

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## **1. IME ZDRAVILA**

Defitelio 80 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

En ml koncentrata vsebuje 80 mg defibrotida\*, kar ustreza količini 200 mg v 2,5 ml viali in koncentraciji v razponu od 4 mg/ml do 20 mg/ml po redčenju.

\* Izdelanega iz prašičje črevesne sluznice.

### Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 0,89 mmol (kar je enako 20,4 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Raztopina je bistra, svetlo rumena do rjava, brez delcev in motnosti.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Defitelio je indicirano za zdravljenje hude jetrne venookluzivne bolezni (VOB), imenovane tudi sindrom obstrukcije sinusoidov (SOS), ki se pojavi pri zdravljenju s presaditvijo krvotvornih matičnih celic (PKMC).

Zdravilo je indicirano pri odraslih in mladostnikih, otrocih ter dojenčkih, starejših od 1 meseca.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravilo Defitelio mora bolnikom predpisati in dajati specialist z izkušnjami z diagnosticiranjem ter zdravljenjem zapletov PKMC.

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 6,25 mg/kg telesne mase vsakih 6 ur (25 mg/kg/dan).

Povečanje odmerka nad 25 mg/kg/dan ni priporočljivo, saj so podatki o učinkovitosti in varnosti nad to ravno omejeni.

Zdravilo je treba uporabljati najmanj 21 dni, zdravljenje pa mora trajati, dokler simptomi in znaki hude VOB ne izginejo.

### *Ledvična okvara*

Pri bolnikih z ledvično okvaro ali pri tistih, ki se zdravijo z intermitentno hemodializo, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z jetrno okvaro niso opravili uradnih farmakokinetičnih študij; vendar se je zdravilo uporabljalo v kliničnih študijah pri bolnikih, pri katerih se je začela razvijati jetrna okvara, pri čemer niso ugotovili nobenih težav z varnostjo, čeprav odmerka niso prilagajali. Prilagajanje odmerka zato ni potrebno, vendar pa je treba bolnike skrbno spremljati (glejte poglavje 5.2).

### *Pediatrična populacija*

Priporočeni odmerek pri otrocih, starih od 1 meseca do 18 let, je enak odmerku na osnovi mg/kg kot pri odraslih, tj. 6,25 mg/kg telesne mase vsakih 6 ur.

Varnost in učinkovitost defibrotida pri otrocih, starih manj kot 1 mesec, še nista dokazani. Podatkov ni na voljo. Uporaba zdravila Defitelio pri otrocih, mlajših od enega meseca, ni priporočljiva.

### Način uporabe

Zdravilo Defitelio je za intravensko uporabo. Daje se z intravenskim infundiranjem, ki traja dve uri.

Zdravilo Defitelio je treba pred uporabo vedno razredčiti. S 5-odstotno raztopino glukoze za infundiranje ali raztopino za infundiranje z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) se lahko razredči na ustrezno koncentracijo, ki omogoča dvurno infundiranje. Skupno prostornino infuzije je treba določiti na podlagi telesne mase posameznega bolnika. Končna koncentracija zdravila Defitelio mora biti v razponu od 4 mg/ml do 20 mg/ml.

Viale so namenjene enkratni uporabi, zato je treba neporabljeno raztopino iz enkratnega odmerka zavreči (glejte poglavje 6.6).

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- sočasna uporaba trombolitične terapije (npr. t-PA) (glejte poglavje 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Uporaba zdravil, ki povečajo tveganje krvavitve, v 24 urah po uporabi zdravila Defitelio (v 12 urah pri nefrakcioniranem heparinu) ni priporočljiva.

Sočasno zdravljenje s sistemskimi antikoagulanti (npr. heparinom, varfarinom, direktnimi zaviralci trombina in direktnimi zaviralci faktorja Xa) (glejte poglavje 4.5), z izjemo rednega vzdrževanja ali vnovičnega odpiranja centralne venske linije, zahteva skrbno spremljanje. Med takim zdravljenjem je treba razmisliti o prekinitvi uporabe zdravila Defitelio.

Zdravila, ki vplivajo na agregacijo trombocitov (npr. nesteroidna protivnetna zdravila), je treba med dajanjem zdravila Defitelio uporabljati previdno in pod strogim zdravniškim nadzorom.

Pri bolnikih, ki imajo klinično pomembno akutno krvavitev, ki zahteva krvno transfuzijo, zdravilo Defitelio ni priporočljivo ali pa je treba njegovo uporabo prekiniti. Pri bolnikih, pri katerih bo opravljen kirurški poseg ali invazivni posegi s pomembnim tveganjem za obsežno krvavitev, je priporočljivo začasno prekiniti uporabo zdravila Defitelio.

