

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Il est demandé aux professionnels de santé de déclarer tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Defitelio 80 mg/ml solution concentrée à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml contient 80 mg de défibrotide* correspondant à une quantité de 200 mg contenue dans un flacon de 2,5 ml et à une concentration allant de 4 mg/ml à 20 mg/ml après dilution.

* produit à partir de la muqueuse intestinale de porc.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution concentrée à diluer pour perfusion (solution concentrée stérile).

La solution est limpide, jaune clair à brune, exempte de matière particulaire et de turbidité.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Defitelio est indiqué pour le traitement de la maladie veino-occlusive (MVO) hépatique sévère, également appelée syndrome d'obstruction sinusoidal (SOS) dans le cadre de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH).

Il est indiqué chez les adultes et les adolescents, les enfants et les nourrissons âgés de plus d'un mois.

4.2 Posologie et mode d'administration

Defitelio doit être prescrit et administré aux patients par des médecins spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement des complications de la TCSH.

Posologie

La dose recommandée est de 6,25 mg/kg de poids corporel toutes les 6 heures (25 mg/kg/jour).

Les données d'efficacité et de sécurité sont limitées pour les doses supérieures à ce niveau et par conséquent il n'est pas recommandé d'augmenter la dose au-delà de 25 mg/kg/jour.

Le traitement par Defitelio doit être administré pendant une durée d'au moins 21 jours et poursuivi jusqu'à ce que les symptômes et les signes de la MVO sévère soient résolus.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou chez les patients sous dialyse intermittente (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été réalisée chez des patients insuffisants hépatiques ; cependant, le médicament a été utilisé dans des essais cliniques chez des patients ayant développé une insuffisance hépatique sans ajustement de la dose, sans que des problèmes de sécurité n'aient été identifiés. Aucun ajustement de la dose n'est donc recommandé, mais une surveillance étroite des patients devrait être mise en place (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La dose recommandée pour les enfants âgés de 1 mois à 18 ans est la même dose en mg/kg que pour les adultes, à savoir 6,25 mg/kg de poids corporel toutes les 6 heures.

Mode d'administration

Defitelio est administré par perfusion intraveineuse d'une durée de deux heures.

Defitelio doit toujours être dilué avant utilisation. Defitelio peut être dilué dans une solution de glucose à 5 % pour perfusion ou une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour perfusion, à une concentration appropriée permettant une perfusion d'une durée de 2 heures. Le volume total de perfusion doit être déterminé en fonction du poids individuel du patient. La concentration finale de Defitelio doit se situer entre 4 mg/ml et 20 mg/ml.

Les flacons sont destinés à un usage unique et la solution non utilisée d'une dose unique doit être jetée (voir rubrique 6.6).

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au défibrotide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Utilisation concomitante d'un traitement thrombolytique [p. ex. par un activateur tissulaire du plasminogène (t-PA)] (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation de médicaments qui augmentent le risque d'hémorragie dans les 24 heures après l'administration de Defitelio (dans les 12 heures dans le cas d'héparine non fractionnée) n'est pas recommandée.

Un traitement anticoagulant systémique concomitant (p. ex. héparine, warfarine, inhibiteurs directs de la thrombine et inhibiteurs directs du facteur Xa) (voir rubrique 4.5), sauf pour le maintien habituel ou la réouverture d'une voie veineuse centrale, nécessite une surveillance étroite. Il convient d'envisager l'interruption du traitement par Defitelio pendant l'utilisation d'une telle thérapie.

Les médicaments qui modifient l'agrégation plaquettaire (par exemple, des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens) doivent être administrés avec prudence, sous surveillance médicale étroite, pendant l'administration de Defitelio.

Chez les patients qui ont ou développent une hémorragie aiguë cliniquement significative nécessitant une transfusion sanguine, Defitelio n'est pas recommandé ou doit être interrompu. Un arrêt temporaire de Defitelio est recommandé chez les patients qui subissent une intervention chirurgicale ou des procédures invasives présentant un risque important d'hémorragie majeure.

L'administration de Defitelio à des patients qui présentent une instabilité hémodynamique, définie comme étant une incapacité à maintenir une pression artérielle moyenne en recevant seulement un traitement hypertenseur de soutien, n'est pas recommandée.

