

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Defitelio 80 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml sisältää 80 mg defibrotidia*, joka vastaa 200 mg 2,5 ml:n injektio­pullossa. Laimennuksen jälkeen pitoisuus on 4 mg/ml–20 mg/ml.

*Valmistettu sian suolen limakalvoista.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

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

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Defiteliota annetaan laskimonsisäisenä infuusiona kahden tunnin ajan.

Defitelio on aina laimennettava ennen käyttöä. Defiteliota voidaan laimentaa 5-prosenttisella glukosi-infusioliuoksella tai natriumkloridi-infusioliuoksella, jonka vahvuus on 9 mg/ml (0,9 %), jotta pitoisuus soveltuu 2 tunnin infuusion. Infuusion kokonaistilavuus määritetään potilaan painon perusteella. Defitelion lopullisen pitoisuuden on oltava 4 mg/ml–20 mg/ml.

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

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet

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

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

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

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

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

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

Defitelion bolusannos voi aiheuttaa punoitusta tai yleistä kuumotuksen tunnetta.

Tässä lääkevalmisteessa on alle 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohden, joten se on periaatteessa natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mahdolliset yhteisvaikutukset rekombinantin kudospasminogeenin aktivaattorin (t-PA) kanssa

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

Mahdolliset yhteisvaikutukset antitromboottisten fibrinolyttisten aineiden kanssa

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

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

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

Mahdolliset yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Defiteliota ei saa käyttää raskaana oleville naisille, ellei naisen kliininen tila edellytä Defitelio-hoitoa.

Raskauden ehkäisy miehillä ja naisilla

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Defibrotidin vaikutusta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Defiteliolla ei odoteta olevan haitallista vaikutusta tai sillä odotetaan olevan vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaiden ei kuitenkaan odoteta ajavan tai käyttävän koneita perussairaudesta luonteen vuoksi.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vaiheen 3 keskeisessä hoitotutkimuksessa (2005-01-tutkimuksessa) haittavaikutusten yleinen ilmaantuvuus oli samaa luokkaa defibrotidia saaneessa hoitoryhmässä ja (historiallisessa) verrokkiryhmässä.

Kaikki tapahtumat, joista on tehty vähintään kaksi ilmoitusta hoitoon mahdollisesti liittyvinä, on määritetty haittavaikutuksiksi ja lisätty seuraavaan taulukkoon.

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

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

Taulukko haittavaikutuksista

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

<i>Veri ja imukudos</i>	
Yleinen	Koagulopatia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Melko harvinainen	Yliherkkyys
	Anafylaktinen reaktio
<i>Hermosto</i>	
Yleinen	Aivoverenvuoto
Melko harvinainen	Hematooma aivoissa
<i>Silmät</i>	
Melko harvinainen	Sidekalvon verenvuoto
<i>Verisuonisto</i>	
Yleinen	Hypotensio
	Verenvuoto
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
Yleinen	Keuhkoverenvuoto
	Nenäverenvuoto
Melko harvinainen	Veririnta
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	
Yleinen	Maha-suolikanavan verenvuoto
	Oksentelu
Melko harvinainen	Veren oksentaminen
	Meleena
	Suuverenvuoto
	Ripuli
	Pahoinvointi
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	
Melko harvinainen	Mustelmat

	Hiussuonipurkaumat
	Ihottuma
	Kutina
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen	Verivirtsaisuus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	Verenvuoto katetrin kiinnityskohdassa
Melko harvinainen	Verenvuoto injektiokohdassa
	Kuume

Pediatriset potilaat

Yli puolet hoitotutkimuksiin osallistuneista potilaista oli lapsia. Kun annos oli suurempi kuin suositeltu annos 25 mg/kg/vrk, verenvuotoja esiintyi suuremmalla osalla potilaista suurta annosta saavien ryhmässä, mutta koska monet tapahtumat sijoittuivat seurantajaksolle, selvää yhteyttä defibrotidihoitoon ei voitu osoittaa. Pediatrisessa ehkäisy tutkimuksessa käytetty annos oli 25 mg/kg/vrk, ja kaikkia verenvuototapahtumia ilmaantui defibrotidiryhmässä enemmän kuin hoitoryhmässä. Vakavan verenvuodon tai kuolemaan johtaneiden verenvuototapahtumien ilmaantuvuudessa ei kuitenkaan ollut eroa.