Uporaba defibrotida pri bolnikih s hemodinamsko nestabilnostjo, opredeljeno kot nezmožnost vzdrževanja povprečnega arterijskega tlaka ob podpori z enim presorjem, ni priporočljiva. Uporaba zdravila Defitelio v obliki bolusa lahko povzroči vročinske oblike ali občutek »splošnega pregrevanja«.

#### Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 20,4 mg natrija na vialo, kar je enako 1,02 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### *Morebitne interakcije z rekombinantnim t-PA*

Pri mišjem modelu trombembolije je rekombinantni t-PA okrepi antitrombotični učinek defibrotida, ko se je dajal intravensko, zato lahko sočasna uporaba pomeni povečano tveganje krvavitve in je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

#### *Morebitne interakcije z antitrombotičnimi fibrinolitičnimi učinkovinami*

Defibrotid ima profibrinolitičen učinek (glejte poglavje 5.1), kar lahko okrepi delovanje antitrombotičnih/fibrinolitičnih zdravil.

Trenutno ni poročil o izkušnjah pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s heparini majhne molekulske mase, varfarinom, direktnimi zaviralci trombina (npr. dabigatranom) ali direktnimi zaviralci faktorja Xa (npr. rivaroksabanom ter apiksabanom). Uporaba defibrotida z antitrombotičnimi/fibrinolitičnimi zdravili zato ni priporočljiva.

Če pa se sočasno uporabljajo v izjemnih primerih, je treba biti previden in skrbno spremljati parametre koagulacije (glejte poglavje 4.4).

#### *Morebitne interakcije z drugimi zdravili*

Zdravilo Defitelio ne zavira in ne inducira encimov CYP450 (glejte poglavje 5.2).

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Kontracepcija pri moških in ženskah

Bolniki in njihovi partnerji morajo med izpostavljenostjo zdravilu Defitelio in en teden po prekinitvi zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo.

#### Nosečnost

Študij z defibrotidom pri nosečnicah ni. Toksikološke študije razvoja zarodka/ploda pri brejih podganah in kuncih z odmerki defibrotida, približno enakimi priporočenemu terapevtskemu odmerku pri človeku, so pokazale velik delež abortusov s krvavitvijo (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Defitelio se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje z zdravilom Defitelio.

## Dojenje

Ni znano, ali se defibrotid izloča v materino mleko. Glede na naravo zdravila tveganja za novorojenčke/dojenčke ni pričakovati. Zdravilo Defitelio se lahko uporablja med dojenjem.

## Plodnost

Študij o učinkih defibrotida na plodnost pri človeku ni.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Defitelio nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Kljub temu se od bolnikov pričakuje, da zaradi narave osnovne bolezni ne bodo vozili in upravljali strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Vrednotenje varnosti defibrotida temelji na združenem naboru podatkov za oceno varnosti, ki je vključeval bolnike, ki so prejeli defibrotid v odmerku 25 mg/kg/dan za zdravljenje VOB, iz 4 kliničnih študij: ključne študije 3. faze (študije 2005-01), študije zdravljenja IND, študije za ugotavljanje odmerka (študije 99-118) in nadzorovane, randomizirane študije profilakse (študije 2004-000592-33). V ključni študiji 3. faze je bila skupna pojavnost neželenih dogodkov podobna v skupini, ki se je zdravila z defibrotidom, in kontrolni skupini (zgodovinsko). V preglednici neželenih učinkov so naštetih neželeni učinki, opaženi v združenem naboru podatkov za oceno varnosti [vsi neželeni učinki, o katerih so najmanj dvakrat poročali kot o morda povezanih z zdravljenjem], in novi/poslabšani neželeni učinki, opaženi v končni zaključeni študiji zdravljenja IND 2006-05 [vsi neželeni učinki, ki so se pojavili ali poslabšali po prvem odmerku defibrotida]. Za neželene učinke, o katerih so poročali, je v spodnji preglednici uporabljena njihova največja pogostnost. Podatke o varnosti iz ključne študije podpirajo in potrjujejo podatki iz končane študije zdravljenja IND.

Najpogostejša neželena učinka, opažena med zdravljenjem jetrne VOB, sta krvavitev (ki med drugim vključuje gastrointestinalno krvavitev, pljučno krvavitev in epistakso) in hipotenzija.

V študijah VOB z defibrotidom ni bilo nobenih poročil o preobčutljivosti, vendar so o primerih preobčutljivosti, vključno z anafilakso, poročali pri pripravku defibrotida, ki je bil predhodno na trgu, zato je preobčutljivost vključena kot neželeni učinek.

#### Preglednica z neželenimi učinki

Spodaj so navedeni opaženi neželeni učinki glede na organski sistem in pogostnost. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ).

