BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Defitelio 80 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat innehåller 80 mg defibrotid*, vilket motsvarar en kvantitet om 200 mg i 2,5 ml i en injektionsflaska och en koncentration efter spädning på mellan 4 mg/ml och 20 mg/ml.
* Från tarmslemhinna av svin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje injektionsflaska innehåller 0,89 mmol (motsvarande 20,4 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Lösningen är klart ljusgul till brun, utan fasta partiklar eller grumling.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Defitelio är avsett för behandling av allvarlig hepatisk veno-ocklusiv sjukdom (VOD), även kallad sinusoidalt obstruktionssyndrom (SOS), vid hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT).

Det är avsett för vuxna och ungdomar, barn och spädbarn från 1 månads ålder.

4.2 Dosering och administreringssätt

Defitelio får endast förskrivas och administreras till patienter av specialistläkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av komplikationer av HSCT.

Dosering

Rekommenderad dos är 6,25 mg/kg kroppsvikt var 6:e timme (25 mg/kg/dygn).

Det finns endast begränsade data om effekt och säkerhet vid doser som överstiger den angivna. Dosen bör därför inte överstiga 25 mg/kg/dygn.

Behandlingen ska administreras under minst 21 dagar och behandlingen ska fortsätta tills symtom och tecken på allvarlig VOD har gått tillbaka.

Nedsatt njurfunktion
Dosjustering krävs inte för patienter med nedsatt njurfunktion eller som står på intermittent hemodialys (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion
Inga formella farmakokinetiska studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Läkemedlet har emellertid använts i kliniska studier på patienter som utvecklade nedsatt leverfunktion, utan någon dosjustering och utan att några säkerhetsproblem kunde upptäckas. Av detta skäl rekommenderas ingen dosjustering, men patienterna ska övervakas noga (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population
Rekommenderad dos för barn i åldern 1 månad till 18 år är densamma i mg/kg som för vuxna, dvs. 6,25 mg/kg kroppsvikt var 6:e timme.

Säkerhet och effekt för defibrotid för barn yngre än 1 månad har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Defibrotid rekommenderas inte för barn under 1 månads ålder.

Administreringssätt

Defitelio är avsett för intravenös användning. Det administreras genom intravenös infusion under två timmar.

Defitelio ska alltid spädas före användning. Det kan spädas med 5 % glukoslösning för infusion, eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning, till en lämplig koncentration som möjliggör infusion under 2 timmar. Total infusionsvolym ska fastställas individuellt baserat på patientens vikt. Den slutliga koncentrationen av Defitelio ska vara mellan 4 mg/ml och 20 mg/ml.

Injektionsflaskorna är avsedda för engångsbruk och oanvänd lösning från en dos måste kasseras (se avsnitt 6.6).

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Samtidig behandling med trombolytika (t.ex. t-PA) (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningssatsnummer dokumenteras.

Användning av läkemedel som ökar blödningsrisken inom 24 timmar efter administrering av Defitelio (inom 12 timmar vid ofraktionerat heparin) rekommenderas inte.

Samtidig systemisk behandling med antikoagulantia (t.ex. heparin, warfarin, direkta trombinhämmare eller direkta faktor Xa-hämmare) (se avsnitt 4.5), förutom för rutinmässig underhållsbehandling eller för att åter öppna upp en central venkateter, måste övervakas noga. Avbrytande av Defiteliobehandlingen under sådan behandling ska övervägas.

Under administrering av Defitelio ska läkemedel som påverkar trombocytaggregationen (t.ex. icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel) administreras med försiktighet och under noggrann medicinsk övervakning.

Defitelio rekommenderas inte till patienter som har eller får en kliniskt signifikant akut blödning som kräver blodtransfusion, alternativt ska pågående behandling med Defitelio avbrytas. Tillfälligt uppehåll i Defiteliobehandlingen rekommenderas för patienter som genomgår kirurgiska ingrepp eller invasiva procedurer med signifikant risk för större blödning.

