

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Defitelio 80 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Eén ml concentraat bevat 80 mg defibrotide\*, hetgeen overeenkomt met een hoeveelheid van 200 mg in 2,5 ml in een injectieflacon, en met een concentratie in een bereik van 4 mg/ml tot 20 mg/ml na verdunning.

\* verkregen uit de intestinale mucosa van varkens

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

De oplossing is helder lichtgeel tot bruin, vrij van fijne deeltjes of troebelheid.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Defitelio is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige hepatische veno-occlusieve ziekte (VOD), ook wel bekend als sinusoïdaal-obstructiesyndroom (SOS) bij hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT).

Het is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en bij adolescenten, kinderen en zuigelingen in de leeftijd vanaf 1 maand.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Defitelio moet worden voorgeschreven en toegediend aan patiënten door gespecialiseerde artsen die ervaring hebben met de diagnose en behandeling van complicaties bij HSCT.

#### Dosering

De aanbevolen dosering is 6,25 mg/kg lichaamsgewicht elke 6 uur (25 mg/kg/dag).

Over de werkzaamheid en veiligheid van doses boven dit niveau zijn weinig gegevens bekend. Dientengevolge is het niet raadzaam de dosering van 25 mg/kg/dag te overschrijden.

De behandeling dient gedurende ten minste 21 dagen te worden toegediend en het middel dient te worden gebruikt totdat de symptomen en tekenen van ernstige VOD verdwenen zijn.

#### *Nierfunctiestoornis*

De dosis hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met een gestoorde nierfunctie of voor patiënten die intermitterende hemodialyse ondergaan (zie rubriek 5.2).

### *Leverfunctiestoornis*

Er is geen formeel farmacokinetisch onderzoek gedaan naar patiënten met een gestoorde leverfunctie. Het geneesmiddel is echter toegepast in klinisch onderzoek met patiënten die een leverfunctiestoornis ontwikkelden, zonder dat de dosis werd aangepast. Daarbij zijn geen veiligheidsproblemen aan het licht gekomen. Het wordt daarom niet aanbevolen de dosis aan te passen. Wel dient er zorgvuldig toezicht te worden gehouden op de patiënten (zie rubriek 5.2).

### *Pediatrische patiënten*

De aanbevolen dosering voor kinderen in de leeftijd vanaf 1 maand tot 18 jaar is gelijk aan de dosering in mg/kg voor volwassenen, ofwel 6,25 mg/kg lichaamsgewicht elke 6 uur.

De veiligheid en werkzaamheid van defibrotide bij kinderen jonger dan 1 maand zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Het gebruik van Defitelio bij kinderen jonger dan één maand wordt niet aanbevolen.

### Wijze van toediening

Defitelio is voor intraveneus gebruik. Het wordt via intraveneuze infusie toegediend gedurende twee uur.

Defitelio moet altijd voor gebruik worden verdund. Het kan worden verdund met een glucose-infuusoplossing van 5% of met een natriumchloride-infuusoplossing van 9 mg/ml (0,9%) om de juiste concentratie te bereiken om infusie gedurende 2 uur mogelijk te maken. Het totale volume van het infuus moet individueel worden bepaald op grond van het gewicht van de patiënt. De uiteindelijke concentratie van Defitelio dient te vallen binnen het bereik van 4 mg/ml tot 20 mg/ml.

De injectieflacons zijn bedoeld voor eenmalig gebruik en de ongebruikte oplossing van een dosis moet worden afgevoerd (zie rubriek 6.6).

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gelijkijdig gebruik met trombolytische therapie (bijv. t-PA) (zie rubriek 4.5).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, moeten de naam en het partijnummer van het toegediende product duidelijk vermeld worden in het patiëntendossier.

Gebruik van geneesmiddelen die het risico op bloedingen verhogen wordt binnen 24 uur na toediening van Defitelio (of binnen 12 uur in het geval van ongefractioneerde heparine) niet aangeraden.

Zorgvuldig toezicht is vereist bij gelijktijdige systemische toepassing van antistollingstherapie (bijv. heparine, warfarine, directe trombineremmers en directe factor Xa-remmers) (zie rubriek 4.5), behalve voor routineonderhoud of heropening van de centraal-veneuze katheter. Tijdens een dergelijke behandeling dient te worden overwogen om het gebruik van Defitelio te onderbreken.