La sécurité et l'efficacité de Defitelio chez les enfants âgés de moins d'un mois, n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Defitelio chez les enfants âgés de moins d'un mois n'est pas recommandée.

Une administration de Defitelio en bolus peut provoquer des bouffées vasomotrices ou une sensation de «chaleur généralisée».

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement «sans sodium».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions potentielles avec le t-PA recombinant

Dans un modèle murin de thromboembolie, le t-PA recombinant a potentialisé l'effet antithrombotique du défibrotide, lorsqu'il était administré par voie intraveineuse; une co-administration peut donc présenter un risque accru d'hémorragie et elle est par conséquent contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Interactions potentielles avec des agents antithrombotiques fibrinolytiques

Le défibrotide a un effet profibrinolytique (voir rubrique 5.1), susceptible d'augmenter l'activité des médicaments antithrombotiques/fibrinolytiques.

Actuellement, il n'y a aucune expérience rapportée chez des patients concernant le traitement concomitant par des héparines de bas poids moléculaire (HBPM), la warfarine, des inhibiteurs directs de la thrombine (p. ex. dabigatran) ou des inhibiteurs directs du facteur Xa (p. ex. rivaroxaban et apixaban). Par conséquent, l'utilisation du défibrotide avec des médicaments antithrombotiques/fibrinolytiques n'est pas recommandée.

Cependant, en cas d'utilisation de tels médicaments, dans des cas exceptionnels, il convient de faire preuve de prudence en surveillant étroitement les paramètres de la coagulation (voir rubrique 4.4).

Interactions potentielles avec d'autres médicaments

Defitelio n'inhibe pas et n'induit pas les CYP450 (voir rubrique 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas d'études sur l'utilisation du défibrotide chez la femme enceinte. Des études de toxicologie du développement embryofœtal menées chez des rattes et des lapines gravides avec des doses de défibrotide proches de la dose thérapeutique recommandée chez l'homme ont révélé un taux élevé de fausses couches hémorragiques (voir rubrique 5.3).

Defitelio ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement par Defitelio.

Contraception chez les hommes et les femmes

Une contraception efficace est requise pour les patients et les partenaires des patients pendant l'exposition à Defitelio et pendant une semaine après l'arrêt du traitement.

Allaitement

On ignore si le défibrotide est excrété dans le lait maternel. Étant donné la nature du médicament, on ne prévoit pas de risque pour les nouveau-nés/nourrissons. Defitelio peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'y a pas d'études relatives aux effets du défibrotide sur la fertilité humaine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il est attendu que Defitelio n'ait aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, les patients ne sont pas censés conduire des véhicules et utiliser des machines en raison de la nature de la maladie sous-jacente.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans l'étude clinique pivot de phase 3 (étude 2005-01), l'incidence globale d'événements indésirables était similaire dans le groupe de traitement par le défibrotide et le groupe contrôle (historique) (historique).

Tous les événements signalés comme étant susceptibles d'être associés au traitement au moins en deux occasions ont été définis comme étant des effets indésirables et inclus dans le tableau ci-dessous.

Les effets indésirables les plus fréquents observés pendant le traitement de la MVO hépatique lors de l'utilisation avant la mise sur le marché sont des hémorragies (qui comprennent mais ne se limitent pas à des hémorragies gastro-intestinales, des hémorragies pulmonaires et des épistaxis), de l'hypotension et une coagulopathie.

De plus, bien qu'il n'y ait pas eu de cas rapportés d'hypersensibilité dans les études menées avec le défibrotide dans le traitement de la MVO, des cas d'hypersensibilité y compris d'anaphylaxie ont été rapportés pour une formulation de défibrotide commercialisée antérieurement, d'où l'inclusion de l'hypersensibilité en tant qu'effet indésirable.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables observés sont présentés ci-dessous par classes de systèmes d'organes et par fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Fréquent	Coagulopathie
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Peu fréquent	Hypersensibilité
	Réaction anaphylactique
<i>Affections du système nerveux</i>	
Fréquent	Hémorragie cérébrale
Peu fréquent	Hématome cérébral
<i>Affections oculaires</i>	
Peu fréquent	Hémorragie conjonctivale
<i>Affections vasculaires</i>	
Fréquent	Hypotension
	Hémorragie
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	
Fréquent	Hémorragie pulmonaire
	Épistaxis