Administrering av defibrotid till patienter med hemodynamisk instabilitet, definierat som oförmåga att upprätthålla medelartärtryck med stöd av en vasokonstriktor, rekommenderas inte.
En bolusdos av Defitelio kan orsaka flush eller allmän värmekänsla.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 20,4 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 1,02 % av WHOs högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Potentiella interaktioner med rekombinant t-PA

I en musmodell av tromboemboli potentierade rekombinant t-PA den antitrombotiska effekten av defibrotid när det gavs intravenöst. Samtidig administrering kan därför innebära en ökad blödningsrisk och är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Potentiella interaktioner med antitrombotiska fibrinolytika

Defibrotid har profibrinolytisk effekt (se avsnitt 5.1) och detta kan eventuellt förstärka effekten av antitrombotiska/fibrinolytiska läkemedel.

Det finns för närvarande inga rapporterade erfarenheter vad gäller patienter som får samtidig behandling med lågmolekylära heparinер (LMWH), warfarin eller samtidig behandling med direkta trombinhämmare (t.ex. dabigatran) eller direkta faktor Xa-hämmare (t.ex. rivaroxaban och apixaban). Samtidig användning av defibrotid och antitrombotiska/fibrinolytiska läkemedel rekommenderas därför inte.

Om kombinationen trots detta används i undantagsfall ska försiktighet iakttas genom noggrann övervakning av koagulationsvärdena (se avsnitt 4.4).

Potentiella interaktioner med andra läkemedel

Defitelio varken hämmar eller inducerar CYP450-enzymer (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmedel för män och kvinnor

Ett effektivt preventivmedel måste användas av patienten och dennes partner under användningen av Defitelio och en vecka efter behandlingens slut.

Graviditet

Det finns inga studier där defibrotid ges till gravida kvinnor. Embryofetala utvecklingstoxikologiska studier på dräktiga råttor och kaniner där defibrotiddoser som ligger nära den rekommenderade terapeutiska dosen för människa användes, visade en hög frekvens blödande missfall (se avsnitt 5.3).

Defitelio ska användas under graviditet endast då tillståndet innebär att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med Defitelio.

Amning

Det är okänt om defibrotid utsöndras i bröstmjölk. Med tanke på läkemedlets natur förväntas inga risker föreligga för nyfödda eller spädbarn. Defitelio kan användas under amning.

Fertilitet

Det finns inga studier som undersöker effekten av defibrotid på fertiliteten hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Defitelio har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Med tanke på den underliggande sjukdomen förväntas dock inte patienterna framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsutvärderingen för defibrotid baseras på den poolade säkerhetsdatan, som omfattade patienter som fick 25 mg/kg/dygn defibrotid för behandling av VOD, från 4 kliniska studier: den pivotala fas 3-behandlingsstudien (2005-01), behandlingsstudien av studieläkemedel (Treatment IND-studien), den dosfinnande studien (99-118) och en kontrollerad randomiserad profylaxstudie (2004 000592 33). I den pivotala fas 3-behandlingsstudien var den totala incidensen av biverkningar densamma i gruppen som behandlades med defibrotid som i kontrollgruppen (historisk).

Tabellen över biverkningar omfattar de biverkningar som observerats i den poolade säkerhetsdatan (biverkning är alla händelser för vilka ett möjligt samband rapporterades vid minst två tillfällen) och behandlingsframkallade biverkningar som observerats i den avslutande behandlingsstudien av studieläkemedel (Treatment IND-studien) T-IND 2006-05 (behandlingsframkallad biverkning är alla händelser som uppkom eller vars svårighetsgrad förvärrades efter den första dosen av defibrotid). För biverkningarna som rapporterats har den högsta frekvensen använts i tabellen nedan. Säkerhetsdata från den pivotala studien får stöd och bekräftas av data från den avslutade behandlingsstudien av studieläkemedel (Treatment IND-studie).

De vanligaste biverkningarna under behandling av hepatisk VOD var blödning (inklusive men inte begränsat till gastrointestinal blödning, pulmonell blödning och epistaxis) och hypotoni.

Även om det i defibrotidstudierna vid VOD inte förekom några rapporter om överkänslighet har överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, rapporterats med en tidigare godkänd formulering av defibrotid. Överkänslighet har därför tagits med som en biverkning.

Tabell över biverkningar

De biverkningar som observerats redovisas nedan indelade efter organklass och frekvens. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000) och mycket sällsynta (<1/10 000).

