

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 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.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, 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 specialitälkare 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.

Defitelio 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 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.

Administreringssätt

Defitelio administreras genom intravenös infusion under två timmar.

Defitelio ska alltid spädas före användning. Defitelio 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 defibrotid 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

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 trombocyttaggregationen (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 Defitelio till patienter med hemodynamisk instabilitet, definierat som oförmåga att upprätthålla medelartärtryck med stöd av en vasokonstriktor, rekommenderas inte.

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

En bolusdos av Defitelio kan orsaka flush eller allmän värmekänsla.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Potentiella interaktioner med rekombinant t-PA

I en musmodell över 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 iaktas 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

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 kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas med Defitelio.

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.

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 förväntas inte ha någon eller endast 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

I den pivotala fas 3-behandlingsstudien (studie 2005-01), var den totala incidensen av biverkningar densamma i gruppen som behandlades med defibrotid som i kontrollgruppen (historisk).

Alla händelser för vilka ett möjligt samband rapporterades vid minst två tillfällen har definierats som biverkningar och redovisas i tabellen nedan.

De vanligaste biverkningarna under behandling av hepatisk VOD före godkännandet för försäljning var blödning (bland annat gastrointestinal blödning, pulmonell blödning och epistaxis), hypotoni och koagulopati.

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 ($< 1/10\ 000$).

<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
Vanliga	Koagulopati
<i>Immunsystemet</i>	
Mindre vanliga	Överkänslighet
	Anafylaktisk reaktion
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Vanliga	Cerebral blödning
Mindre vanliga	Cerebralt hematom
<i>Ögon</i>	
Mindre vanliga	Konjunktival blödning
<i>Blodkärl</i>	
Vanliga	Hypotoni
	Blödning
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	
Vanliga	Pulmonell blödning
	Epistaxis
Mindre vanliga	Hemotorax
<i>Magtarmkanalen</i>	
Vanliga	Gastrointestinal blödning
	Kräkningar
Mindre vanliga	Hematemes
	Melena

	Blödning i munnen
	Diarré
	Illamående
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Ekkymos
	Peteckier
	Hudutslag
	Klåda
Njurar och urinvägar	
Vanliga	Hematuri
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Blödning vid kateterstället
Mindre vanliga	Blödning vid injektionsstället
	Pyrexia

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 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 symtomatisk. Defibrotid avlägsnas inte med dialys (se avsnitt 5.2).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

In vitro har defibrotid visat sig binda till olika ställen på kärlendotelet som är involverade i cellregleringen, och stimulerar därmed till främjande av skyddet av aktiverade endotelceller. Defibrotid har också visat sig skydda endotelcellerna från fludarabinmedierad apoptos, utan att påverka läkemedlets antileukemiska verkan. Defibrotid hämmar även uttrycket av heparanas, vilket bidrar till att bevara extracellulärt matrix och därmed vävnadshomeostas. Man har antagit att dessa effekter skyddar endotelcellerna.

Defibrotid har *in vitro* också visat sig öka aktiviteten hos t-PA (tissue-type plasminogen activator, vävnadstyp plasminogenaktivator) och minska aktiviteten hos PAI-1 (plasminogenaktivatorhämmare-1), vilket resulterar i en minskad prokoaguleringsaktivitet och ökad fibrinolytisk potential hos endotelcellerna. Defibrotid har också visats ha en svag profibrinolytisk aktivitet *in vitro*.

Patofysiologin bakom VOD är multifaktoriell och komplex. Såväl skador på endotelcellerna som ett protrombotiskt-hypofibrinolytiskt tillstånd är viktiga faktorer i patofysiologin bakom denna sjukdom. Verkningsmekanismen hos defibrotid har inte klarlagts helt, men *in vitro*-data stödjer teorin att defibrotid har betydelse både för att skydda endotelcellerna och för att återställa den trombo-fibrinolytiska balansen. Inga farmakodynamiska effekter av defibrotid har emellertid kunnat identifieras *in vivo*.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten av Defitelio 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 kontrollerade patienter. 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 interimanalysen av en pågående behandlingsstudie av prövningsläkemedel (Treatment IND-studie) (undergruppen med allvarlig VOD), se tabellerna 1 och 2.

