

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Defitelio 80 mg/ml innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Einn ml af þykkni inniheldur 80 mg af defibrótíði* sem svarar til 200 mg í 2,5 ml í hettuglasi og styrks á bilinu 4 mg/ml til 20 mg/ml eftir þynningu.

*Unnið úr slímhimnu innýfla í svínum.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas inniheldur 0,89 mmól (jafngildir 20,4 mg) af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Lausnin er gegnsæ, ljósgul til brún, laus við agnir og grugg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Lyfið er ætlað til meðferðar við alvarlegri bláæðastíflu í lifur (hepatic veno-occlusive disease), einnig nefnt heilkenni lifarstökkæðarteppu (sinusoidal obstruction syndrome) við ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna (haematopoietic stem-cell transplantation).

Defitelio er ætlað fullorðnum, unglingum, börnum og ungbörnum eldri en eins mánaðar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Defitelio skal aðeins ávísað og gefið af sérfræðilæknum sem hafa reynslu af því að greina og meðhöndla fylgikvilla ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 6,25 mg/kg líkamsþyngdar á 6 klst. fresti (25 mg/kg á dag).

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um verkun og öryggi lyfsins við stærri skammta og því ráðlagt að gefa ekki meira af lyfinu en 25 mg/kg á dag.

Meðferðina skal gefa að lágmarki í 21 dag og haldið áfram þar til einkenni og merki um alvarlega bláæðastíflu í lifur hverfa.

Skert nýrnastarfsemi

Engin þörf er á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða sem fara í blóðskilun með hléum (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Engar formlegar lyfthvarfafræðilegar rannsóknir hafa verið gerðar á sjúklingum með skerta lifrastarfsemi; þó hefur lyfið verið notað í klínískum rannsóknum á sjúklingum sem þróað hafa með sér skerta lifrastarfsemi, án þess að skammtastærðum hafi verið breytt, og komu engin vandamál fram varðandi öryggi lyfsins. Því eru breytingar á skammtastærðum ekki ráðlagðar en fylgjast skal vel með viðkomandi sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Börn

Ráðlagður skammtur fyrir börn frá eins mánaðar aldri til 18 ára aldurs miðast við sama hlutfall mg/kg og í fullorðnum, þ.e. 6,25 mg/kg líkamsþyngdar á 6 klst. fresti.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun defibrótíð hjá börnum yngri en eins mánaðar. Engar upplýsingar liggja fyrir. Notkun Defitelio handa börnum yngri en eins mánaðar er ekki ráðlögð.

Lyfjagjöf

Defitelio er gefið með innrennsli í bláæð, í tvær klst. í senn. Það skal ávallt þynnt fyrir notkun. Þynna má Defitelio með 5% glúkósa innrennslislausn eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislausn, þannig að styrkur lyfsins leyfi innrennsli í tvær klst. Heildarmagn innrennslis skal ákvarðað í samræmi við líkamsþyngd viðkomandi sjúklings. Lokastyrkur efnisins skal vera á bilinu 4 mg/ml til 20 mg/ml. Hettuglös eru aðeins til nota í eitt skipti og ónotuð lausn með einum skammti skal fargað (sjá kafla 6.6).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Samhliða meðferð með segaleysandi lyfjum (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til að bæta rekjanleika lyfja skal skrá með skýrum hætti heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er.

Notkun lyfja sem auka hættu á blæðingum í 24 klst. eftir að Defitelio er gefið (í 12 klst. í tilvik í óþáttaðs heparíns) er ekki ráðlögð.

Hafa þarf nákvæmt eftirlit með samhliða almennri meðferð með segavarnarlyfi (s.s. heparíni, warfaríni, beinum trombínhemlum og hemlum með beina verkun á storkuþátt Xa) (sjá kafla 4.5), nema við reglubundið viðhald eða opnun á miðlægum æðalegg. Íhuga skal að hætta meðferð með Defitelio við slíka meðferð.

Lyf sem hafa áhrif á samloðun blóðflagna (s.s. bólgueyðandi lyf önnur en sterar) skulu gefin með varúð og undir nákvæmu lækniseftirliti meðan Defitelio er gefið.

Ráðlagt er að gefa ekki eða hætta meðferð með Defitelio ef sjúklingar hafa eða fá bráða blæðingu sem þarfnast blóðgjafar. Ráðlagt er að hætta tímabundið að gefa sjúklingum Defitelio sem gangast undir skurðaðgerðir eða inngripsaðgerðir sem skapa hættu á meiriháttar blæðingu.

Ráðið er frá því að gefa defibrótíð sjúklingum með blóðafllæðilegt ójafnvægi, sem skilgreint er sem vangeta til að viðhalda meðalslagæðaprýstingi með hjálp eins blóðþrýstingslyfs. Hleðsluskammtur af Defitelio getur valdið andlitsroða og hitatilfinningu.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur 20,4 mg af natríum í hverju hettuglasi sem jafngildir 1,02 % af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. Ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðis-málastofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Mögulegar milliverkanir við raðbrigða örva plasmínógens

Í músalíkani af segareki, jók raðbrigða örvi plasmínógens segavarnarvirkni defibrótíðs þegar hann var gefið í æð. Af því má leiða að við samhliða gjöf getur hann valdið aukinni hættu á blæðingu og því er mælt gegn samhliða gjöf (sjá kafla 4.3).

