

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Defitelio 80 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml konsentraattia sisältää 80 mg defibrotidia*, joka vastaa 200 mg 2,5 ml:n injektiopullossa ja joka laimennuksen jälkeen vastaa pitoisuutta 4 mg/ml–20 mg/ml.

*Valmistettu sian suolen limakalvoista.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi injektiopullo sisältää 0,89 mmol (joka vastaa 20,4 mg:aa) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Liuos on kirkas, vaaleankeltainen tai ruskea eikä se sisällä hiukkasia tai sameutta.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Defitelio on tarkoitettu vaikean maksan veno-okklusiivisen taudin eli sinusoidaalisen obstruktion oireyhtymän hoitoon hematopoeettisten kantasolujen siirtohoidon yhteydessä.

Defitelio on tarkoitettu aikuisten, nuorten, lasten ja yli kuukauden ikäisten imeväisten hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Defiteliota saavat määrätä ja antaa potilaalle ainoastaan erikoislääkärit, joilla on kokemusta hematopoeettisten kantasolujen siirtohoitojen komplikaatioiden diagnosoinnista ja hoidosta.

Annostus

Suosittelun annos on 6,25 mg painokiloa kohden kuuden tunnin välein (25 mg/kg/vrk).

Tätä suuremmista annoksista on vain vähän teho- ja turvallisuustietoa, joten annosta 25 mg/kg/vrk ei ole suositeltavaa ylittää.

Hoitoa on annettava vähintään 21 vuorokautta, ja hoitoa jatketaan, kunnes vaikean maksan veno-okklusiivisen taudin oireet paranevat.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai jotka saavat jaksoittaista hemodialyysihoitoa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia, mutta lääkevalmistetta on käytetty kliinisissä tutkimuksissa annosta muuttamatta potilaille, joilla on kehittyvä maksan vajaatoiminta, eikä turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita havaittu. Niinpä annoksen muuttamista ei suositella, mutta potilaita on tarkkailtava huolellisesti (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Suosittelava annos yli 1 kuukauden ja alle 18 vuoden ikäisille lapsille on sama kuin aikuisille eli 6,25 mg painokiloa kohden kuuden tunnin välein.

Defitelion turvallisuutta ja tehoa alle kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Defitelion käyttöä alle kuukauden ikäisille lapsille ei suositella.

Antotapa

Defitelio on tarkoitettu annettavaksi laskimoon. Se annetaan kahden tunnin pituisena laskimonsisäisenä infuusiona.

Defitelio on aina laimennettava ennen käyttöä. Se voidaan laimentaa 5-prosentisella glukoosi-infuusioliuoksella tai natriumkloridi-infuusioliuoksella, jonka vahvuus on 9 mg/ml (0,9 %), jotta pitoisuus soveltuu 2 tunnin pituiseen infuusioon. Infuusion kokonaistilavuus määritetään potilaan painon perusteella. Defitelion lopullisen pitoisuuden on oltava 4 mg/ml–20 mg/ml.

Injektiopullot ovat kertakäyttöisiä, ja kerta-annoksesta käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä (ks. kohta 6.6).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Samanaikainen trombolyyssihoito (esim. t-PA) (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi annetun valmisteiden nimi ja eränumero on selvästi merkittävä potilaan tiedostoon.

Verenvuotoriskiä lisäävien lääkevalmisteiden käyttö ei ole suositeltavaa 24 tunnin kuluessa Defitelion antamisesta (12 tunnin kuluessa, jos kyseessä on fraktioimaton hepariini).

Systeemisen antikoagulanttihoidon (kuten hepariini, varfariinin, suorien trombiinin estäjien ja suorien tekijä Xa:n estäjien) (ks. kohta 4.5) samanaikainen käyttö edellyttää huolellista tarkkailua lukuun ottamatta keskuslaskimoyhteyden tavanomaista ylläpitoa tai uudelleenavaamista. Defitelion käytön lopettamista on harkittava tällaisen hoidon yhteydessä.

Verihiutaleiden aggregaatioon vaikuttavien lääkevalmisteiden (kuten ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden) annossa on noudatettava varovaisuutta Defitelion käytön yhteydessä, ja niitä saa antaa vain lääkärin huolellisessa valvonnassa.

Jos potilaalla on tai potilaalle tulee kliinisesti merkittävää akuuttia verenvuotoa, joka vaatii verensiirtoa, Defiteliota ei suositella, tai sen käyttö on lopetettava. Defitelio-hoidon tilapäistä keskeyttämistä suositellaan, jos potilaalle tehdään leikkaus tai invasiivinen toimenpide, joihin liittyy merkittävä vakavan verenvuodon riski.

Defibrotidin antamista ei suositella hemodynaamisesti epävakaille potilaille. Hemodynaaminen epävakaus määritellään tilaksi, jolloin keskiverenpaine ei pysy yllä yhdellä pressorilla.

