

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Defitelio, 80 mg/ml, koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml indeholder defibrotid* 80 mg svarende til en mængde på 200 mg i et 2,5 ml hætteglas og svarende til en koncentration mellem 4 mg/ml og 20 mg/ml efter fortynding

* produceret af tarmmucosa fra svin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).
Opløsningen er bleggul til brun og fri for partikler eller turbiditet.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Defitelio er indiceret til behandling af svær hepatisk venookklusiv sygdom (VOD), også kaldet sinusoidalt obstruktionssyndrom (SOS), ved transplantationsbehandling med hæmatopoietiske stamceller (HSCT).

Det er indiceret til voksne og unge, børn og spædbørn over 1 måned.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Defitelio skal ordineres og gives af læger med specialisterfaring i diagnosticering og behandling af komplikationer til HSCT.

Dosering

Den anbefalede dosis er 6,25 mg/kg legemsvægt hver 6. time (25 mg/kg/dag).

Over dette niveau foreligger der kun begrænsede oplysninger om virkning og sikkerhed, hvorfor doser over 25 mg/kg/dag frarådes.

Defitelio bør administreres i mindst 21 dage, og behandlingen fortsættes, indtil symptomerne og tegnene på svær VOD svinder.

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion, eller som er i intermitterende hæmodialyse (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført egentlige farmakokinetiske studier hos patienter med nedsat leverfunktion, men lægemidlet er uden dosisjustering blevet anvendt i kliniske studier hos patienter, der udviklede nedsat leverfunktion, uden at der er konstateret sikkerhedsproblemer. Dosisjustering anbefales derfor ikke, men omhyggelig monitorering af patienterne er nødvendig (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Den anbefalede dosis til børn fra 1 måned til 18 år er den samme i mg/kg som til voksne, dvs. 6,25 mg/kg legemsvægt hver 6. time.

Administration

Defitelio administreres ved intravenøs infusion i løbet af to timer.

Defitelio skal altid fortyndes før brug. Defitelio kan fortyndes med isoton glukose 5 % til infusion eller isoton natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) til infusion til en koncentration, der er passende til infusion over 2 timer. Det samlede infunderede volumen fastsættes individuelt efter patientens vægt. Den endelige koncentration af Defitelio skal være mellem 4 mg/ml og 20 mg/ml.

Hætteglassene er til engangsbrug, og ikke-anvendt opløsning fra en enkelt dosis skal kasseres (se pkt. 6.6).

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for defibrotid eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Samtidig trombolytisk behandling (f.eks. t-PA) (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Administration af lægemidler, der øger risikoen for blødning, frarådes inden for 24 timer efter administration af Defitelio (inden for 12 timer for ufraktioneret heparin).

Der kræves nøje monitorering ved samtidig systemisk antikoagulationsbehandling (f.eks. heparin, warfarin, direkte trombinhæmmere og direkte faktor Xa-hæmmere) (se pkt. 4.5), bortset fra rutinemæssig vedligeholdelse eller genåbning af et centralt venekateter. Under sådan behandling bør det overvejes at seponere Defitelio.

Ved administration af lægemidler, der nedsætter trombocytaggregationen (f.eks. NSAID), bør forsigtighed udvises og patienten overvåges tæt under administrationen af Defitelio.

Hos patienter med klinisk betydningsfuld, transfusionskrævende akut blødning frarådes brug af Defitelio, og igangværende behandling med Defitelio bør seponeres. For patienter, som får foretaget operative indgreb eller invasive procedurer med betydelig risiko for større blødninger, tilrådes midlertidig seponering af Defitelio.

Det frarådes at administrere Defitelio hos patienter, som er hæmodynamisk ustabile, dvs. mangler evnen til at opretholde det arterielle middeltryk støttet af en enkelt pressorsubstans.

Defitelios sikkerhed og virkning hos børn under 1 måned er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Det frarådes at anvende Defitelio til børn under 1 måned.

Administration af en bolus af Defitelio kan medføre hyperæmi (flushing) eller generaliseret varmekøbsfølelse.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per dosis og er således stort set natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Potentielle interaktioner med rekombinant t-PA

I en musemodel for tromboemboli potenserede rekombinant t-PA den antitrombotiske virkning af defibrotid ved intravenøs indgift; samtidig administration kan således medføre øget blødningsrisiko og er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Potentielle interaktioner med antitrombotiske fibrinolytiske midler

Defibrotid har profibrinolytisk virkning (se pkt. 5.1) og kan således potentielt øge aktiviteten af antitrombotiske/fibrinolytiske lægemidler.

