

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Defitelio 80 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml enthält 80 mg Defibrotid* entsprechend einer Menge von 200 mg in 2,5 ml in einer Durchstechflasche und entsprechend einer Konzentration zwischen 4 mg/ml und 20 mg/ml nach Verdünnung.

* hergestellt aus Darmschleimhaut von Schweinen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Die Lösung ist klar hellgelb bis braun, frei von Partikeln und weist keine Trübung auf.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Defitelio wird angewendet für die Behandlung von schwerer hepatischer venookklusiver Erkrankung (VOD), die auch als sinusoidales Obstruktionssyndrom (SOS) bezeichnet wird, bei hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT).

Es wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern im Alter ab 1 Monat.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Defitelio muss den Patienten von einem Facharzt, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Komplikationen bei HSCT besitzt, verschrieben und verabreicht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 6,25 mg/kg Körpergewicht alle 6 Stunden (25 mg/kg/Tag).

Es liegen nur begrenzte Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten für höhere Dosen vor. Daher wird nicht empfohlen, die Dosis über 25 mg/kg/Tag zu erhöhen.

Defitelio soll für mindestens 21 Tage gegeben und die Behandlung so lange fortgesetzt werden, bis die Zeichen und Symptome der schweren VOD abklingen.

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder unter intermittierender Hämodialyse ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Das Arzneimittel wurde jedoch in klinischen Studien bei Patienten, die eine Leberfunktionsstörung entwickelten, ohne Dosisanpassung angewendet, und es wurden keine Sicherheitsbedenken identifiziert. Daher wird keine Dosisanpassung empfohlen, doch die Patienten sollten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die empfohlene Dosis für Kinder im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren ist dieselbe Dosis in mg/kg wie für Erwachsene, d. h. 6,25 mg/kg Körpergewicht alle 6 Stunden.

Art der Anwendung

Defitelio wird als intravenöse Infusion über zwei Stunden verabreicht.

Defitelio muss vor der Anwendung stets verdünnt werden. Defitelio kann mit 5%iger Glucose-Infusionslösung oder isotonischer Natriumchloridlösung zur Infusion auf eine geeignete Konzentration verdünnt werden, die eine Infusion über 2 Stunden ermöglicht. Das Gesamtinflusionsvolumen sollte sich nach dem Gewicht des einzelnen Patienten richten. Die Endkonzentration von Defitelio sollte im Bereich von 4 mg/ml bis 20 mg/ml liegen. Die Durchstechflaschen sind zum Einmalgebrauch bestimmt, und die nicht verbrauchte Lösung einer Einzeldosis muss verworfen werden (siehe Abschnitt 6.6).

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Defibrotid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Gleichzeitige Anwendung einer thrombolytischen Therapie (z. B. t-PA) (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Arzneimitteln, die das Blutungsrisiko erhöhen, innerhalb von 24 Stunden vor oder nach der Gabe von Defitelio (innerhalb von 12 Stunden im Falle von unfraktioniertem Heparin) wird nicht empfohlen.

Eine gleichzeitige systemische Antikoagulationstherapie (z. B. Heparin, Warfarin, direkte Thrombininhibitoren und direkte Faktor-Xa-Inhibitoren) (siehe Abschnitt 4.5), außer zur routinemäßigen Erhaltung oder Wiedereröffnung eines zentralvenösen Zugangs, erfordert eine sorgfältige Überwachung. Während der Anwendung einer derartigen Therapie ist das Absetzen von Defitelio in Erwägung zu ziehen.

Arzneimittel, welche die Thrombozytenaggregation beeinflussen (z. B. nichtsteroidale Antiphlogistika) sollten während der Anwendung von Defitelio mit Vorsicht und unter engmaschiger ärztlicher Überwachung angewendet werden.