Defitelion bolusannos voi aiheuttaa punoitusta tai yleistä kuumotuksen tunnetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää 20,4 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa 1,02 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mahdolliset yhteisvaikutukset rekombinantin kudospfasminogeenin aktivaattorin (t-PA) kanssa

Tromboemolian hiirimallissa rekombinantti t-PA vahvasti defibrotidin verisuonitukkeumia ehkäisevää vaikutusta laskimoon annettuna, joten samanaikainen käyttö voi lisätä verenvuodon riskiä ja on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Mahdolliset yhteisvaikutukset antitromboottisten fibrinolyttisten aineiden kanssa

Defibrotidilla on fibrinolyysyä edistävä vaikutus (ks. kohta 5.1), mikä saattaa lisätä antitromboottisten tai fibrinolyttisten lääkkeiden vaikutusta.

Tähän mennessä ei ole raportoitu kokemuksia potilaista, jotka saavat samanaikaisesti pienimolekyylisiä hepariineja, varfariinia, suoria trombiinin estäjiä (kuten dabigatraania) tai suoria tekijä Xa estäjiä (kuten rivaroksabaania ja apiksabaania). Siksi defibrotidin käyttöä ei suositella antitromboottisten tai fibrinolyttisten lääkevalmisteiden kanssa.

Jos sitä kuitenkin poikkeustapauksissa käytetään, on noudatettava varovaisuutta ja koagulaatioparametreja on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).

Mahdolliset yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Defitelio ei estä tai indusoi CYP450-isoentsyymejä (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskauden ehkäisy miehillä ja naisilla

Potilailta ja potilaiden kumppaneilta vaaditaan tehokasta raskauden ehkäisyä Defitelio-altistuksen aikana ja viikon ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Raskaus

Defibrotidin käyttöä ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla. Kun tiineille rotille ja kaneille annettiin alkion ja sikiön kehityksen toksikologisissa tutkimuksissa annos, joka oli lähellä ihmisille suositeltua hoitoannosta, ilmeni suuri määrä tiineyden hemorragisia keskeytymisiä (ks. kohta 5.3).

Defiteliota ei pidä käyttää raskauden aikana ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä Defitelio-hoitoa.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö defibrotidi ihmisen rintamaitoon. Lääkevalmisteen luonteen perusteella vastasyntyneille tai imeväisille ei oleteta koituvan riskiä. Defiteliota voidaan käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Defibrotidin vaikutusta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Defiteliolla ei ole haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaiden ei kuitenkaan odoteta ajavan tai käyttävän koneita perussairauden luonteen vuoksi.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Defibrotidin turvallisuusarvio perustuu yhdistettyihin turvallisuustietoihin potilaista, jotka saivat 25 mg/kg/vrk defibrotidia veno-okklusiivisen taudin hoitoon neljässä kliinisessä tutkimuksessa: Vaiheen 3 keskeisessä hoitotutkimuksessa (2005-01), hoito-IND-tutkimuksessa, annoksen määrittämistä koskevassa tutkimuksessa (99-118) ja kontrolloidussa satunnaistetussa estohoitotutkimuksessa (2004-000592-33). Vaiheen 3 keskeisessä hoitotutkimuksessa haittavaikutusten yleinen ilmaantuvuus oli samaa luokkaa defibrotidia saaneessa hoitoryhmässä ja (historiallisessa) verrokkiryhmässä. Haittavaikutustaulukko sisältää yhdistetyissä turvallisuustiedoissa havaitut haittavaikutukset (ADR) [ADR = mikä tahansa tapahtuma, josta on tehty vähintään kaksi ilmoitusta hoitoon mahdollisesti liittyvinä] ja lopullisessa päätökseen saadussa hoito-IND 2006-05-tutkimuksessa hoidon aikana havaitut haittatapahtumat (TEAE) [TEAE = mikä tahansa haittatapahtuma, joka alkoi tai jonka vaikeus paheni ensimmäisen defibrotidiannoksen jälkeen]. Ilmoitetut haittavaikutukset on kirjattu alla olevaan taulukkoon suurimman esiintyvyytiheyden mukaan. Päätökseen saatetun hoito-IND-tutkimuksesta saadut tiedot tukevat ja vahvistavat päätutkimuksen turvallisuustiedot.

Yleisimmät haittavaikutukset, joita havaittiin maksan veno-okklusiivisen taudin hoidon aikana, ovat verenvuoto (kuten esimerkiksi maha-suolikanavan verenvuoto, keuhkoverenvuoto ja nenäverenvuoto) jahypotensio.

Vaikka maksan veno-okklusiivisen taudin defibrotiditutkimuksissa ei ole ilmoitettu yliherkkyydestä, aiemmin markkinoidusta defibrotidivalmisteesta ilmoitettiin yliherkkyystupauksia, mukaan lukien anafylaksiaa, joten yliherkkyys on lisätty haittavaikutuksiin.