Blodet och lymfsystemet	
Vanliga	Koagulopati
Immunsystemet	
Mindre vanliga	Överkänslighet
	Anafylaktisk reaktion
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Cerebral blödning
Mindre vanliga	Cerebralt hematom
Ögon	
Mindre vanliga	Konjunktival blödning

Blodkärl	
Mycket vanliga	Hypotoni
Vanliga	Blödning
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Vanliga	Pulmonell blödning
	Epistaxis
Mindre vanliga	Hemotorax
Magtarmkanalen	
Vanliga	Gastrointestinal blödning
	Kräkningar
	Diarré
	Illamående
	Hematemes
	Blödning i munnen
Mindre vanliga	Melena
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Hudutslag
	Klåda
	Peteckier
Mindre vanliga	Ekkymos
Njurar och urinvägar	
Vanliga	Hematuri
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Blödning vid kateterstället
	Pyrexi
Mindre vanliga	Blödning vid injektionsstället

Pediatrisk population

I behandlingsstudierna var över 50 % av patienterna barn. Vid doser högre än den rekommenderade dosen på 25 mg/kg/dygn fick en större andel av patienterna i högdosgruppen blödningar, men eftersom många av dessa inträffade under uppföljningsperioden kunde något klart samband med defibrotidbehandlingen inte fastställas. I den pediatriska preventionsstudien med 25 mg/kg/dygn sågs en ökad incidens av blödningshändelser av alla slag i defibrotidgruppen jämfört med i behandlingsgruppen.

Man såg dock ingen skillnad i incidensen av allvarliga blödningar eller blödningar med dödlig utgång.

Biverkningarnas frekvens och allvarlighetsgrad är för övrigt desamma som hos vuxna. Inga särskilda försiktighetsåtgärder krävs.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Det finns ingen specifik antidot mot överdosering och behandlingen ska vara symtomatisk. Defibrotid avlägsnas inte med dialys (se avsnitt 5.2).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antitrombotiska medel; ATC-kod: B01AX01.

Verkningsmekanism

Defibrotid är en oligonukleotidblandning med uppvisade antitrombotiska, fibrinolytiska, antiadhesiva och antiinflammatoriska effekter. Verkningsmekanismen är multifaktoriell. Det verkar primärt genom att minska överdriven aktivering av endotelcellerna (endotel dysfunktion), modulering av endotelial homeostas samt att återupprätta trombo-fibrinolytisk balans. Den exakta verkningsmekanismen för defibrotid är emellertid inte klargjord.

Defibrotid har uppvisat antitrombotiska och fibrinolytiska effekter *in vitro* och *in vivo* genom: ökning av systemisk TFPI (tissue factor pathway inhibitor, hämmare av vävnadsfaktorväg), t-PA (tissue-type plasminogen activator, vävnadstyp plasminogenaktivator) och trombomodulinuttryck; minskning av von Willebrand-faktor (vWF) och uttryck av plasmogenaktivatorhämmare av typ 1(PAI-1); samt höjning av enzymatisk plasminaktivitet för hydrolys avfibrinkoagel.

Studier *in vitro* och *in vivo* har visat att defibrotid hämmar leukocyt- och trombocytadherens till endotel genom: hämning av P-selektin och kärladherensmolekyl-1 (VCAM)-1, störning av lymfocytfunktionsrelaterad antigen 1-intercellulär adherensmolekyl (LFA-1-ICAM)-medierad leukocyttransmigration, samt ökning av kväveoxid (NO), prostaglandin I2 (PGI2) och prostaglandin E2 (PGE2).

Defibrotid har *in vitro* uppvisat antiinflammatoriska effekter som dämpar frisättningen och produktionen av reaktiva syreföreningar och inflammatoriska mediatorer såsom interleukin 6, tromboxan A2, leukotrien B4 och tumörnekrosfaktor-α (TNF-α).

Defibrotid skyddar endotelcellerna från skada och främjar vävnadshomeostas genom att minska fludarabinmedierad apoptos av endotelcellerna och samtidigt upprätthålla dess antileukemiska verkan och genom hämning av uttrycket av heparanas, som visats i studier *in vitro* respektive *in vivo*.