Peu fréquent	Hémothorax
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale
	Vomissements
Peu fréquent	Hématémèse
	Méléna
	Hémorragie buccale
	Diarrhées
	Nausées
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Peu fréquent	Ecchymoses
	Pétéchie
	Éruption
	Prurit
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	
Fréquent	Hématurie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Fréquent	Hémorragie au niveau du cathéter
Peu fréquent	Hémorragie au niveau du site d'injection
	Pyrexie

Population pédiatrique

Dans les études cliniques, plus de 50 % des patients étaient des enfants. Pour les doses supérieures à la dose recommandée de 25 mg/kg/jour, une proportion plus élevée de patients présentaient des événements hémorragiques dans le groupe recevant la dose élevée, mais comme de nombreux événements sont survenus pendant la période de suivi, une association claire avec le défibrotide n'a pas pu être établie. Dans l'étude de prévention dans la population pédiatrique, à la dose de 25 mg/kg/jour, il a été observé une augmentation de l'incidence de tous les événements hémorragiques dans le groupe défibrotide, par comparaison avec le groupe témoin. Cependant, il n'y avait pas de différence pour les incidences d'hémorragies sérieuses ou d'événements hémorragiques avec une issue fatale.

La fréquence, la nature et la gravité des effets indésirables chez les enfants sont par ailleurs les mêmes que chez les adultes. Des précautions spéciales ne sont pas indiquées.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Il est demandé aux professionnels de santé de déclarer tout effet indésirable suspecté via **le système national de déclaration** – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage et le traitement doit être symptomatique. Le défibrotide n'est pas éliminé par la dialyse (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Autres agents antithrombotiques; Code ATC: B01AX01.

Mécanisme d'action

In vitro, il a été montré que le défibrotide se fixe sur différents sites de l'endothélium vasculaire, qui interviennent dans la régulation cellulaire, produisant ainsi un stimulus qui induit la protection des cellules endothéliales activées. Il a aussi été montré que le défibrotide protège les cellules endothéliales contre l'apoptose médiée par la fludarabine, sans influencer sur son effet anti-leucémique. Le défibrotide inhibe également l'expression de l'héparanase participant à l'intégrité de la matrice extracellulaire et de ce fait à l'homéostasie tissulaire. On suppose que ces actions protègent les cellules endothéliales.

De plus, *in vitro*, il a été montré que le défibrotide augmente la fonction de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) et diminue l'activité de l'inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène (PAI-1), d'où une diminution de l'activité procoagulante et une augmentation du potentiel fibrinolytique des cellules endothéliales. Il a également été montré que le défibrotide avait une faible activité profibrinolytique *in vitro*.

La pathophysiologie de la MVO est multifactorielle et complexe. L'endommagement des cellules endothéliales et l'état prothrombotique-hypofibrinolytique sont tous deux des facteurs critiques dans la physiopathologie de cette maladie.

Alors que le mécanisme d'action du défibrotide n'est pas entièrement élucidé, des données *in vitro* indiquent que le défibrotide jouerait un rôle tant dans la protection des cellules endothéliales que dans la restauration de l'équilibre thrombo-fibrinolytique. Cependant, aucun effet pharmacodynamique du défibrotide n'a été identifié *in vivo*.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité de Defitelio dans le traitement de la MVO sévère ont été étudiées dans une étude pivot de phase 3 avec un groupe contrôle historique (2005-01). Quarante-quatre enfants et 58 patients adultes souffrants de MVO sévère après une TCSH ont été traités par Defitelio à la dose de 25 mg/kg/jour, administrée par perfusion intraveineuse, et comparés avec un groupe contrôle historique de 32 patients. La durée médiane du traitement chez les patients traités par Defitelio était de 22 jours.

Une proportion significativement plus élevée de patients du groupe traité par Defitelio ont développé une réponse complète, définie par un taux de bilirubine totale inférieure à 2 mg/dl et une résolution de la défaillance multi-organes (DOM); au jour J+100, le taux de réponses complètes était de 23,5 % (24/102) sous Defitelio contre 9,4 % (3/32) dans le groupe contrôle historique (p = 0,013). De plus, au jour J+100, le taux de survie était augmenté dans le groupe Defitelio avec 38,2 % (39/102) de patients survivants contre 25,0 % (8/32) dans le groupe témoin historique (p = 0,034).