Taulukko haittavaikutuksista

Havaitut haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan seuraavassa taulukossa. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Yleisyysluokat ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Veri ja imukudos	
Yleinen	Koagulopatia
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen	Yliherkkyys
	Anafylaktinen reaktio
Hermosto	
Yleinen	Aivoverenvuoto
Melko harvinainen	Hematooma aivoissa
Silmät	
Melko harvinainen	Sidekalvon verenvuoto
Verisuonisto	
Hyvin yleinen	Hypotensio
Yleinen	Verenvuoto

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen	Keuhkoverenvuoto
	Nenäverenvuoto
Melko harvinainen	Veririnta
Ruoansulatuselimistö:	
Yleinen	Maha-suolikanavan verenvuoto
	Oksentelu
	Ripuli
	Pahoinvointi
	Veren oksentaminen
	Suuverenvuoto
Melko harvinainen	Meleena
Iho ja ihonalainen kudος	
Yleinen	Ihottuma
	Kutina
	Hiussuonipurkaumat
Melko harvinainen	Mustelmat
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen	Verivirtsaisuus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Verenvuoto katetrin kiinnityskohdassa
	Kuume
Melko harvinainen	Verenvuoto injektiokohdassa

Pediatriset potilaat

Yli puolet hoitotutkimuksiin osallistuneista potilaista oli lapsia. Kun annos oli suurempi kuin suositeltu annos 25 mg/kg/vrk, verenvuotoja esiintyi suuremmalla osalla potilaista suurta annosta saavien ryhmässä, mutta koska monet tapahtumat sijoittuivat seurantajaksolle, selvää yhteyttä defibrotidihoitoon ei voitu osoittaa. Pediatrisessa estohoitotutkimuksessa käytetty annos oli 25 mg/kg/vrk, ja kaikkia verenvuototapahtumia ilmaantui defibrotidiryhmässä enemmän kuin hoitoryhmässä.

Vakavan verenvuodon tai kuolemaan johtaneiden verenvuototapahtumien ilmaantuvuudessa ei kuitenkaan ollut eroa.

Muutoin haittavaikutusten luonne ja vakavuus olivat lapsilla samanlaiset kuin aikuisilla. Erityiset varoitoimenpiteet eivät ole tarpeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Spesifistä vastalääkettä yliannostukseen ei ole, joten yliannostusta hoidetaan oireenmukaisesti. Defibrotidi ei poistu dialyysissä (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut antitromboottiset lääkeaineet; ATC-koodi: B01AX01

Vaikutusmekanismi

Defibrotidi on oligonukleotidiseos, jolla on osoitettu olevan antitromboottinen, fibrinolyttinen, antiadheesiivinen ja anti-inflammatorinen vaikutus. Vaikutusmekanismi on monitekijäinen. Se perustuu ensijaisesti endoteelisolujen liiallisen aktivoitumisen (endoteelin toimintahäiriön) vähentämiseen, endoteelin homeostaasin modulaatioon ja trombo-fibrinolyttisen tasapainon palauttamiseen. Defibrotidin tarkkaa vaikutusmekanismia ei kuitenkaan ole täysin selvitetty.

Defibrotidin on havaittu vaikuttavan antitromboottisesti ja fibrinolyttisesti *in vitro* ja *in vivo* seuraavilla tavoilla: lisäämällä kudostekijätien estäjän (TFPI), kudospasminogeenin aktivaattorin (t-PA) ja trombomoduliinin (TM) systeemistä ilmentymistä, vähentämällä von Willebrand -tekijän ja plasminogeenin aktivaattorin estäjän 1 (PAI-1) ilmentymistä ja parantamalla plasmiinin entsyymiaktiivisuutta ja siten kykyä hydrolysoida fibriinihiyytymiä.

Defibrotidin on *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa havaittu estävän leukosyyttien ja verihytaleiden endoteeliin kiinnittymistä seuraavilla tavoilla: estämällä P-selektiiniä ja vaskulaarista soluadheesioproteiini 1:ä (VCAM)-1, häiritsemällä LFA-1-antigeenin intersellulaarisen adheesiomolekyylin (LFA-1-ICAM) välittämää leukosyyttien transmigraatiota ja lisäämällä typpioksidin (NO), prostaglandiini I₂:n (PGI₂) ja prostaglandiini E₂:n (PGE₂) määrää.

In vitro defibrotidilla oli anti-inflammatorisia vaikutuksia, jotka vähensivät reaktiivisten happilajien ja tulehduksen välittäjäaineiden, kuten interleukiini 6:n, tromboksaani A₂:n, leukotrieeni B₄:n ja tuumorinekroositekijä alfan (TNF- α), vapautumista ja tuotantoa.

In vitro defibrotidi suojaasi endoteelisoluja vaurioitumiselta ja edisti kudosten homeostaasia vähentämällä fludarabiinin aiheuttamaa endoteelisolujen apoptoosia säilyttäen samalla leukemiaa parantavan vaikutuksensa, ja *in vivo* sen osoitettiin estävän heparanaasin ilmentymistä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Veno-okklusiivisen taudin hoito

Defibrotidin tehoa ja turvallisuutta vaikean maksan veno-okklusiivisen taudin hoidossa tutkittiin keskeisessä vaiheen 3 historiallisesti kontrolloidussa tutkimuksessa (2005-01). 44 lasta ja 58 aikuista, joilla oli vaikea maksan veno-okklusiivinen tauti hematopoieettisten kantasolujen siirron jälkeen, saivat Defiteliota 25 mg/kg/vrk laskimonsisäisenä infuusiona, ja heitä verrattiin 32 historialliseen verrokkipotilaaseen. Defitelio-hoitoa saaneiden keskimääräinen hoidon pituus oli 22 päivää.