Mögulegar milliverkanir við fibrínleysandi segavarnarlyf

Defibrótíð hefur örvandi áhrif á fibrínsundrun (prófibrinolytic effect) (sjá kafla 5.1) sem geta mögulega aukið virkni segavarnarlyfja/fibrínleysandi lyfja.

Ekki hefur verið greint frá reynslu sjúklinga af samhliða meðferð með heparíni með lágan sameindapunga, warfaríni eða samhliða meðferð með beinum trombínhemlum (s.s. dabigatrani) eða hemlum með beina verkun á storkuþátt Xa (s.s. rivaroxabani eða apixabani). Því er ekki mælt með notkun defibrótíðs samhliða segavarnarlyfjum/fibrínleysandi lyfjum.

Gæta skal varúðar við notkun og fylgjast náið með storkuþáttum, ef slík notkun á sér stað í undantekningartilvikum.

Mögulegar milliverkanir við önnur lyf

Defitelio hamlar hvorki né örvar CYP450 (sjá kafla 5.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Getnaðarvarnir karla og kvenna

Sjúklingar og makar þeirra skulu nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð með Defitelio stendur og í eina viku eftir að meðferð er hætt.

Meðganga

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun defibrótíðs hjá ófrískum konum. Rannsóknir á eituráhrifum defibrótíðs á fósturvísu og fóstur í rottum og kaninum með fangi, við skammtastærðir álíkar þeim sem ráðlagðar eru við meðferð hjá mönnum, leiddu í ljós háa tíðni fósturláts af völdum blæðingar (sjá kafla 5.3). Ekki má nota Defitelio á meðgöngu nema meðferð með Defitelio sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort defibrótíð skiljast út í brjóstamjólk. Að teknu tilliti til eðlis lyfsins eru ekki taldar líkur á hættu fyrir ungabörn. Defitelio má nota samtímis brjóstgjöf.

Frjósemi

Engar rannsóknir liggja fyrir um áhrif defibrótíðs á frjósemi manna.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Defitelio hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar er ekki talið ráðlegt að sjúklingar sem nota lyfið stjórni ökutækjum eða vélum vegna eðlis sjúkdómsins sem lyfið er gefið við.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Mat á öryggi defibrótíðs er byggt á samsettu öryggisgagnasafni úr 4 klínískum rannsóknum sem tóku til sjúklinga sem fengu 25 mg/kg á dag af defibrótíði til meðferðar á bláæðastíflu í lifur: 3. stigs lykilrannsókn á meðferð (2005-01), rannsókn á meðferð með nýju lyfi (Treatment-IND), rannsókn sem miðaði að því að finna rétta skammtastærð (99-118) og slembaðri samanburðarrannsókn á forvörnum (2004-000592-33). Í 3. stigs lykilrannsókn á meðferð (rannsókn 2005-01) var hlutfall meintilvika svipað í hópnum sem gefið var defibrótíð og í samanburðarhópnum (sögulegt).

Taflan yfir aukaverkanir nær til aukaverkana sem komu fram í samsetta öryggisgagnasafninu [aukaverkun = öll tilvik sem voru tilkynnt minnst tvisvar sem hugsanlega tengd] og meðferðartengdar aukaverkanir [TEAE] sem komu fram í Treatment-IND 2006-05 lokarannsókninni sem er lokið [TEAE = allar aukaverkanir sem byrjuðu eða versnuðu eftir fyrsta defibrótíð skammtinn]. Fyrir aukaverkanirnar sem voru tilkynntar var hæsta tíðnin notuð í töflunni hér fyrir neðan.

Öryggisupplýsingarnar úr lykilrannsókninni eru studdar og staðfestar með gögnum úr Treatment-IND rannsókninni sem er lokið.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá við meðferð á alvarlegri bláæðastíflu í lifur við notkun voru blæðingar (þ.m.t. en ekki einskorðað við blæðingar í meltingarvegi, lungum og blóðnasir) og lágþrýstingur.

Þrátt fyrir að ekki hafi verið greint frá tilfellum um ofnæmi við rannsóknir defibrótíðs hjá sjúklingum með alvarlega bláæðastíflu í lifur er ofnæmi engu að síður talið á meðal aukaverkana þar sem greint var frá tilfellum um bráðaofnæmi með defibrótíðslyfi sem áður var markaðssett.

Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir sem orðið hefur vart eru skráðar að neðan, flokkaðar eftir líffærum og tíðni. Innan hvers tíðniflokks er röð aukaverkana skráð eftir alvarleika, þær alvarlegustu fyrst. Tíðni er skilgreind með eftirfarandi hætti: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Blóð og eitlar	
Algengar	Storkukvilli
Ónæmiskerfi	
Sjaldgæfar	Ofnæmi
	Bráðaofnæmisviðbrögð
Taugakerfi	
Algengar	Heilablæðing
Sjaldgæfar	Margúll í heila
Augu	
Sjaldgæfar	Blæðingar í táru
Æðar	
Mjög algengar	Lágþrýstingur
Algengar	Blæðing

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Algengar	Lungnablæðing
	Blóðnasir
Sjaldgæfar	Fleiðruholsblæðing
Meltingarfæri	
Algengar	Blæðingar í meltingarvegi
	Uppköst
	Niðurgangur
	Ógleði
	Blóðuppgangur
	Blæðing í munni
Sjaldgæfar	Svartar hægðir
Húð og undirhúð	
Algengar	Útbrot
	Kláði
	Depilblæðing
Sjaldgæfar	Flekkblæðing
Nýru og þvagsfæri	
Algengar	Blóðmiga
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar	Blæðingar við hollegg
	Hiti
Sjaldgæfar	Blæðingar við inndælingu

Börn

Í rannsóknunum á meðferð voru yfir 50% sjúklinganna börn. Fyrir skammta yfir ráðlagðri skammtastærð af 25 mg/kg/á dag var herra hlutfall sjúklinga sem fékk blæðingar í hópnum sem fékk stóran skammt en ekki var hægt að skera úr um skýrt samband við meðferð með defibrótíði þar sem mörg tilfelli komu á eftirfylgnitíma. Í rannsókninni sem sneri að forvörnum hjá börnum komu fleiri tilfelli blæðinga fram í hópnum sem fékk 25 mg/kg/á dag af defibrótíði miðað við meðferðarhópinn.

Þó var enginn munur á tilfellum þar sem alvarlegar blæðingar eða blæðingar sem leiddu til dauða komu upp.

Að öðru leyti eru tíðni og alvarleiki aukaverkana meðal barna eins og hjá fullorðnum. Engar sérstakar varúðarráðstafanir eru nauðsynlegar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekkert sérstakt mótefni eru til vegna ofskömmunar og skal meðferð að fara fram í samræmi við einkenni. Defibrótíð er ekki fjarlægt með skilun (sjá kafla 5.2).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur segavarnarlyf, ATC-flokkur: B01AX01.

Verkunarháttur

Defibrótíð er fákirnisblanda með staðfesta segavarnarvirkni, fibrínsundrandi verkun, verkun gegn samloðun og bólgueyðandi verkun. Verkunarhátturinn er margþættur. Það virkar fyrst og fremst með því að draga úr óhóflegri virkjun innanþekjufrumna (starfstruflun í innanþekju), tempru blæðingarstöðvun í innanþekju og endurheimta jafnvægi sega-fibrínsundrunar. Hins vegar hefur nákvæmur verkunarháttur defibrótíðs ekki verið skýrður að fullu.

Sýnt hefur verið fram á að defibrótíð hefur segavarnar- og fibrínsundrandi áhrif *in vitro* og *in vivo* með því að: auka altækan vefjaþáttarferilshindra (tissue factor pathway inhibitor (TFPI)), vefjaörva plasmínógens (tissue-type plasminogen activator (t-PA)) og tjáningu trombómódúlíns (TM); draga úr tjáningu von Willebrand þáttar (vWF) og hemils örva plasmínógens (plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)); og auka ensímvirkni plasmíns við vatnssundrun á fibrínkekkjum.

In vitro og *in vivo* rannsóknir hafa sýnt fram á að defibrótíð hamlar viðloðun hvítkorna og blóðflagna við æðapél með því að: bæla P-selektín og viðloðunarsameind-1 á æðafrumum (vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM)-1); trufla viðloðunarsameind í frumum sem tengist eitilfrumuvirkni mótefnavaka 1 (lymphocyte function-associated antigen 1-intercell adhesion molecule (LFA-1-ICAM)) sem miðlar gegnumfari (transmigration) hvítkorna og auka köfnunarefniseinoxíð (NO), prostaglandín I2 (PGI2) og prostaglandín E2 (PGE2).

Defibrótíð sýnir fram á bólgueyðandi virkni *in vitro* sem dregur úr losun og framleiðslu á hvarfgjörnum súrefnistegundum og bólguboðum eins og hvítfrumuboða 6, tromboxani A2, leukótríeni B4 og æxlisdrepsþætti- α (TNF- α).

Defibrótíð verndar innanþekjufrumur fyrir skemmdum og stuðlar að samvægi vöðva með því að draga úr flúðarábínmiðluðum dauða innanþekjufrumna jafnframt því að viðhalda áhrifum þess gegn hvítblæði og með því að hamla tjáningu heparanasa eins og sýnt var fram á í *in vitro* og *in vivo* rannsóknum, talið upp í sömu röð.

