

▼ 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 hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

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 administreringsätt

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 intermitterande hemodialys (se avsnitt 5.2).

### *Nedsatt leverfunktion*

Inga formella farmakokinetiska studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Läkemedlet har emellertid använts i kliniska prövningar hos 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).

### *Pediatrik 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 %) lösning för infusion, 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**

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska produktamn och tillverkningsnummer på det administrerade läkemedlet dokumenteras tydligt i patientens journal.

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.

Detta läkemedel innehåller 20,4 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 1,02 % av WHO:s 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 hepariner (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-enzym (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 bröstmjolk. 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 defibrotid för behandling av VOD, från 4 kliniska prövningar: den pivotala fas 3-behandlingsstudien (2005-01), behandlingsstudien av prövningsläkemedel (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 prövningsläkemedel (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 prövningsläkemedel (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 ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ).

|  |                       |
|--|-----------------------|
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>                 |                       |
| Vanliga  | Koagulopati           |
| <b>Immunsystemet</b>                           |                       |
| Mindre vanliga                                 | Överkänslighet        |
|  | Anafylaktisk reaktion |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b>      |                       |
| Vanliga  | Cerebral blödning     |
| Mindre vanliga                                 | Cerebralt hematom     |
| <b>Ögon</b>                                    |                       |
| Mindre vanliga                                 | Konjunktival blödning |
| <b>Blodkärl</b>                                |                       |
| Mycket vanliga                                 | Hypotoni              |
| Vanliga  | Blödning              |
| <b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b> |                       |

|  |                                |
|--|--------------------------------|
| Vanliga  | Pulmonell blödning             |
|  | Epistaxis                      |
| Mindre vanliga   | Hemotorax                      |
| <b>Magtarmkanalen</b>  |                                |
| Vanliga  | Gastrointestinal blödning      |
|  | Kräkningar                     |
|  | Diarré                         |
|  | Illamående                     |
|  | Hematemes                      |
|  | Blödning i munnen              |
| Mindre vanliga   | Melena                         |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                                     |                                |
| Vanliga  | Hudutslag                      |
|  | Klåda                          |
|  | Peteckier                      |
| Mindre vanliga   | Ekkymos                        |
| <b>Njurar och urinvägar</b>  |                                |
| Vanliga  | Hematuri                       |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> |                                |
| Vanliga  | Blödning vid kateterstället    |
|  | Pyrexia                        |
| Mindre vanliga   | Blödning vid injektionsstället |

#### Pediatrik 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 pediatrika 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 Överdoser

Det finns ingen specifik antidot mot överdosering och behandlingen ska vara symptomatisk. 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 av fibrinokoagel.

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 I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) och prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>).

Defibrotid har *in vitro* uppvisat antiinflammatoriska effekter som dämpar frisättningen och produktionen av reaktiva syreföreningar och inflammatoriska mediatorer såsom interleukin 6, tromboxan A<sub>2</sub>, leukotrien B<sub>4</sub> och tumörnekrosfaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).

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

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 prövningsläkemedel (Treatment IND-studie), se tabell 1.

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

|  | Enskilda studier                           |   |   |                       |
|--|--|---|---|-----------------------|
|  | Dosfinnande<br>(25 mg/kg/dygn-<br>gruppen) | Öppen<br>behandlingsstudie<br>av<br>prövningsläkemedel<br>(25 mg/kg/dygn) | Historiskt kontrollerad prövning<br>(25 mg/kg/dygn) |                       |
|  |  |   | Defibrotid-<br>gruppen                              | Historisk<br>kontroll |
|  |  |   |   |                       |

|                             | Enskilda studier               |                            |   |  |
|-----------------------------|--------------------------------|----------------------------|---|--|
|                             | Dosfinnande<br>(25 mg/kg/dygn- | Öppen<br>behandlingsstudie | Historiskt kontrollerad prövning<br>(25 mg/kg/dygn) |  |
| Komplett respons<br>dag+100 | 43 %<br>(32/75)                | 39,3 %<br>(201/512)        | 23,5 %<br>(24/102)                                  |  |
|                             |                                |                            | 9,4 %<br>(3/32)                                     |  |
|                             |                                |                            | p = 0,0131  |  |
|                             |                                |                            | 38,2 %*   |  |
|                             |                                |                            | 25,0 %*   |  |
| Överlevnad<br>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 prövningarna, med en komplett responsfrekvens på 24 % (51/212) och överlevnad på 37 % (78/212) i undergruppen patienter med allvarlig VOD.

En kontrollerad randomiserad profylaxstudie (studie 2004-000592-33) har utförts på pediatrika 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.

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<br>defibrotidbehandling | Defibrotidbehandling |
|---------------------------|-------------------------------|----------------------|
|                           | 55                            | 41                   |
| Överlevnad dag+100        | 17 (31 %)                     | 16 (39 %)            |
| VOD gått tillbaka dag+100 | 16 (29 %)                     | 21 (51 %)            |

Pediatrik population

I samtliga kliniska prövningar som utförts på behandling av VOD var över 50 % av patienterna under 18 år. Säkerhetsinformation avseende barn finns i preventionsstudien som utfördes enbart på barn. Säkerhet och effekt för barn yngre än 1 månad har ännu inte fastställts.

### Kardiell elektrofysiologi

Baserat på resultaten av QTc-studien, som utfördes på friska försökspersoner i terapeutiska och supratherapeutiska 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 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 all ny information som kan ha kommit fram och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption och distribution

Hos 52 friska frivilliga försökspersoner som fick en enkeldos 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<br>Medelvärde ± SD |
|----------------------------|--|
| C <sub>max</sub> (µg/ml)   | 17,3 ± 3,83                                    |
| t <sub>max</sub> (h)#      | 2,00 (1,00-2,00)                               |
| AUC <sub>t</sub> (µg/ml*h) | 26,9 ± 8,53                                    |
| AUC (µg/ml*h)              | 48,1 ± 6,49                                    |
| V <sub>d</sub> (ml)        | 9 934 ± 3 807                                  |
| CL (l/h)                   | 10,4 ± 1,77                                    |
| K <sub>el</sub> (1/h)      | 1,25 ± 0,66                                    |
| t <sub>1/2</sub> (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-enzymen.



## Särskilda populationer

### *Nedsatt njurfunktion*

Sex patienter med en uppskattad glomerulär filtrationshastighet  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (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 ökning av AUC respektive C<sub>max</sub> 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 prövningar på patienter med nedsatt leverfunktion, utan någon dosjustering och utan att några större säkerhetsproblem upptäcktes (se avsnitt 4.2).

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse 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 råttor var de viktigaste fynden hos båda arterna en ackumulering av vakuoliserade makrofager. Makrofager antas vara det huvudsakliga målorganet.

## Embryofetal utveckling

I reproduktionsstudier på råttor 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 råttor i doser under och nära den terapeutiska dosen till människa sågs högre genomsnittsalder 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

### Oppnad 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 vid 15–25 °C under 72 timmar.

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

Inga särskilda förvaringsanvisningar.  
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 spädningvätska 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  
Villa Guardia  
22079 Italien  
Tfn +39 031 5373200  
Fax +39 031 5373784  
info@gentium.it

## **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. juli 2018

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

14 oktober 2020

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