Geneesmiddelen die de plaatjesaggregatie beïnvloeden (bijv. niet-steroïde ontstekingsremmers) moeten tijdens gebruik van Defitelio zorgvuldig, onder strenge medische supervisie worden toegediend.

Voor patiënten bij wie zich klinisch significante acute bloedingen voordoen of ontwikkelen waardoor bloedtransfusie vereist is, wordt Defitelio niet aangeraden, of moet de behandeling met Defitelio worden onderbroken. Het is raadzaam de toediening van Defitelio tijdelijk stop te zetten bij patiënten die een operatie of andere invasieve procedures met een significant risico op hevige bloedingen ondergaan.

Toediening van defibrotide wordt niet aangeraden bij patiënten met hemodynamische instabiliteit, gedefinieerd als het onvermogen om een gemiddelde arteriële druk (MAP) te behouden door gebruik van slechts één bloeddrukondersteunend middel.

Een bolustoediening van Defitelio kan opvliegers of een gevoel van "algehele hitte" veroorzaken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis en is dus in wezen 'natriumvrij'.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### *Mogelijke interacties met recombinant t-PA*

Uit een muizenmodel van trombo-embolie is gebleken dat recombinant t-PA de antitrombotische werking van defibrotide bij intraveneuze toediening versterkt. Gelijktijdige toediening kan dus een verhoogd risico op bloedingen geven en geldt als contra-indicatie (zie rubriek 4.3).

##### *Mogelijke interacties met antitrombotische fibrinolytische middelen*

Defibrotide heeft een profibrinolytisch effect (zie rubriek 5.1) en dit kan mogelijk de werking van antitrombotische/fibrinolytische geneesmiddelen versterken.

Momenteel zijn er geen gegevens bekend over ervaringen met patiënten die gelijktijdig zijn behandeld met laag-moleculair-gewicht heparines (LMWH's), warfarine of met directe trombineremmers (bijv. dabigatran) of directe factor Xa-remmers (bijv. rivaroxaban en apixaban). Daarom wordt het gebruik van defibrotide in combinatie met antitrombotische/fibrinolytische geneesmiddelen niet aangeraden. Mochten deze middelen echter in uitzonderlijke gevallen toch gelijktijdig gebruikt worden, dan is zorgvuldigheid geboden door het nauwgezet volgen van de coagulatieparameters (zie rubriek 4.4).

##### *Mogelijke interacties met andere geneesmiddelen*

Defitelio heeft geen remmende of stimulerende werking op CYP450-enzymen (zie rubriek 5.2).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Adequate anticonceptie is vereist voor patiënten en partners van patiënten tijdens blootstelling aan Defitelio en gedurende één week na beëindiging van de behandeling.

##### Zwangerschap

Er is geen onderzoek gedaan naar gebruik van defibrotide bij zwangere vrouwen. Uit toxicologisch onderzoek naar de embryofoetale ontwikkeling bij drachtige ratten en konijnen die een defibrotidedosis kregen die weinig afwijkt van de aanbevolen therapeutische dosis voor mensen, bleek dat er een groot aantal miskramen met hevige bloedingen optrad (zie rubriek 5.3).

Defitelio mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met defibrotide noodzakelijk maakt.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of defibrotide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Gezien de aard van het geneesmiddel wordt er geen risico verwacht voor pasgeborenen/zuigelingen. Defitelio kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

#### Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek gedaan naar de effecten van defibrotide op de vruchtbaarheid van mensen.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Defitelio heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Gezien de aard van de onderliggende ziekte wordt echter niet verwacht dat patiënten voertuigen zullen besturen of machines bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In het fase 3-hoofdonderzoek (2005-01 Study) was over het geheel genomen het optreden van bijwerkingen in de defibrotide behandelgroep vergelijkbaar met dat in de (historische) controlegroep. In de tabel met bijwerkingen zijn de ADR's opgenomen die werden waargenomen in onderzoek 2005-01 [ADR = elk voorval met een mogelijk verband dat ten minste twee keer werd gemeld] en TEAE's waargenomen in onderzoek T-IND 2006-05 [TEAE = elke bijwerking die ontstond of in ernst toenam na de eerste dosis defibrotide]. Voor bijwerkingen die in beide onderzoeken werden gemeld, werd de hoogste frequentie opgenomen in de tabel hieronder. De veiligheidsgegevens uit het hoofdonderzoek worden ondersteund en bevestigd door gegevens afkomstig van het voltooide Treatment-IND-onderzoek.