Klinisk effekt och säkerhet

Behandling av VOD
Effekten och säkerheten av defibrotid vid behandling av svår VOD har studerats i en pivotal historiskt kontrollerad fas 3-studie (2005-01). Fyrtiofyra barn och 58 vuxna patienter med allvarlig VOD efter HSCT behandlades med Defitelio 25 mg/kg/dygn intravenöst genom infusion och jämfördes med 32 historiska kontrollpatienter. Behandlingen med Defitelio pågick i median i 22 dagar.

En signifikant högre andel av patienterna i Defitelio-gruppen uppnådde komplett respons, definierat som totalt bilirubinvärde understigande 2 mg/dl och återhämtning från multipel organsvikt. Dag+100 hade 23,5 % uppnått komplett respons (24/102) med Defitelio, jämfört med 9,4 % (3/32) i den historiska kontrollgruppen (p=0,013). Dessutom hade överlevnadsfrekvensen dag+100 förbättrats i Defitelio-gruppen där 38,2 % (39/102) av patienterna fortfarande var vid liv, jämfört med 25,0 % (8/32) i den historiska kontrollgruppen (p=0,034).

Data över effekten i denna pivotala studie får stöd och bekräftas av data från en dosfinnande studie (25 mg/kg-gruppen) och den öppna behandlingsstudien av studieläkemedel (Treatment IND-studie), se tabell 1.

Tabell 1: Resultat från behandlingsstudie: Komplett respons och överlevnadsfrekvens vid allvarlig VOD dag+100

	Enskilda studier			
	Dosfinnande (25 mg/kg/dygn-gruppen)	**Öppen behandlingsstudie av studieläkemedel (25 mg/kg/dygn)**	**Historiskt kontrollerad studie(25 mg/kg/dygn)**	
			Defibrotid-gruppen	**Historisk kontroll**
Komplett respons dag+100	43 % (32/75)	39,3 % (201/512)	23,5 % (24/102)	9,4 % (3/32)
			p=0,0131	
			38,2 %*	25,0 %*
Överlevnad dag+100	43,9 %*	49,5 %*	p=0,0341	

*=Kaplan Meier-estimat för tid-till-händelse-analys vid dag+100

Utfallsdata för 611 patienter behandlade med Defitelio baserat på ”compassionate use” (humanitära skäl) för icke-allvarlig och allvarlig VOD efter transplantation stämmer överens med resultaten från de kontrollerade kliniska studierna, med en komplett responsfrekvens på 24 % (51/212) och överlevnad på 37 % (78/212) i undergruppen patienter med allvarlig VOD.

Coppell *m.fl.* rapporterade 2010 data från en större metaanalys av 235 patienter med allvarlig VOD, vilka visade en bakgrundsmortalitet i allvarlig VOD på 84,3 % och att denna mortalitetsfrekvens har varit konstant under flera årtionden.

Data från ett oberoende register i USA har visat en positiv effekt av Defitelio i den dagliga kliniska praktiken. Vid en interimsanalys av det pågående registret hade man tillgång till data från 96 patienter med allvarlig VOD.

Mortaliteten av alla orsaker dag+100 hos patienter med allvarlig VOD som inte behandlats med defibrotid var 69 %, medan den hos patienter som fått defibrotid var 61 %. Dessa data kommer från ett öppet register och försökspersonerna hade inte randomiserats.

Ytterligare information finns i tabell 2 nedan.

Tabell 2: Data från USA-register

	Ingen defibrotidbehandling	**Defibrotidbehandling**
	55	**41**
Överlevnad dag+100	17 (31 %)	16 (39 %)
VOD gått tillbaka dag+100	16 (29 %)	21 (51 %)

Profylax
En kontrollerad randomiserad profylaxstudie (studie 2004-000592-33) har utförts på pediatriska patienter som genomgick HSCT. Patienterna (n = 356) randomiserades till att få 25 mg/kg/dygn från inledningen av konditioneringen eller till att inte få någon profylax.

En 40-procentig minskning av den totala incidensen av VOD i gruppen som fick profylax med Defitelio (från 19,9 % i kontrollgruppen till 12,2 % i Defitelio-gruppen) påvisades. Användningen av Defitelio som ”rescue”-behandling till alla patienter som utvecklade VOD innebar att studien inte var utformad för att undersöka eventuell förlängd överlevnad, vilket inte heller observerades i denna studie.

