

▼ 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 af þykkni inniheldur 80 mg af defibrótíði\* 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 lifarstokkæðarteppu (sinusoidal obstruction syndrome) við ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna (haematopoietic stem-cell transplantation).

Defitelio er ætlað fullorðnum, unglíngum, börnum og ungbörnum eldri en eins mánaðar.

### 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.

Meðferðina skal gefa 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 lyfharfafræðilegar 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 mánaðar 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.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun defíbrótíð hjá börnum yngri en eins mánaðar. Engar upplýsingar liggja fyrir. Notkun Defitelio handa börnum yngri en eins mánaðar er ekki ráðlögð.

## Lyfjagjöf

Defitelio er gefið með innrennsli í bláæð, í tvær klst. í senn. Það skal ávallt þynnt fyrir notkun. Þynna má Defitelio með 5% glúkósa innrennslislausn eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislausn, þannig að styrkur lyfsins leyfi innrennsli í tvær klst. Heildarmagn innrennslis skal ákvarðað í samræmi við líkamsþyngd viðkomandi sjúklings. Lokastyrkur efnisins skal vera á bilinu 4 mg/ml til 20 mg/ml. Hettuglös eru aðeins til nota í eitt skipti og ónotuð lausn með einum skammti skal fargað (sjá kafla 6.6).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

## 4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu 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

Til að bæta rekjanleika lyfja skal skrá með skýrum hætti heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er í sjúkráskrá sjúklings.

Notkun lyfja sem auka hættu á blæðingum í 24 klst. eftir að Defitelio er gefið (í 12 klst. í tilviki óþáttaðs heparíns) er ekki ráðlögð.

Hafa þarf nákvæmt eftirlit með samhliða almennri meðferð með segavarnarlyfi (s.s. heparíni, warfaríni, beinum trombínhemlum og hemlum með beina verkun á storkubátt 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 lækniseftirliti 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 defíbrótíð sjúklingum með blóðaflfræðilegt ójafnvægi, sem skilgreint er sem vangeta til að viðhalda meðalslagæðaþrýstingi með hjálp eins blóðþrýstingslyfs.

Hleðsluskammtur af Defitelio getur valdið andlitsroða og hitatilfinningu.

Einn skammtur af lyfinu inniheldur minna en 1 mmól af natríumi (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, jók raðbrigða örvi plasmínógens segavarnarvirkni defíbrótíðs þegar hann var gefið í æð. Af því má leiða að við samhliða gjöf getur hann valdið aukinni hættu á blæðingu og því er mælt gegn samhliða gjöf (sjá kafla 4.3).

##### *Mögulegar milliverkanir við fíbrínleysandi segavarnarlyf*

Defíbrótíð hefur örvandi áhrif á fíbrínsundrun (prófibrinolytic effect) (sjá kafla 5.1) sem geta mögulega 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. dabígratrani) eða hemlum með beina verkun á storkupátt Xa (s.s. rivaroxabani eða apixabani). Því er ekki mælt með notkun defíbrótíðs samhliða segavarnarlyfjum/fíbrínleysandi lyfjum.

Gæta skal varúðar við notkun og fylgjast náið með storkupáttum, ef slík notkun á sér stað í undantekningartilvikum.

##### *Mögulegar milliverkanir við önnur lyf*

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

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

##### 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.

##### Meðganga

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun defíbrótíðs hjá ófrískum konum. Rannsóknir á eituráhrifum defíbrótíðs 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 má nota Defitelio á meðgöngu nema meðferð með Defitelio sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

##### Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort defíbrótíð skiljast 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 defíbrótíðs á frjósemi manna.

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

Defitelio hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar 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 lykilrannsókn á meðferð (rannsókn 2005-01) var hlutfall meintilvika svipað í hópnum sem gefið var defíbrótíð og í samanburðarhópnum (sögulegt).

Öll mögulega tengd tilvik sem tilkynnt hafa verið í a.m.k. tvö skipti voru skilgreind sem aukaverkanir og er að finna í töflunni hér að neðan. Taflan yfir aukaverkanir nær til aukaverkana sem komu fram í rannsókn 2005-01 [aukaverkun = öll tilvik sem voru tilkynnt minnst tvisvar sem hugsanlega tengd] og meðferðartengdar aukaverkanir [TEAE] sem komu fram í T-IND 2006-05 rannsókninni [TEAE = allar aukaverkanir sem byrjuðu eða versnuðu eftir fyrsta defíbrótíð skammtinn]. Fyrir aukaverkanir sem voru tilkynntar í báðum rannsóknunum var hæsta tíðnin notuð í töflunni hér fyrir neðan.

Öryggisupplýsingarnar úr lykilrannsókninni eru studdar og staðfestar með gögnum úr rannsókn á meðferð með nýju lyfi sem er lokið

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

Þrátt fyrir að ekki hafi verið greint frá tilfellum um ofnæmi við rannsóknir defíbrótíðs 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 defíbrótíðslyfi 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>	
Mjög algengar	Lágþrýstingur
Algengar	Blæðing
<b>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti</b>	
Algengar	Lungnablæðing
	Blóðnasir
Sjaldgæfar	Fleiðruholsblæðing
<b>Meltingarferi</b>	
Algengar	Blæðingar í meltingarvegi
	Uppköst
	Niðurgangur
	Ógleði
	Blóðuppgangur

	Blæðing í munni
Sjaldgæfar	Svartar hægðir
<b>Húð og undirhúð</b>	
Algengar	Útbrot
	Kláði
	Depilblæðing
Sjaldgæfar	Flekkblæðing
<b>Nýru og þvagfæri</b>	
Algengar	Blóðmiga
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Algengar	Blæðingar við hollegg
	Hiti
Sjaldgæfar	Blæðingar við inndælingu

## Börn

Í rannsóknunum á meðferð 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 stóran skammt en ekki var hægt að skera úr um skýrt samband við meðferð með defíbrótíði 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 defíbrótíði 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**

Ekkert sérstakt mótefni eru til vegna ofskömmunar og skal meðferð að fara fram í samræmi við einkenni. Defíbrótíð er ekki fjarlægt með skilun (sjá kafla 5.2).