De meest voorkomende bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens de behandeling van hepatische VOD zijn hemorragie (waaronder, maar niet beperkt tot maag-darmbloedingen, longbloedingen en neusbloedingen) en hypotensie.

Hoewel in het onderzoek naar defibrotide bij VOD geen meldingen zijn gemaakt van overgevoeligheid, zijn er met betrekking tot een eerder in de handel gebrachte toedieningsvorm van defibrotide wel gevallen van overgevoeligheid gemeld, waaronder anafylaxie. Daarom is overgevoeligheid opgenomen in de lijst van bijwerkingen.

##### Tabel met lijst van bijwerkingen

De waargenomen bijwerkingen worden in de lijst hieronder vermeld, gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie. Binnen elke frequentie-indeling worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst. De frequenties zijn: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

<b><i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i></b>	
Vaak	Coagulopathie
<b><i>Immuunsysteemaandoeningen</i></b>	
Soms	Overgevoeligheid
	Anafylactische reactie
<b><i>Zenuwstelselaandoeningen</i></b>	
Vaak	Cerebrale hemorragie
Soms	Cerebraal hematoom
<b><i>Oogaandoeningen</i></b>	
Soms	Bindvliesbloeding

<b><i>Bloedvataandoeningen</i></b>	
Zeer vaak	Hypotensie
Vaak	Hemorragie
<b><i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i></b>	
Vaak	Longbloeding
	Neusbloeding
Soms	Hemothorax
<b><i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i></b>	
Vaak	Maag-darmbloeding
	Braken
	Diarree
	Misselijkheid
	Hematemesis
	Mondbloeding
Soms	Melena
<b><i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i></b>	
Vaak	Huiduitslag
	Pruritus
	Petechiën
Soms	Ecchymose
<b><i>Nier- en urinewegaandoeningen</i></b>	
Vaak	Hematurie
<b><i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i></b>	
Vaak	Bloeding bij katheter
	Pyrexie (koorts)
Soms	Bloeding op de injectieplaats

#### Pediatrische patiënten

In de behandelingsonderzoeken waren meer dan 50% van de patiënten kinderen. Bij doses boven de aanbevolen dosis van 25 mg/kg/dag had een groter aandeel van de patiënten in de groep met de hoge dosis bloedingen, maar omdat veel van de bloedingen pas na afloop van de studie optraden, kon er geen duidelijk verband met het gebruik van defibrotide worden vastgesteld. In het pediatrie preventieonderzoek met een dosis van 25 mg/kg/dag kwamen in het algemeen meer bloedingen voor in de defibrotidegroep dan in de behandelgroep.

Er was echter geen verschil in het optreden van ernstige bloedingen of bloedingen met een fatale afloop.

Verder is de frequentie, aard en ernst van de bijwerkingen bij kinderen gelijk aan die bij volwassenen. Er is geen indicatie voor speciale voorzorgsmaatregelen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Er is geen specifiek antidotum voor overdosering en daarom is in dat geval een symptomatische behandeling aangewezen. Defibrotide wordt niet door dialyse verwijderd (zie rubriek 5.2).

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere antitrombotische middelen, ATC-code: B01AX01.

#### Werkingsmechanisme

*In vitro* is aangetoond dat defibrotide zich bindt aan diverse bij de celregulatie betrokken locaties op het vasculair endotheel, en daardoor een prikkel veroorzaakt die bescherming van geactiveerde endotheelcellen bevordert. Tevens is gebleken dat defibrotide endotheelcellen beschermt tegen fludarabine-gemedieerde apoptose, terwijl hun antileukemische werking niet wordt aangetast. Defibrotide werkt ook remmend op de expressie van heparanase, waardoor het bijdraagt tot de extracellulaire matrixintegriteit en daardoor de weefselhomeostase. Er wordt verondersteld dat dit zorgt voor bescherming van de endotheelcellen.