Bei Patienten, die klinisch relevante transfusionsbedürftige akute Blutungen haben oder entwickeln, wird Defitelio nicht empfohlen oder sollte abgesetzt werden. Ein vorübergehendes Absetzen von Defitelio wird bei Patienten empfohlen, die sich einer Operation oder einem invasiven Eingriff mit erheblichem Risiko für schwere Blutungen unterziehen.

Die Gabe von Defitelio bei Patienten mit hämodynamischer Instabilität, definiert als Unfähigkeit zur Aufrechterhaltung des mittleren arteriellen Blutdrucks mit einem Vasopressor, wird nicht empfohlen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Defitelio bei Kindern im Alter unter 1 Monat ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Die Anwendung von Defitelio bei Kindern im Alter unter einem Monat wird nicht empfohlen.

Eine Bolusgabe von Defitelio kann Hautrötung oder ein „allgemeines Hitzegefühl“ verursachen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Potenzielle Wechselwirkungen mit rekombinantem t-PA

In einem Mausmodell der Thromboembolie potenzierte rekombinanter t-PA die antithrombotische Wirkung von intravenös verabreichtem Defibrotid. Daher kann die gleichzeitige Anwendung zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen und ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Potenzielle Wechselwirkungen mit antithrombotischen Fibrinolytika

Defibrotid hat eine profibrinolytische Wirkung (siehe Abschnitt 5.1) und kann die Aktivität von antithrombotischen/fibrinolytischen Arzneimitteln potenziell verstärken.

Es liegen zurzeit keine Erfahrungsberichte bei Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit niedermolekularen Heparinen (LMWH), Warfarin oder gleichzeitiger Behandlung mit direkten Thrombininhibitoren (z. B. Dabigatran) oder direkten Faktor-Xa-Inhibitoren (z. B. Rivaroxaban und Apixaban) vor. Deshalb wird die Anwendung von Defibrotid zusammen mit antithrombotischen/fibrinolytischen Arzneimitteln nicht empfohlen.

Wenn diese Arzneimittel jedoch in Ausnahmefällen gleichzeitig angewendet werden, ist Vorsicht geboten, indem die Gerinnungsparameter engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Potenzielle Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Defitelio hemmt oder induziert keine CYP450-Enzyme (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Studien zur Anwendung von Defibrotid bei Schwangeren vor. Embryofetale entwicklungstoxikologische Studien an trächtigen Ratten und Kaninchen mit Defibrotid-Dosen nahe der empfohlenen therapeutischen Dosis bei Menschen ergaben eine hohe Rate von hämorrhagischen Aborten (siehe Abschnitt 5.3).

Defitelio darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Defitelio aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Eine wirksame Kontrazeption ist für Patienten und Partner von Patienten während der Exposition gegenüber Defitelio und für die Dauer von einer Woche nach Absetzen der Behandlung erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Defibrotid in die Muttermilch übergeht. In Anbetracht der Art des Arzneimittels ist ein Risiko für das Neugeborene/Kind nicht zu erwarten. Defitelio kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Bisher liegen keine Studien zur Untersuchung der Wirkungen von Defibrotid auf die menschliche Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Defitelio hat wahrscheinlich keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings ist anzunehmen, dass die Patienten aufgrund der Art ihrer zugrundeliegenden Erkrankung kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In der pivotalen Phase-3-Behandlungsstudie (Studie 2005-01) war die Gesamtinzidenz von unerwünschten Ereignissen in der Defibrotid-Behandlungsgruppe und in der Kontrollgruppe (historische Kontrollen) vergleichbar.

Alle Ereignisse, die mindestens zwei Mal als möglicherweise behandlungsbedingt gemeldet wurden, wurden als Nebenwirkungen eingestuft und in die Tabelle unten aufgenommen.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die während der Behandlung von hepatischer VOD vor der Marktzulassung beobachtet wurden, sind Blutungen (darunter unter anderem auch gastrointestinale Blutungen, Lungenblutungen und Nasenbluten), Hypotonie und Koagulopathie.