Verkun og öryggi

Meðferð bláæðastíflu

Verkun og öryggi defibrótíðs við meðferð alvarlegrar bláæðastíflu í lifur voru rannsökuð í 3. stigs lykilrannsókn samanborið við sögulegan viðmiðunarhóp (2005-01). Fjörtíu og fjögur börn og 58 fullorðnir sjúklingar með alvarlega bláæðastíflu í lifur eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna hlutu meðferð með Defitelio 25 mg/kg/á dag með innrennsli í bláæð borið saman við 32 sjúklinga í sögulegu samhengi. Meðallengd meðferðar hjá þeim sem hlutu meðferð með Defitelio var 22 dagar. Verulega hærra hlutfall sjúklinga í hópnum sem hlaut meðferð með Defitelio náði algjörri svörun sem skilgreind var sem heildarblírúbín minna en 2 mg/dl og bata á fjölliðfærabilun. Á degi+100 var algjör svörun 23,5% (24/102) með Defitelio samanborið við 9,4% (3/32) í sögulega samanburðarhópnum ($p=0,013$). Að auki batnaði lifunarhlutfall á degi+100 hjá Defitelio hópnum um 38,2% (39/102) miðað við 25,0% (8/32) sjúklinga sem lifðu af í sögulega samanburðarhópnum ($p=0,034$).

Gögnin um verkun í þessari lykilrannsókn eru studd og staðfest með gögnum sem fram komu í rannsókn sem miðaði að því að finna rétta skammtastærð (25 mg/kg hluta) og opinni rannsókn um meðferð með nýju lyfi, eins og sýnt er með töflu 1.

Tafla 1: Niðurstaða meðferðarrannsókna: Algjör svörun og lifunarlutfall alvarlegar bláæðastíflu í lifur á degi+100

	Einstakar rannsóknir			
	Ákvörðun skammta (25 mg/kg/á dag - armurinn)	Opin rannsókn á meðferð með nýju lyfi (25 mg/kg/á dag)	Söguleg samanburðarrannsókn (25 mg/kg/á dag)	
			Hópur meðferðar með defibrótíði	Sögulegi samanburðarhópur
Algjör svörun á degi+100	43% (32/75)	39,3% (201/512)	23,5% (24/102)	9,4% (3/32)
			P=0,0131	
Lifun á degi+100	43,9%*	49,5%*	38,2%*	25,0%*
			p=0,0341	

*=Kaplan Meier mat á tíma að atburði á degi+100

Niðurstöður fengust frá 611 sjúklingum sem fengu meðferð með Defitelio vegna notkunar af mannúðarástæðum fyrir ekki alvarlega og alvarlega bláæðastíflu í lifur eftir ígræðslu og eru niðurstöðurnar í samræmi við klínísku samanburðarránsóknirnar, en heildarsvarhlutfall var 24% (51/212) og lifun var 37% (78/212) í undirhópi sjúklinganna með alvarlega bláæðastíflu í lifur.

Coppell *o.fl.* greindu árið 2010 frá gögnum úr víðtækri safngreiningu á 235 sjúklingum með alvarlega bláæðastíflu í lifur þar sem fram kom 84,3% grunndánartíðni vegna alvarlegrar bláæðastíflu í lifur og að þessi dánartíðni hafi haldist stöðug í nokkra áratugi.

Gögn sem fengist hafa úr óháðri skrá í Bandaríkjunum hafa sýnt góð áhrif Defitelio í hefðbundinni klínískri starfsemi. Við bráðabirgðagreiningu á þessari skrá, sem enn er starfrækt, voru gögn um 96 sjúklinga með alvarlega bláæðastíflu í lifur fánleg.

Heildardánartíðni sjúklinga með alvarlega bláæðastíflu í lifur á degi+100 sem höfðu ekki hlotið meðferð með defibrótíði var 69%, en 61% hjá sjúklingum sem höfðu fengið defibrótíð. Þessi gögn koma úr opinni skrá þar sem sjúklingar voru ekki valdir af handahófi.

Viðbótarupplýsingar eru sýndar hér á eftir í töflu 2.

Tafla 2: Gögn úr skrá í Bandaríkjunum

	Án meðferðar með defibrótíði	Meðferð með defibrótíði
	55	41
Lifandi á degi+100	17 (31%)	16 (39%)
Alvarleg bláæðastífla í lifur hjöðnuð á degi+100	16 (29%)	21 (51%)

Forvarnir

Slembuð samanburðarrannsókn á forvörnum (rannsókn 2004-000592-33) fór fram hjá börnum sem hlutu ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna. Sjúklingarnir (n=356) fengu af handahófi 25 mg/kg/á dag frá upphafi meðhöndlunar eða engar forvarnir.

40% fækkun á heild tilfella af alvarlegri bláæðastíflu í lifur fékkst með Defitelio í forvarnahópnum (frá 19,9% í samanburðarhópnum að 12,2% í Defitelio hópnum). Notkun Defitelio í björgunarmeðferð handa öllum sjúklingum sem fengu alvarlega bláæðastíflu í lifur þýddi að rannsókninni var ekki ætlað að meta lifun og ekki var sýnt fram á slíkt með rannsókninni.

Í aukagreiningu á þeim hluta sjúklinga sem undirgengust ósamgena ígræðslu tengdust forvarnir með Defitelio einnig lægri tíðni tilfella og færri 2.-4. stigs bráðri hýsilssótt (Graft versus host disease (aGvHD)) við dag+100.

