

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Defitelio 80 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én ml inneholder defibrotid\* 80 mg som tilsvarer 200 mg i 2,5 ml i et hetteglass og tilsvarer en konsentrasjon i området 4 mg/ml til 20 mg/ml etter fortynning

\* produsert av intestinal mucosa fra gris.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Oppløsningen er klar lysegul til brun, fri for partikler eller grumsethet.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Defitelio er indisert for behandling av alvorlig veno-okklusiv leversykdom (VOD), også kjent som sinusoid obstruksjonssyndrom (SOS) i forbindelse med behandling med hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT).

Det er indisert for voksne og ungdommer, samt barn og spedbarn over 1 måneds alder.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Defitelio skal foreskrives og administreres til pasienter av spesialiserte leger som har erfaring med diagnostisering og behandling av HSCT-komplikasjoner.

#### Dosering

Anbefalt dose er 6,25 mg/kg kroppsvekt hver 6. time (25 mg/kg/dag).

Det finnes begrenset informasjon om effekt og sikkerhet for doser over dette nivået, og derfor anbefales det ikke å øke dosen til over 25 mg/kg/dag.

Defitelio gis i minst 21 dager, og fortsettes med til symptomene og tegnene på alvorlig VOD forsvinner.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller som får intermitterende hemodialysebehandling (se pkt. 5.2).

### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen formelle farmakokinetiske studier er utført på pasienter med nedsatt leverfunksjon, men legemidlet har blitt brukt i kliniske forsøk med pasienter som utviklet nedsatt leverfunksjon uten dosejustering, og ingen sikkerhetsproblemer utviklet seg. Det anbefales derfor ingen dosejustering, men pasientene skal være under nøye overvåking (se pkt. 5.2).

### *Pediatrik populasjon*

Den anbefalte dosen for barn i alderen 1 måned til 18 år er den samme mg/kg-dosen som for voksne, dvs. 6,25 mg/kg kroppsvekt hver 6. time.

### Administrasjonsmåte

Defitelio administreres ved intravenøs infusjon, over to timer.

Defitelio skal fortynnes før bruk. Defitelio kan fortynnes med glukose 5 % infusjonsvæske, oppløsning eller med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning, til en egnet konsentrasjon som kan infuseres over 2 timer. Det totale volumet av infusjonen bør fastsettes ut fra den enkeltes pasientens vekt. Den endelige konsentrasjonen av Defitelio bør være i området 4 mg/ml til 20 mg/ml.

Hetteglassene er beregnet på engangsbruk, og ubrukt løsning fra en enkelt dose må kasseres (se pkt. 6.6)

For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor defibrotid eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Samtidig bruk av trombolytisk terapi (f.eks tPA) (se pkt. 4.5).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Bruk av legemidler som øker risikoen for blødning innen 24 timer etter Defitelio-administrasjon (innen 12 timer i tilfeller med ufraksjonert heparin) anbefales ikke.

Samtidig systemisk antikoagulasjonsbehandling (for eksempel heparin, warfarin, direkte trombinhemmere og direkte faktor Xa-hemmere) (se pkt. 4.5), med unntak for rutinemessig vedlikehold eller gjenåpning av sentralt venekateter, krever nøye overvåking. Seponering av Defitelio bør vurderes ved slik behandling.

Under administrasjon av Defitelio skal legemidler som påvirker blodplateaggregasjon (f.eks. ikke-steroid antiinflammatoriske midler) gis med forsiktighet og under nøye medisinsk tilsyn.

Hos pasienter som har eller utvikler klinisk signifikant akutt blødning som krever blodoverføring anbefales ikke Defitelio, eller Defitelio bør seponeres. Midlertidig seponering av Defitelio anbefales hos pasienter som gjennomgår kirurgi eller invasive prosedyrer med betydelig risiko for store blødninger.

Administrasjon av Defitelio til pasienter som har hemodynamisk ustabilitet, definert som manglende evne til å opprettholde et vanlig arterielt trykk med én pressorstøtte, anbefales ikke.

Sikkerhet og effekt av Defitelio hos barn som er yngre enn 1 måned har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelig data. Bruk av Defitelio hos barn yngre enn én måned anbefales ikke.

En bolusadministrasjon av Defitelio kan forårsake rødme eller en følelse av "generalisert varme".

