

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ 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 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 oplossing.

* verkregen uit de intestinale mucosa van varkens

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Contraat 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 wordt gebruikt 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, jongeren, 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.

Defitelio dient gedurende ten minste 21 dagen te worden toegediend en het middel dient te worden gebruikt totdat de symptomen en klachten 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 voor volwassenen, ofwel 6,25 mg/kg lichaamsgewicht elke 6 uur.

Wijze van toediening

Defitelio wordt via intraveneuze infusie toegediend gedurende twee uur.

Defitelio moet altijd voor gebruik worden verdund. Defitelio kan worden verdund met een glucose-infusieoplossing van 5% of met een natriumchloride-infusieoplossing 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.
- Gelijktijdig gebruik met trombolytische therapie (bijv. t-PA) (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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 ongefragmenteerde heparine) niet aangeraden.

Zorgvuldig toezicht is vereist bij gelijktijdige systemische toepassing van antistollingsmiddelen (anticoagulantia, zoals 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 plaatjesaggregatie veroorzaken (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 de behandeling met Defitelio moet 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 Defitelio wordt niet aangeraden bij patiënten met hemodynamische instabiliteit, gedefinieerd als het onvermogen om een gemiddelde arteriële druk (MAP) te bereiken door gebruik van slechts één bloeddrukondersteunend middel.

Het is nog niet vastgesteld in hoeverre Defitelio veilig en werkzaam is voor zuigelingen met een leeftijd van minder dan 1 maand. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Gebruik van Defitelio bij kinderen met een leeftijd van minder dan een maand wordt niet aangeraden.

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 kan dus 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 extra 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

Zwangerschap

Er is geen onderzoek gedaan naar gebruik van defibrotide bij zwangere vrouwen. Uit toxicologisch onderzoek naar de embryofetale 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 Defitelio noodzakelijk maakt.

Anticonceptie voor mannen en vrouwen

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

Borstvoeding

Het is niet bekend of defibrotide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Gezien de aard van het product wordt er geen risico verwacht voor de zuigeling/het kind. 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

Naar verwachting heeft Defitelio 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. Voorvallen die in ten minste twee gevallen werden gemeld als mogelijk gerelateerd aan de medicatie zijn aangemerkt als bijwerkingen en vermeld in onderstaande tabel.

De meest voorkomende bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens de behandeling van hepatische VOD voordat het middel in de handel kwam, zijn hemorragie (onder meer maag-darmbloedingen, longbloedingen en neusbloedingen), hypotensie en coagulopathie.

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 ($< 1/10.000$).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak	Coagulopathie
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms	Overgevoeligheid
	Anafylactische reactie
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Cerebrale hemorragie
Soms	Cerebraal hematoom
Oogaandoeningen	
Soms	Bindvliesbloeding
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Hypotensie
	Hemorragie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	Longbloeding
	Neusbloeding
Soms	Hemothorax
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Maag-darmbloeding
	Braken
Soms	Hematemesis
	Melena
	Mondbloeding
	Diarree
	Misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	Ecchymose

	Petechiën
	Huiduitslag
	Pruritus
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
Vaak	Bloed in de urine (hematurie)
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Vaak	Bloeding bij katheter
Soms	Bloeding bij plaats van injectie
	Pyrexie (koorts)

Pediatrische patiënten

In de behandelingsonderzoeken was 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 pediatrische 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 de extracellulaire matrixintegriteit bevordert 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 Defitelio in de behandeling van ernstige VOD zijn onderzocht in een historisch-gecontroleerd fase 3-hoofdonderzoek (2005-01). 44 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 (25 mg/kg arm) en de interim-analyse van een nog lopend behandelingsonderzoek naar een nieuw geneesmiddel (IND, *Investigational New Drug*) (in een subgroep met ernstige VOD), zoals getoond wordt in tabel 1 en 2.

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

	Individuele onderzoeken			
	Bepaling van de dosis (25mg/kg/dag arm)	Open-label-behandelonderzoek van de IND (25mg/kg/dag)	Historisch gecontroleerd onderzoek (25mg/kg/dag)	
			Met defibrotide behandelde groep	Historische controle
Complete respons op dag+100	43% (32/75)	25,9% (57/220)	23,5% (24/102)	9,4% (3/32)
p= 0,0131				

Tabel 2: Resultaten van het behandelingsonderzoek: dag+100 Overlevingspercentage

	Individuele onderzoeken			
	Bepaling van de dosis (25mg/kg/dag arm)	Open-label-behandelingsonderzoek van de IND (25mg/kg/dag)	Historisch gecontroleerd onderzoek (25mg/kg/dag)	
			Met defibrotide behandelde groep	Historische controle
Overlevingspercentage op dag+100	43,9%*	44,8%*	38,2%*	25,0%*
p=0,0341				

*=Kaplan Meier-schattingen voor de analyse tot de tijd-tot-gebeurtenis op dag100

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 3.

Tabel 3: Gegevens uit het register in de Verenigde Staten

	Niet behandeld met defibrotide	Behandeld met defibrotide
	55	41
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 zuigelingen 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 van tot 4 keer hoger dan therapeutisch voorgeschreven. Defitelio kan worden beschouwd als vrij van proarritmische 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 van 6,25 mg/kg van Defitelio, toegediend als 2-urinfusie, de farmacokinetische parameters als volgt:

Tabel 4: Farmacokinetische parameters van Defitelio na intraveneuze infusie van 6,25 mg/kg aan gezonde proefpersonen

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

mediaan (min-max)

De maximum plasmaconcentraties bereikten een piek aan het eind van de infuusperiode en namen daarna vlug af. De meeste samples waren 3,5 uur na aanvang van de toediening 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

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

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Zes patiënten met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid van < 30 ml/min/1,73m² (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_{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 resultaten 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 onder 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 resultaten is echter onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

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: uit microbiologisch oogpunt moet het opgeloste 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 (Ph. Eur. 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 tot 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 voorzichtig mengen.
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 verdunner kan de kleur van de oplossing variëren van kleurloos tot

- lichtgeel. Het wordt aangeraden de opgeloste 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(EN) 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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

26 mei 2016

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