

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Defitelio 80 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un mL contiene 80 mg di defibrotide* corrispondenti a una quantità in un flaconcino di 200 mg in 2,5 mL e corrispondenti a una concentrazione nell'intervallo tra 4 mg/mL e 20 mg/mL dopo diluizione

* prodotto da mucosa intestinale porcina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

La soluzione è limpida da giallo chiaro a marrone, priva di particolato o torbidità.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Defitelio è indicato nel trattamento della malattia veno-occlusiva epatica severa (VOD) nota anche come sindrome da ostruzione dei sinusoidi (SOS) nel trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE).

Esso è indicato in adulti e in adolescenti, in bambini e lattanti oltre 1 mese di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Defitelio deve essere prescritto e somministrato ai pazienti da medici specializzati che abbiano esperienza nella diagnosi e nel trattamento delle complicanze del TCSE.

Posologia

La dose raccomandata è di 6,25 mg/kg di peso corporeo ogni 6 ore (25 mg/kg/giorno).

I dati di sicurezza ed efficacia sono limitati per le dosi superiori a questo livello e di conseguenza si raccomanda di non aumentare le dosi al di sopra di 25 mg/kg/giorno.

Defitelio deve essere somministrato per un minimo di 21 giorni e deve essere continuato fino a quando si risolvono i sintomi e i segni di VOD severa.

Compromissione renale

Non è necessaria alcuna modifica della dose per i pazienti con compromissione renale o che sono in emodialisi intermittente (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è stato condotto alcuno studio farmacocinetico formale in pazienti con compromissione epatica; tuttavia, il medicinale è stato usato in sperimentazioni cliniche su pazienti che avevano sviluppato compromissione epatica senza modifica della dose e senza che sia stato identificato alcun problema di sicurezza. Pertanto non è raccomandata alcuna modifica della dose, ma deve essere intrapreso un accurato monitoraggio dei pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La dose raccomandata nei bambini di età da 1 mese a 18 anni è la stessa in mg/kg usata negli adulti cioè 6,25 mg/kg di peso corporeo ogni 6 ore.

Modo di somministrazione

Defitelio è somministrato mediante infusione endovenosa, nell'arco di due ore.

Defitelio deve essere sempre diluito prima dell'uso. Defitelio può essere diluito con soluzione per infusione di glucosio al 5% o con soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%), a una concentrazione idonea per consentire un'infusione di 2 ore. Il volume totale d'infusione deve essere determinato sulla base del peso del singolo paziente. La concentrazione finale di Defitelio deve essere compresa nell'intervallo tra 4 mg/mL e 20 mg/mL.

I flaconcini sono monouso e la soluzione non utilizzata per una singola dose deve essere eliminata (vedere paragrafo 6.6).

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al defibrotide o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Uso concomitante della terapia trombolitica (ad es. t-PA) (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Non è raccomandato l'uso di medicinali che aumentano il rischio di emorragia entro 24 ore dalla somministrazione di Defitelio (entro 12 ore in caso di eparina non frazionata).

La concomitanza con una terapia sistemica anticoagulante (ad es., eparina, warfarin, inibitori diretti della trombina e inibitori diretti del fattore Xa) (vedere paragrafo 4.5), salvo che per il mantenimento abituale o la riapertura della linea venosa centrale, richiede un attento monitoraggio. Deve essere presa in considerazione l'interruzione di Defitelio durante l'uso di tali terapie.

Durante la somministrazione di Defitelio i medicinali che influenzano l'aggregazione piastrinica (cioè ad esempio i medicinali antinfiammatori non steroidei) devono essere somministrati con cautela, sotto stretta supervisione medica.

L'uso di Defitelio non è raccomandato o deve essere interrotto nei pazienti che hanno o sviluppano un sanguinamento acuto clinicamente significativo che richiede trasfusione ematica. Si raccomanda l'interruzione temporanea di Defitelio nei pazienti sottoposti a chirurgia o a procedure invasive con rischio significativo di sanguinamento importante.

Non è raccomandata la somministrazione di Defitelio in pazienti con instabilità emodinamica, definita come impossibilità di mantenere la pressione media arteriosa con un unico supporto anti ipertensivo.

La sicurezza e l'efficacia di Defitelio nei bambini di età inferiore a 1 mese non sono state ancora definite. Non ci sono dati disponibili. Non è raccomandato l'uso di Defitelio nei bambini di età inferiore a un mese.

La somministrazione di Defitelio in bolo può provocare vampate o una sensazione di "calore generalizzato".