Obwohl in den Studien mit Defibrotid bei VOD keine Überempfindlichkeit berichtet wurde, wurden Fälle von Überempfindlichkeit einschließlich Anaphylaxie bei einer früher in Verkehr befindlichen Formulierung von Defibrotid gemeldet. Daher wird Überempfindlichkeit als Nebenwirkung aufgeführt.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die beobachteten Nebenwirkungen werden nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$).

<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
Häufig	Koagulopathie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Gelegentlich	Hypersensitivität
	Anaphylaktische Reaktion
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufig	Hirnblutung
Gelegentlich	Zerebrales Hämatom
<i>Augenerkrankungen</i>	
Gelegentlich	Bindehautblutung
<i>Gefäßerkrankungen</i>	
Häufig	Hypotonie
	Blutung
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	
Häufig	Lungenblutung
	Epistaxis

Gelegentlich	Hämatothorax
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Gastrointestinale Blutung
	Erbrechen
Gelegentlich	Hämatemesis
	Melaena
	Blutung im Mund
	Diarrhö
	Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Ekchymose
	Petechien
	Hautausschlag
	Pruritus
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Hämaturie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Blutung an Kathetereintrittsstelle
Gelegentlich	Blutung an der Injektionsstelle
	Pyrexie

Kinder und Jugendliche

In den Behandlungsstudien handelte es sich bei über 50 % der Patienten um Kinder. Bei Dosen über der empfohlenen Dosis von 25 mg/kg/Tag war ein höherer Anteil von Patienten mit Blutungsereignissen in der Hochdosisgruppe zu beobachten. Da jedoch viele Ereignisse in der Nachbeobachtungsphase auftraten, konnte kein klarer Zusammenhang mit der Behandlung mit Defibrotid festgestellt werden. In der pädiatrischen Präventionsstudie war bei 25 mg/kg/Tag eine erhöhte Inzidenz von Blutungsereignissen in der Defibrotid-Gruppe verglichen mit der Behandlungsgruppe zu beobachten. Es bestand jedoch kein Unterschied in der Inzidenz von schwerwiegenden Blutungen oder Blutungsereignissen mit tödlichem Ausgang. Davon abgesehen sind Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern gleich wie bei Erwachsenen. Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen angezeigt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung, die daher symptomatisch behandelt werden sollte. Defibrotid wird nicht durch Dialyse entfernt (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antithrombotische Mittel; ATC-Code: B01AX01

Wirkmechanismus

In vitro wurde gezeigt, dass Defibrotid an verschiedene Stellen des Gefäßendothels, die an der Zellregulation beteiligt sind, bindet. Dies führt zu einem Reiz, der den Schutz von aktivierten Endothelzellen fördert. Es wurde gezeigt, dass Defibrotid die Endothelzellen vor der durch Fludarabin vermittelten Apoptose schützt, aber keinen Einfluss auf dessen antileukämische Wirkung hat. Defibrotid hemmt zudem die Expression von Heparanase, was zur Integrität der extrazellulären Matrix und dadurch zur Gewebemöostase beiträgt. Es wird postuliert, dass diese Effekte die Endothelzellen schützen.

Darüber hinaus wurde *in vitro* gezeigt, dass Defibrotid die Funktion des Gewebeplasminogenaktivators (t-PA) verstärkt und die Aktivität des Plasminogenaktivator-Inhibitors-1 (PAI-1) vermindert. Dies führt zur Abnahme der prokoagulatorischen Aktivität und Zunahme des fibrinolytischen Potenzials von Endothelzellen. Außerdem wurde gezeigt, dass Defibrotid *in vitro* eine schwache profibrinolytische Aktivität hat.

Die Pathophysiologie der VOD ist multifaktoriell und komplex. Kritische Faktoren in der Pathophysiologie dieser Erkrankung sind sowohl eine Schädigung von Endothelzellen als auch ein prothrombotisch-hypofibrinolytischer Zustand.