Vid sekundära analyser av den undergrupp patienter som genomgick allogen transplantation var profylax med Defitelio kopplat till en lägre incidens av akut transplantat mot värdsjukdom dag+100 och färre fall av allvarlighetsgrad 2-4.

En separat profylaxstudie (studie 15-007) med samma dos av Defitelio 25 mg/kg/dygn via intravenös infusion har utförts på pediatriska patienter (n=198) och vuxna patienter (n=174) efter HSCT. Patienternas vanligaste primära sjukdomar var akut lymfoblastleukemi (n=100) 26,9 %, akut myeloisk leukemi (n = 96) 25,8 % och neuroblastom (n = 57) 15,3 %. Patienterna randomiserades till att få Defitelio och bästa understödjande omvårdnad (BSC, best supportive care) eller endast BSC.

Det primära effektmåttet för VOD-fri överlevnad dag +30 efter HSCT uppnåddes inte. Det var ingen skillnad när Defitelio plus BSC jämfördes med endast BSC. Kaplan Meier-estimaten (95 % KI) för VOD-fri överlevnad dag +30 efter HSCT var 66,8 % i gruppen som fick Defitelio som profylax plus BSC (57,8 %, 74,4 %) och 72,5 % (62,3 %, 80,4 %) i gruppen som fick endast BSC. P-värdet från det stratifierade log-rank-testet där VOD-fri överlevnad över tid jämfördes mellan de två behandlingsgrupperna var 0,8504. Dag +30 efter HSCT var det 10/190 eller 5,7 % dödsfall för Defitelio plus BSC och 5/182 eller 2,9 % dödsfall för endast BSC.

Liknande andelar deltagare i gruppen som fick Defitelio plus BCS och i den som endast fick BSC upplevde behandlingsframkallade biverkningar (99,4 % respektive 100 %) och allvarliga behandlingsframkallade biverkningar (40,9 % respektive 35,1 %).

Pediatrisk population

I de kliniska studier som utförts på behandling av VOD var över 55 % (780 patienter) under 18 år. Säkerhets- och effektinformation för barn finns från tre kliniska studier av behandling av VOD: den pivotala fas 3-behandlingsstudien (2005-01), behandlingsstudien av studieläkemedel (Treatment IND-studien, 2006-05) och den dosfinnande studien (99-118). Säkerheten för pediatriska patienter har även undersökts i ytterligare två profylaxstudier (studie 2004-000592-33 och studie 15-007) som beskrivs i avsnittet ”Profylax” ovan.

Säkerhet och effekt för barn i åldern < 1 månad har ännu inte fastställts.

Kardiell elektrofysiologi

Baserat på resultaten av QTc-studien, som utfördes på friska försökspersoner i terapeutiska och supraterapeutiska doser, kan man dra slutsatsen att Defitelio inte har någon signifikant eller kliniskt relevant QTc-förlängande potential vid doser upp till 2,4 gånger högre än den dos som är indicerad för behandling. Defitelio kan anses vara utan proarytmisk toxicitet avseende QT-förändringar.

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt och det av etiska skäl inte varit möjligt att utföra en placebokontrollerad studie.
Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom eventuell ny information och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Hos 52 friska frivilliga försökspersoner som fick en engångsdos om 6,25 mg/kg Defitelio som infusion under två timmar hade de farmakokinetiska parametrarna följande värden:

Tabell 3: Farmakokinetiska parametrar efter intravenös infusion av Defitelio 6,25 mg/kg till friska frivilliga försökspersoner

Parameter	PK-parametrar för Defitelio Medelvärde ± SD
C_{max} (µg/ml)	17,3 ± 3,83
t_{max} (h)#	2,00 (1,00-2,00)
AUCt (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

median (min-max)

Maximal plasmakoncentration var som högst i slutet av infusionsperioden och sjönk därefter med snabb tömning. 3,5 timmar efter infusionens start var de flesta proverna icke detekterbara. Analys av farmakokinetiska simuleringar visade att plasmakoncentrationen av Defitelio inte ökar vid upprepade doser och vid doser upp till 4 gånger den terapeutiska. Distributionsvolymen ligger runt 10 liter och Defitelio binder inte till plasmaproteiner. *In vitro*-studier visar att 93 % av Defitelio är bundet till plasmaproteiner.

