

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Defitelio 80 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml koncentráta obsahuje 80 mg defibrotidu\*, čo zodpovedá množstvu 200 mg v 2,5 ml v injekčnej liekovke, čo zodpovedá koncentrácii po zriedení v rozsahu 4 mg/ml až 20 mg/ml.

\* vyrobený z črevnej sliznice ošipovaných.

### Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 0,89 mmol (zodpovedá 20,4 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát).

Roztok je číry, svetložltý až hnedý, neobsahuje častice ani zákal.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Defitelio je indikovaný na liečbu závažného venookluzívneho ochorenia (VOD) pečene, ktoré je tiež známe ako sinusoidálny obštrukčný syndróm (SOS) po transplantácii hematopoetických kmeňových buniek (HSCT).

Liek je indikovaný dospelým a dospievajúcim, deťom a dojčatám starším ako 1 mesiac.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Defitelio musí pacientom predpísať a podávať špecializovaný lekár, ktorý má skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou komplikácií HSCT.

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 6,25 mg/kg telesnej hmotnosti každých 6 hodín (25 mg/kg/deň).

K dispozícii sú obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti v súvislosti s dávkami nad touto hladinou, a preto sa neodporúča zvyšovať dávku nad 25 mg/kg/deň.

Liečba má trvať najmenej 21 dní a má pokračovať dovtedy, kým nezmiznú prejavy a príznaky a závažného venookluzívneho ochorenia.

### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u tých, ktorí sú na intermitentnej hemodialýze, nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

### *Porucha funkcie pečene*

Neuskutočnili sa žiadne formálne farmakokinetické štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene; liek sa však použil v klinických štúdiách u pacientov s rozvíjajúcou sa poruchou funkcie pečene bez úpravy dávkovania, pričom sa nezistili žiadne problémy týkajúce sa bezpečnosti. Preto sa neodporúča úprava dávkovania, je však potrebné pozorné monitorovanie pacientov (pozri časť 5.2).

### *Pediatrická populácia*

Odporúčaná dávka pre deti vo veku od 1 mesiaca do 18 rokov je rovnaká (v mg/kg) ako pre dospelých, t. j. 6,25 mg/kg telesnej hmotnosti každých 6 hodín.

Bezpečnosť a účinnosť defibrotidu u detí mladších ako 1 mesiac neboli doteraz stanovené. Nie sú dostupné žiadne údaje. Používanie Defitelia u detí mladších ako 1 mesiac sa neodporúča.

### Spôsob podávania

Defitelio je určený na intravenózne použitie. Podáva sa intravenóznou infúziou v trvaní dvoch hodín.

Defitelio sa má pred použitím vždy zriediť. Možno ho zriediť 5 % infúznym roztokom glukózy alebo infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na dosiahnutie vhodnej koncentrácie, čo umožní podanie infúzie v trvaní 2 hodín. Celkový infúzny objem sa má určiť na základe hmotnosti každého pacienta. Konečná koncentrácia Defitelia má byť v rozsahu 4 mg/ml až 20 mg/ml.

Injekčné liekovky sú určené na jedno použitie a nepoužitý roztok z jednej dávky sa musí zlikvidovať (pozri časť 6.6).

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

## **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Súbežné použitie trombolytickej liečby (napr. t-PA) (pozri časť 4.5).

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Sledovateľnosť

Za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov, názov a číslo šarže podaného lieku sa majú jasne zaznamenať.

Použitie liekov, ktoré zvyšujú riziko hemorágie do 24 hodín po podaní Defitelia (do 12 hodín v prípade nefrakcionovaného heparínu) sa neodporúča.

Súbežná systémová antikoagulačná liečba (napr. heparín, warfarín, priame inhibítory trombínu a priame inhibítory faktora Xa) (pozri časť 4.5), s výnimkou bežného udržiavania alebo znovuoťvorenia centrálnej venózne linky, vyžaduje pozorné monitorovanie. Počas používania takej liečby je potrebné zvážiť prerušenie liečby Defiteliom.

Lieky, ktoré ovplyvňujú agregáciu trombocytov (napr. nesteroidné protizápalové lieky) sa majú podávať počas podávania Defitelia obozretne pod pozorným lekársym dohľadom.

U pacientov s existujúcim alebo rozvíjajúcim sa klinicky významným akútnym krvácaním vyžadujúcim krvnú transfúziu sa Defitelio neodporúča používať alebo sa má ukončiť jeho používanie. Dočasné prerušenie liečby Defiteliom sa odporúča u pacientov podstupujúcich operáciu alebo invazívne postupy s významným rizikom závažného krvácania. Podávanie defibrotidu pacientom s hemodynamickou nestabilitou definovanou ako neschopnosť udržať priemerný arteriálny tlak pomocou jedného prostriedku na zvýšenie krvného tlaku sa neodporúča. Podanie bolusu Defitelia môže zapríčiniť návaly tepla alebo pocit tzv. celkového tepla.

