

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Defitelio 80 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml contiene 80 mg de defibrotida* que corresponden a una cantidad de 200 mg en el vial de 2,5 ml y a una concentración de entre 4 mg/ml y 20 mg/ml después de diluir

* producido a partir de mucosa intestinal porcina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

La solución es transparente, amarillo pálido o marrón, sin partículas ni turbidez.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Defitelio está indicado para el tratamiento de la enfermedad venooclusiva hepática grave (EVO) también conocida como síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).

Está indicado en adultos y adolescentes, niños y lactantes a partir de 1 mes de edad.

4.2 Posología y forma de administración

Solo los médicos especializados experimentados en el diagnóstico y tratamiento de las complicaciones del TCPH deben prescribir y administrar Defitelio.

Posología

La dosis recomendada es de 6,25 mg/kg de peso corporal cada 6 horas (25 mg/kg/día).

Existen pocos datos sobre la eficacia y la seguridad de dosis superiores a esta y, por tanto, no se recomienda aumentar la dosis por encima de 25 mg/kg/día.

Defitelio se debe administrar durante un mínimo de 21 días y mantenerse hasta que se resuelvan los síntomas y signos de la EVO grave.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal o sometidos a hemodiálisis intermitente (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales en pacientes con insuficiencia hepática; no obstante, el medicamento se ha usado en ensayos clínicos de pacientes con insuficiencia hepática en desarrollo sin ajustar la dosis, y no se identificaron problemas relacionados con la seguridad. Por tanto, no se recomienda ajustar la dosis pero se debe controlar cuidadosamente a los pacientes (ver sección 5.2).

Población pediátrica

La dosis recomendada para niños con edades entre 1 mes y 18 años es la misma en mg/kg que para adultos, es decir, 6,25 mg/kg de peso corporal cada 6 horas.

Forma de administración

Defitelio se administra mediante perfusión intravenosa, durante dos horas.

Defitelio siempre se debe diluir antes de usar. Defitelio puede diluirse con solución glucosada al 5 % para perfusión o con solución de 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9 %) para perfusión, hasta una concentración adecuada que permita la perfusión durante 2 horas. El volumen total de la perfusión se debe determinar en base al peso de cada paciente de forma individual. La concentración final de Defitelio debe estar comprendida en el intervalo de 4 mg/ml a 20 mg/ml.

Los viales están destinados a un solo uso y la solución no empleada para la dosis debe desecharse (ver sección 6.6)

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la defibrotida o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Tratamiento trombolítico concomitante (p. ej., t-PA) (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se recomienda el uso de medicamentos que aumentan el riesgo de hemorragia en el plazo de 24 horas de la administración de Defitelio (durante 12 horas en el caso de la heparina no fraccionada).

La terapia anticoagulante sistémica concomitante (p. ej. heparina, warfarina, inhibidores directos de la trombina e inhibidores directos del factor Xa) (ver sección 4.5), excepto en el caso del mantenimiento de rutina o para reabrir un catéter venoso central, requiere un control cuidadoso. Se debe considerar interrumpir la administración de Defitelio durante el uso de esta terapia.

Los medicamentos que afectan a la agregación plaquetaria (p. ej. agentes antiinflamatorios no esteroideos) se deben administrar con cuidado, bajo cuidadosa supervisión médica, durante la administración de Defitelio.

No se recomienda o se debe interrumpir la administración de Defitelio en pacientes que presenten o desarrollen una hemorragia aguda clínicamente significativa que requiera transfusión de sangre. Se recomienda la interrupción temporal de Defitelio en pacientes que se van a someter a una intervención quirúrgica o a procedimientos invasivos con un riesgo considerable de hemorragia importante.

No se recomienda la administración de Defitelio a pacientes con inestabilidad hemodinámica, que se define como incapacidad para mantener una presión arterial media con un único vasopresor.

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de Defitelio en niños de menos de un mes. No se dispone de datos. No se recomienda el uso de Defitelio en niños de menos de un mes.