Der er hidtil ikke beskrevet kliniske erfaringer hos patienter ved samtidig behandling med lavmolekylære hepariner (LMWH), warfarin eller direkte trombinhæmmere (f.eks. dabigatran) eller direkte faktor Xa-hæmmere (f.eks. rivaroxaban og apixaban). Det frarådes derfor at anvende defibrotid sammen med antitrombotiske/fibrinolytiske lægemidler.

Hvis dette undtagelsesvis gøres, bør det ske med forsigtighed under tæt overvågning af koagulationsparametre (se pkt. 4.4).

Potentielle interaktioner med andre lægemidler

Defitelio hverken hæmmer eller inducerer CYP450-enzymet (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen undersøgelser, hvor defibrotid er anvendt hos gravide kvinder. I toksikologiske undersøgelser af den embryoføtale udvikling hos drægtige rotter og kaniner med doser af defibrotid nær den anbefalede terapeutiske dosis til mennesker var der høj forekomst af hæmoragisk abort (se pkt. 5.3).

Defitelio bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand nødvendiggør behandling med Defitelio.

Antikonception til mænd og kvinder

Patienterne og deres partner skal anvende effektiv antikonception under eksponeringen af Defitelio og en uge efter behandlingens ophør.

Amning

Det vides ikke, om defibrotid udskilles i modermælk. I betragtning af lægemidlets art forventes der ikke at være risiko for nyfødte/spædbørn. Defitelio kan anvendes under amning.

Fertilitet

Der foreligger ingen undersøgelser om virkningerne af defibrotid på fertiliteten hos mennesker.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Defitelio forventes ikke eller kun i ubetydelig grad at påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Normalt forventes patienterne på grund af den underliggende sygdom dog ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

I det pivotale studie (fase 3) (2005-01) var den totale forekomst af bivirkninger den samme i behandlingsgruppen med defibrotid og i kontrolgruppen (historisk).

Alle bivirkninger, der er indberettet i mindst to tilfælde med angivelse af sammenhængen som mulig, er defineret som bivirkninger og medtaget i nedenstående tabel.

De hyppigste bivirkninger, der er iagttaget under behandling af hepatisk VOD ved anvendelse før markedsføring, er blødning (bl.a. gastrointestinal blødning, pulmonal blødning og epistaxis), hypotension og koagulopati.

Der har ikke været indberetninger om hypersensibilitet i undersøgelserne med defibrotid ved VOD. Da der imidlertid med en tidligere markedsført formulering af defibrotid blev indberettet tilfælde af hypersensibilitet, herunder anafylaksi, er hypersensibilitet medtaget som en bivirkning.

Tabel over bivirkninger

De iagttagne bivirkninger er nedenfor opstillet efter systemorganklasse og hyppighed. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter aftagende alvorlighed. Hyppighed inddeles på følgende måde: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$).

<i>Blod og lymfesystem</i>	
Almindelig	Koagulopati
<i>Immunsystemet</i>	
Ikke almindelig	Hypersensibilitet
	Anafylaktisk reaktion
<i>Nervesystemet</i>	
Almindelig	Hæmorrhagia cerebri
Ikke almindelig	Cerebralt hæmatom
<i>Øjne</i>	
Ikke almindelig	Konjunktival blødning
<i>Vaskulære sygdomme</i>	
Almindelig	Hypotension
	Blødning
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>	
Almindelig	Pulmonal blødning
	Epistaxis
Ikke almindelig	Haemothorax
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	
Almindelig	Gastrointestinal blødning
	Opkastning
Ikke almindelig	Hæmatemese
	Melæna
	Blødning fra munden
	Diarré
	Kvalme
<i>Hud og subkutane væv</i>	
Ikke almindelig	Ekkymose
	Petekkier
	Udslæt

	Pruritus
Nyrer og urinveje	
Almindelig	Hæmaturi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig	Blødning på kateteriseringsstedet
Ikke almindelig	Blødning på injektionsstedet
	Feber