#### Pomocné látky

Tento liek obsahuje 20,4 mg sodíka v injekčnej liekovke, čo zodpovedá 1,02 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### *Potenciálne interakcie s rekombinantným t-PA*

V myšom modeli tromboembólie rekombinantný t-PA zvýšil antitrombotický účinok defibrotidu, keď sa podával intravenózne a súbežné podávanie môže preto predstavovať zvýšené riziko hemorágie a je kontraindikované (pozri časť 4.3).

#### *Potenciálne interakcie s antitrombotickými fibrinolytickými liekmi*

Defibrotid má profibrinolytický účinok (pozri časť 5.1), ktorý potenciálne môže zvýšiť účinok antitrombotických/fibrinolytických liekov.

V súčasnosti nie sú hlásené skúsenosti u pacientov liečených súbežne heparínmi s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH), warfarínom alebo liečených súbežne priamymi inhibítormi trombínu (napr. dabigatranom) alebo priamymi inhibítormi faktora Xa (napr. rivaroxabanom a apixabanom). Použitie defibrotidu spolu s antitrombotickými/fibrinolytickými liekmi sa preto neodporúča.

Ak sa však tieto lieky používajú vo výnimočných prípadoch, je potrebná obozretnosť a pozorné monitorovanie koagulačných parametrov (pozri časť 4.4).

#### *Potenciálne interakcie s inými liekmi*

Defitelio neinhibuje ani neindukuje enzýmy CYP450 (pozri časť 5.2).

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Antikoncepcia u mužov a žien

U pacientov (pacientok) a ich partneriek (partnerov) sa vyžaduje používanie účinnej antikoncepcie počas expozície Defiteliu a jeden týždeň po ukončení liečby.

#### Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne štúdie používajúce defibrotid u gravidných žien. Toxikologické štúdie embryofetálneho vývinu na gravidných potkanoch a králikoch, v ktorých sa použili dávky defibrotidu blízke odporúčanej terapeutickej dávke pre ľudí, odhalili vysokú mieru hemoragického abortu (pozri časť 5.3).

Defitelio sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu Defiteliom.

## Dojčenie

Nie je známe, či sa defibrotid vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na charakter lieku sa nepredpokladá riziko pre novorodencov/dojčatá. Defitelio sa môže používať počas dojčenia.

## Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne štúdie skúmajúce vplyv defibrotidu na fertilitu človeka.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Defitelio nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na charakter základného ochorenia sa však nepredpokladá, že pacienti budú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Hodnotenie bezpečnosti defibrotidu je založené na súbore poolovaných údajov o bezpečnosti, ktorý zahŕňa pacientov, ktorí dostali 25 mg/kg/deň defibrotidu na liečbu VOD, zo 4 klinických štúdií: hlavnej liečebnej štúdie fázy 3 (štúdia 2005-01), liečebnej štúdie IND, štúdie na zistenie vhodnej dávky (99-118) a kontrolovanej randomizovanej profylaktickej štúdie (2004 000592 33). V hlavnej liečebnej štúdii fázy 3 bol celkový výskyt nežiaducich udalostí v skupine liečenej defibrotidom podobný ako v kontrolnej skupine (historická). Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií v sebe zahrnuje ADR pozorované v súbore poolovaných údajov o bezpečnosti [ADR = akákoľvek udalosť hlásená aspoň dvakrát ako pravdepodobne súvisiaca s liečbou] a TEAE pozorované v závere dokončenej liečebnej štúdie IND 2006-05 [TEAE = akýkoľvek nežiaduci účinok, ktorý sa začal alebo ktorého závažnosť sa zhoršila po prvej dávke defibrotidu]. V prípade hlásených nežiaducich reakcií v tabuľke nižšie bola použitá najvyššia frekvencia ich výskytu. Bezpečnostné údaje z hlavnej štúdie sú podporené a potvrdené údajmi z ukončenej liečebnej štúdie IND.

Najčastejšie nežiaduce reakcie pozorované počas liečby venookluzívneho ochorenia pečene sú hemorágia (vrátane gastrointestinálnej hemorágie, pľúcnej hemorágie a epistaxy) a hypotenzia.

Okrem toho, aj keď v štúdiách skúmajúcich defibrotid pri venookluzívnom ochorení nebola hlásená precitlivosť, pri použití liekových foriem defibrotidu predtým uvedených na trh, boli hlásené prípady precitlivosti vrátane anafylaxie a preto sa precitlivosť uvádza ako nežiaduci účinok lieku.

#### Zoznam nežiaducich reakcií zhrnutý v tabuľke

Pozorované nežiaduce reakcie sú ďalej uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Definícia frekvencií: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), a veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ).