La administración en bolos de Defitelio puede provocar sofocos o una sensación de «calor generalizado».

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, es esencialmente «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Posibles interacciones con t-PA recombinante

En un modelo murino de tromboembolia, el t-PA recombinante potenció el efecto antitrombótico de defibrotida cuando se administró por vía intravenosa y, por tanto, la administración concomitante puede presentar un mayor riesgo de hemorragia y está contraindicada (ver sección 4.3).

Posibles interacciones con agentes fibrinolíticos/antitrombóticos

La defibrotida presenta un efecto profibrinolítico (ver sección 5.1) y esto podría potenciar la actividad de los medicamentos fibrinolíticos/antitrombóticos.

Actualmente no hay experiencia publicada en pacientes sobre el tratamiento concomitante con heparinas de bajo peso molecular (HBPM), con warfarina, ni sobre el tratamiento concomitante con inhibidores directos de la trombina (p. ej., dabigatrán) ni inhibidores directos del Factor Xa (p. ej., rivaroxabán y apixabán). Por tanto, no se recomienda el uso de defibrotida con medicamentos fibrinolíticos/antitrombóticos.

Sin embargo, si se emplearan en casos excepcionales, se deben tomar precauciones controlando estrechamente los parámetros de coagulación (ver sección 4.4).

Posibles interacciones con otros medicamentos

Defitelio no inhibe ni induce CYP450 (ver sección 5.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se han realizado estudios sobre el uso de defibrotida en mujeres embarazadas. Los estudios toxicológicos sobre el desarrollo embrionario en ratas y conejas preñadas con dosis de defibrotida similares a las dosis terapéuticas recomendadas en seres humanos revelaron una alta tasa de abortos hemorrágicos (ver sección 5.3).

No se debe utilizar Defitelio durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con Defitelio.

Anticonceptivos en hombres y mujeres

Los pacientes y sus parejas deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante la exposición a Defitelio y hasta una semana tras finalizar el tratamiento.

Lactancia

Se desconoce si la defibrotida se excreta en la leche materna. Considerando la naturaleza del medicamento, no se espera que exista riesgo para los recién nacidos/niños lactantes. Defitelio puede utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No existen estudios en los que se haya investigado el efecto de la defibrotida sobre la fertilidad humana.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es de esperar que el efecto de Defitelio sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas sea nulo o insignificante. No obstante, debido a la naturaleza de la enfermedad subyacente no cabría esperar que los pacientes condujeran ni utilizaran máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En el estudio pivotal de fase 3 del tratamiento (Estudio 2005-01), la incidencia global de reacciones adversas fue similar en el grupo de tratamiento con defibrotida y en el grupo control (histórico). Las reacciones notificadas como posiblemente relacionadas en al menos dos ocasiones se han definido como RA y se han incluido en la tabla siguiente.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia durante el tratamiento de la EVO hepática en el uso previo a la comercialización son hemorragia (que incluye, entre otras, hemorragia gastrointestinal, hemorragia pulmonar y epistaxis), hipotensión y coagulopatía.

Además, aunque en los estudios con defibrotida en la EVO no se ha notificado hipersensibilidad, se han notificado casos de hipersensibilidad, incluida anafilaxia, en una formulación de defibrotida comercializada con anterioridad, por tanto, se incluye la hipersensibilidad como RA

Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas observadas, por clases de órganos y sistemas y frecuencia. Dentro de cada agrupación por frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se definen de la forma siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raras ($< 1/10,000$).

