

**VÍÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Defitelio 80 mg/ml innrennslisþykkni, lausn.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Einn ml inniheldur 80 mg af defíbrótíð\* sem svarar til 200 mg í 2,5 ml í hettuglasi og styrks á bilinu 4 mg/ml til 20 mg/ml eftir þynningu.

\*Unnið úr slímhimnu innýfla í svínum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Lausnin er gegnsæ, ljósgul til brún, laus við agnir og grugg.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Lyfið er ætlað til meðferðar við alvarlegri bláæðastíflu í lifur (hepatic veno-occlusive disease), einnig nefnt heilkenni lifrarstokkæðarteppu (sinusoidal obstruction syndrome) við ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna (haematopoietic stem-cell transplantation).

Defitelio er ætlað fullorðnum, unglungum, börnum og ungbörnum eldri en eins mánaða.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Defitelio skal aðeins ávísað og gefið af sérfræðilæknum sem hafa reynslu af því að greina og meðhöndla fylgikvilla ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna.

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur er 6,25 mg/kg líkamsþyngdar á 6 klst. fresti (25 mg/kg á dag).

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um verkun og öryggi lyfsins við stærri skammta og því ráðlagt að gefa ekki meira af lyfinu en 25 mg/kg á dag.

Defitelio skal gefið að lágmarki í 21 dag og haldið áfram þar til einkenni og merki um alvarlega bláæðastíflu í lifur hverfa.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Engin þörf er á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða sem fara í blóðskilun með hléum (sjá kafla 5.2).

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Engar formlegar lyfthvarfafræðilegar rannsóknir hafa verið gerðar á sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi; þó hefur lyfið verið notað í klínískum rannsóknum á sjúklingum sem þróað hafa með sér skerta lifrarstarfsemi, án þess að skammtastærðum hafi verið breytt, og komu engin vandamál fram varðandi öryggi lyfsins. Því eru breytingar á skammtastærðum ekki ráðlagðar en fylgjast skal vel með viðkomandi sjúklingum (sjá kafla 5.2).

#### *Börn*

Ráðlagður skammtur fyrir börn frá eins mánaða aldri til 18 ára aldurs miðast við sama hlutfall mg/kg og í fullorðnum, þ.e. 6,25 mg/kg líkamsþyngdar á 6 klst. fresti.

#### Lyfjagjöf

Defitelio er gefið með innrennsli í bláæð, í tvær klst. í senn.

Defitelio skal ávallt þynnt fyrir notkun. Þynna má Defitelio með 5% glúkósa innrennsli lausn eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennsli lausn, þannig að styrkur lyfsins leyfi innrennsli í tvær klst. Heildarmagn innrennsli skal ákvarðað í samræmi við líkamsþyngd viðkomandi sjúklings.

Lokastyrkur efnisins skal vera á bilinu 4 mg/ml til 20 mg/ml.

Hettuglós eru aðeins til nota í eitt skipti og ónotuð lausn með einum skammti skal hent (sjá kafla 6.6).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

### **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir defíbrótíð eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Samhliða meðferð með segaleysandi lyfjum (sjá kafla 4.5).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Ráðið er frá notkun lyfja sem auka hættu á blæðingum í 24 klst. eftir að Defitelio er gefið (í 12 klst. í tilviki óþáttaðs heparíns).

Hafa þarf nákvæmt eftirlit með samhliða almennri meðferð með segavarnarlyfi (s.s. heparíni, warfaríni, beinum trombínhemlum og hemla með beina verkun á storkupátt Xa) (sjá kafla 4.5), nema við reglubundið viðhald eða opnun á miðlægum æðalegg. Íhuga skal að hætta meðferð með Defitelio við slíka meðferð.

Lyf sem hafa áhrif á samloðun blóðflagna (s.s. bólgueyðandi lyf önnur en sterar) skulu gefin með varúð og undir nákvæmu lækni eftirliti meðan Defitelio er gefið.