Sérstök rannsókn á forvörnum (rannsókn 15-007) með sömu skömmtum af Defitelio 25 mg/kg/á dag með innrennsli í bláæð fór fram hjá börnum (n=198) sem og hjá fullorðnum (n=174) eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna. Algengustu aðalsjúkdómar sjúklinga voru brátt eitilfrumuhvítblæði (n=100) 26,9%, brátt kynningahvítblæði (n=96) 25,8% eða taugakímfrumuæxli (n=57) 15,3%. Slembiröðun ræð því hvort sjúklingar fengu Defitelio auk bestu stuðningsmeðferðar eða aðeins bestu stuðningsmeðferð.

Aðalendapunktur fyrir lifun án alvarlegrar bláæðastíflu í lifur á degi +30 eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna náðist ekki; enginn munur kom fram þegar Defitelio auk bestu stuðningsmeðferðar var borið saman við aðeins bestu stuðningsmeðferð. Kaplan-Meier-mat (95% CI) á lifun án alvarlegrar bláæðastíflu í lifur á degi +30 eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna var 66,8% hjá hópnum sem fékk Defitelio sem forvörn auk bestu stuðningsmeðferðar (57,8%, 74,4%) og 72,5% (62,3%, 80,4%) hjá hópnum sem fékk aðeins bestu stuðningsmeðferð. P-gildi lagskiptrar log-rank prófunar sem bar saman lifun án alvarlegrar bláæðastíflu í lifur yfir tímabil á milli meðferðarhópanna tveggja var 0,8504. Á degi +30 eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna voru 10/190 eða 5,7% dauðsföll í hópnum sem fékk Defitelio auk bestu stuðningsmeðferðar og 5/182 eða 2,9% dauðsföll í hópnum sem fékk aðeins bestu stuðningsmeðferð.

Svipað hlutfall þátttakenda í hópnum sem fékk Defitelio auk bestu stuðningsmeðferðar og hópnum sem fékk aðeins bestu stuðningsmeðferð fékkaðeins aukaverkanir sem komu fram við meðferð (99,4% miðað við 100%, í sömu röð) og alvarlegar sem komu fram við meðferð (40,9% miðað við 35,1%, í sömu röð).

Börn

Í klínísku rannsóknunum sem gerðar voru um meðferð við alvarlegri bláæðastíflu í lifur voru yfir 55% (780 sjúklingar) undir 18 ára aldri. Upplýsingar um öryggi og verkun fyrir börn eru fáanlegar úr þremur klínískum rannsóknum á meðferð við alvarlegri bláæðastíflu í lifur: 3. stigs lykilrannsókn á meðferð (2005-01), rannsókn á meðferð með nýju lyfi (Treatment-IND) (2006-05) og rannsókn sem miðaði að því að finna rétta skammtastærð (99-118). Öryggi fyrir börn var einnig rannsakað í tveimur öðrum rannsóknum á forvörnum (rannsókn 2004-000592-33 og 15-007) sem lýst er í kaflanum „Forvarnir“ hér að ofan.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum yngri en 1 mánaðar.

Raflífeðlisfræði hjarta

Af niðurstöðum QTc-rannsóknar sem framkvæmd var á heilbrigðum einstaklingum með meðferðarskammtastærðum og skammtastærðum sem voru hærri en meðferðarskammtastærðir er hægt að draga þá ályktun að Defitelio hafi engin umtalsverð eða klínískt mikilvæg QTc-lengjandi áhrif með skömmtum allt að 2,4 sinnum stærri en gert er ráð fyrir til meðferðar. Hægt er að álíta Defitelio laust við eituráhrif á hjartsláttartruflanir sem tengist QT-breytingum.

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er og af siðferðilegum ástæðum sem koma í veg fyrir rannsóknir með samanburði við lyfleysu hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög og dreifing

Eftir gjöf á einum skammti af 6,25 mg/kg af Defitelio með tveggja klukkustunda innrennsli voru mælipættir lyfjahvarfa eftirfarandi hjá 52 heilbrigðum sjálfböðaliðum:

Tafla 3: Mælipættir lyfjahvarfa Defitelio eftir 6,25 mg/kg innrennsli í bláæð fyrir heilbrigða einstaklinga

Mælipáttur	Mælipættir lyfjahvarfa Defitelio Meðaltal ± Staðalfrávik
$C_{\max}$ (µg/ml)	17,3 ± 3,83
$t_{\max}$ (h)#	2,00 (1,00-2,00)
AUC _t (µg/ml*klst.)	26,9 ± 8,53
AUC (µg/ml*klst.)	48,1 ± 6,49
V _d (ml)	9934 ± 3807
CL (l/klst.)	10,4 ± 1,77
Kel (1/klst.)	1,25 ± 0,66
$t_{1/2}$ (klst.)	0,71 ± 0,35

miðgildi (lágmark-hámark)

Hámarks plasmapéttni var mest í lok innrennslistímans og fór svo lækkandi þar á eftir með snöggri hreinsun en í flestum sýnum var ekki hægt að finna hana 3,5 klst. eftir að innrennsli hófst. Líkan af lyfjahvörfunum sýndi að engin uppsöfnun á plasmapéttni Defitelio verður þó gefnir séu margir skammtar né þegar gefinn er allt að 4-sinum stærri skammtur en til meðferðar. Dreifirúmmálið er um 10 l. Rannsóknir *in vitro* sýna að 93% af Defitelio binst blóðvökvaprótínunum.