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som "natriumfritt".

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

##### *Potensielle interaksjoner med rekombinant tPA*

I en musemodell for tromboemboli forsterket rekombinant tPA den antitrombotiske effekten av defibrotid når det ble gitt intravenøst. Samtidig administrasjon kan derfor utgjøre økt risiko for blødning, og er kontraindisert (se pkt. 4.3).

##### *Potensielle interaksjoner med antitrombotiske fibrinolytiske legemidler*

Defibrotid har en profibrinolytisk effekt (se pkt. 5.1), og dette kan potensielt øke aktiviteten av antitrombotiske/fibrinolytiske legemidler.

Det er foreløpig ikke rapportert om erfaring hos pasienter ved samtidig behandling med lavmolekylært heparin (LMWH), warfarin eller ved samtidig behandling med direkte trombinhemmere (f.eks. dabigatran) eller direkte faktor Xa-hemmere (f.eks. rivaroksaban og apixaban). Bruk av defibrotid med antitrombotiske/fibrinolytiske legemidler anbefales derfor ikke.

Hvis det brukes i unntakstilfeller, skal det imidlertid utvises forsiktighet ved nøye overvåking av koagulasjonsparametrene (se pkt. 4.4).

##### *Potensielle interaksjoner med andre legemidler*

Defitelio hemmer eller induserer ikke CYP450-ere (se pkt. 5.2).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Det er ingen studier av defibrotid hos gravide kvinner. Toksikologiske studier av embryo-føtal utvikling hos drektige rotter og kaniner som ble gitt doser med defibrotid nær anbefalt terapeutisk human dose, viste høy forekomst av hemoragisk abort (se pkt. 5.3).

Defitelio skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen krever behandling med Defitelio.

##### Prevensjon hos menn og kvinner

Effektiv prevensjon er nødvendig for pasienter og deres partnere så lenge pasienten eksponeres for Defitelio, og i en uke etter at behandlingen avsluttes.

##### Amming

Det er ikke kjent om defibrotid utskilles i morsmelk. Med tanke på innholdet i produktet forventes ikke risiko for nyfødte/spedbarn. Defitelio kan brukes under amming.

##### Fertilitet

Det finnes ingen studier som undersøker effekten av defibrotid på human fertilitet.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Defitelio forventes å ha ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. På grunn av den underliggende sykdommens natur forventes det imidlertid ikke at pasientene kjører bil eller bruker maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I den pivotale Fase III behandlingsstudien (2005-01-studie), var den totale forekomsten av bivirkninger lik i gruppen som ble behandlet med defibrotid og i kontrollgruppen (historisk). Alle hendelser som ble rapportert som mulig relatert ved minst to anledninger har blitt definert som ADR, og er inkludert i tabellen nedenfor.

De hyppigste bivirkningene observert under behandling av hepatisk VOD før markedsføring, er blødning (inkludert, men ikke begrenset til, gastrointestinal blødning, blødning i lungene og neseblødning), hypotensjon og koagulopati.

I tillegg, selv om det i studiene av defibrotid i VOD ikke har vært noen rapporter om overfølsomhet, ble tilfeller av overfølsomhet, inkludert anafylaksi, rapportert fra en tidligere markedsført formulering av defibrotid, følgelig er overfølsomhet inkludert som en bivirkning.

##### Tabell over bivirkninger

Bivirkninger som er observert er listet opp nedenfor, etter organklassesystem og frekvens. Innenfor hver frekvensgruppering presenteres bivirkninger etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensene er definert som: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ).

<b><i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i></b>	
Vanlige	Koagulopati
<b><i>Forstyrrelser i immunsystemet</i></b>	
Mindre vanlige	Overfølsomhet
	Anafylaktisk reaksjon
<b><i>Nevrologiske sykdommer</i></b>	
Vanlige	Hjerneblødning
Mindre vanlige	Cerebrale hematomer
<b><i>Øyesykdommer</i></b>	
Mindre vanlige	Konjunktival blødning
<b><i>Karsykdommer</i></b>	
Vanlige	Hypotensjon
	Blødninger
<b><i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i></b>	
Vanlige	Lungeblødning
	Neseblødning
Mindre vanlige	Hemothorax
<b><i>Gastrointestinale sykdommer:</i></b>	
Vanlige	Gastrointestinal blødning
	Oppkast
Mindre vanlige	Hematemese
	Melena
	Munnblødning
	Diaré
	Kvalme

