

## **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.

#### *Nieren- und Leberfunktionsstörung*

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen Studien bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung durchgeführt. Das Arzneimittel wurde jedoch in klinischen Studien bei

Patienten, die eine Nieren- und 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 Gesamtfusionsvolumen 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).

Ausführliche 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 ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ), gelegentlich ( $>1/1.000$ ,  $<1/100$ ), selten ( $>1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ), sehr selten ( $<1/10.000$ ).

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

| <b><i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i></b>                      |                                    |
|--|------------------------------------|
| Häufig   | Gastrointestinale Blutung          |
|  | Erbrechen                          |
| Gelegentlich   | Hämatemesis                        |
|  | Melaena                            |
|  | Blutung im Mund                    |
|  | Diarrhö                            |
|  | Übelkeit                           |
| <b><i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i></b>           |                                    |
| Gelegentlich   | Ekchymose                          |
|  | Petechien                          |
|  | Hautausschlag                      |
|  | Pruritus                           |
| <b><i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i></b>                         |                                    |
| Häufig   | Hämaturie                          |
| <b><i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i></b> |                                    |
| 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.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: noch nicht zugewiesen; ATC-Code: noch nicht zugewiesen.

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

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

|                       | Einzelstudien                      |   |   |                       |
|-----------------------|------------------------------------|---|---|-----------------------|
|                       | Dosisfindung<br>(25-mg/kg/Tag-Arm) | Offene IND-Behandlung<br>(25 mg/kg/Tag) | Historisch kontrollierte Studie<br>(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 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<br>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, und Defitelio wird nicht an Plasmaproteine gebunden.

### Elimination

In den ersten 4 Stunden nach Beginn der Infusion werden 98 % der verabreichten Menge von Defitelio unverändert im Urin ausgeschieden. Die restlichen 2 % werden innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden.

### Metabolismus

Defitelio hemmt oder induziert keine CYP450-Enzyme.

## Besondere Patientengruppen

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen Studien in besonderen Patientengruppen durchgeführt. Defitelio wurde in klinischen Studien bei Patienten, die eine Nieren- und Leberfunktionsstörung entwickelten, 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: 2 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**

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen des verdünnten 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 Infusionsdauer 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 SpA  
Piazza XX Settembre 2,  
22079 Villa Guardia,  
Italien  
Telefon: +39 031 5373200  
Fax: +39 031 5373241  
info@gentium.it

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/01/13/878/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

**10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Gentium S.p.A.  
Piazza XX Settembre, 2  
22079 Villa Guardia (Como)  
Italien

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Gentium S.p.A.  
Piazza XX Settembre, 2  
22079 Villa Guardia (Como)  
Italien

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf „eingeschränkte“ ärztliche Verschreibung, das nur zur Anwendung in für die Behandlung mit dem Arzneimittel zugelassenen Einrichtungen abgegeben werden darf (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

• **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vereinbart Folgendes mit der zuständigen nationalen Behörde in jedem Mitgliedstaat, aus dem Patienten aufgenommen werden:

Das Format und den Inhalt des Materials für medizinisches Fachpersonal, das über die Existenz des Registers sowie die Möglichkeiten der Aufnahme von Patienten in das Register informiert.

• **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

| <b>Beschreibung</b>  | <b>Fällig am</b> |
|--|------------------|
| Die Ergebnisse der Validierung des zellbasierten Tests SK-HEP-1 sollten vorgelegt werden. Zusammen mit den Ergebnissen sollte ein Vorschlag zum Einsatz des Tests als zusätzlicher Routinetest der Qualitätskontrolle zur Chargenfreigabe und Stabilitätsprüfung sowohl für den Wirkstoff Defibrotid als auch für das Fertigarzneimittel vorgelegt werden. | März 2014        |