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Önnur segavarnarlyf, ATC-flokkur: B01AX01.

#### Verkunarháttur

Sýnt hefur verið fram á *in vitro* að defíbrótíð binst ýmsum stöðum á æðapeli sem taka þátt í frumstjórnun og veita örvun sem hvetur til verndar virkjaðra æðapelsfrumna. Einnig hefur verið sýnt fram á að defíbrótíð verndi æðapelsfrumur fyrir stýrðum flúdarabínháðum frumudauða án þess að hafa áhrif á áhrif þess gegn hvítblæði. Defíbrótíð 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 forsegalosandi áhrif.

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

### Verkun og öryggi

Verkun og öryggi defibrótíðs við meðferð alvarlegrar bláæðastíflu í lifur voru rannsökuð í 3. stigs lykilrannsókn samanborið við sögulegan viðmiðunarhóp (2005-01). Fjörtíu og fjögur 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 herra hlutfall sjúklinga í hópnum sem hlaut meðferð með Defitelio náði algjörri svörun sem skilgreind var sem heildarblírúbín 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 batnaði 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 opinni rannsókn um meðferð með nýju lyfi, eins og sýnt er með töflu 1.

**Tafla 1: Niðurstaða meðferðarrannsókna: Algjör svörun og lifunarhlutfall alvarlegrar 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)	39,3% (201/512)	23,5% (24/102)	9,4% (3/32)
			P= 0,0131	
Lifun á degi+100	43,9%*	49,5%*	38,2%*	25,0%*
			p=0,0341	

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

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). Notkun Defitelio í björgunarmefðerð 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 84,3% grunndánartíðni vegna alvarlegrar bláæðastíflu í lifur 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 2.

**Tafla 2: Gögn úr skrá í Bandaríkjunum**

	<b>Án meðferðar með defibrótíði</b>	<b>Meðferð með defibrótíði</b>
	<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 hærra 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 stærri 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 allra tilskilinna 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 mæliþættir lyfjahvarfa eftirfarandi hjá 52 heilbrigðum sjálfboðaliðum:

**Tafla 3. Mælipættir lyfjahvarfa Defitelio eftir 6,25 mg/kg innrennsli í bláæð 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*klst.)	26,9 ± 8,53
AUC (µg/ml*klst.)	48,1 ± 6,49
V <sub>d</sub> (ml)	9934 ± 3807
CL (l/klst.)	10,4 ± 1,77
Kel (l/klst.)	1,25 ± 0,66
$t_{1/2}$ (klst.)	0,71 ± 0,35

# miðgildi (lágmark-hámark)

Hámarks plasmabættni var 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 skilst út á fyrsta 0-4 klst. tímabilinu (u.þ.b. 98%).

#### Umbrot

Defíbrótíð 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 voru 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 einstaklinga í viðmiðunarhópi höfðu einstaklingar með skerta nýrnastarfsemi 1,6 –og 1,4-falda hækkun AUC og  $C_{max}$ , í þessari röð, og helmingunartíma sem var um það bil tvöfaldur 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 er ekki talinn hafa klíníska þýðingu og því er engin skammtaáðlögun ráðlögð fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Í undirrannsókn 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 rannsóknum á sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi án þess að skammtastærðum hafi verið breytt né alvarleg öryggisatriði tilgreind (sjá kafla 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.

Frymisbólumyndun í stórátrfrumum í lifur hjá hundum og í lifur, nýrum og eitlum hjá rottum voru aðalniðurstöðurnar hjá báðum dýrategundum. Stórátrfrumur eru taldar aðal marklíffærið.

#### Fósturvísu-/fósturþroski

Í II. hluta æxlunarrannsókna hjá rottum og kanínum sýndi defibrótíð fram á eiturverkun hjá móður með því að framkalla hátt hlutfall fósturláts vegna 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 eiturverkunar 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 legkökinni.

#### Eiturverkun hjá ungvíði

Endurekin gjöf defibrótíðs með innrennsli fyrir ungar 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 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 (glært gler af gerð I), lokuð með tappa (bútýlgúmmí) og innsigli (ál).

Pakningastærð: 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 fyrir styrk og stöðugleika þynntu lausnarinnar) fyrir hæfilegan styrk fyrir innrennslis í tvær klukkustundir (sjá kafla 4.2).

### Undirbúningur Defitelio (notið smitgátaða aðferð):

1. Fjöldi hettuglasa sem þynna á skal ákvarðaður með tilliti til líkamsþyngdar hvers sjúklings (sjá kafla 4.2).
2. Fyrir þynningu skal 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 skal ákvarðaður með tilliti til líkamsþyngdar hvers sjúklings. Lokastyrkleiki Defitelio skal 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. Samanlögðu rúmmáli Defitelio skal bæta við 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislausnina eða 5% glúkósa innrennslislausnina.
7. Innrennslislausnina skal 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 þynningarlausnarinnar. Mælt er með því að þynnt Defitelio-lausnin sé gefin sjúklingum með innrennslisbúnaði sem er með 0,2 µm innrennslisíu.
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  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26 júlí 2018

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

26 júlí 2018

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