<b><i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i></b>	
Pogosti	koagulopatija
<b><i>Bolezni imunskega sistema</i></b>	
Občasni	preobčutljivost anafilaktična reakcija
<b><i>Bolezni živčevja</i></b>	
Pogosti	možganska krvavitev
Občasni	možganski hematomi

<b><i>Očesne bolezni</i></b>	
Občasni	krvavitev očesne veznice
<b><i>Žilne bolezni</i></b>	
Zelo pogosti	hipotenzija
Pogosti	krvavitev
<b><i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i></b>	
Pogosti	pljučna krvavitev
	epistaksa
Občasni	hemotoraks
<b><i>Bolezni prebavil</i></b>	
Pogosti	gastrointestinalna krvavitev
	bruhanje
	diareja
	navzea
	hematemeza
	krvavitev v ustih
Občasni	melena
<b><i>Bolezni kože in podkožja</i></b>	
Pogosti	izpuščaj
	pruritus
	petehije
Občasni	ekhimozna
<b><i>Bolezni sečil</i></b>	
Pogosti	hematurija
<b><i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i></b>	
Pogosti	krvavitev na mestu katetra
	pireksija
Občasni	krvavitev na mestu injiciranja

#### Pediatrična populacija

V študijah zdravljenja je bilo več kot 50 % bolnikov otrok. Pri odmerkih nad priporočenim odmerkom 25 mg/kg/dan so opazili večji delež bolnikov z dogodki krvavitve v skupini z velikim odmerkom, vendar se je mnogo dogodkov pojavilo v obdobju sledenja, zato jasne povezave z zdravljenjem z defibrotidom ni mogoče določiti. V pediatrični preventivni študiji z odmerkom 25 mg/kg/dan so opazili povečano pojavnost katerih koli dogodkov krvavitve v skupini z defibrotidom v primerjavi s skupino, ki se je zdravila.

Vendar pa ni bilo razlike v pojavnosti resnih dogodkov krvavitve ali krvavitve s smrtnim izidom.

Pogostnost in resnost neželenih učinkov pri otrocih sta enaki kot pri odraslih. Potrebni niso nobeni posebni previdnostni ukrepi.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje ni posebnega antidota, zato mora biti zdravljenje simptomatsko. Defibrotid se z dializo ne odstrani (glejte poglavje 5.2).

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Drugi antitrombotiki, oznaka ATC: B01AX01

#### Mehanizem delovanja

Defibrotid je mešanica oligonukleotidov z dokazanim antitrombotičnim, fibrinolitičnim, antiadhezivnim in protivnetnim delovanjem. Mehanizem delovanja je multifaktorski. Primarno deluje tako, da zmanjša pretirano aktivacijo endotelijskih celic (EC) (endotelijska disfunkcija), modulira endotelijsko hemostazo, pa tudi obnavlja trombo-fibrinolitično ravnovesje. Vendar natančni mehanizem delovanja defibrotida ni popolnoma pojasnjen.

Defibrotid je pokazal antitrombotične in fibrinolitične učinke *in vitro* in *in vivo*, tako da: zvečuje ekspresijo sistemskega inhibitorja poti tkivnega faktorja (TFPI-tissue factor pathway inhibitor), tkivnega aktivatorja plazminogena (tissue plasminogen activator – t-PA) in trombomodulina (TM); zmanjšuje ekspresijo von Willebrandovega faktorja (vWF) in inhibitorja aktivatorja plazminogena 1 in zvečuje encimsko aktivnost plazmina za hidroliziranje fibrinskih strdkov.

Študije *in vitro* in *in vivo* so pokazale, da defibrotid inhibira adhezijo levkocitov in trombocitov na endotelij, tako da: zavira P-selektin in žilno adhezijsko molekulo 1 (vascular cell adhesion molecule-1 – VCAM-1), ovira transmigracijo levkocitov, ki jo posreduje molekula medcelične adhezije z antigenom 1 (LFA-1-ICAM), povezana s funkcijo limfocitov; in zvečuje dušikov oksid (NO), prostaglandin I2 (PGI2) in prostaglandin E2 (PGE2).

*In vitro* defibrotid kaže protivnetne učinke, ki zmanjšujejo sproščanje in nastajanje vrst reaktivnega kisika in mediatorjev vnetja, na primer interleukina 6, tromboksana A2, levkotriena B4 in tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- $\alpha$ ).

Defibrotid ščiti EC pred poškodbami in pospešuje tkivno homeostazo, tako da zmanjšuje apoptozo EC, ki jo posreduje fludarabin, medtem ko vzdržuje svoj učinek proti levkemiji, in zavira ekspresijo heparanaze, kot so pokazale študije *in vitro* in *in vivo*.

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### *Zdravljenje VOB*

Učinkovitost in varnost defibrotida pri zdravljenju hude VOB so preučevali v ključni, zgodovinsko nadzorovani študiji 3. faze (2005-1). Štiriinštirideset otrok in 58 odraslih bolnikov s hudo VOB po PKMC so zdravili z zdravilom Defitelio v odmerku 25 mg/kg/dan, danim intravensko z infundiranjem, potem pa so jih primerjali z 32 zgodovinskimi kontrolnimi bolniki. Mediana trajanja zdravljenja bolnikov, zdravljenih z zdravilom Defitelio, je bila 22 dni.

