

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 koncentrat 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.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 0,89 mmol (svarende til 20,4 mg) natrium.

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.

Behandlingen bør administreres i mindst 21 dage og fortsætte, 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.

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

Administration

Defitelio er beregnet til intravenøs anvendelse. Det administreres ved intravenøs infusion i løbet af to timer.

Defitelio skal altid fortyndes før brug. Det kan fortyndes med glukose, infusionsvæske, opløsning, 5 % eller natriumchlorid, infusionsvæske, opløsning, 9 mg/ml (0,9 %) 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 enkeltdosis skal kasseres (se pkt. 6.6).

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

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for 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

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer registreres tydeligt i patientjournalen.

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 påvirker 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 defibrotid hos patienter, som er hæmodynamisk ustabile, dvs. mangler evnen til at opretholde det arterielle middeltryk støttet af en enkelt pressorsubstans. Administration af en bolus af Defitelio kan medføre hyperæmi (flushing) eller generaliseret varmekølemelse.

Dette lægemiddel indeholder 20,4 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 1,02 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

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-enzymmer (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Antikonception til mænd og kvinder

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

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 hæmragisk abort (se pkt. 5.3).

Defitelio bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med Defitelio.

Amning

Det er ukendt, om defibrotid udskilles i human mælk. 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 og betjene maskiner

Defitelio påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad 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

Sikkerhedsvurderingen af defibrotid er baseret på datasættet med sammenlagte sikkerhedsdata, der omfattede patienter, som fik 25 mg/kg/dag defibrotid til behandling af VOD, fra 4 kliniske studier: Det pivotale studie (fase 3) (2005-01), Treatment-IND-studiet, dosisfastsættelsesundersøgelsen (99-118) og en kontrolleret, randomiseret forebyggelsesundersøgelse (2004-000592-33). I det pivotale studie (fase 3) var den totale forekomst af bivirkninger den samme i behandlingsgruppen med defibrotid og i kontrolgruppen (historisk). Tabellen over bivirkninger omfatter de bivirkninger, der er observeret i datasættet med sammenlagte sikkerhedsdata [bivirkning = enhver hændelse, der er rapporteret som muligvis relateret ved mindst to lejligheder] samt TEAE'er observeret i det fuldførte Treatment-IND 2006-05-studie [TEAE = enhver bivirkning, der er startet eller forværret efter den første dosis defibrotid]. Den højeste frekvens er brugt i nedenstående tabel for de rapporterede bivirkninger. Sikkerhedsdataene fra pivotstudiet er underbyggede og bekræftede med data fra det fuldførte Treatment-IND-studie.

De hyppigste bivirkninger, der er iagttaget under behandling af hepatisk VOD, er blødning (bl.a. gastrointestinal blødning, pulmonal blødning og epistaxis) samt hypotension.

Der har ikke været indberetninger om overfølsomhed i undersøgelserne med defibrotid ved VOD. Da der imidlertid med en tidligere markedsført formulering af defibrotid blev indberettet tilfælde af overfølsomhed, herunder anafylaksi, er overfølsomhed 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 indeles på følgende måde: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældent ($< 1/10.000$).

<i>Blod og lymfesystem</i>	
Almindelig	Koagulopati
<i>Immunsystemet</i>	
Ikke almindelig	Overfølsomhed
	Anafylaktisk reaktion
<i>Nervesystemet</i>	
Almindelig	Hæmorrhagia cerebri
Ikke almindelig	Cerebralt hæmatom
<i>Øjne</i>	
Ikke almindelig	Konjunktival blødning
<i>Vaskulære sygdomme</i>	
Meget almindelig	Hypotension
Almindelig	Blødning
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>	
Almindelig	Pulmonal blødning
	Epistaxis
Ikke almindelig	Haemothorax

Mave-tarm-kanalen	
Almindelig	Gastrointestinal blødning
	Opkastning
	Diarré
	Kvalme
	Hæmatemese
	Blødning fra munden
Ikke almindelig	Melæna
Hud og subkutane væv	
Almindelig	Udslæt
	Pruritus
	Petekkier
Ikke almindelig	Ekkymose
Nyrer og urinveje	
Almindelig	Hæmaturi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig	Blødning på kateteriseringsstedet
	Feber
Ikke almindelig	Blødning på injektionsstedet

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 en oligonukleotidblanding med påviste antitrombotiske, fibrinolytiske, antiadhæsive og antiinflammatoriske virkninger. Virkningsmekanismen er multifaktoriel. Det virker primært ved at reducere kraftig endotelcelle (EC)-aktivering (endoteldysfunktion), modulere endotel homøostase samt genoprette den trombofibrinolytiske balance. Den nøjagtige virkningsmekanisme for defibrotid er imidlertid ikke fuldt opklaret.