Der Wirkmechanismus von Defibrotid ist zwar noch nicht vollständig aufgeklärt, doch *In-vitro*-Daten stützen die Annahme, dass Defibrotid sowohl beim Schutz von Endothelzellen als auch bei der Wiederherstellung des thrombo-fibrinolytischen Gleichgewichts eine Rolle spielt. *In vivo* wurden jedoch keine pharmakodynamischen Wirkungen von Defibrotid festgestellt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Defitelio bei der Behandlung von schwerer VOD wurde in einer pivotalen historisch-kontrollierten Phase-3-Studie (2005-01) untersucht. Vierundvierzig Kinder und 58 erwachsene Patienten mit schwerer VOD nach HSCT wurden mit Defitelio 25 mg/kg/Tag als intravenöse Infusion behandelt und mit 32 historischen Kontrollpatienten verglichen. Die mediane Therapiedauer bei den mit Defitelio behandelten Patienten betrug 22 Tage.

In der mit Defitelio behandelten Gruppe erreichte ein signifikant höherer Anteil an Patienten ein vollständiges Ansprechen, definiert als Gesamtbilirubin unter 2 mg/dl und Abklingen des Multiorganversagens (MOF). Das vollständige Ansprechen bis zum Tag+100 betrug 23,5 % (24/102) mit Defitelio versus 9,4 % (3/32) in der historischen Kontrollgruppe (p = 0,013). Außerdem wurde die Tag+100-Überlebensrate in der Defitelio-Gruppe verbessert: 38,2 % (39/102) der Patienten überlebten, verglichen mit 25,0 % (8/32) in der historischen Kontrollgruppe (p = 0,034).

Die Wirksamkeitsdaten dieser pivotalen Studie werden gestützt und bestätigt durch die Daten einer Dosisfindungsstudie (25 mg/kg-Arm) und die Zwischenanalyse einer laufenden IND-Behandlungsstudie (Untergruppe mit schwerer VOD), die in Tabelle 1 und 2 aufgeführt sind.

Tabelle 1: Ergebnisse der Behandlungsstudie: Vollständiges Ansprechen von schwerer VOD bis Tag+100

	Einzelstudien			
	Dosisfindung (25-mg/kg/Tag-Arm)	Offene IND-Behandlung (25 mg/kg/Tag)	Historisch kontrollierte Studie (25 mg/kg/Tag)	
			Defibrotid-Gruppe	Historische Kontrolle
Vollständiges Ansprechen bis Tag+100	43 % (32/75)	25,9 % (57/220)	23,5 % (24/102)	9,4 % (3/32)
p = 0,0131				

Tabelle 2: Ergebnisse der Behandlungsstudie: Tag+100-Überleben

	Einzelstudien			
	Dosisfindung (25-mg/kg/Tag-Arm)	Offene IND-Behandlung (25 mg/kg/Tag)	Historisch kontrollierte Studie (25 mg/kg/Tag)	
			Defibrotid-Gruppe	Historische Kontrolle
Überleben bis Tag+100	43,9 %*	44,8 %*	38,2 %*	25,0 %*
p = 0,0341				

* = Kaplan-Meier-Schätzungen für Zeit-bis-Ereignis-Analyse am Tag 100

Verfügbare Daten zu Behandlungsergebnissen von 611 Patienten, die wegen nicht-schwerer und schwerer VOD nach Transplantation auf Compassionate-Use-Basis mit Defitelio behandelt wurden, stimmen mit den kontrollierten klinischen Studien überein: Die vollständige Ansprechrate beträgt 24 % (51/212) und die Überlebensrate 37 % (78/212) in der Untergruppe der Patienten mit schwerer VOD.

Eine kontrollierte, randomisierte Prophylaxe-Studie (Studie 2004-000592-33) wurde bei pädiatrischen Patienten unter HSCT durchgeführt. Die Patienten (n = 356) wurden für eine Behandlung mit 25 mg/kg/Tag ab dem Beginn der Konditionierung oder keine Prophylaxe randomisiert.