<b>Hud-og underhudssykdommer</b>	
Mindre vanlige	Ekkymose
	Petekker
	Utslett
	Kløe
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	
Vanlige	Hematuri
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
Vanlige	Blødning på kateterstedet
Mindre vanlige	Blødning på injeksjonsstedet
	Feber

### Pediatrik populasjon

I behandlingsstudiene var over 50 % av pasientene barn. I doser over den anbefalte dosen på 25 mg/kg/dag var det en høyere andel pasienter med blødninger hos gruppen med høy dose, men siden mange hendelser skjedde i oppfølgingsperioden, kunne en klar sammenheng med defibrotid-behandling ikke fastslås. I den pediatrike forebyggelsesstudien ved 25 mg/kg/dag var det en økt forekomst av blødningshendelser i defibrotidgruppen sammenlignet med behandlingsgruppen. Det var imidlertid ingen forskjell i forekomsten av alvorlig blødning eller blødningshendelser med dødelig utfall.

Frekvens og alvorlighetsgrad av bivirkningene hos barn er ellers den samme som hos voksne. Ingen spesielle forholdsregler er indisert.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det finnes ingen spesifikk motgift for overdose, og behandlingen bør være symptomatisk. Defibrotid blir ikke fjernet ved hjelp av dialysebehandling (se pkt. 5.2).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antitrombotiske midler; ATC-kode: B01AX01.

#### Virkningsmekanisme

*In vitro* har defibrotid vist seg å binde seg til ulike områder på vaskulært endotel som er involvert i celleregulering, og gir en stimulus som fremmer beskyttelse av aktiverte endotelceller. Defibrotid har også vist seg å beskytte endotelceller mot fludarabin-mediert apoptose, mens det ikke påvirker dens antileukemiske effekt. Defibrotid hemmer også uttrykk for heparanase og bidrar til ekstracellulær matriks-integritet og dermed vevshomeostase. Det postuleres at disse handlingene beskytter endotelceller.

*In vitro* har defibrotid også vist seg å øke funksjon av vevstypeaktivator av plasminogen (tPA) og redusere aktivitet av plasminogenaktivatorhemmer-1 (PAI-1), noe som resulterer i en reduksjon av

prokoagulant aktivitet og en økning i det fibrinolytiske potensialet til endotelceller. Defibrotid har også vist seg å ha en svak profibrinolytisk aktivitet *in vitro*.

Patofysiologien av VOD er multifaktorisk og kompleks. Både endotelcelleskade og protrombotisk-hypofibrinolytisk tilstand er kritiske faktorer i patofysiologien ved denne sykdommen.

Mens virkningsmekanismen til defibrotid ikke er helt klarlagt, støtter *in vitro*-data en rolle for defibrotid i både endotelcellevern og gjenoppretting av den trombo-fibrinolytiske balansen. Ingen farmakodynamiske effekter av defibrotid er imidlertid blitt identifisert *in vivo*.

### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av og sikkerheten til Defitelio i behandling av alvorlig VOD ble undersøkt i en avgjørende Fase III historisk kontrollert studie (2005-01). 44 barn og 58 voksne pasienter med alvorlig VOD post-HSCT, ble behandlet med Defitelio 25 mg/kg/dag intravenøst ved infusjon, og sammenlignet med 32 historiske kontrollpasienter. Medianlengden av behandling hos pasienter behandlet med Defitelio var 22 dager.

En signifikant høyere andel av pasientene i gruppen som ble behandlet med Defitelio oppnådde en fullstendig respons definert som total bilirubin mindre enn 2 mg/dl og oppløsning av MOF (multipel organsvikt); Dag+100 var fullstendig respons 23,5 % (24/102) med Defitelio versus 9,4 % (3/32) i den historiske kontrollen (p=0,013). I tillegg ble Dag+100 overlevelsesrate forbedret i Defitelio-gruppen med 38,2 % (39/102) av pasientene som overlevde versus 25,0 % (8/32) i den historiske kontrollgruppen (p=0,034).