Pomembno večji delež bolnikov v skupini, zdravljeni z zdravilom Defitelio, je dosegel popoln odziv, opredeljen kot skupna vrednost bilirubina manj kot 2 mg/dl in ozdravitev večorganske odpovedi; po 100. dnevu je bil popoln odziv pri zdravilu Defitelio 23,5-odstoten (24/102), pri zgodovinski kontroli pa 9,4-odstoten (3/32) ( $p = 0,013$ ). Poleg tega se je po 100.+ dnevu izboljšal delež preživetja v skupini z zdravilom Defitelio, v kateri je preživel 38,2 % bolnikov (39/102), v primerjavi z zgodovinsko kontrolno skupino z deležem 25,0 % (8/32) ( $p = 0,034$ ).

Podatke o učinkovitosti iz te ključne študije podpirajo in potrjujejo podatki iz študije za ugotavljanje odmerka (skupina s 25 mg/kg) in podatki iz odprte študije zdravljenja IND, kot je predstavljeno v preglednici 1.

**Preglednica 1: Rezultati študije zdravljenja: popoln odziv in stopnja preživetja pri hudi VOB po 100.+ dnevu**

	Posamezne študije			
	Ugotavljanje odmerka (skupina s 25 mg/kg/dan)	Odrpto zdravljenje IND (25 mg/kg/dan)	Zgodovinsko nadzorovano preskušanje (25 mg/kg/dan)	
			Skupina, zdravljena z defibrotidom	Zgodovinska kontrola
Popoln odziv do 100.+ dneva	43 % (32/75)	39,3 % (201/512)	23,5 % (24/102)	9,4 % (3/32)
			p = 0,0131	
Preživetje do 100.+ dneva	43,9 %*	49,5 %*	38,2 %*	25,0 %*
			p = 0,0341	

\* Kaplan-Meierjeve ocene za analizo časa do dogodka do 100.+ dneva.

Podatki o izidih, na voljo za 611 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Defitelio, na osnovi sočutne uporabe proti lažji ali hudi VOB po presaditvi so skladni z nadzorovanimi kliničnimi študijami, v katerih je bil pri bolnikih s hudo VOB delež popolnega odziva 24 % (51/212) in preživetja 37 % (78/212).

Coppell *in sodelavci* so leta 2010 poročali o podatkih iz velike metaanalize 235 bolnikov s hudo VOB, pri čemer so pokazali, da je pričakovani delež umrljivosti pri hudi VOB 84,3 %. Ta delež je ostal konstanten več desetletij.

Podatki iz neodvisnega registra ZDA so pokazali koristen učinek zdravila Defitelio v rutinski klinični praksi. Pri vmesni analizi potekajočega registra so bili na voljo podatki za 96 bolnikov s hudo VOB.

Umrljivost zaradi vseh vzrokov pri bolnikih s hudo VOB, ki se niso zdravili z defibrotidom, je bila 100.+ dan 69-odstotna, pri bolnikih, ki so prejeli defibrotid, pa 61-odstotna. Ti podatki izhajajo iz odprtega registra, pri katerem preskušanci niso bili naključno razporejeni.

Dodatni podatki so prikazani v spodnji preglednici 2.

**Preglednica 2: Podatki iz registra ZDA**

	Brez defibrotida	Zdravljeni z defibrotidom
	<b>55</b>	<b>41</b>
Živeči na 100.+ dan	17 (31 %)	16 (39 %)
VOB izzvenela do 100.+ dneva	16 (29 %)	21 (51 %)

#### Profilaksa

Pri pediatričnih bolnikih, ki so prestajali PKMC, so opravili nadzorovano, randomizirano študijo profilakse (študijo 2004-000592-33). Bolniki (n = 356) so bili naključno razporejeni v skupino, ki je prejela 25 mg/kg/dan od začetka priprav, ali v skupino brez profilakse.

V skupini, ki je prejela profilakso z zdravilom Defitelio, so zabeležili 40-odstotno zmanjšanje skupne incidence VOB (od 19,9 % v kontrolni skupini do 12,2 % v skupini z zdravilom Defitelio).



Uporaba reševalnega zdravljenja z zdravilom Defitelio pri vseh bolnikih, pri katerih se je razvila VOB, pomeni, da študija ni bila zasnovana za ocenjevanje kakršne koli prednosti pri preživetju, česar tudi niso opazili.

V sekundarnih analizah podskupine bolnikov, ki so prestajali alogensko presaditev, je bila profilaksa z zdravilom Defitelio prav tako povezana z manjšo incidenco akutne reakcije presadka proti gostitelju (aGvHD) in manjšim številom resnejših primerov (stopnje od 2 do 4) aGvHD do 100.+ dneva.