Ráðlagt er að gefa ekki eða hætta meðferð með Defitelio ef sjúklingar hafa eða fá bráða blæðingu sem þarfnast blóðgjafar. Ráðlagt er að hætta tímabundið að gefa sjúklingum Defitelio sem gangast undir skurðaðgerðir eða inngripsaðgerðir sem skapa hættu á meiriháttar blæðingu.

Ráðið er frá því að gefa Defitelio sjúklingum með blóðaflfræðilegt ójafnvægi, sem skilgreint er sem vangeta til að viðhalda meðalslagæðaþrýstingi með hjálp eins blóðþrýstingslyfs.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Defitelio hjá börnum undir eins mánaðar aldri. Engin gögn liggja fyrir. Ekki er mælt með að börnum undir eins mánaðar aldri sé gefið lyfið.

Hleðsluskammtur af Defitelio getur valdið andlitsroða og hitatilfinningu.

Einn skammtur af lyfinu inniheldur minna en 1 mmol af natríum (23 mg) og því er lyfið er nánast natríumlaust.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

*Mögulegar milliverkanir við raðbrigða örva plasmínógens*

Í músalíkani af segareki, juku raðbrigða örvi plasmínógens segavarnarvirkni defibrótíðs þegar það var gefið í æð. Af því má leiða að við samhliða gjöf getur það valdið aukinni hættu á blæðingu og því er mælt gegn samhliða gjöf (sjá kafla 4.3).

#### *Mögulegar milliverkanir við fíbrínleysandi segavarnarlyf*

Defibrótíð hefur örvandi áhrif á fíbrínsundrun (prófibrinolytic effect) (sjá kafla 5.1) sem geta aukið virkni segavarnarlyfja/fíbrínleysandi lyfja.

Ekki hefur verið greint frá reynslu sjúklinga af samhliða meðferð með heparíni með lágan sameindapunga, warfaríni eða samhliða meðferð með beinum trombínhemlum (s.s. dabigatrani) eða hemlum með beina verkun á storkupátt Xa (s.s. rivaroxabani eða apixabani). Því er ekki mælt með notkun defibrótíðs samhliða segavarnarlyfjum/fíbrínleysandi lyfjum.

Gæta skal notkunar og fylgjast náið með storkupáttum, ef slík notkun á sér stað.

#### *Mögulegar milliverkanir við önnur lyf*

Defitelio hamlar hvorki né örvar CYP450 (sjá kafla 5.2).

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

#### Meðganga

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun defibrótíðs hjá ófrískum konum. Rannsóknir á eituráhrifum defibrótíðs á fósturvísa og fóstur í rottum og kanínum með fangi, við skammtastærðir álíkar þeim sem ráðlagðar eru við meðferð hjá mönnum, leiddu í ljós háa tíðni fósturláts af völdum blæðingar (sjá kafla 5.3). Ekki skal nota Defitelio á meðgöngu nema sjúkdómsástand konunnar krefjist meðhöndlunar með Defitelio.

#### Getnaðarvarnir karla og kvenna

Sjúklingar og makar þeirra skulu nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð með Defitelio stendur og í eina viku eftir að meðferð er hætt.

#### Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort defibrótíð skiljist út í brjóstamjólk. Að teknu tilliti til eðlis lyfsins eru ekki taldar líkur á hættu fyrir ungabörn. Defitelio má nota samtímis brjóstagjöf.

#### Frjósemi

Engar rannsóknir liggja fyrir um áhrif defibrótíðs á frjósemi manna.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Defitelio er ekki talið hafa nein neikvæð áhrif á hæfni til aksturs og stjórnun véla. Hins vegar er ekki talið ráðlegt að sjúklingar sem nota lyfið stjórni ökutækjum eða vélum vegna eðlis sjúkdómsins sem lyfið er gefið við.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt um öryggi

Í 3. stigs lykilmeðferðarrannsókn (rannsókn 2005-01) var hlutfall meintilvika svipað í hópnum sem gefið var defibrótíð og í samanburðarhópnum (sögulegt).

Öll mögulega tengd tilvik sem tilkynnt hafa verið í a.m.k. tvö skipti eru skilgreind sem aukaverkanir og er að finna í töflunni hér að neðan.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá við meðferð á alvarlegri bláæðastíflu í lifur fyrir markaðssetningu voru blæðingar (þ.m.t. en ekki einskorðað við blæðingar í meltingarvegi, lungum og blóðnasir), lágþrýstingur og storkukvilli.

