

**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 konsentrat 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.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert hetteglass inneholder 0,89 mmol (tilsvarer 20,4 mg) natrium.

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).

Defitelio er indisert til voksne og ungdom, 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.

Behandlingen 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.

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.

### Administrasjonsmåte

Defitelio er til intravenøs bruk. Det administreres ved intravenøs infusjon, over to timer.

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

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

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

### **4.3 Kontraindikasjoner**

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

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

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 defibrotid hos pasienter som har hemodynamisk ustabilitet, definert som manglende evne til å opprettholde et vanlig arterielt trykk med én pressorstøtte, anbefales ikke. En bolusadministrasjon av Defitelio kan forårsake rødme eller en følelse av "generalisert varme".

Dette legemidlet inneholder 20,4 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 1,02 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

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

##### *Potensielle interaksjoner med rekombinant t-PA*

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**

##### 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.

##### 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 gjør behandling med Defitelio nødvendig.

##### Amming

Det er ukjent om defibrotid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Med tanke på innholdet i legemidlet 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 har 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

Sikkerhetsvurderingen av defibrotid bygger på samlede sikkerhetsdata, som inkluderer pasienter som mottok 25 mg/kg/dag defibrotid ved behandling av VOD, fra 4 kliniske studier: den pivotale Fase III-behandlingsstudien (2005-01), den fullførte Behandling-IND-studien, den dose-bestemmende studien (99-118) og en kontrollert randomisert profylaksestudie (2004-000592-33). I den pivotale Fase III behandlingsstudien var den totale forekomsten av bivirkninger lik i gruppen som ble behandlet med defibrotid og i kontrollgruppen (historisk).

Tabellen over bivirkninger omfatter bivirkninger som ble observert i de samlede sikkerhetsdataene [bivirkning = alle hendelser som ble rapportert som mulig relatert ved minst to anledninger], og behandlingsrelaterte bivirkninger (TEAE, Treatment Emergent Adverse Event) som ble observert i den endelige fullførte Behandling -IND 2006-05-studien [TEAE = alle bivirkninger som inntraff eller ble verre etter den første dosen med defibrotid]. For bivirkningene som ble rapportert, er den høyeste frekvensen oppgitt i tabellen nedenfor. Sikkerhetsdataene fra den pivotale studien støttes og bekreftes med data fra den fullførte Behandling-IND-studien.

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

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.

#### Bivirkningstabell

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>	
Svært vanlige	Hypotensjon
Vanlige	Blødninger

<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Vanlige	Lungeblødning
	Neseblødning
Mindre vanlige	Hemothorax
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Vanlige	Gastrointestinal blødning
	Oppkast
	Diaré
	Kvalme
	Hematemese
	Munnblødning
Mindre vanlige	Melena
<b>Hud-og underhudssykdommer</b>	
Vanlige	Utslett
	Kløe
	Petekkier
Mindre vanlige	Ekkymose
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	
Vanlige	Hematuri
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
Vanlige	Blødning på kateterstedet
	Feber
Mindre vanlige	Blødning på injeksjonsstedet

#### 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

Defibrotid er en oligonukleotidblanding med påviste antitrombotiske, fibrinolytiske, antiadhesjons- og antiinflammatoriske virkninger. Virkningsmekanismen er multifaktoriell. Det virker primært ved å redusere økt endotelcelleaktivering (endotel dysfunksjon), modulere endotelhomeostase samt gjenopprette trombo-fibrinolytisk balanse. Den eksakte virkningsmekanismen til defibrotid er imidlertid ikke helt klarlagt.

Defibrotid har vist antitrombotiske og fibrinolytiske effekter *in vitro* og *in vivo* ved: å øke frigjøringen av systemisk TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*), vevsaktivator av plasminogen (t-PA) og trombomodulin (TM); å redusere frigjøringen av von Willebrand-faktor (vWF) og plasminogenaktivatorhemmer-1 (PAI-1); og å øke enzymatisk aktivitet av plasmin som kan hydrolysere fibrinkoagler.