Eliminering

Efter administrering av den terapeutiska dosen (6,25 mg/kg) till friska frivilliga utsöndras i genomsnitt 9,48 % av den totala administrerade dosen i urin som oförändrad defibrotid under 24 timmar; majoriteten utsöndras under det första insamlingsintervallet på 0-4 timmar (cirka 98 %).

Metabolism

Defibrotid varken hämmar eller inducerar CYP450-enzymer.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Sex patienter med en uppskattad glomerulär filtrationshastighet <30 ml/min/1,73 m^2 (beräknad med MDRD-ekvationen [Modification of Diet in Renal Disease]) som då inte stod på dialys jämfördes med 6 friska frivilliga med liknade demografi vid baseline. Defitelio 6,25 mg/kg administrerades intravenöst under 2 timmar var 6:e timme till försökspersonerna. Jämfört med friska kontroller uppvisade försökspersoner med nedsatt njurfunktion 1,6- och 1,4-faldiga ökningar av AUC respektive C_{max} och en halveringstid som var cirka två gånger högre än hos friska försökspersoner.

Mängden defibrotid som utsöndrades i urin under 24 timmar var cirka 5 % av den totala dosen administrerad till dem med nedsatt njurfunktion jämfört med cirka 12 % hos friska frivilliga.

Nästan all renal utsöndring sker inom de första 4 timmarna. Ackumulering av defibrotid över 4 doser sågs inte. Skillnad i exponering anses inte kliniskt relevant och dosjustering rekommenderas således inte till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

En understudie visade att hemodialys inte avlägsnade defibrotid (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Inga formella farmakokinetiska studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Defitelio har använts i kliniska studier på patienter med nedsatt leverfunktion, utan någon dosjustering och utan att några större säkerhetsproblem upptäcktes (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I lever på hund och i lever, njurar och lymfkörtlar på råtta var de viktigaste fynden hos båda arterna en ackumulering av vakuoliserade makrofager. Makrofager antas vara det huvudsakliga målorganet.

Embryofetal utveckling

I reproduktionsstudier på råtta och kanin (segment II), har defibrotid visat toxicitet för moderdjuret genom att inducera en hög frekvens blödande missfall vid intravenös infusion under två timmar. Detta gällde för alla doser som testades, även doser som låg nära den dos som ges till människa. På grund av denna toxicitet för moderdjuret kan inga slutsatser dras om defibrotids inverkan på den embryofetala utvecklingen. Ett känt faktum är att PAI-2 är uppreglerat i placenta på ett unikt sätt.

Juvenil toxicitet

Vid upprepad intravenös administrering av defibrotid till råtta i doser under och nära den terapeutiska dosen till människa sågs högre genomsnittsålder vid preputial separation, vilket tyder på en försenad pubertet hos hanråttor. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är dock okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumcitrat (dihydrat)
Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektion

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år

Hållbarhet efter det första öppnandet och/eller spädning

Av mikrobiologiska skäl ska det färdigberedda läkemedlet efter spädning användas omedelbart. Kemisk och fysikalisk stabilitet efter beredning har emellertid visats för 72 timmar vid 15–25 °C för koncentrationer mellan 4 mg/ml och 20 mg/ml i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för infusion, eller i 5 % glukoslösning för infusion.

Om lösningen inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden före användningen, vilket i normalfallet inte överstiger 24 timmar vid 2–8 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor 2,5 ml (typ I klarglas), med en propp (butylgummi) och försegling (aluminium).

Förpackning om tio injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Defitelio är endast avsett för engångsbruk.

Koncentratet till lösning för infusion måste spädas med aseptisk teknik.

Defitelio ska spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för infusion eller 5 % glukoslösning för infusion (se avsnitt 6.3 för uppgifter om koncentrationsintervall och stabilitet hos den utspädda lösningen) till lämplig koncentration som möjliggör infusion under två timmar (se avsnitt 4.2).