Brotthvarf

Þegar heilbrigðum einstaklingum er gefinn meðferðarskammtur (6,25 mg/kg), skiljast að meðaltali 9,48% af heildarskammtinum út í þvagi sem óbreytt defibrótíð á fyrstu 24 klst. og meirihlutinn skilst út á fyrsta 0-4 klst. tímabilinu (u.þ.b. 98%).

Umbrot

Defibrótíð hamlar hvorki né örvar CYP450.

Sérstakir hópar

Skert nýrnastarfsemi

Sex sjúklingar með áætlaðan gaukulsíunarhraða <30 ml/mín./1,73m² (reiknað með jöfnu fyrir breytt mataræði með nýrnasjúkdómi (Modification of Diet in Renal Disease equation)) og sem ekki voru í skilun voru bornir saman við 6 heilbrigða einstaklinga sem svipuð lýðfræðileg grunngildi.

Einstaklingunum var gefið Defitelio 6,25 mg/kg í bláæð á 2 klst. tímabili á 6 klst. fresti. Samanborið við heilbrigða einstaklinga í viðmiðunarhópi höfðu einstaklingar með skerta nýrnastarfsemi 1,6- og 1,4-falda hækkun AUC og $C_{\max}$, í þessari röð, og helmingunartíma sem var um það bil tvöfaldur á við heilbrigða einstaklinga.

Magn defibrótíðs sem skilst út í þvagi á 24 klst. var um 5% af gefnum heildarskammti hjá þeim sem voru með skerta nýrnastarfsemi á móti um 12% hjá heilbrigðum einstaklingum.

Næstum allur útskilnaður um nýru verður innan fyrstu 4 klst. Ekki varð vart við uppsöfnun defibrótíðs eftir 4 skammta. Munur á útsetningu er ekki talinn hafa klíniska þýðingu og því er engin skammtaðlögun ráðlögð fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Í undirannsókn kom fram að blóðskilun fjarlægði ekki defibrótíð (sjá kafla 4.2).

Skert lifrastarfsemi

Engar formlegar lyfjahvarfarannsóknir hafa verið gerðar á sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Defitelio hefur verið notað í klínískum rannsóknum á sjúklingum með skerta lifrastarfsemi án þess að skammtastærðum hafi verið breytt né alvarleg öryggisatriði tilgreind (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni eða krabbameinsvaldandi áhrifum.

Frymisbólumyndun í stóratfrumum í lifur hjá hundum og í lifur, nýrum og eitlum hjá rottum voru aðalniðurstöðurnar hjá báðum dýrategundum. Stóratfrumur eru taldar aðal marklíffærið.

Fósturvísar-/fósturþroski

Í II. hluta æxlunarrannsókna hjá rottum og kaninum sýndi defibrótíð fram á eiturverkun hjá móður með því að framkalla hátt hlutfall fósturláts vegna blæðingar þegar það var gefið í bláæð með innrennsli á tveimur klukkustundum sama hver skammtastærðin var sem prófað var með, þ.m.t. skammtastærðir sem nálgast skammt sem gefinn er mönnum. Vegna þessarar eiturverkunar hjá mæðrum er ekki hægt að álykta um niðurstöður varðandi áhrif defibrótíðs á þroska fósturvísar/fósturs. Vitað er að hlutfall hemils fyrir örva plasminógens-2 (PAI-2) eykst með einstökum hætti í legkökunni.

Eiturverkun hjá ungvíði

Endurekin gjöf defibrótíðs með innrennsli fyrir ungar rottur, með skammtastærðum sem voru minni og nálægt skammtastærðum til meðferða fyrir menn, orsökuðu seinkun á meðalaldri á aðskilnaði forhúðar og limhúfu, sem gefur til kynna seinkun á gelgjuskeiði karlkyns rotta. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er þó ekki þekkt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumsítrat, díhýdrat
Saltsýra (til að stilla pH)
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

Óopnuð hettuglös

3 ár

Geymslupól eftir opnun og/eða þynningu

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota blandað lyfið strax eftir þynningu. Þó hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika í 72 klst. við 15-25 °C fyrir styrkleika á bilinu 4 mg/ml til 20 mg/ml blandað í 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislausn eða 5% glúkósa innrennslislausn.

Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslupól og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notandans og er yfirleitt ekki gert ráð fyrir geymslupóli lengur en í 24 klukkustundir við 2-8 °C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25 °C. Má ekki frjósa.

Fyrir geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

2,5 ml hettuglös (glært gler af gerð I), lokað með tappa (bútýlgúmmí) og innsigli (ál).