Tevens is *in vitro* aangetoond dat defibrotide de functie van weefselplasminogeenactivator (t-PA) versterkt en de activiteit van plasminogeenactivatorremmer-1 (PAI-1) doet afnemen. Dit resulteert in een afname van de procoagulante activiteit en een toename van het fibrinolytische vermogen van endotheelcellen. Verder is aangetoond dat defibrotide *in vitro* een zwakke profibrinolytische activiteit heeft.

De pathofysiologie van VOD is multifactorieel en complex. Zowel endotheelcelbeschadiging als de protrombotische-hypofibrinolytische toestand zijn precare factoren in de pathofysiologie van deze ziekte.

Hoewel het werkingsmechanisme van defibrotide nog niet volledig is opgehelderd, ondersteunen *in-vitro*-gegevens de verwachting dat er een rol is weggelegd voor defibrotide in zowel de bescherming van endotheelcellen als het herstel van het trombo-fibrinolytische evenwicht. Er zijn echter *in vivo* geen farmacodynamische effecten aangetoond van defibrotide.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van defibrotide in de behandeling van ernstige VOD zijn onderzocht in een historisch-gecontroleerd fase 3-hoofdonderzoek (2005-01). Vierenveertig kinderen en 58 volwassen patiënten met ernstige VOD post-HSCT zijn behandeld met Defitelio 25 mg/kg/dag via intraveneuze infusie en vergeleken met 32 historische controlepatiënten. De mediane duur van de behandeling bij degenen die met Defitelio werden behandeld, was 22 dagen.

Een significant groter aandeel patiënten in de met Defitelio behandelde groep bereikte een complete respons, gedefinieerd als een totaal bilirubine van minder dan 2 mg/dl en herstel van multiorgaanfalen (MOF); op dag+100 was de complete respons 23,5% (24/102) met Defitelio versus 9,4% (3/32) in de historische controlegroep (p=0,013). Bovendien was het overlevingspercentage op dag+100 in de Defitelio-groep verbeterd met 38,2% (39/102) overlevende patiënten tegenover 25,0% (8/32) in de historische controlegroep (p=0,034).

De gegevens betreffende de werkzaamheid in dit hoofdonderzoek worden ondersteund en bevestigd door gegevens uit een dosisbepalend onderzoek (groep met 25 mg/kg) en het open-label behandelingsonderzoek naar een nieuw geneesmiddel (IND, *Investigational New Drug*), zoals getoond wordt in tabel 1.

**Tabel 1: Resultaten van het behandelingsonderzoek: complete respons en overlevingspercentage van ernstige VOD op dag+100**

	Individuele onderzoeken		
	Bepaling van de dosis (groep met	Open-label-behandelonderzoek van de IND	Historisch gecontroleerd onderzoek (25 mg/kg/dag)

	<b>25 mg/kg/dag)</b>	<b>(25 mg/kg/dag)</b>	<b>Met defibrotide behandelde groep</b>	<b>Historische controle</b>
Complete respons op dag+100	43% (32/75)	39,3% (201/512)	23,5% (24/102)	9,4% (3/32)
			p=0,0131	
Overleving op dag+100	43,9%*	49,5%*	38,2%*	25,0%*
			p=0,0341	

\*=Kaplan Meier-schattingen voor de analyse van de tijd-tot-gebeurtenis op dag 100

Beschikbare resultaatgegevens van 611 patiënten die Defitelio kregen toegediend voor niet-ernstige en ernstige VOD na transplantatie in een compassionate use-programma komen overeen met de uitkomsten van de gecontroleerde klinische onderzoeken, met een completeresponspercentage van 24% (51/212) en een overlevingspercentage van 37% (78/212) in de subgroep van patiënten met ernstige VOD.

Een gecontroleerd, gerandomiseerd profylaxeonderzoek (Study 2004-000592-33) is uitgevoerd bij pediatrie patiënten die een HSCT ondergingen. De patiënten (n=356) werden gerandomiseerd naar 25 mg/kg/dag vanaf het begin van de conditionering of naar het niet ontvangen van profylaxe.

