

13. lipnja 2022

**Pismo zdravstvenim radnicima o zabrani korištenja lijeka
▼ Defitelio (defibrotid) za profilaksu veno-okluzivne bolesti nakon
transplantacije hematopoetskih matičnih stanica**

Poštovani,

u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA), nositelj odobrenja Gentium S.r.l želi Vas informirati o sljedećem:

Sažetak

- **Ispitivanje 15-007, u kojem se uspoređivala primjena defibrotida uz najbolje potporne mjere s primjenom samo najboljih potpornih mjera za profilaksu veno-okluzivne bolesti nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica, prekinuto je zbog upitne koristi.**
- **Nije uočen učinak na primarnu mjeru ishoda djelotvornosti preživljenja bez veno-okluzivne bolesti do 30 dana nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica.**
- **Lijek Defitelio se ne smije koristiti za profilaksu veno-okluzivne bolesti.**

Dodatne informacije

Defibrotid je mješavina oligonukleotida s dokazanim antitrombotskim, fibrinolitičkim, antiadhezivnim i protuupalnim djelovanjem. Odobren je pod nazivom Defitelio u iznimnim okolnostima 2013. godine za liječenje teške veno-okluzivne bolesti jetre, poznate i pod nazivom sindrom opstrukcije sinusoida, koja se može razviti za vrijeme liječenja transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica. Predmetni lijek indiciran je u odraslih i adolescenata te djece i dojenčadi starije od 1 mjeseca.

Ispitivanje profilaktične primjene (Ispitivanje 15-007) korištenjem doze od 25 mg/kg/dan intravenskom infuzijom provedeno je u pedijatrijskih ispitanika (n=198) i odraslih (n=174) nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica. Najčešće primarne bolesti u bolesnika bile su akutna limfoblastična leukemija (n=100, odnosno 26,9%), akutna mijelogena leukemija (n=96, odnosno 25,8%), ili neuroblastom (n=57, odnosno 15,3%). Bolesnici su bili randomizirani u skupinu koja je primala defibrotid uz najbolje potporne mjere ili u skupinu koja je dobivala samo najbolje potporne mjere.

Ispitivanje je bilo prekinuto zbog upitne koristi predmetnog lijeka. Primarna mjera ishoda djelotvornosti preživljenja bez veno-okluzivne bolesti do 30 dana nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica nije postignuta te nije bilo razlike u primjeni defibrotida uz najbolje potporne mjere u usporedbi s primjenom samo najboljih potpornih mjera. Kaplan-Meierove procjene (95%-tni interval pouzdanosti) preživljenja bez veno-okluzivne bolesti do 30 dana nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica bile su 66,8% (57,8%; 74,4%) u ispitanika koji su primali defibrotid uz najbolje potporne mjere i 72,5%

(62,3%; 80,4%) u ispitanika koji su primali samo najbolje potporne mjere. P-vrijednost iz stratificiranog *log-rank* testa koji je uspoređivao preživljenje bez veno-okluzivne bolesti tijekom vremena između dvije liječene skupine ispitanika bila je 0,8504.

Do 30 dana nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica zabilježeno je 10 smrtnih ishoda u 190 ispitanika koji su primali defibrotid uz najbolje potporne mjere (5,7%) u usporedbi s pet smrtnih ishoda u 182 ispitanika koji su primili samo najbolje potporne mjere (2,9%). Slični udjeli ispitanika koji su primali defibrotid uz najbolje potporne mjere i onih koji su primali samo najbolje potporne mjere imali su štetni događaj nastao tijekom liječenja (99,4% naspram 100%) i ozbiljni štetni događaj nastao tijekom liječenja (40,9% naspram 35,1%).

Već dobro ustanovljen sigurnosni profil defibrotida tijekom liječenja veno-okluzivne bolesti uglavnom karakterizira krvarenje (uključujući, ali ne ograničavajući se na gastrointestinalno krvarenje, plućno krvarenje i epistaksu) i hipotenzija. Primjena defibrotida povećava rizik od krvarenja i treba je obustaviti ili prekinuti ako dođe do značajnog krvarenja.

S obzirom na gore navedene rezultate ispitivanja i uzimajući u obzir sigurnosni profil lijeka, Defitelio se ne preporučuje za profilaksu veno-okluzivne bolesti.

Poziv na prijavljivanje nuspojave

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave putem informacijskog sustava OPeN koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (<https://open.halmed.hr>).

Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane Hrvatske liječničke komore i Hrvatske ljekarničke komore kao i prijave putem obrasca poslanog elektroničkom poštom, poštom ili telefaksom.

Kako bi se poboljšala sljedivost ovog biološkog lijeka, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati u zdravstvenom kartonu bolesnika i uključiti u svaku prijavu sumnje na nuspojavu.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija.

Kontakt podaci nositelja odobrenja

Marti Farm d.o.o.
Tel.: +385 1 558 8297
E-mail: farmakovigilancija@martifarm.com


ili

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited
Tel.: +353 1 968 1631
(lokalni telefonski broj u Republici Irskoj; pozivi izvan Republike Irske mogu uključivati naknadu za međunarodni telefonski poziv)
E-mail: medinfo-int@jazzpharma.com

ili

ProPharma Group (Medical Information Vendor/Call Center for Jazz Pharmaceuticals,
Inc.)
Olliver Road
Richmond
North Yorkshire
DL10 5HX
United Kingdom

S poštovanjem,



Martina Diminić Smetiško, dr.dent.med.
Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Gentium S.r.l.