Ločena študija profilakse (študija 15-007) z enakim odmerkom zdravila Defitelio 25 mg/kg/dan z intravenskim infundiranjem je bila opravljena pri pediatričnih (n = 198) in odraslih bolnikih (n = 174) po zdravljenju s PKMC. Najpogostejše primarne bolezni bolnikov so bile akutna limfoblastna levkemija (n = 100) pri 26,9 %, akutna mieloična levkemija (n = 96) pri 25,8 % ali nevroblastom (n = 57) pri 15,3 %. Bolniki so bili naključno razporejeni v skupino z zdravilom Defitelio in najboljšo podporno oskrbo ali skupino, ki je prejela le najboljšo podporno oskrbo.

Primarni opazovani dogodek preživetja brez VOB 30 dni in več po zdravljenju s PKMC ni bil dosežen; skupina, ki je prejela zdravilo Defitelio in najboljšo podporno oskrbo, se v primerjavi s skupino, ki je prejela le najboljšo podporno oskrbo, ni razlikovala. Kaplan-Meierjeva ocena (95-odstotni IZ) preživetja brez VOB 30 dni in več po zdravljenju s PKMC je znašala 66,8 % (57,8 %; 74,4 %) v skupini, ki je prejela profilakso z zdravilom Defitelio in najboljšo podporno oskrbo, in 72,5 % (62,3 %; 80,4 %) v skupini, ki je prejela le najboljšo podporno oskrbo. P-vrednost stratificiranega logrank testa, s katerim se je med obema skupinama zdravljenja primerjalo preživetje brez VOB v določenem obdobju, je znašala 0,8504. 30 dni in več po zdravljenju s PKMC je bilo v skupini, ki je prejela zdravilo Defitelio in najboljšo podporno oskrbo, 10/190 oz. 5,7 % smrtnih primerov, v skupini, ki je prejela le najboljšo podporno oskrbo, pa 5/182 oz. 2,9 % smrtnih primerov.

Pri podobnem deležu udeležencev v skupini z zdravilom Defitelio in najboljšo podporno oskrbo v primerjavi z udeleženci v skupini, ki je prejela le najboljšo podporno oskrbo, je prišlo do novih/poslabšanih neželenih učinkov (99,4 % v prvi v primerjavi s 100 % v drugi skupini) in resnih novih/poslabšanih neželenih učinkov (40,9 % v prvi v primerjavi s 35,1 % v drugi skupini).

### Pediatrična populacija

V kliničnih študijah, opravljenih pri zdravljenju VOB, je bilo več kot 55 % bolnikov (780 bolnikov) starih manj kot 18 let. Podatki o varnosti in učinkovitosti pri otrocih so na voljo iz treh kliničnih študij zdravljenja VOB: ključne študije 3. faze (študije 2005-01), študije zdravljenja IND (študije 2006-05) in študije za ugotavljanje odmerka (študije 99-118). Varnost pri pediatričnih bolnikih so preučevali tudi v dveh dodatnih študijah profilakse (študiji 2004-000592-33 in 15-007), opisanih v zgornjem poglavju „Profilaksa“.

Varnost in učinkovitost pri otrocih, starih manj kot 1 mesec, še nista bili dokazani.

### Elektrofiziologija srca

Na podlagi rezultatov študije QTc, opravljene pri zdravih preskušancih s terapevtskimi in supratrapevtskimi odmerki, lahko sklepamo, da zdravilo Defitelio nima statistično ali klinično pomembnega potenciala za podaljšanje QTc pri odmerkih, do 2,4-krat večjih od terapevtsko indiciranih. Zdravilo Defitelio ne povzroča proaritmčne toksičnosti, povezane s spremembami intervala QT.

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni in iz etičnih razlogov, ki so preprečili izvajanje s placebom nadzorovane študije, ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija in porazdelitev

Pri 52 zdravih prostovoljcih so bili farmakokinetični parametri po odmerku zdravila Defitelio 6,25 mg/kg naslednji:

### **Preglednica 3: Farmakokinetični parametri zdravila Defitelio po intravenskem infundiranju 6,25 mg/kg pri zdravih preskušancih**

Parameter	FK-parametri zdravila Defitelio Povprečje ± standardni odklon
$C_{max}$ (µg/ml)	17,3 ± 3,83
$t_{max}$ (h)#	2,00 (1,00–2,00)
AUC <sub>t</sub> (µg/ml*h)	26,9 ± 8,53
AUC (µg/ml*h)	48,1 ± 6,49
V <sub>d</sub> (ml)	9934 ± 3807
CL (l/h)	10,4 ± 1,77
K <sub>el</sub> (1/h)	1,25 ± 0,66
$t_{1/2}$ (h)	0,71 ± 0,35

# mediana (min–maks)

Največje koncentracije v plazmi so se pojavile na koncu obdobja infundiranja, potem pa so se zmanjšale s hitrim očiščkom, pri čemer je bila večina vzorcev nezaznavnih 3,5 ure po začetku infundiranja. Farmakokinetična analiza s simulacijo modela je pokazala, da se koncentracije zdravila Defitelio v plazmi pri uporabi večkratnih odmerkov, do 4-krat večjih od terapevtskega odmerka, ne kopičijo. Prostornina porazdelitve je približno 10 l. Študije *in vitro* so pokazale, da se 93 % zdravila Defitelio veže na beljakovine v plazmi.