|                                            |                       |
|--------------------------------------------|-----------------------|
| <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b> |                       |
| Časté                                      | koagulopatia          |
| <b>Poruchy imunitného systému</b>          |                       |
| Menej časté                                | precitlivosť          |
|                                            | anafylaktická reakcia |
| <b>Poruchy nervového systému</b>           |                       |
| Časté                                      | krvácanie do mozgu    |
| Menej časté                                | cerebrálny hematóm    |

|                                                        |                                      |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Poruchy oka</b>                                     |                                      |
| Menej časté                                            | konjunktiválne krvácanie             |
| <b>Poruchy ciev</b>                                    |                                      |
| Veľmi časté                                            | hypotenzia                           |
| Časté                                                  | hemorágia                            |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b> |                                      |
| Časté                                                  | pľúcna hemorágia                     |
|                                                        | epistaxa                             |
| Menej časté                                            | hemotorax                            |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>             |                                      |
| Časté                                                  | gastrointestinálna hemorágia         |
|                                                        | vracanie                             |
|                                                        | hnačka                               |
|                                                        | nauzea                               |
|                                                        | hemateméza                           |
|                                                        | krvácanie z úst                      |
| Menej časté                                            | meléna                               |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>               |                                      |
| Časté                                                  | vyrážka                              |
|                                                        | pruritus                             |
|                                                        | petechie                             |
| Menej časté                                            | ekchymóza                            |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>               |                                      |
| Časté                                                  | hematúria                            |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>      |                                      |
| Časté                                                  | hemorágia v mieste zavedenia katétra |
|                                                        | pyrexia                              |
| Menej časté                                            | hemorágia v mieste vpichu            |

#### Pediatrická populácia

V liečebných štúdiách boli viac ako 50 % pacientov deti. Pri použití dávok vyšších ako je odporúčaná dávka 25 mg/kg/deň bol vyšší pomer pacientov s udalosťami krvácania v skupine užívajúcej vysokú dávku, ale keďže mnohé udalosti sa vyskytli v období sledovania, zjavný vzťah k liečbe defibrotidom sa nemohol stanoviť. V pediatrickej štúdii prevencie pri použití dávky 25 mg/kg/deň sa pozoroval zvýšený výskyt akýchkoľvek udalostí krvácania v skupine užívajúcej defibrotid v porovnaní s liečebnou skupinou.

Nepozoroval sa však žiadny rozdiel vo výskyte závažného krvácania alebo udalostí krvácania končiacich sa smrťou.

Charakter frekvencie a závažnosť nežiaducich účinkov u detí sú rovnaké ako u dospelých. Nie sú indikované žiadne špeciálne opatrenia.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

Nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum na predávkovanie a liečba má byť symptomatická. Defibrotid sa neodstraňuje dialýzou (pozri časť 5.2).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné antitrombotiká, ATC kód: B01AX01.

#### Mechanizmus účinku

Defibrotid je zmes oligonukleotidov s preukázaným antitrombotickým, fibrinolytickým, antiadhezívnym a protizápalovým účinkom. Mechanizmus účinku je multifaktoriálny. Prvotne spôsobuje zníženie nadmernej aktivácie endotelových buniek (*excessive endothelial cell*, EC) (endotelová dysfunkcia), moduláciu endotelovej homeostázy, ako aj obnovenie trombo-fibrinolytickej rovnováhy. Presný mechanizmus účinku defibrotidu nie je však úplne objasnený.

Antitrombotický a fibrinolytický účinok defibrotidu sa preukázal *in vitro* a *in vivo* prostredníctvom zvýšenia expresie inhibítora systému tkanivového faktora (*systemic tissue factor pathway inhibitor*, TFPI), tkanivového aktivátora plazminogénu (*tissue plasminogen activator*, tPA) a trombomodulínu (*thrombomodulin*, TM); zníženia expresie von Willebrandovho faktoru (*von Willebrand factor*, vWF) a inhibítora-1 tkanivového aktivátora plazminogénu (*plasminogen activator inhibitor-1*, PAI-1) a zvýšenia enzymatickej aktivity plazmínu pre účely hydrolýzy fibrínových zrazenín.

*In vitro* a *in vivo* štúdie preukázali, že defibrotid inhibuje adhéziu leukocytov a trombocytov na endotel pomocou: supresie P-selektínu (*P-selectin*) a adhezívnej molekuly-1 cievnych buniek (*vascular cell adhesion molecule-1*, VCAM-1); interferenciou s transmigráciou leukocytov mediovanou adhezívnou molekulou antigénu-1, ktorý je asociovaný s funkciou lymfocytov (*lymphocyte function-associated antigen 1-intercell adhesion molecule*, LFA-1-ICAM) a zvýšením hladín oxidu dusného (*nitric oxide*, NO), prostaglandínu I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) a prostaglandínu E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>).

*In vitro* preukazuje defibrotid protizápalové účinky, ktoré tlmí uvoľňovanie a tvorbu reaktívnych foriem kyslíka a zápalových mediátorov ako interleukín 6, tromboxán A<sub>2</sub>, leukotrién B<sub>4</sub> a tumor nekrotizujúci faktor alfa (*tumor necrosis factor-α*, TNF-α).

Defibrotid ochraňuje EC pred poškodením a podporuje tkanivovú homeostázu znížením apoptózy EC mediovanej fludarabínom, so zachovaním jeho antileukemického účinku a inhibíciou expresie heparanázy, čo sa preukázalo v *in vitro* a *in vivo* štúdiách, v tomto poradí.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### *Liečba venookluzívneho ochorenia*

Účinnosť a bezpečnosť defibrotidu pri liečbe závažného venookluzívneho ochorenia sa skúmali v hlavnej štúdii fázy 3 s kontrolnou skupinou pacientov liečených v minulosti (2005-01). Štyridsaťštyri detí a 58 dospelých pacientov so závažným venookluzívnym ochorením po HSCT bolo liečených Defiteliom v dávke 25 mg/kg/deň podávaným intravenóznou infúziou a títo pacienti sa porovnávali s 32 kontrolnými pacientmi liečenými v minulosti. Medián dĺžky liečby u pacientov liečených Defiteliom bol 22 dní.