Er is een daling aangetoond van 40% van het algemene voorkomen van VOD in de Defitelio profylaxegroep (van 19,9% in de controlegroep tot 12,2% in de Defitelio-groep). Het gebruik van een *rescue*-behandeling met Defitelio voor alle patiënten bij wie VOD optrad, geeft aan dat het onderzoek er niet op was ingericht om een overlevingsvoordeel te onderzoeken en dat is ook niet uit dit onderzoek naar voren gekomen.

In secundaire analyses betreffende de subgroep van patiënten die allotransplantaties ondergingen, werd Defitelio-profylaxe ook in verband gebracht met een lagere incidentie en minder graad 2 tot 4 acute 'graft versus host'-reacties (aGvHD) op dag+100.

Coppell et al. hebben in 2010 gegevens bekendgemaakt van een grote meta-analyse van 235 patiënten met ernstige VOD. Uit deze gegevens kwam een achtergrondsterftecijfer van ernstige VOD van 84,3% naar voren en dat dit sterftecijfer decennialang constant is gebleven.

Gegevens die zijn verkregen uit een onafhankelijk register in de Verenigde Staten hebben een positieve werking aangetoond van Defitelio in de dagelijkse klinische praktijk. Bij een interim-analyse van het opstaande register waren gegevens beschikbaar van 96 patiënten met ernstige VOD.

Het dag+100-sterftecijfer voor alle doodsoorzaken bij patiënten met ernstige VOD die niet waren behandeld met defibrotide bedroeg 69%, en 61% voor de patiënten die defibrotide kregen. Deze gegevens komen uit een open-label-register en de patiënten waren niet gerandomiseerd.

Aanvullende informatie staat hieronder vermeld in Tabel 2.

**Tabel 2: Gegevens uit het register in de Verenigde Staten**

	<b>Niet behandeld met defibrotide</b>	<b>Behandeld met defibrotide</b>
	<b>55</b>	<b>41</b>
In leven op dag +100	17 (31%)	16 (39%)
VOD verdwenen op dag +100	16 (29%)	21 (51%)

#### Pediatrie patiënten

Bij elk van de klinische onderzoeken die zijn gedaan naar de behandeling van VOD was meer dan 50% van de patiënten jonger dan 18 jaar. De veiligheidsinformatie met betrekking tot kinderen is beschikbaar uit het preventieonderzoek dat uitsluitend bij kinderen is uitgevoerd. De veiligheid en

werkzaamheid van Defitelio bij kinderen in de leeftijd van minder dan 1 maand zijn nog niet vastgesteld.

#### Elektrofysiologie van het hart

Op grond van de resultaten van het QTc-onderzoek dat is uitgevoerd bij gezonde mensen met een therapeutische dosis en een suprathérapeutische dosis, kan worden geconcludeerd dat Defitelio geen significant of klinisch relevant QTc-verlengend potentieel heeft bij doses tot 4 keer hoger dan therapeutisch voorgeschreven. Defitelio kan worden beschouwd als vrij van proaritmische toxiciteit met betrekking tot veranderingen van het QT-interval.

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke omstandigheden'.

Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte, en om ethische redenen waardoor het niet mogelijk was om een placebogecontroleerd onderzoek uit te voeren, het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Absorptie en distributie

Bij 52 gezonde vrijwilligers waren na een enkele dosis Defitelio van 6,25 mg/kg, toegediend als een infusie gedurende 2 uur, de farmacokinetische parameters als volgt:

**Tabel 3: Farmacokinetische parameters van Defitelio na intraveneuze infusie van 6,25 mg/kg bij gezonde proefpersonen**

Parameter	Defitelio FK-parameters Gemiddelde ± SD
C <sub>max</sub> (µg/ml)	17,3 ± 3,83
t <sub>max</sub> (u)#	2,00 (1,00 - 2,00)
AUC <sub>t</sub> (µg/ml*u)	26,9 ± 8,53
AUC (µg/ml*u)	48,1 ± 6,49
Vd (ml)	9934 ± 3807
CL (l/u)	10,4 ± 1,77
Kel (1/u)	1,25 ± 0,66
t <sub>1/2</sub> (u)	0,71 ± 0,35

# mediaan (min-max)

De maximale plasmaconcentraties bereikten een piek aan het eind van de infuusperiode en namen daarna af met een snelle klaring. De meeste monsters waren 3,5 uur na aanvang van de infusie ondetecteerbaar.