Les données d'efficacité de cette étude pivot sont étayées et confirmées par des données issues d'une étude de recherche de dose (bras 25 mg/kg) et l'analyse intermédiaire d'une étude clinique d'investigation de nouveau médicament (IND: *investigal new drug study*) (sous-groupe MVO sévère), comme présentées dans les tableaux 1 et 2.

Tableau 1: Résultats des études cliniques: réponse complète de la MVO sévère au jour J+100

	Études individuelles			
	Recherche de dose (bras 25 mg/kg/jour)	Étude clinique IND en ouvert (25 mg/kg/jour)	Essai avec groupe contrôle historique (25 mg/kg/jour)	
			Groupe traité par le défibrotide	Groupe contrôle historique

	Études individuelles			
	Recherche de dose (bras 25 mg/kg/jour)	Étude clinique IND en ouvert (25 mg/kg/jour)	Essai avec groupe contrôle historique (25 mg/kg/jour)	
Réponse complète au jour J+100	43 % (32/75)	25,9 % (57/220)	23,5 % (24/102)	9,4 % (3/32)
p = 0,0131				

Tableau 2: Résultats des études cliniques: survie au jour J+100

	Études individuelles			
	Recherche de dose (bras 25 mg/kg/jour)	Étude clinique IND en ouvert (25 mg/kg/jour)	Essai avec groupe contrôle historique (25 mg/kg/jour)	
			Groupe traité par le défibrotide	Groupe contrôle historique
Taux de survie au jour +100	43,9 %*	44,8 %*	38,2 %*	25,0 %*
p = 0,0341				

* = estimation de Kaplan Meier pour l'analyse du temps écoulé avant la survenue de l'événement au jour 100

Les données disponibles concernant 611 patients traités par Defitelio dans le cadre d'une utilisation compassionnelle pour une MVO non sévère et sévère après transplantation sont en corrélation avec celles des études cliniques contrôlées, avec un taux de réponse complète de 24 % (51/212) et un taux de survie de 37 % (78/212) dans le sous-groupe de patients souffrant d'une MVO sévère.

Une étude de prophylaxie randomisée et contrôlée (étude 2004-000592-33) a été menée chez des patients pédiatriques ayant reçu une TCSH. Les patients (n = 356) ont été randomisés soit pour recevoir 25 mg/kg/jour à partir du début du traitement de conditionnement, soit pour ne pas recevoir de prophylaxie.

Une réduction de 40 % de l'incidence globale de MVO dans le bras prophylaxie par Defitelio (diminution de 19,9 % dans le bras témoin à 12,2 % dans le bras Defitelio) a été observée.

L'utilisation d'un traitement de secours par Defitelio chez tous les patients ayant développé une MVO a indiqué que l'étude n'avait pas été conçue pour évaluer un quelconque avantage de survie et aucun avantage en survie n'a été observé au cours de cette étude.

Lors d'analyses secondaires du sous-groupe de patients ayant reçu des greffes allogéniques, la prophylaxie par Defitelio était également associée à une incidence plus faible de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte et à une incidence plus faible des cas de sévérité allant du grade 2 au grade 4 de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte (GvHD, *graft versus host disease*) au jour J+100.

Coppell *et al.* ont rapporté en 2010 des données provenant d'une vaste méta-analyse incluant 235 patients qui souffraient de MVO sévère, montrant un contexte de mortalité de 84,3 % par MVO sévère et que ce taux de mortalité était resté constant sur plusieurs décennies.

Des données issues d'un registre américain indépendant ont montré un effet bénéfique de Defitelio utilisé en pratique clinique de routine. Lors d'une analyse intermédiaire du registre en cours, des données étaient disponibles pour 96 patients présentant une MVO sévère.

Au jour J+100, la mortalité toutes causes confondues chez les patients souffrant de MVO sévère, qui n'avaient pas été traités par le défibrotide, était de 69 % et de 61 % chez les patients ayant reçu du défibrotide. Ces données proviennent d'un registre de traitement en ouvert et les sujets n'avaient pas été randomisés.

Des informations supplémentaires sont présentées dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3: Données issues du registre américain

	Patients non traités par le défibrotide	Patients traités par le défibrotide
	55	41
En vie au jour J+100	17 (31 %)	16 (39 %)
MVO résolue à J+100	16 (29 %)	21 (51 %)

Population pédiatrique

Dans chacune des études cliniques réalisées dans le traitement de la MVO, plus de 50 % des patients étaient âgés de moins de 18 ans. Des informations relatives à la sécurité chez les enfants sont disponibles, provenant de l'étude de prévention menée uniquement chez des enfants. La sécurité et l'efficacité chez les enfants âgés de moins d'un mois n'ont pas encore été établies.