### Izločanje

Po dajanju terapevtskega odmerka (6,25 mg/kg) zdravim osebam se je v povprečju 9,48 % celotnega odmerka v 24 urah izločilo z urinom v obliki nespremenjenega defibrotida, pri čemer se je večina izločila v prvem intervalu odvzema vzorcev od 0 do 4 h (približno 98 %).

### Presnova

Defibrotid ne zavira in ne inducira encimov CYP450.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Ledvična okvara*

Šest bolnikov z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (izračunano z enačbo prilagoditve prehrane pri ledvični bolezni), ki se sočasno niso zdravili z dializo, so primerjali s 6 zdravimi osebami s podobnimi izhodiščnimi demografskimi značilnostmi. Preskušanci so dobivali zdravilo Defitelio v odmerku 6,25 mg/kg kot 2 uri trajajočo intravensko aplikacijo na vsakih 6 ur. V primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami so pri bolnikih z ledvično okvaro ugotovili 1,6-kratno povečanje vrednosti AUC in 1,4-kratno povečanje vrednosti  $C_{max}$ , medtem ko je bil razpolovni čas približno dvakrat daljši kot pri zdravih osebah.

Količina defibrotida, ki se je izločila z urinom v 24 urah, je bila pri bolnikih z ledvično okvaro približno 5 % celotnega odmerka v primerjavi s približno 12 % pri zdravih osebah.

Skoraj vse izločanje skozi ledvice nastopi v prvih 4 urah. Kopičenja defibrotida po 4 odmerkih niso ugotovili. Razlika v izpostavljenosti ne velja za klinično pomembno, zato se za bolnike z ledvično okvaro ne priporoča prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2).

Podštudija je pokazala, da hemodializa ne odstrani defibrotida (glejte poglavje 4.2).

#### *Jetrna okvara*

Pri bolnikih z jetrno okvaro niso opravili nobenih uradnih farmakokinetičnih študij. Zdravilo Defitelio se je v kliničnih študijah brez prilagajanja odmerka uporabljalo pri bolnikih z jetrno okvaro, pri čemer niso opazili nobenih težav z varnostjo (glejte poglavje 4.2).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Glavna ugotovitev je bila kopičenje vakuoliziranih makrofagov v jetrih psov in jetrih, ledvicah ter bezgavkah podgan. Domnevajo, da so makrofagi glavni tarčni organ.

#### Razvoj zarodka/ploda

V študijah razmnoževanja 2. segmenta pri podganah in kuncih so pri defibrotidu pokazali toksičnost za mater, saj je povzročil velik delež abortusov s krvavitvijo, ko se je v dveh urah intravensko infundiral z vsemi preskušanimi ravnmi odmerkov, vključno z odmerki, ki so blizu odmerku pri človeku. Zaradi toksičnosti za mater ni mogoče sklepati glede učinkov defibrotida na razvoj zarodka/ploda. Znano je, da se raven zaviralca PAI-2 edinstveno viša v placenti.

#### Toksičnost za mladiče

Večkratno intravensko dajanje defibrotida podganjim mladičem v odmerkih, manjših in približno enakih kot terapevtski odmerek pri človeku, je povzročilo povečanje povprečne starosti pri ločevanju prepucija, kar kaže na upočasnitev pubertete pri podganjih samcih. Vendar klinična pomembnost teh ugotovitev ni znana.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev citrat dihidrat  
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)  
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

#### Neodprte vial:

3 leta

#### Stabilnost po prvem odprtju in/ali redčenju:

Z mikrobiološkega stališča je treba rekonstituirano zdravilo uporabiti takoj po redčenju. Vendar pa so kemično in fizikalno stabilnost pokazali za 72 ur pri temperaturi 15–25 °C in razponu koncentracije od

4 mg/ml do 20 mg/ml v raztopini za infundiranje z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) ali 5-odstotno glukozo.

Če se zdravilo ne porabi takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo, to pa ne bi smelo trajati dlje kot 24 ur pri temperaturi 2–8 °C.

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

2,5-mililitrske viale (prozorno steklo tipa I), zaprte z zamaškom (butilna guma) in tesnilom (aluminij).

Velikost pakiranja: 10 vial.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Zdravilo Defitelio je namenjeno samo enkratni uporabi.