Es wurde eine 40%ige Verringerung der Gesamtinzidenz von VOD im Defitelio-Prophylaxe-Arm (von 19,9 % im Kontrollarm auf 12,2 % im Defitelio-Arm) gezeigt. Aufgrund der Anwendung einer Defitelio-Bedarfsbehandlung bei allen Patienten, die eine VOD entwickelten, war die Studie nicht darauf ausgelegt, einen etwaigen Überlebensvorteil festzustellen, und es wurde auch keiner in dieser Studie beobachtet.

In sekundären Analysen der Untergruppe von Patienten, bei denen eine allogene Transplantation durchgeführt wurde, war die Prophylaxe mit Defitelio auch mit einer niedrigeren Inzidenz und weniger akuten Graft-versus-Host-Erkrankungen (aGvHD) der Schweregrade 2 bis 4 bis zum Tag+100 verbunden.

Coppell et al. berichteten 2010 über Daten einer großen Metaanalyse von 235 Patienten mit schwerer VOD, die eine Basis-Mortalitätsrate bei schwerer VOD von 84,3 % zeigte. Außerdem blieb diese Mortalitätsrate der Metaanalyse zufolge über mehrere Jahrzehnte konstant.

Die Daten eines unabhängigen US-amerikanischen Registers zeigten eine positive Wirkung von Defitelio in der klinischen Routinepraxis. Bei einer Zwischenanalyse des laufenden Registers lagen Daten von 96 Patienten mit schwerer VOD vor.

Die Tag+100-Gesamtmortalität betrug 69 % bei Patienten mit schwerer VOD, die nicht mit Defibrotid behandelt wurden, und 61 % bei den Patienten, die Defibrotid erhielten. Diese Daten stammen aus einem offenen Register, und die Patienten wurden nicht randomisiert.

Die folgende Tabelle 3 zeigt weitere Informationen zu diesem Register.

Tabelle 3: US-Registerdaten

	Nicht mit Defibrotid behandelt	Mit Defibrotid behandelt
	55	41
Am Tag+100 am Leben	17 (31 %)	16 (39 %)
VOD am Tag+100 abgeklungen	16 (29 %)	21 (51 %)

Kinder und Jugendliche

In jeder der klinischen Studien, die zur Behandlung von VOD durchgeführt wurden, waren über 50 % der Patienten jünger als 18 Jahre. Sicherheitsinformationen bei Kindern liegen aus der Präventionsstudie vor, die ausschließlich mit Kindern durchgeführt wurde. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern im Alter unter 1 Monat ist bisher noch nicht erwiesen.

Kardiale Elektrophysiologie

Aus den Ergebnissen der QTc-Studie an gesunden Probanden mit therapeutischen und suprathérapeutischen Dosen kann geschlussfolgert werden, dass Defitelio in Dosen, die bis zu 4 Mal so hoch wie therapeutisch angezeigt sind, kein wesentliches bzw. klinisch relevantes QTc-verlängerndes Potenzial hat. Defitelio könnte in Bezug auf QT-Veränderungen als frei von proarrhythmischer Toxizität betrachtet werden.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und aus ethischen Gründen, die der Durchführung einer plazebokontrollierten Studie entgegenstanden, nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Bei 52 gesunden Probanden zeigten sich nach einer einzelnen 6,25-mg/kg-Dosis von Defitelio als 2-stündige Infusion die folgenden pharmakokinetischen Parameter:

Tabelle 4. Pharmakokinetische Parameter von Defitelio nach intravenöser Infusion von 6,25 mg/kg bei gesunden Probanden.