Þrátt fyrir að ekki hafi verið greint frá tilfellum um ofnæmi við rannsóknir defibrótíðs hjá sjúklingum með alvarlega bláæðastíflu í lifur er ofnæmi engu að síður talið á meðal aukaverkana þar sem greint var frá tilfellum um bráðaofnæmi með defibrótíðslyfi sem áður var markaðssett.

#### Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir sem orðið hefur vart eru skráðar að neðan, flokkaðar eftir líffærum og tíðni. Innan hvers tíðniflokks er röð aukaverkana skráð eftir alvarleika, þær alvarlegustu fyrst. Tíðni er skilgreind með eftirfarandi hætti: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ).

<b>Blóð og eitlar</b>	
Algengar	Storkukvilli
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Sjaldgæfar	Ofnæmi
	Bráðaofnæmisviðbrögð
<b>Taugakerfi</b>	
Algengar	Heilablæðing
Sjaldgæfar	Margúll í heila
<b>Augu</b>	
Sjaldgæfar	Blæðingar í táru
<b>Æðar</b>	
Algengar	Lágþrýstingur
	Blæðing
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Algengar	Lungnablæðing
	Blóðnasir
Sjaldgæfar	Fleiðruholsblæðing
<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar	Blæðingar í meltingarvegi
	Uppköst
Sjaldgæfar	Blóðuppgangur
	Svartar hægðir
	Blæðing í munni
	Niðurgangur
	Ógleði
<b>Húð og undirhúð</b>	
Sjaldgæfar	Flekkblæðing
	Depilblæðing
	Útbrot
	Kláði
<b>Nýru og þvagsfæri</b>	
Algengar	Blóðmiga
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Algengar	Blæðingar við hollegg
Sjaldgæfar	Blæðingar við inndælingu

## Börn

Í rannsóknunum voru yfir 50% sjúklinganna börn. Fyrir skammta yfir ráðlagðri skammtastærð af 25 mg/kg/á dag var hærra hlutfall sjúklinga sem fékk blæðingar í hópnum sem fékk stærri skammt en ekki var hægt að skera úr um skýrt samband við meðferð með defibrótíði þar sem mörg tilfelli komu á eftirfylgnitíma. Í rannsókninni sem sneri að forvörnum hjá börnum komu fleiri tilfelli blæðinga fram í hópnum sem fékk 25 mg/kg/á dag af defibrótíði miðað við meðferðarhópinn. Þó var enginn munur á tilfellum þar sem alvarlegar blæðingar eða blæðingar sem leiddu til dauða komu upp. Að öðru leyti eru tíðni og alvarleiki aukaverkana meðal barna eins og hjá fullorðnum. Engar sérstakar varúðarráðstafanir eru nauðsynlegar.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu [samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig](#), sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Engin sérstök mótefni eru til vegna ofskömmunar og á meðferð að fara fram í samræmi við einkenni. Defibrótíð er ekki fjarlægð með skilun (sjá kafla 5.2).

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur segavarnarly. ATC-flokkur: B01AX01.

#### Verkunarháttur

Sýnt hefur verið fram á *in vitro* að defibrótíð binst ýmsum stöðum á æðapeli sem taka þátt í frumustjórnun og veita örvun sem hvetur til verndar virkjaðra æðapelsfrumna. Einnig hefur verið sýnt fram á að Defibrótíð verndi æðapelsfrumur fyrir stýrðum flúdarabínháðum frumudauða án þess að hafa áhrif á hvítblæðandi áhrif þess. Defibrótíð hamlar einnig tjáningu HPSE-ensíms og stuðlar þannig að heilleika utanfrumuvefs og þar með samvægi vefja. Staðhæft er að þessar aðgerðir verndi æðapelsfrumur.