Koncentrat za raztopino za infundiranje je treba razredčiti z aseptično tehniko. Zdravilo Defitelio je treba razredčiti z raztopino za infundiranje z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) ali 5-odstotno raztopino za infundiranje z glukozo (za razpon koncentracije in stabilnost razredčene raztopine glejte poglavje 6.3) do ustrezne koncentracije, ki omogoča 2-urno infundiranje (glejte poglavje 4.2).

##### Priprava zdravila Defitelio (z aseptično tehniko):

1. Število vial, ki jih je treba razredčiti, je treba določiti na podlagi posameznikove telesne mase (glejte poglavje 4.2).
2. Pred redčenjem vsako vialo pregledajte in se prepričajte, da v njej ni delcev. Če opazite delce in/ali tekočina v viali ni bistra, vialo ne smete uporabiti.
3. Skupno prostornino infuzije je treba določiti na podlagi telesne mase posameznega bolnika. Končna koncentracija zdravila Defitelio mora biti v razponu od 4 mg/ml do 20 mg/ml (glejte poglavje 6.3).
4. Prostornino raztopine za infundiranje z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9-%) ali 5-% glukozo, ki mora biti enaka skupni prostornini raztopine zdravila Defitelio, ki se bo dodala, je treba izvleči iz vrečke in jo zavreči.
5. Izvleči je treba potrebno prostornino zdravila Defitelio in jo združiti.
6. Združeno prostornino zdravila Defitelio je treba dodati raztopini za infundiranje z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) ali 5-odstotno glukozo.
7. Raztopino za infundiranje je treba nežno premešati.
8. Pred uporabo raztopino pregledajte in se prepričajte, da v njej ni delcev. Uporabiti smete samo prozorno raztopino brez vidnih delcev. Barva razredčene raztopine lahko niha od brezbarvne do svetlo rumene, kar je odvisno od vrste in količine redčila. Priporočljivo je, da razredčeno raztopino zdravila Defitelio bolnikom aplicirate s kompletom za infundiranje, opremljenim z vgrajenim 0,2- $\mu$ m filtrom.
9. Ko je infundiranje končano, je treba intravensko linijo sprati z raztopino za infundiranje z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) ali 5-odstotno glukozo.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/13/878/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 18. oktober 2013  
Datum zadnjega podaljšanja: 26. maj 2023

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

## **A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

**E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI  
DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
<u>Ukrep 1</u>  Za nadaljnje opredeljevanje učinkovitosti in varnosti zdravila Defitelio pri zdravljenju hude jetrne venookluzivne bolezni mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zagotoviti letna obvestila z vsemi novimi informacijami glede varnosti in učinkovitosti zdravila Defitelio.	V okviru letnih ponovnih ocen je treba predložiti letna poročila



**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Defitelio 80 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje  
defibrotid

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En ml koncentrata vsebuje 80 mg defibrotida. Ena 2,5-mililitrska viala vsebuje 200 mg defibrotida.  
200 mg/2,5 ml

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi: natrijev citrat dihidrat, klorovodikovo kislino in natrijev hidroksid (za uravnavanje pH),  
vodo za injekcije

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

koncentrat za raztopino za infundiranje  
10 vial

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.  
za intravensko uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/13/878/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**VIALA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Defitelio 80 mg/ml sterilni koncentrat  
defibrotid  
i.v.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

2,5 ml

**6. DRUGI PODATKI**

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

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Defitelio 80 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje defibrotid

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Defitelio in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Defitelio
3. Kako boste prejeli zdravilo Defitelio
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Defitelio
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Defitelio in za kaj ga uporabljamo**

Defitelio je zdravilo, ki vsebuje učinkovino defibrotid.

Uporablja se za zdravljenje jetrne venookluzivne bolezni, pri kateri se krvne žile v jetrih poškodujejo, ker jih zaprejo krvni strdki. To lahko povzročijo zdravila, ki se dajejo pred presaditvijo matičnih celic.

Defibrotid deluje tako, da zaščiti celice krvnih žil in prepreči ali razgradi krvne strdke.

To zdravilo se lahko uporablja pri odraslih in mladostnikih, otrocih ter dojenčkih, starejših od enega meseca.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Defitelio**

##### **Ne uporabljajte zdravila Defitelio**

- če ste alergični na defibrotid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če uporabljate druga zdravila za razgrajevanje krvnih strdkov, kot je tkivni aktivator plazminogena.

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila Defitelio se posvetujte z zdravnikom:

- če jemljete zdravila, ki povečujejo tveganje za krvavitev;
- če imate močno krvavitev, ki zahteva transfuzijo krvi;
- če bodo pri vas opravili kirurški poseg;
- če imate težave s krvnim obtokom, ker telo ni zmožno vzdrževati stalnega krvnega tlaka.

##### **Otroci in mladostniki**

Uporaba zdravila Defitelio ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 1 meseca.