Parameter	PK Parameter von Defitelio Mittelwert \pm SD
C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	17,3 \pm 3,83
t_{\max} (h)#	2,00 (1,00-2,00)
AUCt ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$)	26,9 \pm 8,53
AUC ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$)	48,1 \pm 6,49
Vd (ml)	9934 \pm 3807
CL (l/h)	10,4 \pm 1,77
Kel (1/h)	1,25 \pm 0,66
$t_{1/2}$ (h)	0,71 \pm 0,35

Median (min-max)

Die maximalen Plasmakonzentrationen wurden am Ende der Infusionsdauer erreicht und nahmen danach bei rascher Clearance ab, und in den meisten Proben war 3,5 Stunden nach Beginn der Infusion kein Wirkstoff mehr nachweisbar.

Die Analyse von Simulationen mittels eines pharmakokinetischen Modells zeigte, dass die Plasmakonzentrationen von Defitelio nach Gabe mehrerer Dosen und bei Dosen bis zum 4-fachen der therapeutischen Dosis nicht kumulieren.

Das Verteilungsvolumen beträgt rund 10 l. Studien *in vitro* zeigen, dass Defitelio zu 93 % an Plasmaproteine bindet.

Elimination

Nach Anwendung der therapeutischen Dosis (6,25 mg/kg) bei gesunden Probanden werden innerhalb von 24 Stunden im Durchschnitt 9,48 % der angewendeten Gesamtdosis unverändert als Defibrotid über den Urin ausgeschieden, der größte Teil davon (etwa 98 %) während der ersten Erhebungszeitspanne von 0-4 Stunden.

Metabolismus

Defitelio hemmt oder induziert keine CYP450-Enzyme.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Sechs Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate von $< 30 \text{ ml/Min/1,73 m}^2$ (Berechnung anhand der MDRD- (*Modification of Diet in Renal Disease*, Ernährungsumstellung bei Nierenerkrankung) Formel), die zurzeit nicht unter Dialyse waren, wurden mit 6 gesunden Probanden mit ähnlichen demografischen Daten zu Behandlungsbeginn verglichen. Defitelio 6,25 mg/kg wurde bei den Probanden alle 6 Stunden intravenös über jeweils 2 Stunden angewendet. Im Vergleich zu den gesunden Probanden der Kontrollgruppe zeigte sich bei den Probanden mit Nierenfunktionsstörung ein 1,6- bzw. 1,4-facher Anstieg von AUC bzw. C_{max} , während die Halbwertszeit etwa das Doppelte des bei gesunden Probanden beobachteten Wertes betrug.

Die über 24 Stunden im Urin ausgeschiedene Menge an Defibrotid betrug bei den Patienten mit Nierenfunktionsstörung etwa 5 % der angewendeten Gesamtdosis, gegenüber etwa 12 % bei gesunden Probanden.

Nahezu die gesamte Nierenausscheidung erfolgt innerhalb der ersten 4 Stunden. Eine Akkumulation von Defibrotid bei mehr als 4 Dosen wurde nicht festgestellt. Unterschiede in der Exposition werden als klinisch nicht relevant betrachtet. Daher wird bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung eine Dosisanpassung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

In einer Substudie wurde gezeigt, dass Defibrotid durch eine Hämodialyse nicht entfernt wurde (siehe Abschnitt 4.2)

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Defitelio wurde in klinischen Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ohne Dosisanpassung angewendet, und es wurden keine wesentlichen Sicherheitsbedenken identifiziert (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität oder Kanzerogenität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die Hauptbefunde waren eine Akkumulation von vakuolisierten Makrophagen in der Leber von Hunden und in Leber, Nieren und Lymphknoten von Ratten. Makrophagen gelten als Hauptzielorgan.

Embryofetale Entwicklung

In den Segment-II-Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen erwies Defibrotid sich als maternal toxisch, da es bei intravenöser Infusion über zwei Stunden in allen geprüften Dosisstufen, darunter auch Dosen nahe der Humandosis, eine hohe Rate von hämorrhagischen Aborten induzierte. Aufgrund dieser maternalen Toxizität ist keine Schlussfolgerung in Bezug auf die Wirkungen von Defibrotid auf die embryofetale Entwicklung möglich. Es ist bekannt, dass PAI-2 in der Plazenta charakteristisch hochreguliert wird.