Merkittävästi suuremmalla osalla Defitelio-hoitoa saaneista potilaista saatiin täydellinen vaste, mikä määriteltiin siten, että kokonaisbilirubiinipitoisuus oli alle 2 mg/dl ja monielinvaurio-oireyhtymä oli parantunut. Päivänä +100 täydellinen vaste oli Defitelio-ryhmässä 23,5 prosenttia (24/102) ja 9,4 prosenttia (3/32) historiallisessa verrokkiryhmässä (p = 0,013). Lisäksi päivänä +100 eloonjäämisprosentti oli parantunut Defitelio-ryhmässä niin, että 38,2 prosenttia potilaista (39/102) oli elossa, kun historiallisessa ryhmässä 25,0 prosenttia (8/32) oli elossa (p = 0,034).

Tämän keskeisen tutkimuksen tehokkuustietoja tukevat ja vahvistavat annoksen määrittämistä koskevan tutkimuksen tiedot (25 mg/kg -tutkimushaara) sekä avoimen hoito-IND-tutkimuksen tiedot, kuten taulukossa 1 on esitetty.

Taulukko 1: Hoitotutkimuksen tulokset: Vakavan maksan veno-okklusiivisen taudin täydellinen vaste ja eloonjääminen päivänä +100

	Yksittäiset tutkimukset			
	Annoksen määrittäminen (25 mg/kg/vrk - tutkimushaara)	Avoin hoito-IND (25 mg/kg/vrk)	Historiallisesti kontrolloitu tutkimus (25 mg/kg/vrk)	
			Defibrotidi-ryhmä	Historiallinen verrokki-ryhmä
Täydellinen vaste päivänä +100	43 % (32/75)	39,3 % (201/512)	23,5 % (24/102)	9,4 % (3/32)
			p = 0,0131	
Eloojääminen päivänä + 100	43,9 %*	49,5 %*	38,2 %	25,0 %
			p = 0,0341	

*=Kaplan-Meierin estimaatit tapahtumaan kuluvalle ajalle päivänä +100.

Defitelioita annettiin erityiskäyttöohjelmassa 611 potilaalle, jotka sairastivat muuta kuin ei-vaiketta tai vaikeaa maksan veno-okklusiivista tautia siirron jälkeen, ja tulokset vastaavat kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia. Vaikeaa maksan veno-okklusiivista tautia sairastavien alaryhmässä täydellinen vaste oli 24 prosenttia (51/212) ja eloonjäämisprosentti 37 (78/212).

Coppell ym. raportoi vuonna 2010 suuresta meta-analyysistä, joka koski 235:tä vaikeaa maksan veno-okklusiivista tautia sairastavaa potilasta. Vaikean maksan veno-okklusiivisen taudin taustakuolleisuus osoittautui olevan 84,3 prosenttia, ja tämä kuolleisuus on pysynyt samana usean vuosikymmenen ajan.

Riippumattomasta yhdysvaltalaisesta rekisteristä saadut tiedot osoittavat, että Defitelioilla on myönteinen vaikutus tavanomaisessa kliinisessä käytössä. Rekisteriin kerätään yhä tietoja, ja käytettävissä oli välianalyysi 96:n vaikeaa maksan veno-okklusiivista tautia sairastavan potilaan tiedoista.

Päivänä +100 vaikeaa maksan veno-okklusiivista tautia sairastavilla, jotka eivät saaneet defibrotidia, kaikista syistä johtuva kuolleisuus oli 69 prosenttia ja defibrotidia saaneilla 61 prosenttia. Nämä tiedot ovat peräisin avoimesta rekisteristä, eikä potilaita satunnaistettu.

Lisätietoja on taulukossa 2.

Taulukko 2: Yhdysvaltain rekisteritiedot

	Defibrotidia saamattomat	Defibrotidia saaneet
	55	41
Elossa päivänä +100	17 (31 %)	16 (39 %)
Vaikea maksan veno-okklusiivinen tauti parantunut päivänä +100	16 (29 %)	21 (51 %)

Estohoito

Pediatria potilaita, joille tehtiin hematopoiettisten kantasolujen siirto, tutkittiin kontrolloidussa satunnaistetussa estohoitotutkimuksessa (tutkimus 2004-000592-33). Potilaat (n = 356) satunnaistettiin alusta asti siten, että he saivat lääkettä 25 mg/kg/vrk tai eivät saaneet mitään estohoitoa.

Tutkimushaarassa, joka sai Defitelio-estolääkitystä, maksan veno-okklusiivisen taudin ilmaantuvuus laski 40 prosenttia (verrokkiryhmän 19,9 prosentista Defitelio-ryhmän 12,2 prosenttiin). Koska Defitelioita käytettiin ylläpitohoitona kaikille maksan veno-okklusiiviseen tautiin sairastuneille, tutkimusta ei ollut suunniteltu eloonjäämisen paranemisen arviointia varten eikä sellaista tässä tutkimuksessa havaittu.

Niiden potilaiden alaryhmässä, joille tehtiin allogeeninen siirto, sekundäärianalyseissä Defitelio-estohoidon yhteydessä ilmaantui myös vähemmän vakavuusasteen 2–4 akuuttia käänteisshyljintäsairautta (GvHD) päivänä +100.