*In vitro*- og *in vivo*-studier har vist at defibrotid hemmer leukocyt- og trombocytadhesjon til endotel ved: å hemme P-selektin og vaskulært celledhesjonsmolekyl-1 (VCAM)-1; å interferere med lymfocytffunksjonsassosiert antigen 1-intercellulært adhesjonsmolekyl (LFA-1-ICAM)-mediert leukocyt-transmigrasjon; og å øke nitrogenoksid (NO), prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) og prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>).

*In vitro* viser defibrotid antiinflammatoriske effekter som reduserer frigjøring og produksjon av reaktive oksygenforbindelser og inflammatoriske mediatorer, slik som interleukin 6, tromboksan A<sub>2</sub>, leukotrien B<sub>4</sub> og tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).

Defibrotid beskytter endotelceller mot skader og fremmer vevshomeostase ved å redusere fludarabin-mediert apoptose av endotelceller, mens antileukemisk effekt opprettholdes, og ved å hemme uttrykk av heparanase, vist i henholdsvis *in vitro*- og *in vivo*-studier.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### *Behandling av VOD*

Effekten av og sikkerheten til defibrotid 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 (multippel 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 åpne Behandling-IND-studien, som presentert i tabell 1.

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

	Individuelle studier			
	Dosebestemmelse (25 mg/kg/dag arm)	Åpen behandling IND (25 mg/kg/dag)	Historisk kontrollert behandling (25 mg/kg/dag)	
			Defibrotid- behandlet gruppe	Historisk kontroll
Fullstendig respons ved Dag+100	43 % (32/75)	39,3 % (201/512)	23,5 % (24/102)	9,4 % (3/32)
			p= 0,0131	
Overlevelse ved Dag+100	43,9 %*	49,5 %*	38,2 %*	25,0 %*
			p=0,0341	

\* = Kaplan Meier estimater for tid-til-hendelse-analyse ved Dag+100

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.

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 2.

**Tabell 2: US-registerdata**

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

### Profylakse

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), er blitt oppvist. Bruken av Defitelio-redningsbehandling for alle pasienter som utviklet VOD betydde at studien ikke var tilpasset til 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.

En separat profylaksestudie (Studie 15-007) med samme dose av Defitelio 25 mg/kg/dag ved intravenøs infusjon ble gjennomført på pediatriske pasienter (n = 198) samt voksne (n = 174) etter HSCT. De vanligste primære sykdommene hos pasientene var akutt lymfoblastisk leukemi (n = 100) 26,9 %, akutt myelogen leukemi (n = 96) 25,8 % eller neuroblastom (n = 57) 15,3 %. Pasientene ble randomisert til Defitelio pluss beste støttende behandling (BSC) eller bare BSC.

Det primære endepunktet av VOD-fri overlevelse ved Dag+30 etter HSCT ble ikke nådd; det var ingen forskjell da Defitelio pluss BSC ble sammenlignet med bare BSC. Kaplan-Meier-estimatene (95 % KI) av VOD-fri overlevelse ved Dag+30 etter HSCT var 66,8 % for Defitelio-profylakse pluss BSC (57,8 %, 74,4 %) og 72,5 % (62,3 %, 80,4 %) for bare BSC. P-verdien fra den stratifiserte logranktesten som sammenlignet VOD-fri overlevelse over tid mellom de to behandlingsarmene, var 0,8504. Ved Dag+30 etter HSCT var det 10/190 eller 5,7 % dødsfall for Defitelio pluss BSC og 5/182 eller 2,9 % dødsfall for bare BSC.

Deltakere med Defitelio pluss BSC og deltakere som bare fikk bare BSC, fikk i omtrent like stor grad behandlingsrelaterte bivirkninger (henholdsvis 99,4 % vs. 100 %) og alvorlige behandlingsrelaterte bivirkninger (henholdsvis 40,9 % vs. 35,1 %).

### Pediatrisk populasjon

I de kliniske studiene utført i behandling av VOD var over 55 % (780 pasienter) under 18 år. Sikkerhets- og effektinformasjon hos barn er tilgjengelig i tre kliniske studier for behandling av VOD: den pivotale Fase III-behandlingsstudien (2005-01), Behandling-IND-studien (2006-05) og den dosebestemmende studien (99-118). Sikkerhet hos pediatriske pasienter ble også undersøkt i to andre profylaksestudier (Studie 2004-000592-33 og 15-007) beskrevet i avsnittet «Profylakse» ovenfor.