Électrophysiologie cardiaque

Sur la base des résultats de l'étude de l'intervalle QTc, menée chez des sujets sains à des doses thérapeutiques et supra-thérapeutiques, il est possible de conclure que Defitelio n'a pas de pouvoir significatif ou cliniquement important de prolongation de l'intervalle QTc à des doses jusqu'à 4 fois supérieures à la dose thérapeutique indiquée. Defitelio pourrait être considéré comme exempt de toxicité proarythmique associée aux modifications de l'intervalle QT.

Une autorisation de mise sur le marché «sous circonstances exceptionnelles» a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de la maladie et pour des raisons éthiques empêchant la réalisation d'une étude contrôlée contre placebo, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament.

L'Agence Européenne du Médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

Chez 52 volontaires sains, après une dose unique de Defitelio de 6,25 mg/kg administrée en perfusion d'une durée de 2 heures, les paramètres pharmacocinétiques étaient les suivants:

Tableau 4. Paramètres pharmacocinétiques de Defitelio après une perfusion intraveineuse de 6,25 mg/kg à des sujets sains

Paramètre	Paramètres PK de Defitelio Moyenne ± ET
C _{max} (µg/ml)	17,3 ± 3,83
t _{max} (h)#	2,00 [1,00-2,00]
ASCt (µg/ml*h)	26,9 ± 8,53
ASC (µg/ml*h)	48,1 ± 6,49
Vd (ml)	9934 ± 3807
Cl (l/h)	10,4 ± 1,77
C _{el} (1/h)	1,25 ± 0,66
t _{1/2} (h)	0,71 ± 0,35

médiane (min-max)

Les concentrations plasmatiques maximales atteignaient un pic à la fin de la perfusion et baissaient ensuite avec une clairance rapide et la majorité des échantillons contenaient des quantités indétectables 3,5 heures après le début de la perfusion.

L'analyse d'un modèle de simulation pharmacocinétique a montré que les concentrations plasmatiques de Defitelio ne s'accumulent pas après une administration de doses multiples, ni avec des doses jusqu'à 4 fois supérieures à la dose thérapeutique.

Le volume de distribution est environ de 10 litres. Des études *in vitro* montrent que la liaison de Defitelio aux protéines plasmatiques est de 93 %.

Élimination

Après administration de la dose thérapeutique (6,25 mg/kg) chez des volontaires sains, 9,48 % en moyenne de la dose totale administrée sont excrétés dans les urines en 24 heures sous forme inchangée, la majeure partie étant excrétée pendant le premier intervalle de recueil de 0 à 4 heures post-dose (environ 98 %).

Métabolisme

Defitelio n'inhibe pas et n'induit pas les CYP450.

Populations spéciales

Insuffisance rénale

Six patients ayant un débit de filtration glomérulaire estimé $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (calculé selon l'équation MDRD – *Modification of Diet in Renal Disease*) et non dialysés ont été comparés à six volontaires sains appariés pour les caractéristiques démographiques initiales. Defitelio 6,25 mg/kg était administré par voie intraveineuse en 2 heures toutes les 6 heures. Par rapport aux témoins sains, l'ASC et la C_{max} étaient augmentées de 1,6 et 1,4 fois respectivement et la demi-vie était multipliée par 2 environ par rapport à celle observée chez les volontaires sains.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la quantité de défibrotide excrétée dans les urines en 24 heures représentait environ 5 % de la dose totale administrée, par rapport à 12 % chez les volontaires sains.

La majeure partie de l'excrétion rénale a lieu au cours des quatre premières heures. Il n'a pas été observé d'accumulation du défibrotide après administration de quatre doses. La différence d'exposition n'est pas considérée comme cliniquement pertinente et aucun ajustement de la dose n'est donc recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

Il a été observé dans une sous-étude que le défibrotide n'est pas éliminé par l'hémodialyse (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été menée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Defitelio a été utilisé dans des essais cliniques chez des patients développant une insuffisance hépatique sans ajustement de dose, sans que des problèmes de sécurité majeurs n'aient été identifiés (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues d'études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Chez le chien et le rat, les principaux résultats étaient une accumulation de macrophages vacuolés dans le foie des chiens et dans le foie, les reins et les ganglions lymphatiques des rats. Les macrophages sont considérés comme étant le principal organe cible.