Úplnú odpoveď definovanú ako celková hladina bilirubínu nižšia ako 2 mg/dl a odznenie MOF (zlyhávanie viacerých orgánov) dosiahol významne vyšší pomer pacientov v skupine liečenej Defiteliom; úplná odpoveď dosiahnutá na deň+100 bola 23,5 % (24/102) pri použití Defitelia v porovnaní s 9,4 % (3/32) v historickej kontrolnej skupine (p=0,013). Okrem toho, miera prežitia na

deň+100 sa zlepšila v skupine užívajúcej Defitelio, v ktorej prežilo 38,2 % (39/102) pacientov v porovnaní s 25,0 % (8/32) pacientov v historickej kontrolnej skupine ( $p=0,034$ ).

Údaje o účinnosti z tejto hlavnej štúdie sú podporené a potvrdené údajmi zo štúdie na zistenie vhodnej dávky (skupina s dávkovaním 25 mg/kg) a z otvorenej liečebnej štúdie IND, ako sa uvádza v tabuľke 1.

**Tabuľka 1: Výsledky liečebnej štúdie: Úplná odpoveď a miera prežitia závažného venookluzívneho ochorenia na deň+100**

|                          | Jednotlivé štúdie                                          |                                    |                                                 |                     |
|--------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------|
|                          | Zistenie vhodnej dávky (skupina s dávkovaním 25 mg/kg/deň) | Otvorená liečba IND (25 mg/kg/deň) | Skúšanie s historickou kontrolou (25 mg/kg/deň) |                     |
|                          |                                                            |                                    | Skupina liečená defibrotidom                    | Historická kontrola |
| Úplná odpoveď na deň+100 | 43 % (32/75)                                               | 39,3 % (201/512)                   | 23,5 % (24/102)                                 | 9,4 % (3/32)        |
|                          |                                                            |                                    | $p=0,0131$                                      |                     |
| Prežitie na deň+100      | 43,9 %*                                                    | 49,5 %*                            | 38,2 %*                                         | 25,0 %*             |
|                          |                                                            |                                    | $p=0,0341$                                      |                     |

\*=Kaplanove-Meierove odhady pre čas do analýzy udalostí na 100.+ deň

Dostupné údaje o výsledkoch od 611 pacientov liečených Defiteliom na základe použitia lieku v naliehavých prípadoch pri nezávažnom a závažnom venookluzívnom ochorení po transplantácii sú zhodné s kontrolovanými klinickými štúdiami, v ktorých sa dosiahla 24 %-ná miera úplnej odpovede (51/212) a 37 %-ná miera prežitia (78/212) v podskupine pacientov so závažným venookluzívnym ochorením.

Coppell *a kol.* v roku 2010 nahlásili údaje z rozsiahlej meta-analýzy 235 pacientov so závažným venookluzívnym ochorením, ktorá preukázala 84,3 % mieru základnej mortality v dôsledku závažného venookluzívneho ochorenia a táto miera mortality ostala rovnaká niekoľko desaťročí.

Údaje odvodené z nezávislého registra USA preukázali prínos Defitelio v bežnej klinickej praxi. Podľa predbežnej analýzy neúplného registra boli k dispozícii údaje od 96 pacientov so závažným venookluzívnym ochorením.

Mortalita na deň+100 z akejkoľvek príčiny u pacientov so závažným venookluzívnym ochorením, ktorí neboli liečení defibrotidom, bola 69 % a 61 % u pacientov, ktorí užívali defibrotid. Tieto údaje pochádzajú z otvoreného registra a jedinci neboli randomizovaní.

Ďalšie informácie sú uvedené v tabuľke 2.

**Tabuľka 2: Údaje z registra USA**

|                                             | Pacienti neliečení defibrotidom | Pacienti liečení defibrotidom |
|---------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
|                                             | 55                              | 41                            |
| Nažive na deň +100                          | 17 (31 %)                       | 16 (39 %)                     |
| Venookluzívne ochorenie odznelo na deň +100 | 16 (29 %)                       | 21 (51 %)                     |

### Profylaxia

V prípade pediatrických pacientov podstupujúcich HSCT sa uskutočnila kontrolovaná randomizovaná štúdia profylaxie (štúdia 2004-000592-33). Pacienti ( $n = 356$ ) boli randomizovaní buď do skupiny dostávajúcej dávku 25 mg/kg/deň od začiatku kondicionovania, alebo boli randomizovaní do skupiny nedostávajúcej žiadnu profylaxiu.

Preukázalo sa 40 %-né zníženie celkového výskytu venookluzívneho ochorenia v skupine užívajúcej ako profylaxiu Defitelio (z 19,9 % v kontrolnej skupine na 12,2 % v skupine užívajúcej Defitelio). Použitie Defitelio ako záchranej liečby v prípade všetkých pacientov, u ktorých sa vyvinulo venookluzívne ochorenie znamenalo, že štúdia nebola určená na vyhodnotenie výhody v súvislosti s prežitím a v tejto štúdii sa nepozorovala žiadna takáto výhoda.