### **Druga zdravila in zdravilo Defitelio**

Obvestite zdravnika, če jemljete zdravila za preprečevanje strjevanja krvi, kot so acetilsalicilna kislina, heparini, varfarin, dabigatran, rivaroksaban ali apiksaban, ali če jemljete protivnetna zdravila (npr. ibuprofen, naproksen, diklofenak ali druga nesteroidna protivnetna zdravila).

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči, ne uporabljajte zdravila Defitelio, razen če bolezen zahteva zdravljenje z zdravilom Defitelio.

Če ste spolno dejavni in lahko vi ali vaša partnerka zanosite, morata oba uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Defitelio in še 1 teden po prekinitvi zdravljenja.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Ni verjetno, da bo zdravilo Defitelio vplivalo na vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **Zdravilo Defitelio vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje 20,4 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na vialo. To je enako 1,02 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

## **3. Kako boste prejeli zdravilo Defitelio**

Zdravljenje z zdravilom Defitelio lahko uvede in stalno nadzoruje samo izkušen zdravnik v bolnišnici ali specializiranem centru za presaditev matičnih celic.

Počasi vam ga bodo injicirali (v 2 urah) v eno od ven. To se imenuje »intravensko infundiranje« ali infuzija.

To zdravljenje boste prejeli štirikrat na dan vsaj 21 dni ali dokler simptomi ne izginejo.

Priporočeni odmerek pri otrocih, starih od enega meseca do 18 let, je enak kot pri odraslih.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Defitelio**

Ker vam bo to zdravilo dajal zdravnik ali medicinska sestra, ni verjetno, da bi bil odmerek izpuščen. Če pa menite, da so pozabili na odmerek, o tem obvestite zdravnika ali zdravstvenega delavca. Če je bil odmerek izpuščen, ne smete prejeti dvojnega odmerka.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Defitelio, so poročali o naslednjih neželenih učinkih.

Če opazite katerega koli od navedenih neželenih učinkov, **se takoj posvetujte z zdravnikom.**

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizek krvni tlak

**Pogosti** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- splošna krvavitev,
- krvavitev iz nosu,
- možganska krvavitev,
- črevesna krvavitev,



- bruhanje krvi,
- krvavitev v pljučih,
- krvavitev na mestu cevke za infundiranje,
- kri v urinu,
- krvavitev v ustih,
- kožna krvavitev,
- koagulopatija (motnja strjevanja krvi),
- siljenje na bruhanje,
- bruhanje,
- driska,
- izpuščaj,
- srbenje,
- zvišana telesna temperatura.

**Občasni** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- krvavitev iz očesa,
- kri v blatu,
- krvavitev na mestu injiciranja,
- lokalizirano nabiranje krvi zunaj žile (hematom) v možganih,
- hemotoraks (kopičenje krvi v predelu med srcem in pljuči),
- podplutbe,
- alergijske reakcije (pojavi se lahko reakcije na koži, kot je izpuščaj),
- huda alergijska reakcija (pojavi se lahko otekanje dlani, obraza, ustnic, jezika ali grla in oteženo dihanje).

### **Otroci in mladostniki**

Pričakovano je, da bodo vrsta, resnost in pogostnost neželenih učinkov pri otrocih (od 1 meseca do 18 let) podobni kot pri odraslih, zato niso potrebni nobeni drugi posebni previdnostni ukrepi.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Defitelio**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Defitelio ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki viala poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

Po redčenju za uporabo čas shranjevanja infuzije ne sme preseči 24 ur pri temperaturi 2–8 °C, razen če je bilo redčenje opravljeno pri nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Zdravilo Defitelio se ne sme uporabljati, če je motno ali vsebuje delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Defitelio

- Učinkovina je defibrotid. Ena 2,5-mililitrska viala vsebuje 200 mg defibrotida, en ml raztopine pa 80 mg defibrotida.
- Druge sestavine zdravila so natrijev citrat dihidrat, klorovodikova kislina ter natrijev hidroksid (za prilagajanje pH) in voda za injekcije (glejte poglavje 2 »Zdravilo Defitelio vsebuje natrij«).

### Izgled zdravila Defitelio in vsebina pakiranja

Zdravilo Defitelio je bister, svetlo rumen do rjav koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat), ki ne vsebuje delcev in ni moten.

Škatla vsebuje 10 steklenih vial z 2,5 ml koncentrata.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Gentium S.r.l

Piazza XX Settembre, 2

22079 Villa Guardia (Como)

Italija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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

(lokalna telefonska številka v Republiki Irski)

(zunaj Republike Irske lahko vključuje stroške mednarodnega telefonskega klica)

E-pošta: medinfo-int@jazzpharma.com

### Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne:

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni in iz etičnih razlogov ni bilo mogoče opraviti s placebom nadzorovanih kliničnih študij ter pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno navodilo za uporabo.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

<----->