Uit analyse aan de hand van farmacokinetische modelsimulatie bleek dat de Defitelio-plasmaconcentraties niet accumuleren bij toediening van meerdere doses noch bij maximaal viermaal sterkere doseringen dan de therapeutische dosis.

Het distributievolume is circa 10 l. *In-vitro*-onderzoek toont aan dat 93% van Defitelio zich aan plasma-eiwitten bindt.

#### Eliminatie

Na toediening van de therapeutische dosis (6,25 mg/kg) bij gezonde proefpersonen wordt gemiddeld 9,48% van de totale toegediende dosis binnen 24 uur als onveranderd defibrotide in de urine uitgescheiden en de grootste hoeveelheid wordt in het eerste verzamelinterval van 0 – 4 uur uitgescheiden (ongeveer 98%).

#### Metabolisme



Defibrotide heeft geen remmende of stimulerende werking op CYP450-enzymen.

### Speciale populaties

#### *Nierfunctiestoornis*

Zes patiënten met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid van  $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (berekend met behulp van de 'Modification of Diet in Renal Disease'-vergelijking) die op dat moment geen dialyse ondergingen, werden vergeleken met 6 gezonde proefpersonen met vergelijkbare demografische kenmerken in de uitgangssituatie. Defitelio werd bij de proefpersonen om de 6 uur in een dosis van 6,25 mg/kg intraveneus toegediend gedurende 2 uur. In vergelijking met gezonde controlepatiënten vertoonden de proefpersonen met een nierfunctiestoornis respectievelijk een 1,6-voudige en 1,4-voudige verhoging van de AUC en  $C_{\text{max}}$ , en een halfwaardetijd die ongeveer tweemaal zo hoog was als die bij gezonde proefpersonen.

De hoeveelheid defibrotide die binnen 24 uur in de urine werd uitgescheiden, bedroeg ongeveer 5% van de totale toegediende dosis bij proefpersonen met een nierfunctiestoornis ten opzichte van ongeveer 12% bij gezonde proefpersonen.

De renale excretie vindt bijna volledig plaats in de eerste 4 uur. Na vier doses werd geen accumulatie van defibrotide waargenomen. Het verschil in blootstelling wordt niet klinisch relevant geacht en daarom wordt er geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

In een deelonderzoek werd aangetoond dat hemodialyse defibrotide niet uit het lichaam verwijderde (zie rubriek 4.2).

#### *Leverfunctiestoornis*

Er is geen formeel farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Defitelio is gebruikt in klinisch onderzoek bij patiënten met een leverfunctiestoornis zonder aanpassing van de dosering. Daarbij zijn geen ernstige veiligheidsproblemen opgetreden (zie rubriek 4.2).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit of carcinogeen potentieel.

Bij beide diersoorten waren de belangrijkste bevindingen accumulatie van vacuolaire macrofagen in de lever van honden en in de lever, nieren en lymfeklieren van ratten. De macrofagen worden beschouwd als het belangrijkste doelorgaan.

#### Embryofoetale ontwikkeling

In reproductieonderzoeken (segment II) bij ratten en konijnen is aangetoond dat bij gebruik van defibrotide zwangerschapstoxiciteit optreedt die zich uit in een hoog aantal miskramen met hevige bloedingen, bij toediening via intraveneuze infusie gedurende twee uur, bij alle geteste doseringen, met inbegrip van doseringen die dicht in de buurt kwamen van de dosis voor mensen. Vanwege deze zwangerschapstoxiciteit kunnen geen conclusies worden getrokken met betrekking tot de effecten van defibrotide op de embryofoetale ontwikkeling. Het is bekend dat PAI-2 uitsluitend wordt opgereguleerd in de placenta.