Juvenile Toxizität

Die wiederholte intravenöse Gabe von Defibrotid in Dosen unter und nahe der humantherapeutischen Dosis an juvenile Ratten führte zu einer Verzögerung des mittleren Zeitpunkts der Präputialseparation,

was auf einen verzögerten Beginn der männlichen Pubertät bei Ratten hindeutet. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist jedoch unklar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcitrat
Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen: 3 Jahre

Gebrauchsstabilität nach Anbruch und/oder Verdünnung: Aus mikrobiologischer Sicht soll das rekonstituierte Arzneimittel nach Verdünnung sofort verwendet werden. Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde jedoch für 72 Stunden bei 15-25 °C für einen Konzentrationsbereich von 4 mg/ml bis 20 mg/ml in Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Infusionslösung oder 5% Glukose-Infusionslösung bei 15-25 °C für 72 Stunden nachgewiesen.

Falls es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen des rekonstituierten Arzneimittels bis zur Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2-8 °C nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen (klares Typ-I-Glas, verschlossen mit Stopfen (Butylgummi) und Siegel (Aluminium)); enthält 2,5 ml.

Packungsgröße: 10 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Defitelio ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss mit aseptischer Technik verdünnt werden. Defitelio soll mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Infusionslösung oder 5 % Glukose-Infusionslösung (Konzentrationsbereich und Haltbarkeit der verdünnten Lösung siehe Abschnitt 6.3) auf eine geeignete Konzentration verdünnt werden, die eine 2-stündige Infusiondauer ermöglicht (siehe Abschnitt 4.2).

Zubereitung von Defitelio (mit aseptischer Technik):

1. Die Anzahl der Durchstechflaschen, die zu verdünnen sind, sollte sich nach dem Gewicht des Patienten richten (siehe Abschnitt 4.2).
2. Jede Durchstechflasche ist vor der Verdünnung auf Partikel zu überprüfen. Wenn Partikel festgestellt werden und/oder die Lösung in der Durchstechflasche nicht klar ist, darf die Durchstechflasche nicht verwendet werden.
3. Das Gesamtinfusionsvolumen sollte sich nach dem Gewicht des Patienten richten. Die Endkonzentration von Defitelio sollte im Konzentrationsbereich von 4 mg/ml – 20 mg/ml liegen (siehe Abschnitt 6.3).
4. Aus dem Infusionsbeutel mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Infusionslösung bzw. Glukose 5 % Infusionslösung eine Menge entnehmen und verwerfen, die dem Gesamtvolumen von Defitelio, das hinzugefügt werden soll, entspricht.
5. Die benötigte Menge von Defitelio aus den Durchstechflaschen entnehmen und zusammenführen.
6. Die zusammengeführten Mengen von Defitelio der Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Infusionslösung bzw. der Glukose 5 % Infusionslösung hinzufügen.
7. Die Infusionslösung vorsichtig mischen.
8. Vor der Anwendung die Lösung visuell auf Partikel überprüfen. Nur klare Lösungen ohne sichtbare Partikel dürfen verwendet werden. Die Farbe der verdünnten Lösung kann je nach Art und Menge des Verdünnungsmittels von farblos bis hellgelb variieren. Es wird empfohlen, die verdünnte Lösung von Defitelio über ein Infusionsbesteck mit 0,2-µm-Inline-Filter zu verabreichen.
9. Nach Abschluss der Infusion den intravenösen Zugang mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Infusionslösung oder Glukose 5 % Infusionslösung spülen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gentium S.r.l
Piazza XX Settembre 2,
22079 Villa Guardia,
Italien
Telefon: +39 031 5373200
Fax: +39 031 5373241
info@gentium.it

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/878/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18 Oktober 2013

10. STAND DER INFORMATION

26 Mai 2016

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.