Beredning av Defitelio (använd aseptisk teknik):

1. Antalet injektionsflaskor som ska spädas fastställs individuellt baserat på patientens vikt (se avsnitt 4.2).
2. Före spädning ska samtliga injektionsflaskor kontrolleras avseende partiklar. Om det finns partiklar i flaskan och/eller lösningen inte är klar får injektionsflaskan inte användas.
3. Total infusionsvolym ska fastställas individuellt baserat på patientens vikt. Den slutliga koncentrationen av Defitelio ska vara mellan 4 mg/ml och 20 mg/ml (se avsnitt 6.3).
4. Innan Defiteliolösningen tillsätts till natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för infusion eller glukos 5 % lösning för infusion ska en volym motsvarande den volym av Defiteliolösning som ska tillsättas dras upp ur infusionspåsen och kasseras.
5. Den volym som behövs dras upp från Defitelioflaskorna och blandas.
6. Den totala volymen Defitelio tillsätts till natriumkloridlösningen för infusion 9 mg/ml (0,9 %) eller glukoslösningen för infusion 5 %.
7. Infusionslösningen blandas försiktigt.
8. Före användningen ska lösningen kontrolleras visuellt med avseende på fasta partiklar. Endast klar lösning utan synliga partiklar ska användas. Beroende på vilken typ och mängd av spädningsvätska som används kan färgen på den utspädda lösningen variera från färglös till ljusgul. Defiteliolösningen bör administreras till patienterna via ett infusionsset med 0,2 µm in-line filter.
9. När infusionen avslutats spolas den intravenösa katetern igenom med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för infusion eller glukos 5 % lösning för infusion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/878/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 oktober 2013
Datum för den senaste förnyelsen: 26 maj 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12/2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL

Då detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall” i artikel 14.8 i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännande för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, genomföra följande åtgärder:

Beskrivning	**Förfallodatum**
Åtgärd 1 För att ytterligare karakterisera effekten och säkerheten med Defitelio vid behandling av allvarlig hepatisk veno-ocklusiv sjukdom ska innehavaren av godkännandet för försäljning skicka in årliga uppdateringar om eventuell ny information gällande säkerheten och effekten med Defitelio.	Årliga rapporter ska skickas in som en del av den årliga nya utvärderingen

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Defitelio 80 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
defibrotid

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En ml koncentrat innehåller 80 mg defibrotid. Varje injektionsflaska om 2,5 ml innehåller 200 mg defibrotid.
200 mg/2,5 mL

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även: natriumcitrat (dihydrat), saltsyra och natriumhydroxid (för pH-justering), vatten för injektion.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
10 injektionsflaskor.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/878/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2,5 ml

6. ÖVRIGT

200 mg/2,5 mL
Gentium S.r.l

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Defitelio 80 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
defibrotid

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Defitelio är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Defitelio
3. Hur du får Defitelio
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Defitelio ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Defitelio är och vad det används för

Defitelio är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen defibrotid.

Det används för att behandla en sjukdom som kallas hepatisk veno-ocklusiv sjukdom, som innebär att blodkärlen i levern skadas och täpps till av blodproppar. Detta kan vara orsakat av läkemedel som man får inför en stamcellstransplantation.

Defibrotid verkar genom att skydda blodkärlens celler, förhindra att blodproppar bildas eller bryta ner proppar som bildats.

Läkemedlet kan användas till vuxna och ungdomar, barn och spädbarn från 1 månads ålder.

2. Vad du behöver veta innan du får Defitelio

Använd inte Defitelio
- om du är allergisk mot defibrotid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du använder andra läkemedel som bryter ner blodproppar, t.ex. vävnadsplasminogenaktivator.

Varningar och försiktighet
Tala med läkare innan du använder Defitelio
- om du tar läkemedel som ökar risken för blödning
- om du har en större blödning och behöver blodtransfusion
- om du ska opereras
- om du har problem med blodcirkulationen på grund av att din kropp inte kan upprätthålla ett konstant blodtryck.

Barn och ungdomar
Defitelio rekommenderas inte till barn yngre än 1 månad.

Andra läkemedel och Defitelio
Tala om för läkare om du tar läkemedel för att förhindra blodproppar, t.ex. acetylsalicylsyra, hepariner, warfarin, dabigatran, rivaroxaban eller apixaban, och om du tar antiinflammatoriska läkemedel (t.ex. ibuprofen, naproxen, diklofenak och andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel).