**E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 7 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

| <b>Beschreibung</b>   | <b>Fällig am</b>   |
|---|--|
| Vor der Markteinführung richtet der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ein Patientenregister ein, um die Langzeitsicherheit, die Behandlungsergebnisse und die Verwendungsmuster von Defibrotid während der normalen Anwendung zu untersuchen. Das Register soll ein multizentrisches, multinationales, prospektives, beobachtendes | Jährliche Berichte innerhalb der jährlichen Neubewertung |

| <b>Beschreibung</b>   | <b>Fällig am</b> |
|---|------------------|
| <p>Krankheitsregister von Patienten mit schwerer hepatischer VOD nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) sein und Patienten aufnehmen, die mit Defibrotid, anderen Therapien oder unterstützender Versorgung behandelt werden. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass Informationen zu allen Sicherheitsbedenken, die in der neuesten Version des Risikomanagement-Plans identifiziert sind, erhoben werden. Außerdem stellt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sicher, dass allen medizinischen Fachkräften, die Defibrotid verschreiben könnten, Informationen über die Bedeutung des Registers und darüber, wie Patienten in dieses Register aufgenommen werden können, zur Verfügung gestellt werden.</p> |                  |



**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG  
FALTSCHACHTEL**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Defitelio 80 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
Defibrotid

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede 2,5-ml-Durchstechflasche enthält 200 mg Defibrotid.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält außerdem: Natriumcitrat-Dihydrat, Salzsäure und Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung),  
Wasser für Injektionszwecke

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
10 Durchstechflaschen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zur intravenösen Anwendung

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND  
NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht einfrieren

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE  
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON  
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Gentium SpA  
Piazza XX Settembre 2  
22079 Villa Guardia  
Italien  
T: +39 031 5373200  
F: +39 031 5373241  
info@gentium.it

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/01/13/878/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Defitelio 80 mg/ml steriles Konzentrat  
Defibrotid  
Intravenöse Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

2,5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

Gentium S.p.A.

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR ANWENDER

### Defitelio 80 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Defibrotid

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Defitelio und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Defitelio bei Ihnen angewendet wird?
3. Wie wird Defitelio bei Ihnen angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Defitelio aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Defitelio und wofür wird es angewendet?**

Defitelio ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Defibrotid enthält.

Es wird zur Behandlung einer Erkrankung angewendet, die als hepatische venookklusive Erkrankung bezeichnet wird. Bei dieser Erkrankung werden die Blutgefäße in der Leber geschädigt und durch Blutgerinnsel verschlossen. Dies kann durch Arzneimittel verursacht werden, die vor einer Stammzelltransplantation verabreicht werden.

Defibrotid schützt die Zellen der Blutgefäße und verhindert die Blutgerinnsel oder löst diese auf. Dieses Arzneimittel kann bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern im Alter ab 1 Monat angewendet werden.

#### **2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Defitelio verabreicht wird?**

##### **Defitelio darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Defibrotid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, die Blutgerinnsel auflösen, wie z. B. Gewebeplasminogenaktivator.

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Defitelio anwenden:

- wenn Sie schwere Blutungen haben und eine Bluttransfusion benötigen
- wenn Sie sich einer Operation unterziehen
- wenn Sie Probleme mit dem Blutkreislauf haben, weil Ihr Körper keinen konstanten Blutdruck aufrechterhalten kann.

##### **Kinder und Jugendliche**

Defitelio wird nicht empfohlen bei Kindern im Alter unter 1 Monat.

### **Anwendung von Defitelio zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel zur Verminderung der Blutgerinnung einnehmen, wie z. B. Acetylsalicylsäure, Heparine, Warfarin, Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban, oder entzündungshemmende Arzneimittel (z. B. Ibuprofen, Naproxen, Diclofenac und andere nichtsteroidale Entzündungshemmer).

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenden Sie Defitelio nicht an, wenn Sie schwanger sind, es sei denn, Ihre Erkrankung erfordert eine Behandlung mit Defitelio.