Pakkningastærð: 10 hettuglös.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Defitelio er einnota.

Innrennslisþykknið, lausn, þarf að þynna út með smitgátartækni.

Defitelio á að þynna með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislausn eða 5% glúkósa innrennslislausn (sjá kafla 6.3 fyrir styrk og stöðugleika þynntu lausnarinnar) fyrir hæfilegan styrk fyrir innrennsli í tvær klukkustundir (sjá kafla 4.2).

Undirbúningur Defitelio (notið smitgátaða aðferð):

1. Fjöldi hettuglasa sem þynna á skal ákvarðaður með tilliti til líkamsþyngdar hvers sjúklings (sjá kafla 4.2).
2. Fyrir þynningu skal athuga hvert hettuglas með tilliti til agna. Ef agnir finnast og/eða ef vökvinn í hettuglasinu er ekki tær má ekki nota hettuglasið.
3. Heildarrúmmál innrennslislausnarinnar skal ákvarðað með tilliti til líkamsþyngdar hvers sjúklings. Lokastyrkleiki Defitelio skal vera á bilinu 4 mg/ml – 20 mg/ml (sjá kafla 6.3).
4. Dragið úr innrennslispokanum, og fargið, því rúmmál af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislausnarinnar eða 5% glúkósa innrennslislausnarinnar, sem jafngildir heildarrúmmál Defitelio-lausnarinnar sem á að bæta í innrennslispokann.
5. Dragið það rúmmál af Defitelio úr hettuglösunum sem þarf og blandið í innrennslispokann.
6. Samanlögðu rúmmáli Defitelio skal bæta við 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislausnina eða 5% glúkósa innrennslislausnina.
7. Innrennslislausnina skal blanda varlega.
8. Skoðið lausnina fyrir notkun með tilliti til agna. Aðeins skal nota tærar lausnir án sjáanlegra agna. Litur þynntu lausnarinnar getur verið glær til ljósgulur allt eftir tegund og magni þynningarlausnarinnar. Mælt er með því að þynnt Defitelio-lausnin sé gefin sjúklingum með innrennslisbúnaði sem er með 0,2 µm innrennslissíu.
9. Þegar innrennslinu er lokið skal innrennslisleiðslan skoluð með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislausn eða 5% glúkósa innrennslislausn.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/878/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. október 2013
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26. maí 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNÐANTEKNINGARTILVIK**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu,
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

**E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU
MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM
UNDANTEKNINGARTILVIK**

Þetta lyf hefur verið samþykkt samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
<u>Aðgerð 1</u> Til þess að lýsa verkun og öryggi Defitelio við meðferð við alvarlegri bláæðastíflu í lifur betur skal markaðsleyfishafi gefa árlegar uppfærslur um allar nýjar upplýsingar varðandi öryggi og verkun Defitelio.	Árlegar skýrslur sendar sem hluti af árlegu endurmati

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Defitelio 80 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
defibrótíð

2. VIRK(T) EFNI

Einn ml af þykkni inniheldur 80 mg af defibrótíði. Hvert 2,5 ml hettuglas inniheldur 200 mg af defibrótíði.
200 mg/2.5 mL

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: natríumsítrat dihydrtat, saltsýru og natríumhýdroxíð (til að stilla pH), vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
10 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25 °C. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEYFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/878/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Defitelio 80 mg/ml sæft þykkni
defibrótíð
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

2,5 ml

6. ANNÐ

200 mg/2.5 mL
Gentium S.r.l

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Defitelio 80 mg/ml innrennslispykkni, lausn defibrótíð

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Defitelio og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Defitelio
3. Hvernig nota á Defitelio
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Defitelio
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Defitelio og við hverju það er notað

Defitelio er lyf sem inniheldur virka efnið defibrótíð.

Það er notað til meðhöndlunar á sjúkdómi sem kallast alvarleg bláæðastífla í lifur, þar sem æðarnar í lifrinni skemmast og teppast vegna blóðtappa. Þetta getur gerst fyrir tilstilli lyfja sem gefin eru fyrir ígræðslu með stofnfrumum.

Defibrótíð virkar þannig að það verndar frumur æðanna og kemur í veg fyrir eða leysir upp blóðtappa.

Fullorðnir, unglingar, börn og ungabörn yfir eins mánaðar aldri mega nota lyfið.

2. Áður en byrjað er að nota Defitelio

Ekki má nota Defitelio

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir defibrótíð eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6.)
- ef þú tekur önnur lyf til að leysa upp blóðkekki, svo sem örva plasmínógens.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Defitelio er notað:

- ef þú notar lyf sem eykur hættuna á blæðingu.
- ef þér blæðir mikið og þú þarfnast blóðgjafar.
- ef þú þarft að gangast undir skurðaðgerð.
- ef þú átt við blóðrásarvandamál að stríða vegna þess að líkaminn getur ekki viðhaldið stöðugum blóðþrýstingi.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Defitelio hjá börnum undir eins mánaðar aldri.