Pediatria (n = 198) ja aikuisia (n = 174) potilaita tutkittiin hematopoeettisten kantasolujen siirron jälkeen erillisessä estohoitotutkimuksessa (tutkimus 15-007), jossa käytettiin samaa Defitelion annostusta 25 mg/kg/vrk infuusiona laskimoon. Potilaiden yleisimpiä primaarisia sairauksia olivat akuutti lymfaattinen leukemia (n = 100) 26,9 %:lla, akuutti myelogeeninen leukemia (n = 96) 25,8 %:lla ja neuroblastooma (n = 57) 15,3 %:lla potilaista. Potilaat satunnaistettiin saamaan Defiteliota ja parasta tukihoidoa (BSC) tai vain parasta tukihoidoa.

Ensisijaista päätetapahtumaa eli tautivapaata elossaoloa veno-okklusiivisen taudin suhteen ei saavutettu päivään +30 mennessä hematopoeettisten kantasolujen siirron jälkeen; eroja ei todettu verrattaessa Defiteliota ja parasta tukihoidoa pelkkään parhaaseen tukihoidoon. Kaplan–Meierin estimaatit (95 %:n luottamusväli) tautivapaalle elossaololle päivään +30 mennessä hematopoeettisten kantasolujen siirron jälkeen olivat Defitelio-estolääkitystä ja parasta tukihoidoa saaneessa ryhmässä 66,8 % (57,8 %; 74,4 %) ja vain parasta tukihoidoa saaneessa ryhmässä 72,5 % (62,3 %; 80,4 %). P-arvo stratifioidusta log rank -testistä, jossa tautivapaata elossaoloa verrattiin kahden hoitoryhmän välillä ajan mittaan, oli 0,8504. Päivään +30 mennessä hematopoeettisten kantasolujen siirron jälkeen Defiteliota ja parasta tukihoidoa saaneessa ryhmässä todettiin 10/190 kuolemaa (5,7 %) ja vain parasta tukihoidoa saaneessa ryhmässä 5/182 kuolemaa (2,9 %).

Defiteliota ja parasta tukihoidoa saaneessa ryhmässä sekä vain parasta tukihoidoa saaneessa ryhmässä esiintyi suurin piirtein yhtä suurella osuudella tutkittavista hoidon aikana ilmenneitä haittatapahtumia (99,4 % vs. 100 %) ja vakavia hoidon aikana ilmenneitä haittatapahtumia (40,9 % vs. 35,1 %).

Pediatriset potilaat

Veno-okklusiivisen taudin hoitoa koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa yli 55 % potilaista (780 potilasta) oli alle 18-vuotiaita. Lapsia koskevaa turvallisuus- ja tehotietoa on saatavilla kolmesta veno-okklusiivisen taudin hoitoa koskeneesta kliinisestä tutkimuksesta: vaiheen 3 keskeisestä hoitotutkimuksesta (2005-01), hoito-IND-tutkimuksesta (2006-05) ja annoksen määrittämistä koskevasta tutkimuksesta (99-118). Turvallisuutta pediatriisilla potilailla tutkittiin lisäksi kahdessa estohoitotutkimuksessa (tutkimus 2004-000592-33 ja 15-007), jotka on kuvattu yllä olevassa kohdassa ”Estohoito”.

Turvallisuutta ja tehoa alle 1 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Sydämen sähköfysiologia

QTc-tutkimuksen, johon osallistuville terveille koehenkilöille annettiin terapeuttisia ja supraterapeuttisia annoksia, tuloksista voidaan päätellä, että Defiteliolla ei ole suurta tai kliinisesti merkittävää vaikutusta QTc-ajan pidentymiseen, kun annos oli enintään 2,4 kertaa suurempi kuin terapeuttinen annos. Voidaan katsoa, että Defitelio ei aiheuta QT-muutokseen liittyviä rytmihäiriöitä.

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa, sillä lumekontrolloitu tutkimus ei ole mahdollinen sairauden harvinaisuuden ja eettisten syiden vuoksi.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Kun 52 terveelle vapaaehtoiselle annettiin 6,25 mg/kg - kerta-annos Defiteliota kahden tunnin infuusiona, farmakokineettiset parametrit olivat seuraavanlaiset:

Taulukko 3. Defitelion farmakokineettiset parametrit, kun terveille vapaaehtoisille oli annettu 6,25 mg/kg -kerta-annos infuusiona laskimoon.

Parametri	Defitelion farmakokineettiset parametrit keskiarvo ± SD
C _{max} (µg/ml)	17,3 ± 3,83
t _{max} (h)#	2,00 (1,00–2,00)
AUC _t (µg/ml*h)	26,9 ± 8,53
AUC (µg/ml*h)	48,1 ± 6,49
Vd (ml)	9 934 ± 3 807
CL (l/h)	10,4 ± 1,77
Kel (1/h)	1,25 ± 0,66
t _{1/2} (h)	0,71 ± 0,35

mediaani (min-max)

Enimmäispitoisuudet plasmassa saavutettiin infuusiojakson lopussa. Sen jälkeen pitoisuudet pienivät, poistuma oli nopeaa, eikä useimmissa näytteissä havaittu pitoisuuksia 3,5 tunnin kuluttua infuusion aloituksesta.

Farmakokineettisen mallinnuksen simulaationalyysit osoittivat, että Defitelion pitoisuudet eivät kerry plasmaan useiden annosten jälkeen, kun annokset olivat enintään neljä kertaa terapeutista annosta suurempia.