Développement embryofœtal

Dans les études de la reproduction de segment II chez le rat et le lapin, le défibrotide a présenté une toxicité maternelle en induisant un taux élevé de fausses couches hémorragiques, lorsqu'il était administré par perfusion intraveineuse d'une durée de 2 heures, pour toutes les doses testées, y compris celles proches de la dose utilisée chez l'homme. En raison de cette toxicité maternelle, aucune conclusion ne peut être tirée concernant les effets du défibrotide sur le développement embryofœtal. PAI-2 est connu pour être uniquement régulé à la hausse dans le placenta.

Toxicité juvénile

Une administration intraveineuse répétée de défibrotide, à des doses inférieures et proches de la dose thérapeutique chez l'homme, à des rats juvéniles, a entraîné un retard pour l'âge moyen de la séparation préputiale, ce qui suggère un retard du début de la puberté chez les rats mâles. Cependant, la pertinence clinique de ces résultats est inconnue.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Citrate de sodium, dihydraté
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacons avant ouverture: 3 ans

Stabilité pendant l'utilisation après la première ouverture et/ou dilution: d'un point de vue microbiologique, après dilution, le médicament reconstitué doit être utilisé immédiatement. Cependant, la stabilité chimique et physique pendant l'utilisation a été démontrée pendant 72 heures à une température de 15 à 25 °C, pour une concentration se situant entre 4 mg/ml et 20 mg/ml dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution de glucose à 5 % pour perfusion à une température de 15 à 25 °C pendant 72 heures.

Si le médicament n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température de 2 à 8 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons de 2,5 ml (en verre de type I, Ph. Eur.), obturés par un bouchon (en caoutchouc butyle) et scellés par une capsule (en aluminium).

Taille de l'emballage: boîte de 10 flacons.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Defitelio est destiné à un usage unique seulement.

La solution concentrée pour perfusion doit être diluée en utilisant une technique aseptique. Defitelio doit être dilué dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour perfusion ou une solution de glucose à 5 % pour perfusion (voir rubrique 6.3 pour l'intervalle des concentrations et la stabilité de la solution diluée) jusqu'à une concentration appropriée permettant une perfusion d'une durée de 2 heures (voir rubrique 4.2).

Préparation de Defitelio (utilisation d'une technique aseptique):

1. Le nombre de flacons à diluer doit être déterminé en fonction du poids individuel du patient (voir rubrique 4.2).
2. Avant la dilution, chaque flacon doit être inspecté pour détecter la présence éventuelle de particules. Si des particules sont observées et/ou que le liquide contenu dans le flacon n'est pas limpide, le flacon ne doit pas être utilisé.
3. Le volume total à perfuser doit être déterminé en fonction du poids individuel du patient. La concentration finale de Defitelio doit se situer entre 4 mg/ml et 20 mg/ml (voir rubrique 6.3).
4. Un volume de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour perfusion ou de solution de glucose à 5 % pour perfusion doit être retiré de la poche de perfusion et jeté, égal au volume total de solution de Defitelio à ajouter.
5. Le volume nécessaire de l'ensemble des flacons de Defitelio doit être prélevé et rassemblé.
6. Le volume total de Defitelio doit être ajouté à la solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour perfusion ou de solution de glucose à 5 % pour perfusion.
7. La solution à perfuser doit être mélangée délicatement.
8. Avant utilisation, la solution doit être inspectée visuellement pour détecter la présence éventuelle de matière particulaire. Seules des solutions limpides sans particules visibles doivent être utilisées. Selon le type et la quantité de diluant, la couleur de la solution diluée peut varier entre incolore et jaune clair. Il est recommandé d'administrer la solution diluée de Defitelio aux patients en utilisant un kit pour perfusion équipé d'un filtre en ligne de 0,2 µ.
9. Une fois la perfusion terminée, la ligne intraveineuse doit être rincée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour perfusion ou une solution de glucose à 5 % pour perfusion.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/878/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 Octobre 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

26 Mai 2016

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne des Médicaments: <http://www.ema.europa.eu>.