Pædiatrisk population

I behandlingsundersøgelserne udgjorde børn mere end 50 % af patienterne. I doser højere end den anbefalede dosis på 25 mg/kg/dag var der en større andel af patienter med blødning i højdosisgruppen, men da der var mange hændelser i opfølgingsperioden, kunne der ikke fastslås en klar sammenhæng med behandlingen med defibrotid. I den pædiatriske forebyggelsesundersøgelse med 25 mg/kg/dag var der højere forekomst af alle blødningsepisoder i gruppen på defibrotid end i behandlingsgruppen. Der var imidlertid ingen forskel i forekomsten af alvorlige blødninger eller blødningshændelser med fatalt udfald.

Hos børn er hyppighed, art og sværhed af alvorlige reaktioner i øvrigt den samme som hos voksne. Der kræves ingen særlige forsigtighedsregler.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen specifik antidot mod en overdosis, og behandlingen er symptomatisk. Defibrotid fjernes ikke ved dialyse (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antitrombotiske midler, ATC-kode: B01AX01.

Virkningsmekanisme

Defibrotid er *in vitro* påvist at binde til det vaskulære endotel på forskellige bindingssteder, som er involveret i cellernes regulering, hvorved det fremkalder et stimulus, der fremmer beskyttelsen af aktiverede endotelceller. Defibrotid er desuden påvist at beskytte endotelcellerne mod fludarabin-medieret apoptose uden at påvirke dets antileukæmiske virkning. Defibrotid hæmmer endvidere ekspressionen af heparanase, hvilket bidrager til integriteten af den ekstracellulære matrix og dermed til homøostasen i vævene. Disse virkninger hævdes at beskytte endotelcellerne.

Defibrotid er derudover *in vitro* påvist at øge aktiviteten af vævstypeplasminogenaktivator (t-PA) og nedsætte aktiviteten af plasminogenaktivator-inhibitor-1 (PAI-1), resulterende i mindre prokoagulant aktivitet og øget fibrinolytisk potentiale af endotelcellerne. Defibrotid er desuden påvist at have svag profibrinolytisk aktivitet *in vitro*.

Patofysiologien af VOD er multifaktoriel og kompleks. Både endotelcellebeskadigelse og en protrombotisk-hypofibrinolytisk tilstand er afgørende faktorer i denne sygdoms patofysiologi.

Virkningsmekanismen af defibrotid er ikke fuldt opklaret, men *in vitro*-data viser, at defibrotid spiller en rolle både i beskyttelsen af endotelceller og i genetableringen af den trombo-fibrinolytiske balance. Der er imidlertid ikke påvist farmakodynamiske virkninger af defibrotid *in vivo*.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen og sikkerheden af Defitelio til behandling af svær VOD blev undersøgt i et pivotalstudie (fase 3) (2005-01) med historiske kontroller. 44 børn og 58 voksne med svær post-HSCT VOD blev behandlet med intravenøs infusion af Defitelio, 25 mg/kg/dag, og sammenlignet med 32 historiske kontrolpatienter. Den mediane behandlingsvarighed for patienter behandlet med Defitelio var 22 dage. I Defitelio-gruppen opnåede en væsentligt større del af patienterne komplet respons, der er defineret som totalbilirubin under 2 mg/dl og resolution af multiorgansvigt. På dag+100 var der komplet respons hos 23,5 % (24/102) i Defitelio-gruppen mod 9,4 % (3/32) i den historiske kontrolgruppe (p=0,013). Desuden var overlevelsen på dag +100 bedre i gruppen på Defitelio, idet 38,2 % (39/102) af patienterne overlevede mod 25,0 % (8/32) i den historiske kontrolgruppe (p=0,034).

Resultater fra dette pivotalstudie vedrørende virkning understøttes og bekræftes af data fra en dosisfastsættelsesundersøgelse (behandlingsgruppen, der modtog 25 mg/kg) og en interimanalyse af en igangværende IND-behandlingsundersøgelse ("Investigational New Drug") (undergruppen med svær VOD) som vist i tabel 1 og 2.