<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Frecuentes	Coagulopatía
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad
	Reacción anafiláctica
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes	Hemorragia cerebral
Poco frecuentes	Hematoma cerebral
<i>Trastornos oculares</i>	
Poco frecuentes	Hemorragia conjuntival
<i>Trastornos vasculares</i>	
Frecuentes	Hipotensión
	Hemorragia
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Frecuentes	Hemorragia pulmonar
	Epistaxis
Poco frecuentes	Hemotórax
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	
Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal
	Vómitos
Poco frecuentes	Hematemesis
	Melena

	Hemorragia bucal
	Diarrea
	Náuseas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Poco frecuentes	Equimosis
	Petequias
	Exantema
	Prurito
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	
Frecuentes	Hematuria
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Frecuentes	Hemorragia en el lugar de inserción del catéter
Poco frecuentes	Hemorragia en el punto de inyección
	Pirexia

Población pediátrica

En los ensayos de tratamiento, más del 50% de los pacientes eran niños. En dosis superiores a la dosis recomendada de 25 mg/kg/día se observó una mayor proporción de pacientes con acontecimientos hemorrágicos en el grupo de dosis alta, pero dado que muchos acontecimientos se produjeron durante el periodo de seguimiento, no pudo determinarse una relación clara con el tratamiento con defibrotida. En el ensayo pediátrico de prevención a 25 mg/kg/día, se observó una incidencia de los acontecimientos hemorrágicos en el grupo de defibrotida mayor que en el grupo de tratamiento. Sin embargo, no se observaron diferencias en la incidencia de los acontecimientos de hemorragia o de hemorragia grave con desenlace mortal.

La frecuencia, naturaleza y gravedad de las reacciones adversas en niños son, por lo demás, igual que en adultos. No se indican precauciones especiales.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación [incluido en el Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

No existe ningún tratamiento específico en caso de sobredosis. El tratamiento debe ser sintomático. La defibrotida no se elimina mediante diálisis (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes antitrombóticos; Código ATC: B01AX01.

Mecanismo de acción

In vitro, se ha demostrado que la defibrotida se une a varios sitios del endotelio vascular que participan en la regulación celular, actuando de estímulo que promueve la protección de las células endoteliales activadas. También se ha demostrado que la defibrotida protege a las células endoteliales de la apoptosis mediada por fludarabina, sin afectar a su efecto antileucémico. La defibrotida también

inhibe la expresión de la heparanasa que contribuye a la integridad de la matriz extracelular y, de este modo, a la homeostasis tisular. Se ha propuesto que estas acciones protegen las células endoteliales.

También se ha demostrado, *in vitro*, que la defibrotida potencia la función del activador de plasminógeno tisular (t-PA) y reduce la actividad del inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI-1), lo que provoca una reducción en la actividad procoagulante y un aumento en el potencial fibrinolítico de las células endoteliales. También se ha demostrado que la defibrotida presenta una leve actividad profibrinolítica *in vitro*.

La fisiopatología de la EVO es multifactorial y compleja. Tanto las lesiones en las células endoteliales como el estado protrombótico-hipofibrinolítico son factores críticos en esta enfermedad.

Aunque el mecanismo de acción de la defibrotida no se ha determinado por completo, los datos *in vitro* apoyan la función de la defibrotida tanto en la protección de las células endoteliales como en el restablecimiento del equilibrio trombofibrinolítico. No obstante, no se han identificado efectos farmacodinámicos de la defibrotida *in vivo*.

Eficacia clínica y seguridad

Se estudió la eficacia y la seguridad de Defitelio en el tratamiento de la EVO grave en un ensayo pivotal de fase 3 controlado con datos históricos (2005-01). Se trató a 44 niños y 58 adultos con EVO grave secundaria a TCPH, con Defitelio (25 mg/kg/día por perfusión intravenosa) y se compararon con 32 pacientes de control histórico. La mediana del tiempo de tratamiento entre los tratados con Defitelio fue de 22 días.

Una proporción de pacientes significativamente mayor del grupo tratado con Defitelio alcanzó una respuesta completa, que se definió como niveles de bilirrubina total inferior a 2 mg/dl y resolución de la IMO (insuficiencia multiorgánica); la respuesta completa el día+100 fue del 23,5 % (24/102) con Defitelio frente al 9,4 % (3/32) en el control histórico (p=0,013). Además, la tasa de supervivencia el día+100 mejoró en el grupo de Defitelio, en el que sobrevivió el 38,2 % (39/102) de los pacientes, frente al 25,0 % (8/32) en el grupo de control histórico (p=0,034).