Sikkerhet og effekt hos barn under 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 2,4 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 3: Defitelio farmakokinetiske parametre etter intravenøs infusjon på 6,25 mg/kg til friske personer.**

Parameter	Defitelio PK-parametere Gjennomsnittlig $\pm$ SD
$C_{\text{maks}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	17,3 $\pm$ 3,83
$t_{\text{maks}}$ (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. *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

Defibrotid 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  $C_{\text{max}}$  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 akkumulering 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 hos 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 20 mg/ml i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning eller glukose 5 % infusjonsvæske.

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 av legemidlet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

2,5 ml hetteglass (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 fortynnete løsningsens 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 fortynnete oppløsningen variere fra fargeløs til svakt gul. Det anbefales at den fortynnete 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  
22079 Villa Guardia (Como),  
Italia  
Telefon: +39 031 5373200  
Faks: +39 031 5373784

E-post: 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

Dato for siste fornyelse: 26. juli 2018

**10. OPPDATERINGSDATO**

06/2022

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

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG**

## **A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

### Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

**E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG**

Ettersom dette er en godkjenning gitt på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

<b>Beskrivelse</b>	<b>Tidsfrist</b>
<u>Tiltak 1</u> For ytterligere å karakterisere effekten av og sikkerheten til Defitelio i behandling av alvorlig veno-okklusiv leversykdom skal innehaver av markedsføringstillatelsen gi årlige oppdateringer om eventuell ny informasjon om sikkerheten til og effekten av Defitelio.	Årlige rapporter skal sendes inn som del av de årlige revurderingene

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Defitelio 80 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
defibrotid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Én ml konsentrat inneholder 80 mg defibrotid. Hvert 2,5 ml hetteglass inneholder 200 mg defibrotid.  
200 mg/2.5 mL

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også: natriumsitrat, dihydrat, saltsyre og natriumhydroksid (for pH-justering), vann til injeksjonsvæsker

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
10 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Til intravenøs bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Skal ikke fryses

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE TIL INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/878/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Defitelio 80 mg/ml sterilt konsentrat  
defibrotid  
i.v.

**2. ADMINISTRERINGSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

2,5 ml

**6. ANNET**

200 mg/2.5 ml  
Gentium S.r.l

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Defitelio 80 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning defibrotid

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Defitelio er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Defitelio
3. Hvordan du vil bli gitt Defitelio
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Defitelio oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Defitelio er, og hva det brukes mot**

Defitelio er et legemiddel som inneholder virkestoffet defibrotid.

Det brukes til å behandle en tilstand som kalles veno-okklusiv leversykdom, der blodkarene i leveren skades og blokkeres av blodpropper. Dette kan skyldes legemidler som gis før en stamcelletransplantasjon.

Defibrotid virker ved å beskytte cellene i blodkarene, og forhindrer eller bryter ned blodproppene.

Dette legemidlet kan brukes av voksne, ungdommer, barn og spedbarn som er eldre enn en måned.

#### **2. Hva du må vite før du får Defitelio**

##### **Bruk ikke Defitelio**

- dersom du er allergisk overfor defibrotid eller noen av de andre innholdsstoffer i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du bruker andre medisiner for å bryte ned blodpropper slik som vevsaktivator av plasminogen (tPA).

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege før du bruker Defitelio:

- hvis du tar legemidler som øker risikoen for blødning.
- hvis du har kraftig blødning og trenger en blodoverføring.
- hvis du skal opereres.
- hvis du har problemer med blodsirkulasjonen på grunn av at kroppen din ikke klarer å opprettholde jevnt blodtrykk.

##### **Barn og ungdom**

Defitelio anbefales ikke brukt hos barn som er yngre enn 1 måned.

### **Andre legemidler og Defitelio**

Informér legen din hvis du tar medisiner for å forhindre blodpropp, slik som acetylsalisylsyre, heparin, warfarin, dabigatran, rivaroksaban eller apixaban eller hvis du tar betennelsesdempende legemidler (f.eks., ibuprofen, naproksen, diklofenak og andre ikke-steroid antiinflammatoriske midler).