Tabel 1: Resultater af behandlingsundersøgelsen: Komplet respons af svær VOD på dag+100

	De enkelte undersøgelser			
	Dosisfastsættelsesundersøgelse (gruppe på 25 mg/kg/dag)	Ikke-blindet IND-behandlingsundersøgelse (25 mg/kg/dag)	Undersøgelse med historisk kontrolgruppe (25 mg/kg/dag)	
			Gruppe behandlet med defibrotid	Historisk kontrolgruppe
Komplet respons på dag+100	43 % (32/75)	25,9 % (57/220)	23,5 % (24/102)	9,4 % (3/32)
p = 0,0131				

Tabel 2: Resultater af behandlingsundersøgelse: Overlevelse på dag+100

	De enkelte undersøgelser			
	Dosisfastsættelsesundersøgelse (gruppe på 25 mg/kg/dag)	Ikke-blindet IND-behandlingsundersøgelse (25 mg/kg/dag)	Undersøgelse med historisk kontrolgruppe (25 mg/kg/dag)	
			Gruppe behandlet med defibrotid	Historisk kontrolgruppe
Overlevelse på dag+100	43,9 %*	44,8 %*	38,2 %*	25,0 %*
p=0,0341				

*=Kaplan Meier-estimer for tid-til-hændelse på dag 100

Data vedrørende udfald hos 611 patienter med ikke-svær og svær posttransplantations-VOD, der blev behandlet med Defitelio med særlig udleveringstilladelse (compassionate use), svarer til de kontrollerede kliniske undersøgelser: I undergruppen med svær VOD var raten af komplet respons 24 % (51/212) og overlevelsen 37 % (78/212).

Der blev gennemført en kontrolleret, randomiseret forebyggelsesundersøgelse (2004-000592-33) i pædiatriske patienter, der fik foretaget HSCT. Patienterne (n=356) blev randomiseret til enten at få 25 mg/kg hver dag fra begyndelsen af konditioneringen eller ingen forebyggende behandling. Der opnåedes en 40 % reduktion af den totale forekomst af VOD i den gruppe, der fik profylakse med Defitelio (fra 19,9 % i kontrolgruppen til 12,2 % i Defitelio-gruppen). Brugen af Defitelio som rescue-behandling til alle patienter, der fik VOD, indebar, at undersøgelsens design ikke gav mulighed for at vurdere en overlevelsesfordel, som undersøgelsen da heller ikke viste. I sekundære analyser af den undergruppe af patienter, der fik foretaget allogent transplantation, var forebyggelse med Defitelio desuden forbundet med lavere forekomst af akut graft versus host disease (aGvHD) og færre tilfælde af grad 2 til 4 aGvHD på dag+100.

Coppell et al refererede i 2010 data fra en stor metaanalyse af 235 patienter med svær VOD, der viste, at baggrundsmortaliteten ved svær VOD er 84,3 % og har været konstant gennem flere årtier.

Data fra et uafhængigt amerikansk register har vist gavnlig virkning af Defitelio ved rutinemæssig anvendelse i klinisk praksis. Ved en interimanalyse af den igangværende registrering forelå der data fra 96 patienter med svær VOD.

På dag+100 var mortaliteten af alle årsager 69 % hos patienter med svær VOD, der ikke blev behandlet med defibrotid, sammenholdt med 61 % hos dem, der blev behandlet med defibrotid. Disse data er fra et åbent register, og patienterne blev ikke randomiseret.

Nedenstående tabel 3 indeholder nærmere oplysninger:

Tabel 3: Amerikanske registerdata

	Ikke behandlet med defibrotid	Behandlet med defibrotid
	55	41
I live på dag +100	17 (31 %)	16 (39 %)
VOD svundet på dag +100	16 (29 %)	21 (51 %)

Pædiatrisk population

I hver af de kliniske undersøgelser med behandling af VOD var mere end 50 % af patienterne under 18 år. Oplysninger om sikkerheden hos børn fremgår af forebyggelsesundersøgelsen, der udelukkende blev udført hos børn. Sikkerheden og virkningen hos børn under 1 måned er endnu ikke klarlagt.

Kardial elektrofysiologi

På grundlag af QTc-studiet, der blev udført i raske forsøgspersoner med terapeutiske og supraterapeutiske doser, kan det konkluderes, at Defitelio ikke har noget væsentligt eller klinisk relevant QTc-forlængende potentiale i doser op til fire gange den terapeutiske dosis. Defitelio kan anses for at være fri for proarytmisk toksicitet forbundet med QT-forandringer.