Einnig hefur verið sýnt fram á *in vitro* að defibrótíð eykur starfsemi vefja örva plasmínógens (tissue-type plasminogen activator (t-PA)) og dregur úr starfsemi hemils örva plasmínógens (plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)), sem dregur úr starfsemi forhleypis og eykur getu æðapelsfrumna til segalosunar. Einnig hefur verið sýnt fram á *in vitro* að defibrótíð hafi væg segalosandi áhrif.

Lífeðlismeinafræði alvarlegrar bláæðastíflu í lifur er fjölpætt og flókin. Bæði æðapelskemmdir og ástand sem stuðlar að blóðstorkun og bráðri blóðstorkueyðingu eru lykilmættir í lífeðlismeinafræði sjúkdómsins. Þó að ekki hafi fyllilega verið varpað ljósi á verkun defibrótíðs styðja *in vitro* gögn hlutverk defibrótíðs bæði til að vernda æðapel og koma aftur á jafnvægi blóðstorku og blóðsegalosunar. Þó hafa lyfhrif defibrótíðs ekki verið staðfest *in vivo*.

#### Verkun og öryggi

Verkun og öryggi Defitelio við meðferð alvarlegrar bláæðastíflu í lifur voru rannsökuð í 3. stigs lykilarannsókn með sögulegum viðmiðunarhópi (2005-01). 44 börn og 58 fullorðnir sjúklingar með alvarlega bláæðastíflu í lifur eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna hlutu meðferð með Defitelio

25 mg/kg/á dag með innrennsli í bláæð borið saman við 32 sjúklinga í sögulegu samhengi. Meðallengd meðferðar hjá þeim sem hlutu meðferð með Defitelio var 22 dagar. Verulega hærra hlutfall sjúklinga í hópnum sem hlaut meðferð með Defitelio náði algjörrri svörun sem skilgreind var sem heildarbílírúbin minna en 2 mg/dl og bata á fjöllíffærabilun. Á degi+100 var algjör svörun 23,5% (24/102) með Defitelio samanborið við 9,4% (3/32) í sögulega samanburðarhópnum ( $p=0,013$ ). Að auki bættist lifunarhlutfall á degi+100 hjá Defitelio hópnum um 38,2% (39/102) miðað við 25,0% (8/32) sjúklinga sem lifðu af í sögulega samanburðarhópnum ( $p=0,034$ ).

Gögnin um verkun í þessari lykilrannsókn eru studd og staðfest með gögnum sem fram komu í rannsókn sem miðaði að því að finna rétta skammtastærð (25 mg/kg hluta) og af skammtímagreiningu yfirstandandi rannsóknar um meðferð með nýju lyfi (undirhópur með alvarlega bláæðastíflu í lifur), eins og sýnt er með töflu 1 og 2.

**Tafla 1: Niðurstaða meðferðarrannsókna: Algjör svörun alvarlegar bláæðastíflu í lifur á degi+100**

	Einstakar rannsóknir			
	Ákvörðun skammta (25 mg/kg/á dag - armurinn)	Opin rannsókn á meðferð með nýju lyfi (25 mg/kg/á dag)	Söguleg samanburðarrannsókn (25 mg/kg/á dag)	
			Hópur meðferðar með defibrótíði	Sögulegi samanburðarhópur
Algjör svörun á degi+100	43% (32/75)	25,9% (57/220)	23,5% (24/102)	9,4% (3/32)
P= 0,0131				

**Tafla 2: Niðurstaða meðferðarrannsókna: Dagur+100 lifun**

	Einstakar rannsóknir			
	Ákvörðun skammta (25 mg/kg/á dag - armurinn)	Opin rannsókn á meðferð með nýju lyfi (25 mg/kg/á dag)	Söguleg samanburðarrannsókn (25 mg/kg/á dag)	
			Hópur meðferðar með defibrótíði	Sögulegi samanburðarhópur
Lifun við dag+100	43,9%*	44,8%*	38,2%*	25,0%*
p=0.0341				

\*=Kaplan Meier mat á tíma að atburði að 100. degi

Niðurstöður fengust frá 611 sjúklingum sem fengu meðferð með Defitelio vegna notkunar af mannúðarástæðum fyrir ekki alvarlega og alvarlega bláæðastíflu í lifur eftir ígræðslu og eru niðurstöðurnar í samræmi við klínísku samanburðarrannsóknirnar, en heildarsvarhlutfall var 24% (51/212) og lifun var 37% (78/212) í undirhópi sjúklinganna með alvarlega bláæðastíflu í lifur.