Effektdata fra denne pivotale studien støttes og bekreftes med data fra en dose-bestemmende klinisk studie (25 mg/kg arm) og den foreløpige analysen av en pågående Behandling IND-studie (alvorlig VOD undergruppe), som presentert i tabell 1 og 2.

**Tabell 1: Resultater av behandlingsstudie: Fullstendig respons av alvorlig VOD ved Dag+100**

	Individuelle studier			
	Dosebestemmelse (25mg/kg/dag arm)	Åpen behandling IND (25mg/kg/dag)	Historisk kontrollert behandling (25mg/kg/dag)	
			Defibrotid- behandlet gruppe	Historisk kontroll
Fullstendig respons ved Dag+100	43 % (32/75)	25,9 % (57/220)	23,5 % (24/102)	9,4 % (3/32)
p= 0,0131				

**Tabell 2: Resultater av behandlingsstudie: Dag+100-overlevelse**

	Individuelle studier			
	Dosebestemmelse (25mg/kg/dag arm)	Åpen behandling IND (25mg/kg/dag)	Historisk kontrollert behandling (25mg/kg/dag)	
			Defibrotid- behandlet gruppe	Historisk kontroll
Overlevelse ved Dag+100	43,9 %*	44,8 %*	38,2 %*	25,0 %*
p=0,0341				

\* = Kaplan Meier estimater for tid-til-hendelse-analyse ved Dag100

Utfallsdata tilgjengelig fra 611 pasienter behandlet med Defitelio på medfølgende bruk-basis for ikke-alvorlig og alvorlig VOD etter transplantasjon, er i samsvar med de kontrollerte kliniske studiene, med komplett responsrate 24 % (51/212) og overlevelse 37 % (78 / 212) i undergruppen av pasienter med alvorlig VOD.

En kontrollert randomisert profylaksestudie (Studie 2004-000592-33) ble gjennomført på de pediatrike pasientene som gjennomgikk HSCT. Pasientene (n = 356) ble randomisert til å få 25 mg/kg/dag fra starten av tilpasningen eller ble randomisert til å få ingen profylakse.

En 40 % reduksjon av den totale forekomsten av VOD i Defitelio-profylaksearmen (fra 19,9 % i kontrollgruppe-armen til 12,2 % i Defitelio-armen), har blitt oppvist. Bruken av Defitelio-redningsbehandling for alle pasienter som utviklet VOD betydde at studien ikke var tilpasset for å vurdere eventuelle overlevelsesfordeler og ingen ble sett i denne studien.

I sekundære analyser på undergruppen av pasienter som gjennomgikk allogene transplantasjoner, ble Defitelio-profylakse også assosiert med lavere forekomst og mindre Grad 2 til 4 alvorlighetsgrad av akutt transplantat-mot-vert-sykdom (aGvHD) ved Dag+100.

Coppell et al rapporterte i 2010 data fra en stor meta-analyse av 235 pasienter med alvorlig VOD som viser en bakgrunnsdødelighet av alvorlig VOD av 84,3% og at denne dødeligheten har vært konstant over flere tiår.

Data som er utledet fra et uavhengig US-register har vist en gunstig effekt av Defitelio i rutinemessig klinisk praksis. Ved en midlertidig analyse av det pågående registret var data fra 96 pasienter med alvorlig VOD tilgjengelig.

Dag+100 totaldødelighet hos pasienter med alvorlig VOD som ikke ble behandlet med defibrotid var 69 %, og 61 % hos de pasientene som fikk defibrotid. Disse dataene er fra et åpent register og personene ble ikke randomisert.

Tilleggsinformasjon vises i den påfølgende tabell 3.

**Tabell 3: US-registerdata**

	<b>Ikke-defibrotid behandlet</b>	<b>Defibrotid-behandlet</b>
	<b>55</b>	<b>41</b>
I live Dag+100	17 (31 %)	16 (39 %)
VOD oppløst ved Dag+100	16 (29 %)	21 (51 %)

### Pediatrik populasjon

I hver av de kliniske studiene utført i behandling av VOD, var over 50 % av pasientene under 18 år. Sikkerhetsinformasjon hos barn er tilgjengelig i forebyggingsstudien utført utelukkende hos barn. Sikkerhet og effekt av Defitelio hos barn mindre enn 1 måned har ennå ikke blitt fastslått.