Defibrotid har vist antitrombotiske og fibrinolytiske virkninger *in vitro* og *in vivo* ved at: øge systemisk ekspresion af inhibitor af vævsfaktoraktiveringsvejen (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI), vævsplasminogenaktivator (*tissue plasminogen activator*, t-PA) og trombomodulin (TM), reducere ekspresionen af von Willebrand-faktor (vWF) og plasminogenaktivator-inhibitor (*plasminogen activator inhibitor-1*, PAI-1) og øge den enzymatiske aktivitet af plasmin til hydrolyse af fibrinpropper.

In vitro- og *in vivo*-studier har vist, at defibrotid hæmmer leukocyt- og trombocytadhæsion til endotel ved at: undertrykke P-selectin og vaskulært celledhænsionsmolekyle-1 (VCAM)-1, interferere med lymfocytfunctionsassocieret antigen 1-intercellulært adhænsionsmolekyle (LFA-1-ICAM)-medieret leukocyttransmigration og øge nitrogenoxid (NO), prostaglandin I₂ (PGI₂) og prostaglandin E₂ (PGE₂).

In vitro viser defibrotid antiinflammatoriske virkninger, som attenuerer frigivelsen og dannelsen af reaktive oxygenforbindelser og inflammatoriske mediatorer, såsom interleukin 6, tromboxan A₂, leukotrien B₄ og tumornekrosefaktor- α (TNF- α).

Defibrotid beskytter EC'er mod skade og fremmer vævshomøostase ved at nedsætte fludarabinmedieret apoptose af EC, mens den antileukæmiske virkning opretholdes, og ved at hæmme ekspresionen af heparanase, vist i hhv. *in vitro*- og *in vivo*-studier.

Klinisk virkning og sikkerhed

Behandling af VOD

Virkingen og sikkerheden af defibrotid 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 det åbne IND-behandlingsstudie ("Investigational New Drug") som vist i tabel 1.

Tabel 1: Resultater af behandlingsundersøgelsen: komplet respons og overlevelseshastighed 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)	39,3 % (201/512)	23,5 % (24/102)	9,4 % (3/32)
			p = 0,0131	
Overlevelse på dag+100	43,9 %*	49,5 %*	38,2 %*	25,0 %*
			p=0,0341	

*=Kaplan Meier-estimer for analyse af 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 forsøg: I undergruppen med svær VOD var raten af komplet respons 24 % (51/212) og overlevelsen 37 % (78/212).

Coppell *et al* rapporterede 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 2 indeholder nærmere oplysninger:

Tabel 2: 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 %)

Forebyggelse

Der blev gennemført en kontrolleret, randomiseret forebyggelsesundersøgelse (2004-000592-33) hos 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 overlevelseshastighed, 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.

Der blev gennemført en separat forebyggelsesundersøgelse (15-007) med samme dosis Defitelio på 25 mg/kg hver dag ved intravenøs infusion hos pædiatriske patienter (n=198) såvel som hos voksne (n=174) post-HSCT. De mest almindelige primære sygdomme hos patienter var akut lymfoblastær leukæmi (n=100) 26,9 %, akut myeloid leukæmi (n=96) 25,8 % eller neuroblastom (n=57) 15,3 %. Patienterne blev randomiseret til Defitelio plus bedste understøttende behandling (BSC) eller BSC alene.

Det primære endepunkt for VOD-fri overlevelse ved dag +30 post-HSCT blev ikke opfyldt; der var ingen forskel, når Defitelio plus BSC blev sammenlignet med BSC alene. Kaplan-Meier-estimerne (95 % CI) for VOD-fri overlevelse ved dag +30 post-HSCT var 66,8 % ved profylakse med Defitelio plus BSC (57,8 %, 74,4 %) og 72,5 % (62,3 %, 80,4 %) ved BSC alene. P-værdien fra den stratificerede log rank-test til sammenligning af VOD-fri overlevelse over tid i de to behandlingsgrupper var 0,8504. Ved dag +30 post-HSCT var der 10/190 eller 5,7 % dødsfald ved Defitelio plus BSC, og 5/182 eller 2,9 % dødsfald ved BSC alene.

Lige store andele af deltagere i Defitelio plus BSC og dem, som alene fik BSC, oplevede TEAE'er (henholdsvis 99,4 % vs. 100 %) og alvorlige TEAE'er (henholdsvis 40,9 % vs. 35,1 %).

Pædiatrisk population

I de kliniske forsøg med behandling af VOD var mere end 55 % (780 patienter) under 18 år. Oplysninger om sikkerheden og virkningen hos børn fremgår af tre kliniske forsøg til behandling af VOD: det pivotale studie (fase 3) (2005-01), Treatment-IND-studiet (2006-05) og dosisfastsættelsesundersøgelsen (99-118). Sikkerheden hos pædiatriske patienter blev også undersøgt i to yderligere forebyggelsesundersøgelser (undersøgelse 2004-000592-33 og 15-007) beskrevet i afsnittet "Forebyggelse" ovenfor.

Sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 1 måned er endnu ikke klarlagt.

Kardial elektrofysiologi

På grundlag af QTc-studiet, der blev udført hos 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 2,4 gange den terapeutiske dosis. Defitelio kan anses for at være fri for proarytmisk toksicitet forbundet med QT-forandringer.

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige vilkår". 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 3 Farmakokinetiske parametre for Defitelio efter intravenøs infusion af 6,25 mg/kg til raske forsøgspersoner.

Parameter	Farmakokinetiske parametre for Defitelio Gennemsnit ± SD
C _{max} [µg/ml]	17,3 ± 3,83
t _{max} (t)#	2,00 (1,00-2,00)
AUC _t (µg/ml*t)	26,9 ± 8,53
AUC (µg/ml*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 med 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 binder 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, hvoraf størstedelen blev udskilt i løbet af det første opsamlingsinterval på 0-4 timer (ca. 98 %).

Biotransformation

Defibrotid hverken hæmmer eller inducerer CYP450-enzymmer.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Seks patienter, der havde en estimeret glomerulær filtrationshastighed på < 30 ml/min/1,73 m² (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 dosisjustering 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 studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, 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 Hjælpstoffer

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

6.2 Uforligeligheder

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 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, 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 og kasseres et volumen 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 infusionsæt 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
22079 Villa Guardia (Como)
Italien
Telefon: +39 031 5373200
Fax: +39 031 5373784
E-mail: info@gentium.it

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/878/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. oktober 2013

Dato for seneste fornyelse: 26. juli 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

06/2022

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

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE
FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Gentium S.r.l
Piazza XX Settembre, 2
22079 Villa Guardia (Como)
Italien

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Gentium S.r.l
Piazza XX Settembre, 2
22079 Villa Guardia (Como)
Italien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis indsendelsen af en PSUR og opdateringen af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

**E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER
UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR**

Dette er en godkendelse under særlige vilkår, og i henhold til artikel 14, stk. 8, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
<u>Foranstaltning 1</u> For yderligere at karakterisere Defitelios virkning og sikkerhed ved behandling af svær hepatisk venookklusiv sygdom skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende årlige opdateringer om eventuel ny information om Defitelios sikkerhed og virkning.	Der skal indsendes årlige rapporter som del af de årlige revurderinger

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

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

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En ml koncentrat indeholder 80 mg defibrotid. Hvert 2,5 ml hætteglas indeholder 200 mg defibrotid.
200 mg/2.5 mL

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Øvrige indholdsstoffer: natriumcitrat (dihydrat), saltsyre og natriumhydroxid (til pH-justering), vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
10 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Gentium S.r.l
Piazza XX Settembre, 2
22079 Villa Guardia (Como)
Italien
Tlf.: +39 031 5373200
Fax: +39 031 5373784
info@gentium.it

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/878/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Defitelio, 80 mg/ml, sterilt koncentrat
defibrotid
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

2,5 ml

6. ANDET

200 mg/2.5 mL
Gentium S.r.l

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

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

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Defitelio
3. Sådan får du Defitelio
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Defitelio er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof defibrotid.

Det anvendes til behandling af hepatisk venookklusiv sygdom, hvor blodkarrene i leveren bliver beskadiget og tilstoppet af blodpropper. Sygdommen kan forårsages af de lægemidler, der gives før en stamcelletransplantation.

Defibrotid virker ved at beskytte cellerne i blodkarrene og forhindre dannelsen af blodpropper eller nedbryde dem.

Dette lægemiddel kan anvendes til voksne og unge, børn og spædbørn over 1 måned.

2. Det skal du vide, før du får Defitelio

Brug ikke Defitelio

- hvis du er allergisk over for defibrotid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Defitelio (angivet i afsnit 6)
- hvis du bruger anden medicin, der opløser blodpropper, såsom vævsplasminogenaktivator.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger Defitelio:

- hvis du tager medicin, som øger risikoen for blødning
- hvis du bløder kraftigt og har behov for blodtransfusion
- hvis du får foretaget en operation
- hvis du har problemer med kredsløbet, fordi din krop har svært ved at holde blodtrykket konstant.

Børn og unge

Det frarådes at anvende Defitelio hos spædbørn under 1 måned.

Brug af anden medicin sammen med Defitelio

Sig det til lægen, hvis du får lægemidler til forebyggelse af blodpropper, såsom acetylsalicylsyre, hepariner, warfarin, dabigatran, rivaroxaban eller apixaban, eller hvis du får antiinflammatoriske lægemidler (f.eks. ibuprofen, naproxen, diclofenac eller andre ikke-steroide antiinflammatoriske lægemidler).