Los datos sobre la eficacia de este ensayo pivotal vienen apoyados y confirmados por los datos de un estudio de búsqueda de dosis (grupo de 25 mg/kg) y el análisis intermedio de un ensayo de tratamiento con un nuevo fármaco en investigación en curso (subgrupo con EVO grave), que se presentan en la tabla 1 y 2.

Tabla 1: Resultados del ensayo de tratamiento: respuesta completa de la EVO grave el día+100

	Ensayos individuales			
	Búsqueda de dosis (grupo de 25 mg/kg/día)	Tratamiento abierto con nuevo fármaco en investigación (25 mg/kg/día)	Ensayo controlado con datos históricos (25 mg/kg/día)	
			Grupo tratado con defibrotida	Control histórico
Respuesta completa para el día+100	43 % (32/75)	25,9 % (57/220)	23,5 % (24/102)	9,4 % (3/32)
			p= 0,0131	

Tabla 2: Resultados del ensayo de tratamiento: supervivencia el día+100

	Ensayos individuales			
	Búsqueda de dosis (grupo de 25 mg/kg/día)	Tratamiento abierto con nuevo fármaco en investigación (25 mg/kg/día)	Ensayo controlado con datos históricos (25 mg/kg/día)	
			Grupo tratado con defibrotida	Control histórico

	Ensayos individuales		
	Búsqueda de dosis (grupo de 25 mg/kg/día)	Tratamiento abierto con nuevo fármaco	Ensayo controlado con datos históricos (25 mg/kg/día)
Supervivencia el día+100	43,9%*	44,8%*	38,2%* 25,0%*
			p = 0,0341

*= estimación de Kaplan Meier para el análisis del tiempo hasta el acontecimiento para el día 100

Los datos de desenlaces disponibles de 611 pacientes tratados con Defitelio en un programa de uso compasivo para la EVO no grave y grave posterior al trasplante son coherentes con los ensayos clínicos controlados, con una tasa de respuesta completa del 24% (51/212) y de supervivencia del 37% (78/212) en el subconjunto de pacientes con EVO grave.

Se realizó un ensayo profiláctico aleatorizado y controlado (Ensayo 2004-000592-33) en pacientes pediátricos sometidos a TCPH. Se aleatorizó a los pacientes (n = 356) a recibir 25 mg/kg/día desde el inicio del acondicionamiento o a no recibir profilaxis.

Se ha demostrado una reducción del 40% en la incidencia global de EVO en el grupo de profilaxis con Defitelio (del 19,9% en el grupo control al 12,2% en el grupo tratado con Defitelio). El uso del tratamiento de rescate con Defitelio para todos los pacientes que desarrollaron EVO supone que el ensayo no se diseñó para evaluar las ventajas para la supervivencia y no se observó ninguna en este ensayo.

En los análisis secundarios del subconjunto de pacientes sometidos a trasplantes alogénicos, la profilaxis con Defitelio también se asoció a una incidencia más baja y a una gravedad menor de grado 2 a 4 de enfermedad de injerto contra el huésped (EICH) para el día+100.

Coppell y cols. en 2010 publicaron datos de un extenso metaanálisis de 235 pacientes con EVO grave que demostró una tasa de mortalidad histórica en la EVO grave del 84,3% y que esta tasa de mortalidad ha sido constante durante varias décadas.

Los datos derivados de un registro independiente en EE. UU. han demostrado el efecto beneficioso de Defitelio en la práctica clínica de rutina. En un análisis intermedio de un registro en curso, se disponía de datos de 96 pacientes con EVO grave.

La mortalidad por todas las causas el día+100 en pacientes con EVO grave que no fueron tratados con defibrotida fue del 69 % y del 61 % entre los pacientes que recibieron defibrotida. Estos datos provienen de un registro abierto y de pacientes no aleatorizados.

En la tabla 3 se recoge información adicional

Tabla 3: Datos del registro de EE. UU.