Jakautumistilavuus on noin 10 litraa. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että 93 % Defiteliosta sitoutuu plasman proteiineihin.

Eliminaatio

Kun terapeutinen annos (6,25 mg/kg) annetaan terveille koehenkilöille, keskimäärin 9,48 % koko annetusta annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana defibrotidina 24 tunnin kuluessa, ja suurin osa erittyy ensimmäisen 0–4 tunnin keräysjakson aikana (noin 98 %).

Metabolia

Defibrotidi ei estä tai indusoi CYP450-isoentsyymejä.

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Kuutta potilasta, joiden glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus oli < 30 ml/min/1,73 m² (laskettu käyttämällä MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) -kaavaa) ja jotka eivät parhaillaan saaneet dialyysihoitoa, verrattiin kuuteen terveeseen koehenkilöön, joiden lähtötason demografiset tiedot olivat samankaltaiset. Defitelio 6,25 mg/kg annettiin laskimoon 2 tunnin kuluessa 6 tunnin välein. Terveisiin verrokkeihin verrattuna munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla koehenkilöillä AUC-arvo suureni 1,6-kertaiseksi ja C_{max}-arvo 1,4-kertaiseksi ja puoliintumisaika oli noin kaksinkertainen terveisiin koehenkilöihin verrattuna.

Virtsaan 24 tunnin aikana erittyneen defibrotidin määrä oli noin 5 % koko annetusta annoksesta munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna noin 12 %:iin terveillä koehenkilöillä.

Erittyminen munuaisten kautta tapahtuu lähes kokonaan ensimmäisten 4 tunnin kuluessa. Defibrotidin kertymistä ei todettu 4 annoksen jälkeen. Eroa altistuksessa ei pidetä kliinisesti merkittävänä, joten annoksen muuttamista ei suositella munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.2).

Yhdessä osatutkimuksessa osoitettiin, että hemodialyysi ei poistanut defibrotidia (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita koskevia virallisia farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty. Defiteliota on käytetty kliinisissä tutkimuksissa annosta muuttamatta potilaille, joilla oli maksan vajaatoiminta, eikä merkittäviä turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita havaittu (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Koirilla ja rotilla tehdyissä tutkimuksissa tärkeimmät löydökset liittyivät vakuoleja sisältävien makrofagien kerääntymiseen koirien maksaan ja rottien maksaan, munuaisiin ja imusolmukkeisiin. Makrofageja pidetään tärkeimpänä kohde-elimänä.

Alkion ja sikiön kehitys

Rotilla ja kaneilla tehdyissä segmentin II lisääntymistutkimuksissa defibrotidin on havaittu aiheuttavan toksisuutta emälle, sillä kaikki testatut annokset, mukaan lukien lähellä ihmisille tarkoitettuja annoksia olevat annokset, aiheuttivat suuren määrän hemorraagisia keskenmenoja, kun lääke annettiin laskimonsisäisenä infuusiona kahden tunnin ajan. Tämän maternaalisen toksisuuden vuoksi ei voida tehdä johtopäätöksiä defibrotidin vaikutuksista alkion ja sikiön kehitykseen. PAI-2:lle tiedetään tapahtuvan voimistussäätelyä istukassa.

Toksisuus lapsille ja nuorille

Kun defibrotidia annettiin toistuvasti laskimoon ja annokset olivat lähellä ihmisten terapeuttista annosta tai sitä pienempiä, esinahka irtosi penturotilla keskimääräistä myöhemmin, mikä viittaa rottaurosten murrosiän viivästymiseen. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei kuitenkaan tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumsitraatti, dihydraatti
Kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

3 vuotta

Käytönaikainen säilyvyys ensimmäisen avaamisen ja/tai laimennuksen jälkeen

Mikrobiologiselta kannalta käyttökuntoon saatettu lääkevalmiste tulisi käyttää välittömästi. Kemiallisesti ja fysikaalisesti käytönaikaiseksi säilyvyysdeksi on kuitenkin osoitettu 72 tuntia lämpötilassa 15–25 °C, kun pitoisuus on 4–20 mg/ml laimennettuna natriumkloridi-infuusioliuoksella, jonka vahvuus on 9 mg/ml (0,9 %), tai käytettäessä 5-prosenttista glukoosi-infuusioliuosta.

Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eikä säilytysaika saa tavallisesti olla yli 24 tuntia lämpötilassa 2–8 °C.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
Ei saa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

2,5 ml:n injektiopullo (tyypin I kirkas lasi), suljettu tulpalla (butyylikumi) ja sinetillä (alumiini).

Pakkauskoko: 10 injektiopulloa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Defitelio on kertakäyttöistä.

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten on laimennettava aseptisesti.

Defitelio laimennetaan natriumkloridi-infuusioliuoksella, jonka vahvuus on 9 mg/ml (0,9 %) tai 5-prosenttisella glukoosi-infuusioliuoksella (laimennetun liuoksen pitoisuusalue ja säilyvyys, ks. kohta 6.3) haluttuun pitoisuuteen, joka mahdollistaa kahden tunnin infuusioajan (ks. kohta 4.2).