V sekundárnych analýzach podskupiny pacientov podstupujúcich alogénnu transplantáciu bola profylaxia Defiteliom spojená tiež s nižším výskytom a menšou závažnosťou (2. až 4. stupeň) akútnej reakcie štepu proti hostiteľovi (aGvHD) ku dňu+100.

V pediatickej (n = 198) aj dospeljej populácii (n = 174) po HSCT sa uskutočnila samostatná štúdia profylaxie (štúdia 15-007) s použitím rovnakej dávky Defitelio vo výške 25 mg/kg/deň podávaného intravenóznou infúziou. Najčastejšími primárnymi ochoreniami pacientov bola akútna lymfoblastická leukémia (n = 100) s frekvenciou výskytu 26,9 %, akútna myeloidná leukémia (n = 96) s frekvenciou výskytu 25,8 % alebo neuroblastóm (n = 57) s frekvenciou výskytu 15,3 %. Pacienti boli randomizovaní na Defitelio plus najlepšia podporná starostlivosť (NPS) alebo samotnú NPS.

Primárny cieľový ukazovateľ miery prežitia bez venookluzívneho ochorenia do dňa +30 po HSCT, nebol splnený; nebol zaznamenaný žiadny rozdiel pri porovnaní Defitelio plus NPS a samotnej NPS. Kaplanove-Meierove odhady (95 % IS) miery prežitia bez venookluzívneho ochorenia do dňa +30 po HSCT boli 66,8 % pri podávaní profylaxie Defitelio plus NPS (57,8 %; 74,4 %) v porovnaní so 72,5 % pri podávaní samotnej NPS (62,3 %; 80,4 %). P-hodnota zo stratifikovaného log-rank testu, ktorý porovnal mieru prežitia bez venookluzívneho ochorenia v priebehu času medzi dvomi liečebnými skupinami, bola 0,8504. Do dňa +30 po HSCT sa vyskytlo iba 10/190 (5,7 %) úmrtí pri podávaní Defitelio plus NPS a 5/182 (2,9 %) úmrtí pri podávaní samotnej NPS.

Pri porovnaní účastníkov, ktorým bolo podávané Defitelio plus NPS a účastníkov, ktorým bola podávaná samotná NPS, boli pozorované podobné pomery výskytu TEAE (99,4 % v porovnaní so 100 %) a závažných TEAE (40,9 % v porovnaní s 35,1 %).

#### Pediatická populácia

V klinických štúdiách skúmajúcich liečbu venookluzívneho ochorenia bolo viac ako 55 % (780 pacientov) mladších ako 18 rokov. Informácie o bezpečnosti a účinnosti u detí sú k dispozícii z troch klinických štúdií na liečbu venookluzívneho ochorenia: hlavná liečebná štúdia fázy 3 (štúdia 2005-01), liečebná štúdia IND (2006-05) a štúdia na zistenie vhodnej dávky (99-118). Bezpečnosť u pediatických pacientov skúmali aj ďalšie dve štúdie profylaxie (štúdia 2004-000592-33 a 15-007), ako je opísané v časti „Profylaxia“ vyššie. Bezpečnosť a účinnosť u detí vo veku menej ako 1 mesiac neboli doteraz stanovené.

#### Elektrofyziológia srdca

Na základe výsledkov štúdie skúmajúcej interval QTc, na ktorej sa zúčastnili zdraví jedinci užívajúci terapeutické a supratherapeutické dávky, sa môže vyvodiť záver, že Defitelio nemá významný alebo klinicky významný vplyv na predĺženie intervalu QTc pri použití 2,4-násobne vyšších dávok ako je terapeutická dávka. Defitelio možno považovať za liek, ktorý nemá proarytmickú toxicitu spojenú so zmenami intervalu QT.

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu ochorenia a z etických dôvodov nebolo možné uskutočniť štúdiu kontrolovanú placebom a získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia a distribúcia

U 52 zdravých dobrovoľníkov boli farmakokinetické parametre po jednej dávke Defitelia 6,25 mg/kg podanej infúziou v trvaní 2 hodín takéto:

**Tabuľka 3: Farmakokinetické parametre Defitelia po intravenózne infúzii v dávke 6,25 mg/kg podanej zdravým jedincom**

| Parameter                              | Farmakokinetické parametre<br>Defitelia<br>Priemer $\pm$ SD |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| $C_{\max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )        | $17,3 \pm 3,83$                                             |
| $t_{\max}$ (h)#                        | 2,00 (1,00-2,00)                                            |
| AUCt ( $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ ) | $26,9 \pm 8,53$                                             |
| AUC ( $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ )  | $48,1 \pm 6,49$                                             |
| Vd (ml)                                | $9934 \pm 3807$                                             |
| CL (l/h)                               | $10,4 \pm 1,77$                                             |
| Kel (1/h)                              | $1,25 \pm 0,66$                                             |
| $t_{1/2}$ (h)                          | $0,71 \pm 0,35$                                             |

# medián (min.-max.)

Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahli na konci podávania infúzie a potom klesali s rýchlym klírensom a väčšina vzoriek bola nedetegovateľná 3,5 hodiny po začatí infúzie.