	No tratados con defibrotida	Tratados con defibrotida
	55	41
Vivos el día +100	17 (31%)	16 (39%)
EVO resuelta para el día +100	16 (29%)	21 (51%)

Población pediátrica

En cada uno de los ensayos clínicos realizados en el tratamiento de la EVO, más del 50 % de los pacientes eran menores de 18 años. La información disponible sobre seguridad en niños procede del ensayo de prevención realizado únicamente en niños. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia en niños menores de 1 mes de edad.

Electrofisiología cardíaca

En base a los resultados del ensayo sobre el QTc, realizados en pacientes sanos a dosis terapéuticas y supraterapéuticas, puede concluirse que Defitelio no presenta un potencial importante ni clínicamente

relevante de prolongación del QTc a dosis de hasta 4 veces superiores al nivel terapéutico indicado. Defitelio podría considerarse libre de toxicidad proarrítmica relacionada con cambios del QT.

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que, debido a la rareza de la enfermedad y por razones éticas que impiden la realización de un ensayo controlado con placebo, no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

En 52 voluntarios sanos, después de una única dosis de 6,25 mg/kg de Defitelio administrada en forma de perfusión durante 2 horas, los parámetros farmacocinéticos fueron los siguientes:

Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos de Defitelio después de la perfusión intravenosa de 6,25 mg/kg a personas sanas.

Parámetro	Parámetros FC de Defitelio Media \pm SD
C _{max} (μ g/ml)	17,3 \pm 3,83
t _{max} (h)#	2,00 (1,00-2,00)
ABCt (μ g/ml*h)	26,9 \pm 8,53
ABC (μ g/ml*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

mediana (min-max)

Las concentraciones máximas en plasma alcanzaron el máximo al final del periodo de perfusión y se redujeron posteriormente con un aclaramiento rápido y en la mayoría de las muestras no pudo detectarse 3,5 horas después del inicio de la perfusión.

Los análisis de simulación de modelos farmacocinéticos demostraron que las concentraciones en plasma de Defitelio no se acumulan al administrar varias dosis ni con dosis hasta 4 veces superiores a la terapéutica.

El volumen de distribución es de aproximadamente 10 L. Los estudios *in vitro* indican que el 93% de Defitelio se une a las proteínas plasmáticas.

Eliminación

Tras la administración de la dosis terapéutica (6,25 mg/kg) a sujetos sanos, un promedio de 9,48% de la dosis total administrada se excreta en la orina como defibrotida inalterada en 24 horas; la mayor parte se excreta durante el primer intervalo de recogida de 0-4 horas (aproximadamente el 98%).

Metabolismo

Defitelio no inhibe ni induce CYP450.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se comparó a seis pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada <30 ml/min/1,73 m² (calculada utilizando la ecuación del estudio Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal) y no sometidos actualmente a diálisis con 6 sujetos sanos con datos demográficos al inicio similares. A los sujetos se les administró Defitelio 6,25 mg/kg por vía intravenosa durante 2 horas, cada 6 horas. En comparación con los controles sanos, los sujetos con insuficiencia renal mostraron aumentos de 1,6 y 1,4 veces en los valores de AUC y C_{max}, respectivamente, y una semivida de aproximadamente dos veces la de los sujetos sanos.

La cantidad de defibrotida excretada en la orina en 24 horas fue aproximadamente el 5% de la dosis total administrada en los pacientes con insuficiencia renal, frente a aproximadamente 12% en los sujetos sanos.

Casi toda la excreción renal se produce en las primeras 4 horas. No se encontró acumulación de defibrotida a lo largo de 4 dosis. La diferencia en exposición no se considera clínicamente relevante, y en consecuencia no se aconseja un ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

En un sub-estudio se demostró que la hemodiálisis no elimina la defibrotida (ver sección 4.2)

Insuficiencia hepática

No se han realizado ensayos farmacocinéticos formales en pacientes con insuficiencia hepática. Defitelio se ha usado en ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática sin ajuste de dosis, sin que se hayan identificado problemas de seguridad importantes (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad ni potencial carcinogénico.