Graviditet och amning
Använd inte Defitelio om du är gravid om inte din sjukdom kräver behandling med Defitelio.

Om du är sexuellt aktiv och du eller din partner kan bli gravid måste ni båda använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen med Defitelio och under 1 vecka efter att behandlingen upphört.

Körförmåga och användning av maskiner
Defitelio förväntas inte påverka din förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

Defitelio innehåller natrium
Detta läkemedel innehåller 20,4 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per injektionsflaska. Detta motsvarar 1,02 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur du får Defitelio

Behandlingen med Defitelio får bara inledas och kontinuerligt övervakas av en erfaren läkare på sjukhus eller på ett specialistcentrum för stamcellstransplantationer.

Läkemedlet injiceras långsamt (under 2 timmar) i en ven. Detta kallas ”intravenös infusion” eller ”dropp”.

Du får behandling fyra gånger om dagen i minst 21 dagar och tills dina symtom har försvunnit. Rekommenderad dos för barn mellan 1 månad och 18 år är densamma som för vuxna.

Om man har glömt att ge dig en dos Defitelio
Eftersom du får detta läkemedel av en läkare eller sjuksköterska är det osannolikt att en dos missas. Tala ändå om för läkare eller sjukvårdspersonal om du tror att en dos har glömts bort. Du ska inte få dubbel dos för att kompensera för en glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar har rapporterats för patienter behandlade med Defitelio.

Om du får någon av dessa biverkningar ska du **omedelbart kontakta läkaren**.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)
- lågt blodtryck

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)
- blödning, allmänt
- blödning från näsan
- blödning i hjärnan
- blödning i tarmen

- blodiga kräkningar
- blödning i lungorna
- blödning från infusionsslangen
- blod i urinen
- blödning från munnen
- blödning i huden
- koagulopati (rubbad blodkoagulation)
- illamående
- kräkningar
- diarré
- hudutslag
- klåda
- feber.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)
- blödning från ögonen
- blod i avföringen
- blödning vid injektionsstället
- lokal blodansamling utanför kärlet (hematom) i hjärnan
- hemotorax (ansamling av blod mellan hjärtat och lungorna)
- blåmärken
- allergiska reaktioner (du kan få hudreaktioner som hudutslag)
- allvarlig allergisk reaktion (kan visa sig som svullnad i händer, ansikte, läppar, tunga eller svalg, samt andningssvårigheter).

Barn och ungdomar
Biverkningar hos barn (1 månad till 18 år) förväntas vara desamma vad gäller typ, allvarlighetsgrad och frekvens och inga särskilda försiktighetsåtgärder behövs.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Defitelio ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskans etikett efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

Efter spädning får infusionslösningen sparas i högst 24 timmar i 2 °C–8 °C om inte spädningen har skett under kontrollerade och godkända aseptiska förhållanden.

Defitelio ska inte användas om lösningen är grumlig eller innehåller partiklar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är defibrotid. En injektionsflaska om 2,5 ml innehåller 200 mg defibrotid och varje ml av lösningen innehåller 80 mg defibrotid.
- Övriga innehållsämnen är natriumcitrat (dihydrat), saltsyra och natriumhydroxid (båda används för att justera pH-värdet) samt vatten för injektion (se avsnitt 2 ”Defitelio innehåller natrium”).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Defitelio är ett klart ljusgult till brunt koncentrat till infusionslösning (sterilt koncentrat), utan fasta partiklar eller grumling.

En kartong innehåller 10 injektionsflaskor av glas med 2,5 ml koncentrat vardera.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare
Gentium S.r.l
Piazza XX Settembre, 2
22079 Villa Guardia (Como)
Italien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited
Tel: +353 1 968 1631
(lokalt telefonnummer inom Republiken Irland)
(utanför Republiken Irland kan internationella samtalsavgifter tillkomma)
E-post: medinfo-int@jazzpharma.com

Denna bipacksedel ändrades senast: 07/2024

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt och man av etiska skäl inte har kunnat utföra placebokontrollerade kliniska studier.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom all ny information som kan ha kommit fram om detta läkemedel och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu

Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.
<----------->