### **Graviditet og amming**

Bruk ikke Defitelio hvis du er gravid med mindre tilstanden din krever behandling med Defitelio.

Hvis du er seksuelt aktiv og du eller din partner kan bli gravide, må dere begge bruke effektiv prevensjon i den perioden behandling med Defitelio pågår, og i 1 uke etter at behandlingen er avsluttet.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Det er ikke forventet at Defitelio vil påvirke din evne til å kjøre bil og betjene maskiner.

### **Defitelio inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder 20,4 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 1,02 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

## **3. Hvordan du vil bli gitt Defitelio**

Behandling med Defitelio kan kun initieres og kontinuerlig overvåkes av en erfaren lege på et sykehus, eller på et spesialisert senter for stamcelletransplantasjon.

Det vil bli injisert sakte (over en periode på 2 timer) inn i en av venene dine. Dette kalles "intravenøs infusjon" eller "drypp".

Du kommer til å motta denne behandlingen fire ganger om dagen i minst 21 dager eller inntil symptomene dine blir bedre.

Den anbefalte dosen for barn fra 1 måned til 18 år er den samme som for voksne.

### **Hvis en dose Defitelio er blitt glemt:**

Ettersom du vil bli gitt denne medisinen av en lege eller en sykepleier, er det lite sannsynlig at en dose vil bli glemt. Du bør likevel informere legen din eller en helsearbeider hvis du tror en dose er blitt glemt. Du må ikke gis en dobbel dose for å veie opp for en glemt dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan Defitelio forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger er rapportert hos pasienter behandlet med Defitelio.

Hvis du opplever noen av disse bivirkningene, bør du **kontakte legen din umiddelbart**.

### **Svært vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer)**

- lavt blodtrykk

### **Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 pasienter)**

- blødninger generelt
- blødning fra nesen
- blødning i hjernen
- blødning i tarmene
- oppkast av blod

- blødning i lungene
- blødning fra infusjonsslangen
- blod i urinen
- blødning fra munnen
- blødning i huden
- koagulopati (forstyrrelse av blodkoaguleringen)
- kvalme
- oppkast
- diaré
- utslett
- kløe
- feber

#### **Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 pasienter)**

- blødning fra øyet
- blod i avføringen
- blødning fra injeksjonsstedet
- lokalisert blodansamling fra karet (hematom) i hjernen
- Hemothorax (opsamling av blod i området mellom hjertet og lungene)
- Blåmerker
- Alvorlig allergisk reaksjon (du kan oppleve opphovning av hender, ansikt, lepper, tunge eller hals og pusteproblemer).

#### **Barn og ungdom**

Bivirkninger hos barn (1 måned til 18 år) er forventet å være de samme med hensyn til type, alvorlighetsgrad og hyppighet, og ingen spesielle forholdsregler er nødvendige.

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte [via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan Defitelio oppbevares**

Oppbevares utilgjengelig for barn

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglassetiketten etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Skal ikke fryses.

Når legemidlet er fortynnet, skal det ikke lagres lengre enn 24 timer ved 2–8 °C hvis ikke fortynningen ble gjort i kontrollerte og validerte aseptiske omgivelser.

Defitelio skal ikke brukes hvis oppløsningen er grumsete eller inneholder partikler.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

### Sammensetning av Defitelio

- Virkestoffet er defibrotid. Hvert 2,5 ml hetteglass inneholder 200 mg defibrotid og hver ml løsning inneholder 80 mg defibrotid.
- Andre innholdsstoffer er natriumsitrat, dihydrat, saltsyre og natriumhydroksid (begge for pH-justering) og vann til injeksjonsvæske (se avsnitt 2 «Defitelio inneholder natrium»).

### Hvordan Defitelio ser ut og innholdet i pakningen

Defitelio er et klart lysegult til brunt konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, uten partikler eller grumsethet.

En kartong som inneholder 10 hetteglass, hvert med 2,5 ml konsentrat.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**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 republikken Irland)  
(utenfor republikken Irland kan internasjonale samtaleavgifter påløpe)  
E-post: medinfo-int@jazzpharma.com

### Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert: 06/2022.

Dette legemidlet er blitt godjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å gjennomføre placebokontrollerte kliniske forsøk og få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens og av etiske grunner.

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

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

<----->