Tabell 1: Resultat från behandlingsstudie: Komplet respons vid allvarlig VOD dag+100

	Enskilda studier			
	Dosfinnande (25 mg/kg/dygn- gruppen)	Öppen behandlingsstudie av prövningsläkemedel (25 mg/kg/dygn)	Historiskt kontrollerad prövning (25 mg/kg/dygn)	
			Defibrotid- gruppen	Historisk kontroll
Komplet respons dag+100	43 % (32/75)	25,9 % (57/220)	23,5 % (24/102)	9,4 % (3/32)
			p = 0,0131	

Tabell 2: Resultat från behandlingsstudie: Överlevnad dag+100

	Enskilda studier			
	Dosfinnande (25 mg/kg/dygn- gruppen)	Öppen behandlingsstudie av prövningsläkemedel (25 mg/kg/dygn)	Historiskt kontrollerad prövning (25 mg/kg/dygn)	
			Defibrotid- gruppen	Historisk kontroll
Överlevnad dag+100	43,9 %*	44,8 %*	38,2 %*	25,0 %*
			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.

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 Defiteliogruppen) 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 transplanterat 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 interimanalys 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 3 nedan.

Tabell 3: 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 %)

Pediatrik population

I samtliga kliniska studier 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 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 4: 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

Defitelio varken hämmar eller inducerar CYP450-enzymmer.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Sex patienter med en uppskattad glomerulär filtrationshastighet <30 ml/min/1,73 m² (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_{\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 prövningar 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 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 genomsnittsålder vid preputial separation, vilket tyder på en försenad pubertet hos hanrättor. 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

Öppnad 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 (Europeiska farmakopén, typ I klarglas), med gummipropp (butylgummi) och förseglning (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 5373241
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

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26 maj 2016

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 den aktiva substansen 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 tillverkningsatts

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 och vars användning är begränsad till specifika områden (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 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.

• **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska, tillsammans med respektive behörig myndighet i varje medlemsstat från vilken patienter kommer att rekryteras, besluta om format och innehåll i det material för sjukvårdspersonal som särskilt betonar att det finns ett register, samt hur patienterna förs in i detta register.

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 14.7 i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännande för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, genomföra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Före lanseringen ska innehavaren av godkännande för försäljning inrätta ett patientregister för att undersöka långtidssäkerhet, hälsoreultat och användningsmönster för defibrotid vid normal användning. Det ska vara ett multicenter-, multinationellt och prospektivt observationsregister över patienter som diagnostiserats med allvarlig hepatisk VOD efter hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) och omfatta patienter som behandlas med defibrotid, andra behandlingar eller understödjande omvårdnad. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att information om alla säkerhetsproblem som angetts i den senaste versionen av riskhanteringsplanen samlas in. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska också se till att all hälso- och sjukvårdspersonal som kan komma att förskriva defibrotid får information om vikten av att föra in patienter i registret, och hur detta går till.	Årliga rapporter inom den årliga förnyade bedömningen

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

Varje injektionsflaska om 2,5 ml innehåller 200 mg defibrotid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

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

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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 Srl
Piazza XX Settembre 2
Villa Guardia
22079 Italien
Tfn +39 031 5373200
Fax +39 031 5373241
info@gentium.it

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/878/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

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

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

2,5 ml

6. ÖVRIGT

Gentium Srl

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 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 läkaren 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 körförmåga eller förmåga att använda maskiner.

Defitelio innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 23 mg natrium, vilket innebär att det är näst intill ”natriumfritt”.

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 eller 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.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- blödning, allmänt
- blödning från näsan
- blödning i hjärnan
- blödning i tarmen
- blödning i lungorna
- blödning från infusionsslangen
- blod i urinen
- koagulopati (rubbad blodkoagulation)
- kräkningar
- lågt blodtryck.

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

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- blödning från ögonen
- blodiga kräkningar
- blod i avföringen
- blödning från munnen
- blödning på injektionsstället
- lokal blodansamling utanför kärlet (hematom) i hjärnan
- diarré
- illamående
- hemotorax (ansamling av blod mellan hjärtat och lungorna)
- hudutslag
- klåda
- blåmärken
- röda fläckar på kroppen orsakade av skadade blodkärl i huden
- feber
- 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 till Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala. Webbplats: <http://www.lakemedelsverket.se>. 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 etiketten efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Får ej frysas.

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

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

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.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Defitelio är ett klart ljusgult till brunt koncentrat till infusionslösning, utan fasta partiklar eller grumling.

Kartongen innehåller 10 injektionsflaskor av glas med 2,5 ml koncentrat.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Gentium Srl
Piazza XX Settembre 2
Villa Guardia
22079 Italien
Tfn +39 031 5373200
Fax +39 031 5373241
info@gentium.it

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

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

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

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
Polska
Tel.: +48 17 865 5100
ICN_Polfa@valeant.com

Danmark/Ísland

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

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

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

Slovenija

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

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
Tfn + 46 8 697 20 00
mail.se@sobi.com

Denna bipacksedel ändrades senast:

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 man av etiska skäl inte har kunnat utföra placebokontrollerade kliniska prövningar.

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.