En ambas especies, los principales hallazgos fueron acumulación de macrófagos vacuolados en el hígado del perro, y en el hígado, riñones y ganglios linfáticos de la rata. Los macrófagos se consideran el principal órgano diana.

Desarrollo embrionario

En los estudios de reproducción del Segmento II en ratas y conejos, se ha demostrado la toxicidad materna de defibrotida que induce una elevada tasa de abortos hemorrágicos cuando se perfunde por vía intravenosa durante dos horas a todos los niveles de dosis analizados incluidas dosis similares a la dosis en personas. Debido a esta toxicidad materna, no pueden extraerse conclusiones sobre los efectos de la defibrotida sobre el desarrollo embrionario. Se sabe que la expresión de PAI-2 aumenta especialmente en la placenta.

Toxicidad juvenil

La administración intravenosa repetida de defibrotida a ratas jóvenes, a dosis por debajo y cercanas a la dosis terapéutica en humanos, produjo un retraso en la separación del prepucio, lo que indica un retraso en el inicio de la pubertad masculina en la rata. Sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Citrato sódico, dihidrato
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)
Hidróxido sódico (para ajustar el pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no se debe mezclar con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir: 3 años

Estabilidad durante el uso después de la primera apertura y/o de la dilución: desde el punto de vista microbiológico, después de la dilución, el medicamento reconstituido se debe usar inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado la estabilidad química y física en el uso durante 72 horas a 15-25 °C para un intervalo de concentración de 4 mg/ml a 20 mg/ml en solución de 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9 %) para perfusión o solución glucosada al 5 % para perfusión a 15-25 °C durante 72 horas. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían superar las 24 horas a 2-8°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

No congelar.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de 2,5 ml (Ph. Eur. vidrio transparente de tipo I), cerrado con tapón (caucho butílico) y precinto (aluminio).

Tamaño del envase de 10 viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Defitelio es para un solo uso.

La solución concentrada para perfusión se debe diluir usando una técnica aséptica.

Defitelio se debe diluir con solución de 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9 %) para perfusión o solución glucosada al 5 % para perfusión (ver sección 6.3 para el intervalo de concentraciones y estabilidad de la solución diluida) hasta una concentración adecuada que permita un tiempo de perfusión de 2 horas (ver sección 4.2).

Preparación de Defitelio (uso de técnica aséptica):

1. El número de viales a diluir se debe determinar en base al peso de cada paciente particular (ver sección 4.2).
2. Antes de diluir, se debe inspeccionar cada vial para descartar la presencia de partículas. Si se observan partículas y/o el líquido del vial no es transparente, no se debe usar el vial.
3. El volumen total de la perfusión se debe determinar en base al peso de cada paciente particular. La concentración final de Defitelio debe estar dentro del intervalo de concentraciones de 4 mg/ml – 20 mg/ml (ver sección 6.3).

4. Se debe extraer y desechar un volumen de la solución de 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9 %) para perfusión o de la solución glucosada al 5% para perfusión de la bolsa de perfusión, que sea igual al volumen total de solución de Defitelio a añadir.
5. Se debe extraer y combinar el volumen necesario de los viales de Defitelio.
6. Se debe añadir el volumen combinado de Defitelio a la solución de 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9 %) para perfusión o de solución glucosada al 5 % para perfusión.
7. La solución para perfusión se debe mezclar con cuidado.
8. Antes de usar, examinar visualmente la solución para descartar la presencia de partículas. Solo se deben usar las soluciones transparentes sin partículas visibles. Dependiendo del tipo y cantidad de diluyente, el color de la solución diluida puede fluctuar entre incolora y ligeramente amarilla. Se recomienda administrar la solución diluida de Defitelio a los pacientes mediante un equipo de perfusión provisto de un filtro en línea de 0,2 µm.
9. Después de completar la perfusión, se debe enjuagar la vía intravenosa solución de 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9 %) para perfusión o solución glucosada al 5 % para perfusión.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/878/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18 octubre 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

26 mayo 2016

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.