Wenn Sie sexuell aktiv sind und Sie oder Ihre Partnerin schwanger werden könnten, müssen Sie beide während der Behandlung mit Defitelio und für eine Woche nach Beendigung der Behandlung eine sichere Methode der Empfängnisverhütung anwenden.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es ist nicht zu erwarten, dass Defitelio Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Defitelio**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 23 mg Natrium, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. Wie wird Ihnen Defitelio verabreicht?**

Die Behandlung mit Defitelio darf nur von einem erfahrenen Arzt in einem Krankenhaus oder in einem Fachzentrum für Stammzelltransplantation eingeleitet und kontinuierlich überwacht werden.

Defitelio wird langsam (über einen Zeitraum von 2 Stunden) in eine Ihrer Venen injiziert. Dies wird als „intravenöse Infusion“ oder Tropf bezeichnet.

Sie erhalten diese Behandlung vier Mal täglich für mindestens 21 Tage oder bis Ihre Symptome abklingen.

Die empfohlene Dosis bei Kindern ab dem Alter von einem Monat bis 18 Jahren ist die gleiche wie bei Erwachsenen.

### **Wenn eine Dosis von Defitelio vergessen wurde:**

Da Ihnen dieses Arzneimittel von einem Arzt oder von medizinischem Fachpersonal verabreicht wird, ist es unwahrscheinlich, dass eine Dosis versäumt wird. Sie sollten jedoch Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal informieren, wenn Sie glauben, dass eine Dosis vergessen wurde. Es darf Ihnen nicht die doppelte Menge verabreicht werden, wenn die vorherige Anwendung vergessen wurde.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch Defitelio Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

#### **Häufig (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen)**

- Blutungen allgemein
- Nasenbluten
- Blutung im Gehirn
- Blutung im Darm



- Blutung in der Lunge
- Blutung aus dem Infusionszugang
- Blut im Urin
- Koagulopathie (Störung der Blutgerinnung)
- Erbrechen
- niedriger Blutdruck.

Wenn eines dieser Ereignisse bei Ihnen auftritt, sollten Sie sich **sofort an Ihren Arzt wenden**.

#### **Gelegentlich (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen)**

- Blutung aus dem Auge
- Bluterbrechen
- Blut im Stuhl
- Blutung aus dem Mund
- Blutung an der Injektionsstelle
- Örtliche Blutansammlung außerhalb eines Gefäßes (Hämatom) im Gehirn
- Durchfall
- Übelkeit
- Hämatothorax (Ansammlung von Blut im Bereich zwischen Herz und Lunge)
- Hautausschlag
- Juckreiz
- Bluterguss
- Rote Flecken am Körper wegen geplatzter Blutgefäße in der Haut
- Fieber
- Schwere allergische Reaktion (Anschwellen von Händen, Gesicht, Lippen, Zunge oder Rachen, Atembeschwerden).

#### **Kinder und Jugendliche**

Bei Kindern (im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren) sind ähnliche Nebenwirkungen in Art, Schwere und Häufigkeit zu erwarten, und es sind keine anderen besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

#### **5. Wie ist Defitelio aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen Defitelio nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und dem Etikett nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht einfrieren.

Die verdünnte Infusionslösung darf nicht länger als 24 Stunden bei 2-8 °C aufbewahrt werden, es sei denn, die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

Defitelio darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung trübe ist oder Partikel enthält.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Defitelio enthält

- Der Wirkstoff ist Defibrotid. Jede 2,5-ml-Durchstechflasche enthält 200 mg Defibrotid, und jeder ml Lösung enthält 80 mg Defibrotid.
- Die sonstigen Bestandteile sind Natriumcitrat-Dihydrat, Salzsäure und Natriumhydroxid (beides zur pH-Einstellung) und Wasser für Injektionszwecke.

### Wie Defitelio aussieht und Inhalt der Packung

Defitelio ist ein klares, hellgelbes bis braunes Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, das frei von Partikeln ist und keine Trübung aufweist.