### Kardial elektrofysiologi

Basert på resultatene av QTc-studien, utført på friske individer ved terapeutiske og over- terapeutiske doser, kan det konkluderes med at Defitelio har ingen signifikant eller klinisk relevant QTc-forlengende potensial i doser opp til fire ganger høyere enn terapeutisk indisert. Defitelio kan anses som fri for proarytmisk toksisitet relatert til QT-endringer.

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet, fordi det på grunn av lav sykdomsinsidens og av etiske grunner ikke har vært mulig å utføre en placebokontrollert studie.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.>

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon og distribusjon

Hos 52 friske frivillige var etter en enkelt 6,25 mg / kg dose av Defitelio gitt som en 2 timers infusjon de farmakokinetiske parametrene som følger:



**Tabell 4: Defitelio farmakokinetiske parametre etter intravenøs infusjon på 6,25 mg/kg til friske personer.**

Parameter	Defitelio PK-parametere Gjennomsnittlig $\pm$ SD
$C_{maks}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	17,3 $\pm$ 3,83
$t_{maks}$ (h)#	2,00 (1,00-2,00)
AUCt ( $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ )	26,9 $\pm$ 8,53
AUC ( $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ )	48,1 $\pm$ 6,49
Vd (ml)	9934 $\pm$ 3807
CL (l/h)	10,4 $\pm$ 1,77
Kel (1/h)	1,25 $\pm$ 0,66
$t_{1/2}$ (h)	0,71 $\pm$ 0,35

# median (min-maks)

Maksimum plasmakonsentrasjoner nådde toppen mot slutten av infusjonsperioden og gikk deretter ned med hurtig klaring og de fleste av prøvene var ikke målbare 3,5 timer etter starten av infusjonen. Farmakokinetiske modellerings-simuleringsanalyser viste at Defitelio plasmakonsentrasjoner ikke akkumuleres ved gjentatt dosering og med doser opp til fire ganger terapeutisk dose. Distribusjonsvolumet er rundt 10 l og Defitelio er ikke bundet til plasmaproteiner. *In vitro*-studier viser at 93 % av Defitelio bindes til plasmaproteiner.

### Eliminasjon

Etter administrering av den terapeutiske dosen (6,25 mg/kg) hos friske personer ble gjennomsnittlig 9,48 % av den totale administrerte dosen skilt ut i urin som uendret defibrotid i løpet av 24 timer, og mesteparten av dette ble skilt ut i løpet av den første innsamlingsperioden på 0–4 timer (omtrent 98 %).

### Biotransformasjon

Defitelio hemmer eller induserer ikke CYP450er.

### Spesielle pasientgrupper

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Seks pasienter med en estimert glomerulær filtrasjonshastighet på  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (kalkulert ved hjelp av MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)-ligningen) og som på det daværende tidspunktet ikke fikk dialysebehandling, ble sammenlignet med 6 friske personer med sammenlignbare demografiske parametre ved baseline. Forsøkspersonene fikk hver 6. time en 2-timers intravenøs administrasjon av Defitelio 6,25 mg/kg). Sammenlignet med den friske kontrollgruppen viste personer med nedsatt nyrefunksjon en AUC og  $C_{max}$  som var henholdsvis 1,6 og 1,4 ganger større, og halveringstiden var omtrent to ganger så lang som den hos friske personer.

Mengden defibrotid som ble skilt ut i urin i løpet av 24 timer var omtrent 5 % av den totale administrerte dosen hos personer med nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med 12 % hos friske personer.

Nesten all renal ekskresjon skjer i løpet av de første 4 timene. Det ble ikke funnet akkumulasjon av defibrotid over 4 doser. Forskjeller i eksponering vurderes ikke som klinisk relevant, og derfor er dosejustering ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

I en understudie ble det vist at defibrotid ikke blir fjernet av hemodialyse (se pkt. 4.2).

### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen formelle farmakokinetiske studier er blitt utført hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Defitelio har vært brukt i kliniske studier hos pasienter med nedsatt leverfunksjon uten dosejustering uten at noen store sikkerhetsproblemer ble identifisert (se pkt. 4.2).

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet.

I begge arter var de viktigste funnene opphopning av vakuoliserte makrofager i lever av hunder og i lever, nyrer og lymfeknuter hos rotter. Makrofager blir ansett som det viktigste målorganet.