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Defibrotidin on osoitettu sitoutuvan *in vitro* verisuoniendoteelin useisiin kohtiin, jotka osallistuvat solujen säätelyyn, ja antavan ärsykkeen, joka edistää aktivoitujen endoteelisolujen suojausta. Defibrotidin on myös osoitettu suojaavan endoteelisoluja fludarabiinin aiheuttamalta apoptoosilta heikentämättä kuitenkaan sen leukemiaa parantavaa vaikutusta. Defibrotidi estää myös heparanaasia, mikä edistää solunulkoisen matriksin eheyttä ja sitä kautta kudosten homeostaasia. Näiden vaikutusten oletetaan suojaavan endoteelisoluja.

Lisäksi defibrotidin on osoitettu *in vitro* lisäävän kudospasminogeenin aktivaattorin (t-PA) toimintaa ja vähentävän plasminogeenin aktivaattorin estäjän 1 (PAI-1) toimintaa, jolloin veren hyytymistä edistävä toiminta lisääntyy ja endoteelisolujen fibrinolyttinen potentiaali kasvaa. Defibrotidillä on myös osoitettu olevan heikkoa fibrinolyysia edistävää toimintaa *in vitro*.

Maksan veno-okklusiivisen taudin patofysiologia on monitekijäinen ja monimutkainen. Sekä endoteelisolujen vauriot että protromboottinen-hypofibrinolyttinen tila ovat kriittisiä tekijöitä tämän taudin patofysiologian kannalta.

Vaikka defibrotidin vaikutusmekanismia ei ole vielä täysin pystytty selvittämään, *in vitro* -tiedot tukevat sitä, että defibrotidi vaikuttaa sekä endoteelisolujen suojaukseen että trombo-fibrinolyttisen tasapainon palauttamiseen. Defibrotidin farmakodynaamisia vaikutuksia ei kuitenkaan ole määritetty *in vivo*.

Kliininen teho ja turvallisuus

Defitelion tehoa ja turvallisuutta vaikean maksan veno-okklusiivisen taudin hoidossa tutkittiin keskeisessä vaiheen 3 historiallisesti kontrolloidussa tutkimuksessa (2005-01). 44 lasta ja 58 aikuista, joilla oli vaikea maksan veno-okklusiivinen tauti hematopoieettisten kantasolujen siirron jälkeen, saivat Defitelioa 25 mg/kg/vrk laskimonsisäisenä infuusiona, ja heitä verrattiin 32 historialliseen verrokkipotilaaseen. Defitelio-hoitoa saaneiden keskimääräinen hoidon pituus oli 22 päivää. Merkittävästi suuremmalla osalla Defitelio-hoitoa saaneista potilaista saatiin täydellinen vaste, mikä määriteltiin siten, että kokonaisbilirubiinipitoisuus oli alle 2 mg/dl ja monielinvaurio-oireyhtymä oli parantunut. Päivänä +100 täydellinen vaste oli Defitelio-ryhmässä 23,5 prosenttia (24/102) ja 9,4 prosenttia (3/32) historiallisessa verrokkiryhmässä (p = 0,013). Lisäksi päivänä +100 eloonjäämisprosentti oli parantunut Defitelio-ryhmässä niin, että 38,2 prosenttia potilaista (39/102) oli elossa, kun historiallisessa ryhmässä 25,0 prosenttia (8/32) oli elossa (p = 0,034).

Tämän keskeisen tutkimuksen tehokkuustietoja tukevat ja vahvistavat annoksen määrittämistä koskevan tutkimuksen tiedot (25 mg/kg -tutkimushaara) sekä käynnissä olevan hoito-IND-tutkimuksen (vakavan maksan veno-okklusiivisen taudin alaryhmä) välianalyysi, kuten taulukoissa 1 ja 2 on esitetty.

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

	Yksittäiset tutkimukset			
	Annoksen määrittäminen (25mg/kg/vrk - tutkimushaara)	Avoin hoito-IND (25mg/kg/vrk)	Historiallisesti kontrolloitu tutkimus (25mg/kg/vrk)	
			Defibrotidi-ryhmä	Historiallinen verrokkiryhmä
Täydellinen vaste päivänä +100	43 % (32/75)	25,9 % (57/220)	23,5 % (24/102)	9,4 % (3/32)
p = 0,0131				