Ein Umkarton enthält 10 Durchstechflaschen mit 2,5 ml Konzentrat.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Gentium SpA  
Piazza XX Settembre 2  
22079 Villa Guardia  
Italien  
T: +39 031 5373200  
F: +39 031 5373241  
[info@gentium.it](mailto:info@gentium.it)

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### **België/Belgique/Belgien – Deutschland – España - France – Ireland – Italia – Luxembourg/Luxemburg – Malta – Nederland – Österreich – Portugal – United Kingdom**

Gentium SpA  
Piazza XX Settembre 2  
Villa Guardia  
22079 Italy  
Tel: +39 031 5373200  
[info@gentium.it](mailto:info@gentium.it)

### **България**

Фармасуис ЕООД  
ж.к. Лагера, ул.Троянски проход 16  
BG-1612 София  
Тел.: + 359 2 895 21 10  
[Bulgaria.Info@valeant.com](mailto:Bulgaria.Info@valeant.com)

### **Česká republika**

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

### **Lietuva**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
c/o CentralPharma Communications OÜ  
J. Savickio g. 4-1  
LT-01108 Vilnius  
Tel: +370 5 2430444  
[centralpharma@centralpharma.lt](mailto:centralpharma@centralpharma.lt)

### **Magyarország**

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

### **Norge**

Swedish Orphan Biovitrum AS  
Østensjøveien 18, Bryn  
N-0661 OSLO  
Tlf: + 47 66 82 34 00  
[mail.no@sobi.com](mailto:mail.no@sobi.com)

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Λεωφόρος Γιάννου Κρασιδιώτη 185, CY-2234  
Λατσιά,  
Κύπρος  
Τηλ.: +357 22 71500  
Fax: +357 22 715100

**Danmark/Ísland**

Swedish Orphan Biovitrum A/S  
Wilders Plads 5  
DK-1403 København K  
Tlf: + 45 32 96 68 69  
mail.dk@sobi.com

**Eesti**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
c/o CentralPharma Communications OÜ  
Selise 26-11  
EE-13522 Tallinn  
Tel: + 372 6 015 540  
centralpharma@centralpharma.ee

**Ελλάδα**

Pharmaswiss Hellas A.E.  
Λ. Πεντέλης, 15235 Βρυλήσσια  
Ελλάδα  
Τηλ.: +30-2108108460

**Hrvatska**

PharmaSwiss d.o.o.  
Miramarska 23  
10000 Zagreb  
Hrvatska  
Tel: +385 1 6311 833  
croatia.info@valeant.com

**Latvija**

Swedish Orphan Biovitrum International AB  
c/o CentralPharma Communications OÜ  
Baložu iela 28-13  
Rīga, LV-1048-13  
Tel: + 371 67 450 497  
centralpharma@centralpharma.lv

**Polska**

ICN Polfa Rzeszów S.A.  
2 Przemysłowa Street, 35-959 Rzeszow  
Poland  
Tel.: +48 17 865 5100  
ICN\_Polfa@valeant.com

**România**

PharmaSwiss Medicines S.R.L.  
Str. Gheorghe Țițeica nr. 121 C, etaj 1  
020295 Sector 2, București, România  
Tel.: +40 374 102 600  
Romania.info@valeant.com

**Slovenija**

PharmaSwiss d.o.o.  
Wolfova ulica 1  
SI-1000 Ljubljana  
Slovenia  
Tel: +386 1 236 47 00  
slovenia.info@valeant.com

**Slovenská republika**

Valeant Slovakia s.r.o.  
Polianky 5/A | 841 01 Bratislava  
Tel : + 421 2 6920 3922  
Fax : + 421 2 6920 3926

**Suomi/Finland**

Oy Swedish Orphan Biovitrum AB  
Äyritie 18  
FIN-01510 Vantaa  
Puh/Tel: + 358 201 558 840  
mail.fi@sobi.com

**Sverige**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)  
S-112 76 Stockholm  
Tel: + 46 8 697 20 00  
mail.se@sobi.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt genehmigt im**

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und aus ethischen Gründen nicht möglich war, plazebokontrollierte klinische Studien durchzuführen und vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

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

Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

<-----

## **Anhang IV**

**Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur zur Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“**

## **Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur**

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.