Defitelion laimentaminen käyttövalmiiksi (käytä aseptista menetelmää):

1. Laimennettavien injektiopullojen lukumäärä määritetään potilaan painon mukaan (ks. kohta 4.2).
2. Tarkista ennen laimentamista, ettei missään injektiopullossa näy hiukkasia. Jos hiukkasia on näkyvissä ja/tai injektiopullossa oleva neste ei ole kirkasta, injektiopulloa ei saa käyttää.
3. Infuusion kokonaistilavuus määritetään potilaan painon mukaan. Defitelion lopullisen pitoisuuden on oltava 4 mg/ml–20 mg/ml (ks. kohta 6.3).
4. Ota natriumkloridi-infuusioliuosta 9 mg/ml (0,9 %) tai 5-prosenttista glukoosi-infuusioliuosta sisältävästä infuusiopussista Defitelio-liuoksen kokonaistilavuutta vastaava määrä ja heitä se pois.
5. Ota injektiopulloista tarvittavat määrä Defiteliota ja yhdistä tilavuudet.
6. Yhdistetty Defitelio-liuostilavuus lisätään natriumkloridi-infuusioliuosta 9 mg/ml (0,9 %) tai 5-prosenttiseen glukoosi-infuusioliuosta sisältävään infuusiopussiin.
7. Sekoita infuusioliuos varovasti.
8. Tarkista ennen käyttöä, ettei liuoksessa näy hiukkasia. Vain kirkasta liuosta, jossa ei ole näkyviä hiukkasia, saa käyttää. Laimennetun liuoksen väri saattaa vaihdella värittömästä vaaleankeltaiseen käytetyn laimentimen tyyppin ja määrän mukaan. Laimennettu Defitelio-liuos on suositeltavaa antaa potilaalle käyttämällä infuusiiovälineitä, joihin kuuluu 0,2 µm:n letkunsisäinen suodatin.
9. Kun infuusio on valmis, huuhteletasku natriumkloridi-infuusioliuoksella, jonka vahvuus on 9 mg/ml (0,9 %) tai 5-prosenttisellä glukoosi-infuusioliuoksella.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gentium S.r.l
Piazza XX Settembre, 2
22079 Villa Guardia (Como)
Italia
Puh: +39 031 5373200
Faksi: +39 031 5373784

Sähköposti: info@gentium.it

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/878/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. lokakuuta 2013

Uudistamispäivämäärä: 26. heinäkuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06/2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
<u>Toimenpide 1</u> Defitelio-valmisteen tehon ja turvallisuuden luonnehtimiseksi tarkemmin vaikean maksan veno-okklusivisen taudin hoidossa myyntiluvan haltijan tulee toimittaa vuosittaisia päivityksiä kaikista Defitelio-valmisteen turvallisuutta ja tehoa koskevista uusista tiedoista.	Vuotuiset raportit tulee toimittaa vuotuisten uudelleenarviointien osana

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**RASIA****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Defitelio 80 mg/ml_infuusiokonsentraatti, liuosta varten
defibrotidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml konsentraattia sisältää 80 mg defibrotidia. Yksi 2,5 ml:n injektiopullo sisältää 200 mg defibrotidia.
200 mg/2.5 mL

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös seuraavia apuaineita: natriumsitraattidihydraatti, kloorivetyhappo ja natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen), injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
10 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/878/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Defitelio 80 mg/ml steriili konsentraatti
defibrotidi
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2,5 ml

6. MUUTA

200 mg/2.5 mL
Gentium S.r.l

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoja käyttäjälle

Defitelio 80 mg/ml konsentraatti infuusioliuosta varten defibrotidi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen, Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Defitelio on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Defiteliota
3. Miten Defiteliota annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Defitelion säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Defitelio on ja mihin sitä käytetään

Defitelio on lääke, jonka vaikuttava aine on defibrotidi.

Sillä hoidetaan maksan veno-okklusivista tautia, jossa maksan verisuonet vaurioituvat ja tukkeutuvat verihyytymistä. Tauti voi johtua lääkkeitä, joita annetaan ennen kantasolusiirtoa.

Defibrotidi toimii suojaamalla verisuonien soluja ja estämällä verihyytymien muodostumista tai hajottamalla niitä.

Lääke on tarkoitettu aikuisille, nuorille, lapsille ja yli kuukauden ikäisille imeväisille.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Defiteliota

Älä käytä Defiteliota,

- jos olet allerginen defibrotidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos käytät muita verihyytymiä hajottavia lääkkeitä, kuten kudosplasminogeenin aktivaattoria.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Defiteliota,

- jos käytät lääkettä, joka lisää verenvuotoriskiä
- jos sinulla on runsasta verenvuotoa ja tarvitset verensiirtoa
- jos sinulle tehdään leikkaus
- jos sinulla on verenkiertoon liittyviä ongelmia, koska verenpaineesi ei pysy vakaana.

Lapset ja nuoret

Defiteliota ei suositella alle 1 kuukauden ikäisille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Defitelio

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat verihyytymiä ehkäiseviä lääkkeitä, kuten asetyylisalisyylihappoa, hepariineja, varfariinia, dabigatraania, rivaroksabaania tai apiksabaania, tai tulehduskipulääkkeitä (esim. ibuprofeenia, naprokseenia, diklofenaakkia tai muita ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä).