Slembuð samanburðarrannsókn á forvörnum (rannsókn 2004-000592-33) fór fram hjá börnum sem hlutu ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna. Sjúklingarnir (n=356) fengu af handahófi 25 mg/kg/á dag frá upphafi meðhöndlunar eða engar forvarnir.

40% fækkun á heild tilfella af alvarlegri bláæðastíflu í lifur fékkst með Defitelio í forvarnahópnum (frá 19,9% í samanburðarhópnum að 12,2% í Defitelio hópnum). Meðferð með Defitelio eftirá handa öllum sjúklingum sem fengu alvarlega bláæðastíflu í lifur þýddi að rannsókninni var ekki ætlað að meta lifun og ekki var sýnt fram á slíkt með rannsókninni.

Í aukagreiningu á þeim hluta sjúklinga sem undirgengust ósamgena ígræðslu tengdust forvarnir með Defitelio einnig lægri tíðni tilfella og færri 2.-4. stigs bráðri hýsilssótt (Graft versus host disease (aGvHD)) við dag+100.

Coppell o.fl. greindu árið 2010 frá gögnum úr víðtækri safngreiningu á 235 sjúklingum með alvarlega bláæðastíflu í lifur þar sem fram kom grunn dánartíðni vegna alvarlegrar bláæðastíflu í lifur 84,3% og að þessi dánartíðni hafi haldist stöðug í nokkra áratugi.

Gögn sem fengist hafa úr óháðri skrá í Bandaríkjunum hafa sýnt góð áhrif Defitelio í hefðbundinni klínískri starfsemi. Við bráðabirgðagreiningu á þessari skrá, sem enn er starfrækt, voru gögn um 96 sjúklinga með alvarlega bláæðastíflu í lifur fánleg.

Heildardánartíðni sjúklinga með alvarlega bláæðastíflu í lifur á degi+100 sem höfðu ekki hlotið meðferð með defibrótíði var 69%, en 61% hjá sjúklingum sem höfðu fengið defibrótíð. Þessi gögn koma úr opinni skrá þar sem sjúklingar voru ekki valdir af handahófi.

Viðbótarupplýsingar eru sýndar hér á eftir í töflu 3.

**Tafla 3: Gögn úr skrá í Bandaríkjunum**

	Án meðferðar með defibrótíði	Meðferð með defibrótíði
	<b>55</b>	<b>41</b>
Lifandi á degi+100	17 (31%)	16 (39%)
Alvarleg bláæðastífla í lifur hjöðnuð á degi+100	16 (29%)	21 (51%)

### Börn

Í öllum klínísku rannsóknunum sem gerðar voru um meðferð við alvarlegri bláæðastíflu í lifur voru yfir 50% sjúklinganna undir 18 ára aldri. Öryggisupplýsingar fyrir börn eru fánlegar úr forvarnarannsókninni sem framkvæmd var einvörðungu hjá börnum. Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum undir eins mánaðar aldri.

### Raflífeðlisfræði hjarta

Af niðurstöðum QTc-rannsóknar sem framkvæmd var á heilbrigðum einstaklingum með meðferðarskammtastærðum og skammtastærðum sem voru hærri en meðferðarskammtastærðir er hægt að draga þá ályktun að Defitelio hafi engin umtalsverð eða klínískt mikilvæg QTc-lengjandi áhrif með skömmtum allt að 4 sinnum stærra en gert er ráð fyrir til meðferðar. Hægt er að álíta Defitelio laust við eituráhrif á hjartsláttartruflanir sem tengist QT breytingum.