Taulukko 2: Hoitotutkimuksen tulokset: Eloonjääminen päivänä +100

	Yksittäiset tutkimukset			
	Annoksen määrittäminen (25mg/kg/vrk - tutkimushaara)	Avoin hoito-IND (25mg/kg/vrk)	Historiallisesti kontrolloitu tutkimus (25mg/kg/vrk)	
			Defibrotidi-ryhmä	Historiallinen verrokkiryhmä
Eloonjääminen päivänä +100	43,9 %*	44,8 %*	38,2 %*	25,0 %*
p = 0,0341				

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

Defitelioa annettiin erityiskäyttöohjelmassa 611 potilaalle, jotka sairastivat muuta kuin ei-vaikeaa tai vaikeaa maksan veno-okklusiivista tautia siirron jälkeen, ja tulokset vastaavat kontrolloituja kliinisiä

tutkimuksia. Vaikeaa maksan veno-okklusiivista tautia sairastavien alaryhmässä täydellinen vaste oli 24 prosenttia (51/212) ja eloonjäämisprosentti 37 (78/212).

Pediatria potilaita, joille tehtiin hematopoeettisten kantasolujen siirto, tutkittiin kontrolloidussa satunnaistetussa ehkäisy tutkimuksessa (tutkimus 2004-000592-33). Potilaat (n = 356) satunnaistettiin alusta asti siten, että he saivat lääkettä 25 mg/kg/vrk tai eivät saaneet mitään ehkäisevää hoitoa. Tutkimushaarassa, joka sai Defitelio-estolääkitystä maksan veno-okklusiivisen taudin ilmaantuvuus laski 40 prosenttia (verrokkiryhmän 19,9 prosentista Defitelio-ryhmän 12,2 prosenttiin). Koska Defitelioa käytettiin ylläpitohoitona kaikille maksan veno-okklusiiviseen tautiin sairastuneille, tutkimusta ei ollut suunniteltu eloonjäämisen paranemisen arviointia varten eikä sellaista tässä tutkimuksessa havaittu.

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

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

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

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

Lisätietoja on taulukossa 3.

Taulukko 3: Yhdysvaltain rekisteritiedot

	Defibrotidia saamattomat	Defibrotidia saaneet
	55	41
Elossa päivänä +100	17 (31 %)	16 (39 %)
VOD parantunut päivänä +100	16 (29 %)	21 (51 %)

Pediatriset potilaat

Yli 50 prosenttia potilaista oli alle 18-vuotiaita kaikissa kliinisissä tutkimuksissa, joita tehtiin maksan veno-okklusiivisen taudin hoidosta. Lapsia koskevaa turvallisuustietoa on saatavissa ehkäisy tutkimuksesta, johon osallistui ainoastaan lapsia. Defitelion turvallisuutta ja tehoa alle kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä osoitettu.

Sydämen sähköfysiologia

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

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

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

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

Taulukko 4. Defitelion farmakokineettiset parametrit, kun terveille vapaaehtoisille oli annettu 6,25 mg/kg -kerta-annos infuusiona laskimoon.

Parametri	Defitelion farmakokineettiset parametrit keskiarvo ± SD
C_{max} (µg/ml)	17,3 ± 3,83
t_{max} (h)#	2,00 (1,00–2,00)
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

mediaani (min-max)

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

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

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

Eliminaatio

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

Metabolia

Defitelio ei estä tai indusoi CYP450-isoentsyymejä.

Erytispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Alkion ja sikiön kehitys

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

Toksisuus lapsille ja nuorille

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo: 3 vuotta

Käytönaikainen säilyvyys ensimmäisen avaamisen ja/tai laimennuksen jälkeen: mikrobiologiselta kannalta käyttökuntoon saatettu lääkevalmiste tulisi käyttää välittömästi. Kemiallisesti ja fysikaaliseksi käytönaikaiseksi säilyvyudeksi on kuitenkin osoitettu 72 tuntia lämpötilassa 15–25 °C, kun pitoisuus on 4–20 mg/ml laimennettuna natriumkloridi-infuusioliuoksella, jonka vahvuus on 9 mg/ml (0,9 %) tai glukoosi-infuusioliuoksella.

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

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Ei saa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

2,5 ml:n injektiopullo (Euroopan farmakopean mukainen tyyppin I kirkas lasi), suljettu tulpalla (butyylikumi) ja sinetillä (alumiini).

Pakkauskoko: 10 injektiopulloa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Defitelio on kertakäyttöistä.

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten on laimennettava aseptisesti.