Analýza simulácie farmakokinetického modelovania preukázala, že plazmatické koncentrácie Defitelia sa neakumulujú po podaní viacerých dávok a podaní dávok, ktoré sú až štvornásobne vyššie ako terapeutická dávka.

Distribučný objem je približne 10 l. Štúdie *in vitro* ukazujú, že 93 % Defitelia sa viaže na plazmatické proteíny.

### Eliminácia

Po podaní terapeutickej dávky (6,25 mg/kg) zdravým jedincom, v priemere 9,48 % celkovej podanej dávky sa vylúči močom ako nezmenený defibrotid za 24 hodín, pričom väčšina tohto množstva sa vylúči počas prvého zberného intervalu 0-4 hodín (približne 98 %).

### Biotransformácia

Defibrotid neinhibuje ani neindukuje enzýmy CYP450.

### Špeciálne skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie obličiek*

Šiesti pacienti s odhadovanou rýchlosťou glomerulárnej filtrácie  $<30 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (vypočítanou pomocou rovnice pre modifikáciu diéty pri obličkovej chorobe), ktorí v tom čase neboli na dialýze, boli porovnaní so 6 zdravými jednotlivcami s podobnou východiskovou demografickou charakteristikou. Defitelio 6,25 mg/kg bol jednotlivcom podávaný intravenózne počas 2 hodín každých 6 hodín. V porovnaní so zdravými kontrolnými jednotlivcami, u jednotlivcov s poruchou funkcie obličiek boli hodnoty AUC a  $C_{\max}$  zvýšené 1,6-násobne, respektíve 1,4-násobne, a biologický polčas bol približne dvakrát dlhší ako u zdravých jednotlivcov.

Množstvo defibrotidu vylúčené močom počas 24 hodín predstavovalo okolo 5 % celkovej podanej dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek, oproti približne 12 % u zdravých jednotlivcov.

K takmer úplnému vylúčeniu podielu vylučovaného obličkami dochádza počas prvých 4 hodín. Nebola zistená akumulácia defibrotidu počas 4 dávok. Rozdiel v expozícii sa nepovažuje za klinicky významný, a preto sa neodporúča úprava dávky pre pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

V podštúdii bolo preukázané, že hemodialýza neodstránila defibrotid (pozri časť 4.2).

#### *Porucha funkcie pečene*

Neuskutočnili sa žiadne formálne farmakokinetické štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene. Defitelio sa použil v klinických štúdiách u pacientov s poruchou funkcie pečene bez úpravy dávkovania, pričom sa nezistili žiadne závažné problémy v súvislosti s bezpečnosťou (pozri časť 4.2).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity alebo karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

K hlavným zisteniam u obidvoch druhov patrila akumulácia vakuolovaných makrofágov v pečeni psov a v pečeni, obličkách a lymfatických uzlinách potkanov. Makrofágy sa považujú za hlavný cieľový orgán.

#### Embryofetálny vývin

Reprodukčné štúdie segmentu II na potkanoch a králikoch preukázali, že defibrotid spôsobuje toxicitu u matiek tým, že indukuje vysokú mieru hemoragického abortu po podaní intravenózneho infúzie v trvaní dvoch hodín vo všetkých testovaných dávkových hladinách vrátane dávok blízkejších dávke pre ľudí. Vzhľadom na túto toxicitu u matiek sa nemôže vyvodiť žiadny záver o účinkoch defibrotidu na embryofetálny vývin. Je známe, že v placentе dochádza k jedinečnému vzostupu syntézy PAI-2.

#### Juvenilná toxicita

Opakované intravenózne podávanie defibrotidu mladým potkanom v dávkach blízkejších humánnej terapeutickému dávke alebo nižšej viedlo k oneskoreniu priemerného veku separácie predkožky, čo naznačuje oneskorenie nástupu puberty u potkaních samcov. Klinický význam týchto zistení však nie je známy.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

dihydrát citrátu sodného  
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)  
hydroxid sodný (na úpravu pH)  
voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

#### Neotvorené injekčné liekovky

3 roky

### Stabilita po prvom otvorení a/alebo zriedení

Z mikrobiologického hľadiska sa má rekonštituovaný liek použiť ihneď po zriedení. Preukázalo sa však, že chemická a fyzikálna stabilita po otvorení je 72 hodín pri teplote 15 – 25 °C v koncentračnom rozsahu 4 mg/ml až 20 mg/ml v infúznom roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo v 5 %-nom infúznom roztoku glukózy.

Ak sa liek nepoužije ihneď, čas a podmienky uchovávania pred použitím a počas používania sú zodpovednosťou používateľa a predpokladá sa, že za normálnych okolností tento čas nemá prekročiť 24 hodín pri teplote 2 – 8 °C.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajúte v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

2,5 ml injekčné liekovky (z číreho skla typu I) uzavreté zátkou (z butylovej gumy) a plombou (z hliníka).

Veľkosť balenia: 10 injekčných liekoviek.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Defitelio je len na jedno použitie.