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er og af siðferðilegum ástæðum sem koma í veg fyrir rannsóknir með samanburði við lyfleysu hefur ekki reynst mögulegt að afla fyllilegra upplýsinga um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásog og dreifing

Eftir gjöf á einum skammti af 6,25 mg/kg af Defitelio með tveggja klukkustunda innrennsli voru mælipættir lyfjahvarfa eftirfarandi hjá 52 heilbrigðum sjálfboðaliðum:

**Tafla 4. Mælipættir lyfjahvarfa Defitelio eftir innrennsli í bláæð af 6,25 mg/kg fyrir heilbrigða einstaklinga.**

Mælipáttur	Mælipættir lyfjahvarfa Defitelio Meðaltal ± Staðalfrávik
$C_{max}$ (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 <sub>1/2</sub> (h)	0,71 ± 0,35

# miðgildi (lágmark-hámark)

Hámarks plasmabættni varð mest í lok innrennslistímans og fór svo lækkandi þar á eftir með snöggri hreinsun en í flestum sýnum var ekki hægt að finna hana 3,5 klst. eftir að innrennsli hófst. Líkan af lyfjahvörfunum sýndi að engin uppsöfnun á plasmabættni Defitelio verður þó gefnir séu margir skammtar né þegar gefinn er allt að 4-sinum stærri skammtur en til meðferðar. Dreifirúmmálið er um 10 l. Rannsóknir *in vitro* sýna að 93% af Defitelio binst blóðvökvaprótínunum.

### Brotthvarf

Þegar heilbrigðum einstaklingum er gefinn meðferðarskammtur (6,25 mg/kg), skiljast að meðaltali 9,48% af heildarskammtinum út í þvagi sem óbreytt defíbrótíð á fyrstu 24 klst. og meirihlutinn útskilst á fyrsta 0-4 klst. tímabilinu (u.þ.b. 98%).

### Efnaskipti

Defitelio hamlar hvorki né örvar CYP450.

### Sérstakir hópar

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Sex sjúklingar með áætlaðan gaukulsíunarhraða <30 ml/mín./1,73m<sup>2</sup> (reiknað með jöfnu fyrir breytt mataræði með nýrnasjúkdómi (Modification of Diet in Renal Disease equation)) og sem ekki eru í skilun voru bornir saman við 6 heilbrigða einstaklinga sem svipuð lýðfræðileg grunnildi. Einstaklingunum var gefið Defitelio 6,25 mg/kg í bláæð á 2. klst. tímabili á 6 klst. fresti. Samanborið við heilbrigða höfðu einstaklingar með skerta nýrnastarfsemi 1,6 –og 1,4-falda hækkun AUC og C<sub>max</sub>, í þessari röð, og helmingunartíma sem var um það bil tvöfalt á við heilbrigða einstaklinga.

Magn defíbrótíðs sem skilst út í þvagi á 24 klst. var um 5% af gefnum heildarskammti hjá þeim sem voru með skerta nýrnastarfsemi á móti um 12% hjá heilbrigðum einstaklingum.

Næstum allur útskilnaður um nýru verður innan fyrstu 4 klst. Ekki varð vart við uppsöfnun defíbrótíðs eftir 4 skammta. Munur á útsetningu var ekki talinn hafa klínísku þýðingu og því er engin skammtaaðlögun ráðlögð fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Í undirransókn kom fram að blóðskilun fjarlægði ekki defíbrótíð (sjá kafla 4.2).

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Engar formlegar lyfjahvarfarannsóknir hafa verið gerðar á sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Defitelio hefur verið notað í klínískum prófunum á sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi án þess að skammtastærðum hafi verið breytt né alvarleg öryggisatriði tilgreind (sjá hluta 4.2).

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni eða krabbameinsvaldandi áhrifum.

Safabólur í gleypifrumum í lifur hjá hundum og í lifur, nýrum og eitlum hjá rottum voru aðalniðurstöðurnar hjá báðum dýrategundum. Gleypifrumur eru taldar aðal markklíffærið.

### Fósturvísu-/fósturþroski

Í II. hluta æxlunarrannsóknna hjá rottum og kanínum sýndi defibrótíð fram á eitrun hjá móður með því að framkalla hátt hlutfall fósturláts eftir blæðingar þegar það var gefið í bláæð með innrennsli á tveimur klukkustundum sama hver skammtastærðin var sem prófað var með, þ.m.t. skammtastærðir sem nálgast skammt sem gefinn er mönnum. Vegna þessarar eitrunar hjá mæðrum er ekki hægt að álykta um niðurstöður varðandi áhrif defibrótíðs á þroska fósturvísu/fósturs. Vitað er að hlutfall hemils fyrir örva plasmínógens-2 (PAI-2) eykst með einstökum hætti í legkökunni.