Raskaus ja imetys

Älä käytä Defiteliota, jos olet raskaana, ellei sairastamasi tauti edellytä Defitelio-hoitoa.

Jos olet seksuaalisesti aktiivinen ja jos voit tai kumppanisi voi tulla raskaaksi, teidän kumppanin on käytettävä tehokasta ehkäisyä Defitelio-hoidon aikana ja viikon ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Defitelion ei odoteta vaikuttavan kykyysi ajaa tai käyttää koneita.

Defitelio sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 20,4 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per injektiopullo. Tämä vastaa 1,02 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten Defiteliota annetaan

Defitelio-hoidon saa aloittaa ainoastaan kokenut lääkäri sairaalassa tai kantasolusiirtoihin erikoistuneessa hoitolaitoksessa, ja hänen on valvottava hoitoa jatkuvasti.

Lääke injisoidaan hitaasti (kahden tunnin kuluessa) laskimoon. Tätä kutsutaan laskimonsisäiseksi infuusioksi tai tiputukseksi.

Saat tätä hoitoa neljä kertaa päivässä vähintään 21 päivän ajan tai kunnes oireet ovat parantuneet. Yli kuukauden ja alle 18 vuoden ikäisille lapsille suositeltu annos on sama kuin aikuisille suositeltu annos.

Jos Defitelio-annos on unohtunut

Annoksen unohtuminen on epätodennäköistä, sillä lääkettä antaa lääkäri tai sairaanhoitaja. Kerro kuitenkin lääkärille tai terveydenhuollon ammattilaiselle, jos epäilet annoksen unohtuneen. Unohtunutta annosta ei saa korvata antamalla kaksinkertaisen annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Defitelio-hoitoa saaneilla ilmoitettiin seuraavia haittavaikutuksia.

Jos havaitset näitä haittavaikutuksia, **kerro niistä heti lääkärille.**

Hyvin yleiset (useammalla kuin yhdellä kymmenestä)

- alhainen verenpaine

Yleiset (yhdellä kymmenestä)

- verenvuoto yleensä
- nenäverenvuoto
- aivoverenvuoto
- suolistoverenvuoto
- veren oksentaminen
- keuhkoverenvuoto
- infuusioreitinverenvuoto
- verivirtsaisuus
- suuverenvuoto
- verisuonten katkeamisen aiheuttama ihon alainen verenvuoto
- koagulopatia (veren hyytymishäiriö)
- pahoinvointi

- oksentelu
- ripuli
- ihottuma
- kutina
- kuume

Melko harvinaiset (harvemmalla kuin yhdellä sadasta)

- silmäverenvuoto
- verta ulosteessa
- verenvuoto injektiokohdasta
- paikallinen verenpurkauma (hematooma) aivoissa
- veririnta (veren kertyminen sydämen ja keuhkojen väliselle alueelle)
- mustelmat
- vakava allerginen reaktio (kädet, kasvot, huulet, kieli tai kurkku saattavat turvota ja hengitysvaikeuksia voi esiintyä).

Lapset ja nuoret

Lapsilla (yli 1 kuukauden ja alle 18 vuoden ikäisillä) odotetaan esiintyvän samantyyppisiä sivuvaikutuksia, joiden vakavuus ja yleisyys ovat vastaavia, eivätkä muut varotoimet ole tarpeen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Defitelion säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Defiteliota kotelossa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Ei saa jäätyä.

Infuusiota varten laimennettua valmistetta saa säilyttää enintään 24 tuntia lämpötilassa 2 °C –8 °C, jollei laimennusta tehdä kontrolloiduissa ja hyväksytyissä aseptisissä olosuhteissa.

Defiteliota ei saa käyttää, jos liuos on sameaa tai siinä näkyy hiukkasia.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Defitelio sisältää

- Vaikuttava aine on defibrotidi. Yksi 2,5 ml:n injektiopullo sisältää 200 mg defibrotidia, ja yksi ml liuosta sisältää 80 mg defibrotidia.
- Muut aineet ovat natriumsitraattidihydraatti, kloorivetyhappo ja natriumhydroksidi (kumpikin pH:n säätämiseen) sekä injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2 'Defitelio sisältää natriumia').

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Defitelio on kirkas vaaleankeltainen tai ruskea konsentraatti infuusioliuosta varten eikä se sisällä hiukkasia tai sameutta.

Yksi kotelo sisältää 10 lasista injektiopulloa, joissa kussakin on 2,5 ml konsentraattia.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Gentium S.r.l

Piazza XX Settembre, 2

22079 Villa Guardia (Como)

Italia

Puh: +39 031 5373200

Faksi: +39 031 5373784

Sähköposti: info@gentium.it

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**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

(paikallinen puhelinnumero Irlannissa)

(Irlannin ulkopuolisista ulkomaanpuheluista voidaan veloittaa lisämaksu)

Sähköposti: medinfo-int@jazzpharma.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi 06/2022.

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista tehdä lumekontrolloituja kliinisiä tutkimuksia ja saada täydellistä tietoa sairauden harvinaisuuden ja eettisten syiden vuoksi.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä ja tarvittaessa päivittää tämän pakkausselosteen.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu>

Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

<----->