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige omstændigheder". Det betyder, at det af etiske grunde ikke har været muligt at udføre en placebokontrolleret undersøgelse og opnå fuldstændig dokumentation for lægemidlet, fordi det anvendes til en sjælden sygdom.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption og fordeling

Følgende farmakokinetiske parametre blev bestemt hos 52 raske forsøgspersoner ved infusion af en enkelt dosis af Defitelio på 6,25 mg/kg over to timer:

Tabel 4 Farmakokinetiske parametre for Defitelio efter intravenøs infusion af 6,25 mg/kg til raske forsøgspersoner.

Parameter	Farmakokinetiske parametre for Defitelio Gennemsnit ± SD
C_{\max} [$\mu\text{g/ml}$]	17,3 ± 3,83
t_{\max} (t)#	2,00 (1,00-2,00)
AUCt ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{t}$)	26,9 ± 8,53
AUC ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{t}$)	48,1 ± 6,49
Vd (ml)	9.934 ± 3.807
CL (l/t)	10,4 ± 1,77
Kel (1/t)	1,25 ± 0,66
$t_{1/2}$ (t)	0,71 ± 0,35

median (min-maks)

Plasmakoncentrationerne nåede deres maksimum ved slutningen af infusionsperioden og aftog derefter med høj clearance og var i størstedelen af prøverne ikke-detektérbare 3,5 timer efter påbegyndelse af infusionen.

Simulering ied farmakokinetiske modeller viste, at Defitelio ikke akkumuleres i plasma ved administration af gentagne doser eller i doser op til fire gange den terapeutiske dosis.

Fordelingsvoluminet er ca. 10 l. *In vitro*-studier viser, at 93 % af Defitelio bindes til plasmaproteiner.

Elimination

Efter administration af den terapeutiske dosis (6,25 mg/kg) hos raske forsøgspersoner blev gennemsnitligt 9,48 % af den samlede indgivne dosis udskilt i urinen som uomdannet defibrotid i løbet af 24 timer, med størstedelen udskilt i løbet af det første opsamlingsinterval på 0-4 timer (ca. 98 %).

Metabolisme

Defitelio hverken hæmmer eller inducerer CYP-enzymmer.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

6 patienter, der havde en estimeret glomerulær filtrationshastighed på $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (beregnet ud fra MDRD-formlen (*Modification of Diet in Renal Disease*)), og som ikke var i dialyse på det aktuelle tidspunkt, blev sammenlignet med 6 raske forsøgspersoner med samme demografiske karakteristika ved *baseline*. Defitelio 6,25 mg/kg blev administreret intravenøst til forsøgspersonerne over 2 timer hver 6. time. Forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion udviste stigninger i AUC og C_{\max} , der var henholdsvis 1,6 og 1,4 gange større end hos raske kontroller, samt en halveringstid, der var ca. to gange så lang som hos raske forsøgspersoner.

Hos patienter med nedsat nyrefunktion var den mængde defibrotid, der blev udskilt i urinen i løbet af 24 timer, ca. 5 % af den samlede indgivne dosis mod ca. 12 % hos raske forsøgspersoner.

Næsten hele nyreudskillelsen sker i løbet af de første 4 timer. Der sås ikke akkumulation af defibrotid efter 4 doser. Det vurderes, at forskelle i eksponering ikke er klinisk relevante, hvorfor dosisreduktion ikke anbefales hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Et delstudie har vist, at defibrotid ikke fjernes ved hæmodialyse (se pkt. 4.2)

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført egentlige farmakokinetiske undersøgelser hos patienter med nedsat leverfunktion. Defitelio er uden dosisjustering blevet anvendt i kliniske undersøgelser hos patienter med nedsat leverfunktion, uden at der derved er konstateret større sikkerhedsproblemer (se pkt. 4.2).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet ved gentagen dosering, genotoksicitet eller karcinogenicitet.

De vigtigste forandringer var ophobning af vakuoliserede makrofager i leveren hos hunde og i leveren, nyrerne og lymfeknuderne hos rotter. Makrofager anses for at være det vigtigste målorgan.