#### Toxiciteit bij jonge dieren

Herhaaldelijke intraveneuze toediening van defibrotide, met doses die lager waren of in de buurt kwamen van de therapeutische dosis voor mensen, aan jonge ratten resulteerde in een vertraging van de gemiddelde leeftijd van separatie van de voorhuid, wat zou kunnen duiden op een vertraagde aanvang van de puberteit bij de mannetjesratten. De klinische relevantie van deze bevindingen is echter onbekend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumcitraatdihydraat  
Zoutzuur (voor pH-instelling)  
Natriumhydroxide (voor pH-instelling)  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Ongeopende injectieflacons

3 jaar

#### Gebruiksstabiliteit na eerste opening en/of verdunning

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het gereconstitueerde geneesmiddel onmiddellijk na verdunning worden gebruikt. De chemische en fysische gebruiksstabiliteit is echter aangetoond gedurende 72 uur bij 15–25°C voor een concentratiebereik van 4 mg/ml tot 20 mg/ml in een natriumchloride-infuusoplossing van 9 mg/ml (0,9%) of in een glucose-infuusoplossing van 5% bij 15–25°C gedurende 72 uur.

Indien het geneesmiddel niet onmiddellijk wordt gebruikt, draagt de gebruiker verantwoordelijkheid voor de gebruiksofslag en -omstandigheden voorafgaand aan toediening. Naar verwachting bedragen deze niet langer dan 24 uur bij een temperatuur van 2–8°C.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.  
Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

2,5 ml injectieflacons (Type I helder glas), afgesloten met een stop (butylrubber) en verzegeling (aluminium).

Verpakkingsgrootte van 10 injectieflacons.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Defitelio is slechts voor eenmalig gebruik.

De geconcentreerde infuusoplossing moet worden verdund door middel van een aseptische techniek.

Defitelio moet worden verdund met een natriumchloride-infuusoplossing van 9 mg/ml (0,9%) of een glucose-infuusoplossing van 5% (zie rubriek 6.3 voor het concentratiebereik en de stabiliteit van de verdunde oplossing) zodat de juiste concentratie ontstaat om toediening via infusie gedurende 2 uur mogelijk te maken (zie rubriek 4.2).

### Gebruiksklaar maken van Defitelio (met aseptische techniek):

1. Het aantal te verdunnen injectieflacons dient individueel bepaald te worden op grond van het gewicht van de patiënt (zie rubriek 4.2).
2. Vóór verdunning moet elke injectieflacon worden gecontroleerd op losse deeltjes. Zijn er deeltjes zichtbaar en/of is de vloeistof troebel, dan mag de injectieflacon niet worden gebruikt.
3. Het totale volume van het infuus dient individueel bepaald te worden op grond van het gewicht van de patiënt. De uiteindelijke concentratie van Defitelio dient te vallen binnen het bereik van 4 mg/ml–20 mg/ml (zie rubriek 6.3).
4. Van de natriumchloride-infuusoplossing van 9 mg/ml (0,9%) of de glucose-infuusoplossing van 5% moet een hoeveelheid uit de infuuszak worden gehaald en afgevoerd die gelijk is aan de totale hoeveelheid Defitelio-oplossing die eraan moet worden toegevoegd.
5. De benodigde hoeveelheid moet uit de Defitelio-injectieflacons worden genomen en samengevoegd.
6. De samengevoegde hoeveelheid Defitelio moet nu worden toegevoegd aan de natriumchloride-infuusoplossing van 9 mg/ml (0,9%) of de glucose-infuusoplossing van 5%.
7. De infuusoplossing moet voorzichtig worden gemengd.
8. Vóór gebruik moet de oplossing worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes. Alleen heldere oplossingen zonder zichtbare losse deeltjes mogen worden gebruikt. Afhankelijk van het soort en de hoeveelheid verdunningsmiddel kan de kleur van de oplossing variëren van kleurloos tot lichtgeel. Het wordt aangeraden de verdunde Defitelio-oplossing aan patiënten toe te dienen door gebruik van een infuussysteem met een 0,2 µm-filter in de intraveneuze lijn.
9. Na het beëindigen van de infusie moet de intraveneuze lijn worden doorgespoeld met een natriumchloride-infuusoplossing van 9 mg/ml (0,9%) of een glucose-infuusoplossing van 5%.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen**

EU/1/13/878/001

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 oktober 2013  
Datum van laatste verlenging: 26 juli 2018

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

26 juli 2018

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.