowany u dorosłych, a także u młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku powyżej jednego miesiąca.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Defitelio

Kiedy nie stosować leku Defitelio:

- jeśli pacjent ma uczulenie na defibrotymd lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent przyjmuje inne leki rozkładające zakrzepy krwi, takie jak tkankowy aktywator plazminogenu.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Defitelio należy omówić to z lekarzem:

- jeśli pacjent przyjmuje lek, który zwiększa ryzyko krwawienia;
- jeśli u pacjenta występują silne krwawienia i konieczne jest przetoczenie krwi;
- jeśli u pacjenta ma być wykonywany zabieg chirurgiczny;
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia krążenia krwi – ze względu na niemożność utrzymania stałego ciśnienia krwi w organizmie.

Dzieci i młodzież

Lek Defitelio nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca.

Defitelio a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o lekach stosowanych przez pacjenta w ramach profilaktyki choroby zakrzepowej, takich jak kwas acetylosalicylowy, heparyny, warfaryna, dabigatran, rywaroksaban lub apiksaban albo o przyjmowanych lekach przeciwzapalnych (np. ibuprofen, naproksen, diklofenak i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne).

Ciąża i karmienie piersią

Nie stosować leku Defitelio w okresie ciąży, chyba że takie leczenie jest konieczne ze względu na chorobę.

Aktywne seksualnie i zdolne do zajścia w ciążę pacjentki i ich partnerzy, jak również pacjenci leczeni lekiem Defitelio oraz ich partnerki, muszą stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży w trakcie leczenia lekiem Defitelio i przez 1 tydzień po zakończeniu jego stosowania.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przewiduje się wpływu leku Defitelio na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Defitelio zawiera sól

Lek zawiera 20,4 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiołce. Odpowiada to 1,02% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

3. Jak stosować lek Defitelio

Leczenie lekiem Defitelio musi być wdrożone i stale nadzorowane wyłącznie przez doświadczonego lekarza w szpitalu lub w specjalistycznym ośrodku, w którym są przeszczepiane komórki macierzyste.

Lek będzie powoli wstrzykiwany (przez 2 godziny) dożylnie. Taka procedura nazywana jest „infuzją dożylną” lub wlewem.

Lek będzie podawany cztery razy na dobę, co najmniej przez 21 dni lub do czasu ustąpienia objawów choroby.

Dawka zalecana u dzieci w wieku od jednego miesiąca do 18 lat jest taka sama, jak u dorosłych.

Pominięcie zastosowania leku Defitelio

Ze względu na to, że lek ten będzie podawany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę, pominięcie dawki jest mało prawdopodobne. Jednak w przypadku podejrzenia pominięcia dawki leku należy powiedzieć o tym lekarzowi lub innemu pracownikowi fachowej opieki medycznej. Nie wolno stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. U pacjentów leczonych lekiem Defitelio zgłaszano poniższe działania niepożądane.

Jeśli u pacjenta wystąpi, którekolwiek z poniższych działań niepożądanych, należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- niskie ciśnienie krwi.

Często (może wystąpić u 1 na 10 pacjentów)

- krwawienia,
- krwawienie z nosa,
- krwawienie w mózgu,
- krwawienie w jelitach,
- krwawe wymioty,
- krwawienie w płucach,
- krwawienie z linii infuzyjnej,
- krew w moczu,
- krwawienie z jamy ustnej,
- wylewy podskórne,
- koagulopatia (zaburzenia krzepnięcia krwi),
- nudności,
- wymioty,
- biegunka,
- wysypka,
- swędzenie,
- gorączka.

Niezbym często (może wystąpić u 1 na 100 pacjentów)

- krwawienie z oka,
- krew w kale,
- krwawienie w miejscu wkłucia,
- nagromadzenie wynaczynionej krwi (krwiak) w mózgu,
- krwiak opłucnej (nagromadzenie krwi w obszarze pomiędzy sercem a płucami),
- siniaki (wylewy podskórne),
- reakcje alergiczne (mogą wystąpić reakcje skórne, takie jak wysypka),
- silna reakcja alergiczna (mogą pojawić się obrzęki rąk, twarzy, warg, języka lub gardła, a także trudności z oddychaniem).

Dzieci i młodzież

Przewiduje się, że działania niepożądane u dzieci (w wieku od 1 miesiąca do 18 lat) będą miały podobny charakter i nasilenie i będą występowały ze zbliżoną częstością, dlatego nie będą konieczne dodatkowe specjalne środki ostrożności.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Defitelio

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i pudełka po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C. Nie zamrażać.

Po rozcieńczeniu w celu podania leku w infuzji można go przechowywać nie dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze 2 °C - 8 °C, o ile procedura rozcieńczania przeprowadzona została w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach aseptycznych.

Leku Defitelio nie należy używać, jeśli roztwór jest mętny lub zawiera cząstki stałe.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Defitelio

- Substancją czynną leku jest defibrotyd. Każda fiolka o pojemności 2,5 ml zawiera 200 mg defibrotydu, a w każdym mililitrze roztworu znajduje się 80 mg defibrotydu.
- Pozostałe składniki to: sodu cytrynian dwuwodny, kwas solny oraz sodu wodorotlenek (obie substancje w celu dostosowania pH) i woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Lek Defitelio zawiera sól”).

Jak wygląda lek Defitelio i co zawiera opakowanie

Lek Defitelio to przezroczysty koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy), barwy jasnożółtej do brązowej, który nie zawiera cząsteczek stałych ani zmełnień.

W jednym pudełku znajduje się 10 szklanych fiolek, zawierających po 2,5 ml koncentratu.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**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
(lokalny numer telefonu w Irlandii)
(poza Irlandią może wiązać się z opłatami za połączenie międzynarodowe)
E-mail: medinfo-int@jazzpharma.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby oraz z powodów etycznych nie było możliwe przeprowadzenie badań klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo i uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku.

Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

<----->