#### Embryo-føtal utvikling

I Segment II-reproduksjonsstudier hos rotter og kaniner, har defibrotid vist maternal toksisitet ved å fremkalle en høy grad av hemoragisk abort når tilført intravenøst over to timer på alle dosenivåer som er testet, inkludert doser nær menneskelig dose. På grunn av denne maternale toksisiteten kan ingen konklusjon trekkes om virkningene av defibrotid på embryo-føtal utvikling. PAI-2 er kjent for å være entydig oppregulert i placenta.

#### Juvenil toksisitet

Gjentatt intravenøs administrering av defibrotid, ved doser lavere enn og nær human terapeutisk dose til unge rotter, resulterte i en forsinkelse i gjennomsnittsalder på preputial separasjon, noe som tyder på en forsinkelse i debuten av puberteten hos hannrotter. Imidlertid er den kliniske relevansen av disse funnene ukjent.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Natriumsitrat, dihydrat  
Saltsyre (for justering av pH)  
Natriumhydroksid (for justering av pH)  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6 .

### **6.3 Holdbarhet**

Uåpnede hetteglass: 3 år

Stabilitet i bruk etter første åpning og/eller fortynning: Fra et mikrobiologisk synspunkt bør det rekonstituerte legemidlet brukes umiddelbart etter fortynning. Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk har imidlertid vist seg i 72 timer ved 15-25 °C i et konsentrasjonsområde på 4 mg/ml til 20mg/ml i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning eller glukose 5 % infusjonsvæske, oppløsning ved 15-25 °C i 72 timer.

Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og betingelser før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke forventes å overstige 24 timer ved 2-8 °C.

## 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Skal ikke fryses.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

2,5 ml hetteglass (Ph. Eur. Type I klart glass), lukket med en propp (butylgummi) og forsegling (aluminium).

Pakningsstørrelse på 10 hetteglass.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Defitelio er kun til engangsbruk.

Konsentratsvæsken for infusjon må fortynnes ved bruk av aseptisk teknikk.

Defitelio må fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning eller glukose 5 % infusjonsvæske, oppløsning (se pkt. 6.3 for konsentrasjonsområde og den fortynnede løsnings stabilitet) til en egnet konsentrasjon for å muliggjøre to timers infusjonstid (se pkt. 4.2).

### Tilberedning av Defitelio (bruk aseptisk teknikk):

1. Antall hetteglass som skal fortynnes bør bestemmes basert på den enkelte pasientens vekt (se pkt. 4.2).
2. Før fortynning skal hvert hetteglass undersøkes for partikler. Dersom det observeres partikler og/eller væsken i hetteglasset ikke er klar skal hetteglasset ikke brukes.
3. Det totale volumet av infusjonen skal fastsettes basert på den enkelte pasientens vekt. Den endelige konsentrasjonen av Defitelio skal være i konsentrasjonsområdet 4 mg/ml – 20 mg/ml (se pkt. 6.3).
4. Et volum av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning eller glukose 5 % infusjonsvæske, oppløsning fra infusjonsposen skal trekkes ut og destrueres, lik det totale volumet av Defitelio oppløsning som skal tilsettes.
5. Det nødvendige volumet fra Defitelio hetteglass skal trekkes ut og samles.
6. De samlede volumene av Defitelio skal tilsettes til natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning eller glukose 5 % infusjonsvæske, oppløsning.
7. Infusjonsvæsken skal blandes forsiktig.
8. Før bruk skal løsningen inspiseres visuelt for partikler. Kun klare oppløsninger uten synlige partikler skal brukes. Avhengig av type og mengde fortynningsmiddel kan fargen til den fortynnede oppløsningen variere fra fargeløs til svakt gul. Det anbefales at den fortynnede Defitelio-oppløsningen administreres til pasienter ved hjelp av et infusjonssett utstyrt med et 0,2 µm in-line filter.
9. Etter at infusjonen er fullført, skal infusjonsslangen skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning eller glukose 5 % infusjonsvæske, oppløsning.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gentium S.r.l.  
Piazza XX Settembre 2,  
Villa Guardia,

22079 Italia  
Telefon: +39 031 5373200  
Faks: +39 031 5373241  
info@gentium.it

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/878/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 18 oktober 2013

**10. OPPDATERINGSDATO**

26 mai 2016

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.