Koncentrát na infúzny roztok sa má zriediť za aseptických podmienok.

Defitelio sa má zriediť infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 %-ným infúznym roztokom glukózy (pozri časť 6.3, kde sa uvádza koncentračný rozsah a stabilita zriedeného roztoku) na dosiahnutie vhodnej koncentrácie, ktoré umožní podanie infúzie v trvaní 2 hodín (pozri časť 4.2).

#### Príprava Defitelia (za aseptických podmienok):

1. Počet injekčných liekoviek, ktoré sa majú zriediť, sa určí na základe hmotnosti každého pacienta (pozri časť 4.2).
2. Pred zriedením sa musí každá injekčná liekovka skontrolovať, či neobsahuje častice. Ak injekčná liekovka obsahuje častice a/alebo kvapalina v injekčnej liekovke nie je číra, injekčná liekovka sa nesmie použiť.
3. Celkový infúzny objem sa určí na základe hmotnosti každého pacienta. Konečná koncentrácia Defitelia má byť v koncentračnom rozsahu 4 mg/ml až 20 mg/ml (pozri časť 6.3).
4. Z infúzneho vaku sa odsaje objem infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 %-ného infúzneho roztoku glukózy, ktorý sa zlikviduje. Tento objem je rovnaký ako celkový objem roztoku Defitelia, ktorý sa má pridať.
5. Z injekčných liekoviek s Defiteliom sa odsajú požadované objemy, ktoré sa zmiešajú.
6. Zmiešané objemy Defitelia sa pridajú k infúznemu roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 %-nému infúznemu roztoku glukózy.
7. Infúzny roztok sa jemne premieša.
8. Pred použitím sa roztok má vizuálne skontrolovať, či neobsahuje častice. Použiť sa môžu len číre roztoky bez viditeľných častíc. V závislosti od typu a množstva riedidla sa môže sfarbenie zriedeného roztoku líšiť. Roztok môže byť bezfarebný až svetložltý. Zriedený roztok Defitelia sa odporúča podávať pacientom pomocou infúznej súpravy vybavenej zabudovaným 0,2 µm filtrom.

9. Po dokončení infúzie sa má intravenózna linka prepláchnuť infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo 5 %-ným infúznym roztokom glukózy.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/13/878/001

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 18. októbra 2013  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. mája 2023

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ**

**A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

**C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

**E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ**

Táto registrácia bola schválená za mimoriadnych okolností, a preto má podľa článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

| <b>Popis</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Termín vykonania</b>                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <u>1. opatrenie</u><br><br>Na účel ďalšej charakteristiky účinnosti a bezpečnosti Defitelia na liečbu závažného venookluzívneho ochorenia pečene poskytne držiteľ rozhodnutia o registrácii ročné aktualizácie akýchkoľvek nových informácií týkajúcich sa bezpečnosti a účinnosti Defitelia. | Ročné správy predkladané ako súčasť ročných prehodnotení |

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE****ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Defitelio 80 mg/ml koncentrát na infúzny roztok  
defibrotid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jeden ml koncentráta obsahuje 80 mg defibrotidu. Každá 2,5 ml injekčná liekovka obsahuje 200 mg defibrotidu.  
200 mg/2,5 ml

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Liek tiež obsahuje: dihydrát citrátu sodného, kyselinu chlorovodíkovú a hydroxid sodný (na úpravu pH), vodu na injekcie

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Koncentrát na infúzny roztok.  
10 injekčných liekoviek

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na intravenózne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajte v mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/13/878/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM  
OBALE**

**INJEKČNÁ LIEKOVKA**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Defitelio 80 mg/ml sterilný koncentrát  
defibrotid  
i.v.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH  
JEDNOTKÁCH**

2,5 ml

**6. INÉ**

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

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **Písomná informácia pre používateľa**

### **Defitelio 80 mg/ml koncentrát na infúzny roztok** defibrotid

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

#### **V tejto písomnej informácii sa dozviete**

1. Čo je Defitelio a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Defitelio
3. Ako používať Defitelio
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Defitelio
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Defitelio a na čo sa používa**

Defitelio je liek, ktorý obsahuje liečivo defibrotid.

Liek sa používa na liečbu stavu, ktorý sa nazýva venookluzívne ochorenie pečene, pri ktorom sú krvné cievy v pečeni poškodené a zablokované krvnými zrazeninami. To môže byť zapríčinené liekmi, ktoré sa podávajú pred transplantáciou kmeňových buniek.

Defibrotid účinkuje tak, že chráni bunky krvných ciev a bráni vytváraniu krvných zrazenín alebo ich rozkladá.

Tento liek sa môže používať u dospelých a dospievajúcich, detí a dojčiat starších ako 1 mesiac.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Defitelio**

##### **Nepoužívajte Defitelio**

- ak ste alergický na defibrotid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak užívate ďalšie lieky, ktoré rozkladajú krvné zrazeniny, ako je napríklad tkanivový aktivátor plazminogénu.

##### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete používať Defitelio, obráťte sa na svojho lekára:

- ak užívate liek, ktorý zvyšuje riziko krvácania,
- ak máte závažné krvácanie a potrebujete krvnú transfúziu,
- ak podstupujete chirurgický zákrok,
- ak máte problémy s krvným obehom, pretože vaše telo nedokáže udržať stály krvný tlak.

## **Deti a dospievajúci**

Defitelio sa neodporúča u detí mladších ako 1 mesiac.

## **Iné lieky a Defitelio**

Ak teraz užívate lieky na prevenciu zrážanlivosti krvi, ako je napríklad kyselina acetylsalicylová, heparíny, warfarín, dabigatran, rivaroxaban alebo apixaban, alebo ak užívate protizápalové lieky (napr. ibuprofén, naproxén, diklofenak a iné nesteroidné protizápalové lieky), povedzte to svojmu lekárovi.

## **Tehotenstvo a dojčenie**

Neužívajte Defitelio, ak ste tehotná, pokiaľ si vaše ochorenie nevyžaduje liečbu Defiteliom.

Ak ste sexuálne aktívna (aktívny) a môžete (alebo vaša partnerka) otehotnieť, obaja musíte používať účinnú antikoncepciu počas liečby Defiteliom a 1 týždeň po ukončení liečby.

## **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Nepredpokladá sa, že Defitelio ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## **Defitelio obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje 20,4 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej injekčnej liekovke. To sa rovná 1,02 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

## **3. Ako používať Defitelio**

Liečbu Defiteliom môže začať a neustále na ňu dohliadať len skúsený lekár v nemocnici alebo v špecializovanom centre na transplantovanie kmeňových buniek.

Liek sa bude podávať pomaly (v trvaní 2 hodín) do jednej zo žíl. To sa nazýva intravenózna infúzia.

Túto liečbu budete dostávať štyrikrát denne počas najmenej 21 dní alebo kým nezmiznú príznaky ochorenia.

Odporúčaná dávka pre deti od jedného mesiaca do 18 rokov veku je rovnaká ako pre dospelých.

## **Ak zabudnete použiť dávku Defitelia**

Keďže tento liek vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra, je nepravdepodobné, že sa dávka vynechá. Ak si však myslíte, že ste zabudli použiť dávku, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotníckeho pracovníka. Nesmie sa vám podať dvojnásobná dávka, aby sa nahradila vynechaná dávka.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, zdravotnej sestry alebo lekárnik.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. U pacientov liečených Defiteliom boli hlásené nasledovné vedľajšie účinky.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, **ihneď vyhľadajte lekára.**

**Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- nízky krvný tlak

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- celkové krvácanie
- krvácanie z nosa

- krvácanie v mozgu
- krvácanie v čreve
- vracanie krvi
- krvácanie v pľúcach
- krvácanie z miesta zavedenia infúznej linky
- krv v moči
- krvácanie z úst
- krvácanie do kože
- koagulopatia (porucha zrážanlivosti krvi)
- nevoľnosť
- vracanie
- hnačka
- vyrážka
- svrbenie
- horučka

**Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- krvácanie z oka
- krv v stolici
- krvácanie v mieste vpichu
- lokalizované hromadenie krvi z cievy (hematóm) v mozgu
- hemotorax (hromadenie krvi v oblasti medzi srdcom a pľúcami)
- modriny
- alergické reakcie (môžu sa u vás vyskytnúť kožné reakcie, napr. vyrážka)
- závažná alergická reakcia (môžu vám opuchnúť ruky, tvár, pery, jazyk alebo hrdlo, a môžete mať ťažkosti pri dýchaní).

### **Deti a dospelí**

Predpokladá sa, že vedľajšie účinky u detí (od 1 mesiaca do 18 rokov veku) sú podobného typu, závažnosti a frekvencie a nie sú potrebné žiadne špeciálne opatrenia.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Defitelio**

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať pri teplote do 25 °C. Neuchovávať v mrazničke.

Liek po zriedení na použitie v infúzii sa nemá uchovávať dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, ak sa riedenie neuskutočnilo za kontrolovaných a schválených aseptických podmienok.

Defitelio sa nemá používať, ak je roztok zakalený alebo obsahuje častice.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Defitelio obsahuje

- Liečivo je defibrotid. Každá 2,5 ml injekčná liekovka obsahuje 200 mg defibrotidu a 1 ml roztoku obsahuje 80 mg defibrotidu.
- Ďalšie zložky sú dihydrát citrátu sodného, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný (obe zlúčeniny slúžia na úpravu pH) a voda na injekcie (pozri časť 2, “Defitelio obsahuje sodík”).

### Ako vyzerá Defitelio a obsah balenia

Defitelio je číry svetložltý až hnedý koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát), ktorý neobsahuje častice ani zákal.

Jedna škatuľka obsahuje 10 sklenených injekčných liekoviek, každá s 2,5 ml koncentrátu.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**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  
(miestne telefónne číslo na území Írska)  
(mimo územia Írska môže byť účtovaný poplatok za medzinárodný hovor)  
E-mail: [medinfo-int@jazzpharma.com](mailto:medinfo-int@jazzpharma.com)

### Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v:

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu tohto ochorenia a z etických dôvodov nebolo možné uskutočniť klinické štúdie kontrolované placebom a získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

<----->