Graviditet og amning

Brug ikke Defitelio, hvis du er gravid, medmindre din sygdom gør behandling med Defitelio nødvendig.

Hvis du er seksuelt aktiv, og du eller din partner kan blive gravid, skal I begge bruge effektiv prævention under behandlingen med Defitelio og en uge efter at være ophørt med behandlingen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Defitelio forventes ikke at påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Defitelio indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 20,4 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 1,02 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan får du Defitelio

Behandlingen med Defitelio kan kun iværksættes og løbende overvåges af en erfaren læge på et hospital eller på et specialcenter for stamcelletransplantation.

Lægemidlet vil blive injiceret langsomt (i løbet af to timer) i en af dine vener. Dette kaldes "intravenøs infusion" eller drop.

Du vil få denne behandling fire gange dagligt i mindst 21 dage, eller indtil dine symptomer svinder. Den anbefalede dosis til børn fra en måned til 18 år er den samme som til voksne.

Hvis en dosis af Defitelio er blevet sprunget over

Da du får dette lægemiddel af en læge eller sygeplejerske, er det usandsynligt, at der vil blive oversprunget en dosis. Hvis du alligevel mener, at en dosis er blevet sprunget over, skal du sige det til lægen eller sundhedspersonalet. Du må ikke få en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis. Spørg lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Nedenstående bivirkninger er indberettet for patienter, der har fået behandling med Defitelio.

Hvis du kommer ud for nogen af disse bivirkninger, skal du **straks kontakte lægen**.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 behandlede):

- lavt blodtryk

Almindelige (kan forekomme hos indtil 1 ud af 10 behandlede):

- blødning generelt
- næseblod
- hjerneblødning
- tarmlødning
- blodigt opkast
- blødning i lungerne

- blødning ved infusionsslangen
- blod i urinen
- blødning fra munden
- blødning i huden
- koagulopati (forstyrrelser i blodets størkning)
- kvalme
- opkastning
- diarré
- udslæt
- kløe
- feber.

Ikke almindelige (forekommer hos indtil 1 ud af 100 behandlede)

- blødning fra øjnene
- blod i afføringen
- blødning på injektionsstedet
- lokaliseret blodansamling uden for blodkarrene (hæmatom) i hjernen
- hæmothorax (blodansamling i rummet mellem hjertet og lungerne)
- blå mærker
- svær allergisk reaktion (f.eks. hævede hænder, ansigt, læber, tunge og hals, vejrtrækningsbesvær).

Børn og unge

Bivirkningerne hos børn (fra 1 måned til 18 år) forventes at være af samme type, sværhed og hyppighed som hos voksne, og der kræves ingen andre særlige forsigtighedsregler.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar Defitelio utilgængeligt for børn.

Brug ikke Defitelio efter den udløbsdato, der står på kartonen og hætteglassets etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke nedfryses.

Efter klargøring af lægemidlet til brug må infusionsvæsken højst opbevares i 24 timer ved 2 til 8 °C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

Defitelio må ikke anvendes, hvis opløsningen er uklar eller indeholder partikler.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Defitelio indeholder:

- Aktivt stof: defibrotid. Hvert 2,5 ml hætteglas indeholder 200 mg defibrotid, og hver ml opløsning indeholder 80 mg defibrotid.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumcitrat (dihydrat), saltsyre og natriumhydroxid (begge til pH-justering) og vand til injektionsvæsker (se afsnit 2 "Defitelio indeholder natrium").

Udseende og pakningsstørrelser

Defitelio er et bleggult til brunt koncentrat til infusionsvæske, opløsning, og er fri for partikler eller uklarhed.

En kartonæske med 10 hætteglas med hver 2,5 ml koncentrat.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Gentium S.r.l
Piazza XX Settembre, 2
22079 Villa Guardia (Como)
Italien
Tlf.: +39 031 5373200
Fax: +39 031 5373784
E-mail: info@gentium.it

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**AT – BE – BG – CY – CZ – DE – DK – EE – EL – ES – FI – FR – HR
– HU – IE – IS – IT – LT – LU – LV – MT – NL – NO – PO – PT –
RO – SE – SK – SL – UKNI**

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited
Tel: +353 1 968 1631
(lokalt telefonnummer i Irland)
(der kan være internationale opkaldsafgifter på opkald uden for Irland)
E-mail: medinfo-int@jazzpharma.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret: 06/2022.

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige vilkår".

Det betyder, at det af etiske grunde ikke har været muligt at udføre placebokontrollerede kliniske undersøgelser 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 denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.