Notkun annarra lyfja samhliða Defitelio

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð til að koma í veg fyrir blóðtappamyndun eins og asetýlsalisýlsýru, heparín, warfarín, dabigatran, rivaroxaban eða apixaban eða ef þú tekur bólgueyðandi lyf (t.d. íbúprófen, naproxen, díklófenak eða önnur bólgueyðandi lyf, önnur en steralyf).

Meðganga og brjóstagið

Ekki má nota Defitelio á meðgöngu ef þú ert með sjúkdóm sem krefst meðferðar með Defitelio.

Ef þú stundar kynlíf sem gæti leitt til þungunar verða báðir aðilar að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Defitelio stendur og í eina viku eftir að meðferð lýkur.

Akstur og notkun véla

Ekki er gert ráð fyrir því að Defitelio hafi áhrif á getu þína til að aka eða nota vélar.

Defitelio inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 20,4 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 1,02 % af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig nota á Defitelio

Eingöngu sérfræðilæknir getur hafið meðferð með Defitelio og meðferðin verður að vera undir stöðugu eftirliti hans á sjúkrahúsi eða í sérhæfðri miðstöð fyrir ígræðslu stofnfrumna.

Lyfinu verður dælt hægt inn (á meira en 2 klukkustundum) í eina af bláæðunum. Þetta kallast „innrennsli í bláæð“ eða dreypti.

Þessi meðferð verður veitt fjórum sinnum á dag í minnst 21 dag, eða þar til einkennin hverfa. Mælt er með sama skammti fyrir börn frá eins mánaðar aldri til 18 ára og fyrir fullorðna.

Ef gleymist að nota skammt af Defitelio

Þar sem læknir eða hjúkrunarfræðingur sér um að gefa lyfið er ólíklegt að skammtur gleymist. Láttu samt lækninn eða heilbrigðisstarfsmann vita ef þú heldur að skammtur hafi gleymst. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Leitið til læknisins, hjúkrunarfræðingsins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Defitelio var tilkynnt um eftirfarandi aukaverkanir.

Hafið tafarlaust samband við lækninn ef einhver þessara einkenna koma fram.

Mjög algengar (geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- lágur blóðþrýstingur

Algengar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10)

- blæðing
- blóðnasir
- blæðing í heila
- blæðing í þörmum
- blóðug uppköst
- blæðing í lungum
- blæðing úr dreypinu

- blóð í þvagi
- blæðing í munni
- blæðing í húð
- storkukvilli (truflun á blóðstorknun)
- ógleði
- uppköst
- niðurgangur
- útbrot
- kláði
- hiti

Sjaldgæfar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100)

- blæðing frá auga
- blóð í hægðum
- blæðing á stungustað
- blóð sem safnast saman utan við æð (margúll) í heila
- fleiðruholablæðing (blóð sem safnast saman á svæðinu milli hjarta og lunga)
- marblettir
- ofnæmisviðbrögð (þú gætir upplifað húðviðbrögð, t.d. útbrot)
- alvarleg ofnæmisviðbrögð (þú gætir upplifað bólgymyndun í höndum, andliti, vörum, tungu eða hálsi, öndunarerfiðleika).

Börn og unglingar

Gert er ráð fyrir því að aukaverkanir hjá börnum (1 mánaðar til 18 ára gamalla) verði álíkar að gerð, alvarleika og tíðni og ekki er þörf á neinum öðrum sérstökum varúðarreglum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Defitelio

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiðanum á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 25 °C. Má ekki frjósa.

Þegar lyfið hefur verið þynnt á ekki að geyma blönduna lengur en í 24 klst. við 2 °C-8 °C, nema blöndun hafi átt sér stað við staðlaðar og vottaðar aðstæður þar sem smitgát er viðhöfð.

Notið Defitelio ekki ef lausnin er skýjuð eða inniheldur agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Defitelio inniheldur

- Virka innihaldsefnið er defibrótíð. Hvert 2,5 ml hettuglas inniheldur 200 mg af defibrótíði og hver ml af lausninni inniheldur 80 mg af defibrótíði.
- Önnur innihaldsefni eru natriúmsítrat díhýdrat, saltsýra og natríumhýdroxíð (bæði til að stilla pH) og vatn fyrir stungulyf (sjá kafla 2 „Defitelio inniheldur natríum“).

Lýsing á útliti Defitelio og pakkningastærðir

Defitelio er tært ljósgult eða brúnt innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni), laust við agnir og grugg.

Ein askja inniheldur 10 hettuglös með 2,5 ml af þykkni hver.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Gentium S.r.l

Piazza XX Settembre, 2

22079 Villa Guardia (Como)

Ítalía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited

Sími: +353 1 968 1631

(símanúmer á Írlandi)

(gjöld fyrir alþjóðleg símtöl kunna að vera innheimt utan Írlands)

Netfang: medinfo-int@jazzpharma.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður:

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er og af siðferðilegum ástæðum hefur ekki reynst mögulegt að framkvæma klínískar tilraunir með samanburði lyfsins við lyfleysu og afla allra tilskilinna gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar um lyfið og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið er að finna á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>
Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.