Embryoføtal udvikling

I Segment II-reproduktionsundersøgelser hos rotter og kaniner har defibrotid udvist maternel toksicitet ved at fremkalde en høj andel af hæmoragisk abort ved intravenøs infusion gennem 2 timer ved alle undersøgte dosisniveauer, herunder doser tæt på den humane dosis. På grund af denne maternelle toksicitet kan der ikke drages konklusioner om virkningerne af defibrotid på den embryoføtale udvikling. PAI-2 vides at blive entydigt opreguleret i placenta.

Toksicitet hos unge individer

Gentagen intravenøs administration af defibrotid til unge rotter i doser under og tæt på den terapeutiske dosis hos mennesker medfører forsinket separation af præputium som tegn på forsinket indtræden af pubertet hos rotter. Den kliniske relevans af disse fund kendes dog ikke.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumcitrat, dihydrat
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede hætteglas: 3 år

Holdbarhed i brug efter første åbning og/eller fortynding: Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør det rekonstituerede lægemiddel anvendes straks efter fortynding. I koncentrationsområdet fra 4 mg/ml til 20 mg/ml er der imidlertid påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 72 timer ved 15-25 °C i natriumchlorid, infusionsvæske, opløsning, 9 mg/ml (0,9 %), og i 72 timer ved 15-25 °C i glukose, infusionsvæske, opløsning, 5 %.

Hvis lægemidlet ikke anvendes straks, er brugeren ansvarlig for opbevaringstid og -betingelser før brug. Normalt bør 24 timer ved 2-8 °C ikke overskrides.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

2,5 ml hætteglas (farveløst glas, Ph. Eur. Type I) med prop af butylgummi og aluminiumkapsel.

Pakningsstørrelse: 10 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Defitelio er udelukkende til engangsbrug.

Den koncentrerede infusionsvæske skal fortyndes med anvendelse af aseptisk teknik.

Defitelio skal fortyndes med natriumchlorid, infusionsvæske, opløsning, 9 mg/ml (0,9 %), eller glukose, infusionsvæske, opløsning, 5 %, (se pkt. 6.3 vedrørende koncentrationsområde og stabilitet af den fortyndede opløsning) til en koncentration, der er passende til en infusionstid på to timer (se pkt. 4.2).

Klargøring af Defitelio (brug aseptisk teknik):

1. Antallet af hætteglas, der skal fortyndes, bestemmes på grundlag af patientens vægt (se pkt. 4.2).
2. Før fortynding inspiceres hvert hætteglas for partikler. Hvis der iagttages partikler, og/eller hvis væsken i hætteglasset ikke er klar, må hætteglasset ikke anvendes.
3. Det samlede infunderede volumen skal fastsættes i henhold til den enkelte patients vægt. Den endelige koncentration af Defitelio skal være mellem 4 mg/ml og 20 mg/ml (se pkt. 6.3).
4. Fra infusionsposen fjernes et volumen væske af natriumchlorid, infusionsvæske, opløsning, 9 mg/ml (0,9 %), eller glukose, infusionsvæske, opløsning, 5 %, svarende til det samlede volumen Defitelio-opløsning, der skal tilsættes.
5. Det nødvendige volumen af Defitelio trækkes op af hætteglassene og kombineres.
6. Det kombinerede volumen af Defitelio tilsættes opløsningen af natriumchlorid, infusionsvæske, opløsning, 9 mg/ml (0,9 %), eller glukose, infusionsvæske, opløsning, 5 %.
7. Infusionsopløsningen sammenblandes forsigtigt.
8. Inden brug inspiceres opløsningen visuelt for partikler. Der må kun anvendes klare opløsninger uden synlige partikler. Afhængigt af art og mængde af det anvendte fortyndingsmiddel kan den fortyndede opløsnings farve variere fra farveløs til bleggul. Det anbefales, at den fortyndede opløsning af Defitelio administreres til patienterne ved hjælp af et infusionsset med 0,2 µm in-line-filter.
9. Når infusionen er afsluttet, skal den intravenøse slange skylles med natriumchlorid, infusionsvæske, opløsning, 9 mg/ml (0,9 %), eller glukose, infusionsvæske, opløsning, 5 %.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gentium S.r.l.
Piazza XX Settembre 2,
Villa Guardia,
22079 Italien
Telefon: +39 031 5373200
Fax: +39 031 5373241
info@gentium.it

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/878/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. oktober 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

26. maj 2016

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.