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

Defitelion laimentaminen käyttövalmiiksi (käytä aseptistä menetelmää):

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gentium S.r.l.
Piazza XX Settembre 2,
Villa Guardia,
22079 Italia
Puh: +39 031 5373200
Faksi: +39 031 5373241
info@gentium.it

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/878/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18 lokakuu 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26 toukokuuta 2016
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

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

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus ja joka on varattu käytettäväksi tietyillä erikoisaloilla (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

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

• **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltija neuvottelee seuraavasta kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa kaikissa jäsenvaltioissa, joista potilaita rekisteriin lisätään:

Terveystieteiden ammattilaisille suunnatun materiaalin muoto ja sisältö: Materiaalissa on korostettava rekisterin olemassaoloa sekä sitä, miten potilaat lisätään rekisteriin.

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

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 7 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
<p>Myyntiluvan haltijan on perustettava ennen myynnin aloittamista potilasrekisteri, jossa tarkastellaan defibrotidin pitkäaikaista turvallisuutta, tehoa ja käyttömalleja tavanomaisessa käytössä. Rekisterin on oltava monen keskuksen monikansallinen ja prospektiivinen tautia koskeva havaintorekisteri, joka koskee vaikeaan maksan veno-okklusiiviseen tautiin hematopoeettisen kantasolusiirron jälkeen sairastuvia potilaita, ja rekisteriin lisätään potilaat, jotka saavat defibrotidia, muuta hoitoa tai tukihoitoa. Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että tietoja kerätään kaikista riskinhallintasuunnitelman uusimmassa versiossa määritetyistä turvallisuuteen liittyvistä huolenaiheista. Myyntiluvan haltijan on myös varmistettava, että kaikki terveydenhuollon ammattilaiset, jotka saattavat määrätä defibrotidia, saavat tietoa rekisterin tärkeydestä ja siitä, miten potilaita lisätään rekisteriin.</p>	<p>Raportit vuosittaisen uudelleenarvioinnin yhteydessä</p>

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
RASIA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Defitelio 80 mg/ml_infuusiokonsentraatti, liuosta varten
defibrotidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 2,5 ml:n injektiopullo sisältää 200 mg defibrotidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

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

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten 10 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei saa jäätää.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gentium Srl
Piazza XX Settembre 2
Villa Guardia
22079 Italia
Puh. +39 031 5373200
Faksi: +39 031 5373241
info@gentium.it

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/878/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Defitelio 80 mg/ml steriili konsentraatti
Defibrotidi
Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2,5 ml

6. MUUTA

Gentium Srl

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE: TIETOJA KÄYTTÄJÄLLE

Defitelio 80 mg/ml konsentraatti infuusioliuosta varten Defibrotidi

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

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Defitelio on ja mihin sitä käytetään

Defitelio on lääke, jonka vaikuttava aine on defibrotidi.

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

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

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

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Defiteliota

Älä käytä Defiteliota,

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Defiteliota,

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

Lapset ja nuoret

Defiteliota ei suositella alle 1 kuukauden ikäisille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Defitelio

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

Raskaus ja imetys

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

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Defitelion ei odoteta vaikuttavan kykyysi ajaa tai käyttää koneita.

Tärkeää tietoa Defitelion sisältämistä aineista

Tämä lääke sisältää alle 23 mg natriumia, joten se on periaatteessa natriumiton.

3. Miten Defiteliota annetaan

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

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

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

Jos Defitelio-annos on unohtunut:

Annoksen unohtuminen on epätodennäköistä, sillä lääkettä antaa lääkäri tai sairaanhoitaja. Kerro kuitenkin lääkärille tai terveydenhuollon ammattilaiselle, jos epäilet annoksen unohtuneen.

Unohtunutta annosta ei saa korvata antamalla kaksinkertaisen annoksen.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, Defitelio voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Yleiset (yhdeällä kymmenestä)

- verenvuoto yleensä
- nenäverenvuoto
- aivoverenvuoto
- suolistoverenvuoto
- keuhkoverenvuoto
- infuusioreitinverenvuoto
- verivirtsaisuus
- koagulopatia (veren hyytymishäiriö)
- oksentelu
- alhainen verenpaine.

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

Melko harvinaiset (harvemmallalla kuin yhdellä sadasta)

- silmäverenvuoto
- veren oksentaminen

- verta ulosteessa
- suuverenvuoto
- verenvuoto injektiokohdasta
- paikallinen verenpurkauma (hematooma) aivoissa
- ripuli
- pahoinvointi
- veririnta (veren kertyminen sydämen ja keuhkojen väliselle alueelle)
- ihottuma
- kutina
- mustelmat
- ihon katkenneiden verisuonten aiheuttamat punaiset pisteet kehossa
- kuume
- vakava allerginen reaktio (kädet, kasvot, huulet, kieli tai kurkku saattavat turvota ja hengitysvaikeuksia voi esiintyä).