### Eitrun hjá ungvíði

Endurekin gjöf defibrótíðs með innrennsli fyrir rottur, með skammtastærðum sem voru minni og nálægt skammtastærðum til meðferða fyrir menn, orsökuðu seinkun á meðalaldri á aðskilnaði forhúðar og limhúfu, sem gefur til kynna seinkun á gelgjuskeiði karlkyns rotta. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er þó ekki þekkt.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Natríumsítrat díhýdrat  
Saltsýra (til að stilla pH)  
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)  
Vatn fyrir stungulyf

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf önnur en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

### **6.3 Geymsluþol**

Óopnuð hettuglös: 3 ár

Geymsluþol eftir opnun og/eða þynningu: Út frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota blandað lyfið strax eftir þynningu. Þó hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 72 klst. við 15-25°C fyrir styrkleika á bilinu 4 mg/ml til 20 mg/ml blandað í 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislausn eða 5% glúkósa innrennslislausn við 15-25°C í 72 klst.

Ef lyfið er ekki notað strax eru geymsluþol og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notandans og er yfirleitt ekki gert ráð fyrir geymsluþoli lengur en í 24 klukkustundir við 2-8°C.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Má ekki frjósa.

Fyrir geymslukilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

2.5 ml hettuglös (Ph. Eur., gerð I, glært gler), lokuð með tappa (bútýlgúmmí) og innsigli (ál).

Pakkingastærð: 10 hettuglös.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Defitelio er einnota.

Innrennslisþykknið, lausn, þarf að þynna út með smitgátartækni.

Defitelio á að þynna með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislausn eða 5% glúkósa innrennslislausn (sjá kafla 6.3 vegna styrks og stöðugleika þynntu lausnarinnar) fyrir hæfilegan styrk fyrir innrennslisli í tvær klukkustundir (sjá kafla 4.2).

### Undirbúningur Defitelio (notið smitgátartækni):

1. Fjöldi hettuglasa sem þynna á skal ákvarðaður með tilliti til líkamsþyngdar hvers sjúklings (sjá kafla 4.2).
2. Fyrir þynningu á að athuga hvert hettuglas með tilliti til agna. Ef agnir finnast og/eða ef vökvinn í hettuglasinu er ekki tær má ekki nota hettuglasið.
3. Heildarrúmmál innrennslislausnarinnar á að ákvarða með tilliti til líkamsþyngdar hvers sjúklings. Lokastyrkleiki Defitelio á að vera á bilinu 4 mg/ml – 20 mg/ml (sjá kafla 6.3).
4. Dragið úr innrennslispokanum, og fargið, því rúmmál af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislausnarinnar eða 5% glúkósa innrennslislausnarinnar, sem jafngildir heildarrúmmál Defitelio-lausnarinnar sem á að bæta í innrennslispokann.
5. Dragið það rúmmál af Defitelio úr hettuglösunum sem þarf og blandið í innrennslispokann.
6. Samanlagt rúmmál Defitelio á að bætast við 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislausnina eða 5% glúkósa innrennslislausnina.
7. Innrennslislausnina á að blanda varlega.
8. Skoðið lausnina fyrir notkun með tilliti til agna. Aðeins skal nota tærar lausnir án sjáanlegra agna. Litur þynntu lausnarinnar getur verið glær til ljósgulur allt eftir tegund og magni þynningarinnar. Mælt er með því að þynnt Defitelio-lausnin sé gefin sjúklingum með innrennslisbúnaði sem er með 0,2 µm innrennslissíu.
9. Þegar innrennslinu er lokið skal innrennslisleiðslan skoluð með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislausn eða 5% glúkósa innrennslislausn.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/878/001

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18 október 2013

## 10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

26 maí 2016

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.