Lapset ja nuoret

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Defitelion säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Ei saa jäätyä.

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Defitelio sisältää

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

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

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

Kotelossa on 10 lasista injektiopulloa, joissa on 2,5 ml konsentraattia.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Gentium Srl
Piazza XX Settembre 2
Villa Guardia
22079 Italia
Puh: +39 031 5373200

Faksi: +39 031 5373241

info@gentium.it

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**BE – DE – ES - FR – IE– IT –
LU – MT – NL – AT – PT – UK**
Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
IRL - Dublin 4
Tel: + 353 1 634 7800
Fax: +353 1 634 7850_

България
Фармасуис ЕООД
ж.к. Лагера, ул.Троянски проход 16
BG-1612 София
Тел.: + 359 2 895 21 10
PharmaSwissBulgariaInfo@valeant.com

Česká republika
PharmaSwiss ČR s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
17000 Praha 7
Tel.: +420-234 719 600
czech.info@valeant.com

Danmark/Ísland
Swedish Orphan Biovitrum A/S
Sorgenfrivej 17
DK-2800 Lyngby
Tlf: + 45 32 96 68 69
mail.dk@sobi.com

Eesti
Swedish Orphan Biovitrum International AB
c/o CentralPharma Communications OÜ
Selise 26-11
EE-13522 Tallinn
Tel: + 372 6 015 540
centralpharma@centralpharma.ee

Lietuva
Swedish Orphan Biovitrum International AB
c/o CentralPharma Communications OÜ
J. Savickio g. 4-1
LT-01108 Vilnius
Tel: +370 5 2430444
centralpharma@centralpharma.lt

Magyarország
Valeant Pharma Magyarország Kft.
Csatárka u. 82-84, H-1025 Budapest
Unkari
Tel: +36-1-345-5900
Fax: +36-1-345-5918

Norge
Swedish Orphan Biovitrum AS
Østensjøveien 18, Bryn
N-0661 OSLO
Tlf: + 47 66 82 34 00
mail.no@sobi.com

Polska
Valeant Pharma Poland sp. z o.o.
ul. Przemysłowa 2, 35-959 Rzeszow
Rzeszow
Puola
Tel.: +48 17 865 5100
ICN_Polfa@valeant.com

România
Valeant Pharma S.R.L
Str.Maria Rosetti, nr.6, Etaj 7
20485, Sector 2, București,
România
Tel.: +40 374 102 600
Romania.info@valeant.com

Slovenija
PharmaSwiss d.o.o.
Brodišče 32
1236 Trzin
Slovenia
Tel: +386 1 236 47 00
slovenia.inforegulatory@valeant.com

Ελλάδα, Κύπρος

Pharmaswiss Hellas A.E.
Λ. Πεντέλης 53, 15235 Βριλήσσια
Ελλάδα
Τηλ.: +30-2108108460

Hrvatska

PharmaSwiss d.o.o.
Miramarska 23
10000 Zagreb
Hrvatska
Tel: +385 1 6311 833
croatia.info@valeant.com

Latvija

Swedish Orphan Biovitrum International AB
c/o CentralPharma Communications OÜ
Baložu iela 28-13
Rīga, LV-1048-13
Tel: + 371 67 450 497
centralpharma@centralpharma.lv

Slovenská republika

Valeant Slovakia s.r.o.
Galvaniho 7/B,
821 04 Bratislava
Slovakia
Tel : + 421 2 3233 4900
Fax : + 421 2 3233 4920

Suomi/Finland

Oy Swedish Orphan Biovitrum AB
Äyritie 18
FIN-01510 Vantaa
Puh/Tel: + 358 201 558 840
mail.fi@sobi.com

Sverige

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
S-112 76 Stockholm
Tel: + 46 8 697 20 00
mail.se@sobi.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi:

Tämän lääkevalmisteiden myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista tehdä lumekontrolloituja kliinisiä tutkimuksia ja saada täydellistä tietoa sairauden harvinaisuuden ja eettisten syiden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä ja tarvittaessa päivittää tämän pakkausselosteen.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta

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

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

<-----