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, e quindi può essere considerato "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Potenziali interazioni con t-PA ricombinante

In un modello murino di tromboembolia, il t-PA ricombinante ha potenziato l'effetto antitrombotico del defibrotide se somministrato per via endovenosa e pertanto la co-somministrazione può presentare un rischio aumentato di emorragia ed è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Potenziali interazioni con agenti fibrinolitici antitrombotici

Il defibrotide ha un effetto pro-fibrinolitico (vedere paragrafo 5.1) e questo può potenzialmente aumentare l'attività dei medicinali antitrombotici/fibrinolitici.

Non è stata al momento segnalata esperienza in pazienti in merito al trattamento concomitante con eparine a basso peso molecolare (LMWH), warfarin o al trattamento concomitante con inibitori diretti della trombina (ad es., dabigatran) o inibitori diretti del fattore Xa (ad es., rivaroxaban e apixaban). Pertanto non è raccomandato l'uso di defibrotide con medicinali antitrombotici/fibrinolitici.

Tuttavia, se usato, in casi eccezionali, deve essere usata cautela mediante uno stretto monitoraggio dei parametri della coagulazione (vedere paragrafo 4.4).

Potenziali interazioni con altri medicinali

Defitelio non inibisce né induce i CYP450 (vedere paragrafo 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono studi sull'uso di defibrotide in donne in gravidanza.

Studi tossicologici sullo sviluppo embrio-fetale in ratti e conigli gravidi con dosi di defibrotide vicine alla dose terapeutica raccomandata nell'uomo, hanno rivelato un'alta percentuale di aborti emorragici (vedere paragrafo 5.3).

Defitelio non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con Defitelio.

Contracezione in maschi e femmine

Durante il trattamento con Defitelio, e per una settimana successiva all'interruzione, è richiesta un'efficace contraccezione per i pazienti e i loro partner.

Allattamento

Non è noto se il defibrotide sia escreto nel latte materno. In considerazione della natura del prodotto, non è atteso un rischio verso i neonati/lattanti. Defitelio può essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Non esistono studi che abbiano indagato gli effetti di defibrotide sulla fertilità umana.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ci si aspetta che Defitelio non alteri o alteri in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, non ci si aspetta che i pazienti guidino o usino macchinari a causa della natura della malattia di base.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nello studio pilota di fase 3 sul trattamento (Studio 2005-01), l'incidenza globale di eventi avversi era simile nel gruppo di trattamento con defibrotide e nel gruppo controllo (storico).

Qualsiasi evento riferito come possibilmente correlato in almeno due occasioni è stato definito come reazione avversa al medicinale (ADR) e incluso nella tabella sotto riportata.

Le reazioni avverse più frequenti osservate durante il trattamento di VOD epatica nell'uso pre-immissione in commercio sono emorragia (inclusa ma non limitata a emorragia gastrointestinale, emorragia polmonare ed epistassi), ipotensione e coagulopatia.

Inoltre, sebbene negli studi del defibrotide nella VOD non ci siano state segnalazioni d'ipersensibilità, per una formulazione di defibrotide immessa in precedenza sul mercato erano stati segnalati casi d'ipersensibilità, inclusa anafilassi, di conseguenza l'ipersensibilità è stata inclusa come ADR.

Tabella delle reazioni avverse

Di seguito sono elencate le reazioni avverse, secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Per ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono state definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$).

<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	
Comune	Coagulopatia
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Non comune	Ipersensibilità
	Reazione anafilattica
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Comune	Emorragia cerebrale
Non comune	Ematoma cerebrale
<i>Patologie dell'occhio</i>	
Non comune	Emorragia congiuntivale
<i>Patologie vascolari</i>	
Comune	Ipotensione
	Emorragia
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
Comune	Emorragia polmonare
	Epistassi
Non comune	Emotorace
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	
Comune	Emorragia gastrointestinale
	Vomito
Non comune	Ematemesi
	Melena
	Emorragia orale
	Diarrea

	Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Ecchimosi
	Petecchie
	Eruzione cutanea
	Prurito
Patologie renali e urinarie	
Comune	Ematuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Emorragia nel sito del catetere
Non comune	Emorragia nel sito d'iniezione
	Piressia

Popolazione pediatrica

Negli studi di trattamento più del 50% dei pazienti erano bambini. Nelle dosi superiori alla dose raccomandata di 25 mg/kg/giorno vi era una proporzione più elevata di pazienti con eventi di sanguinamento nel gruppo a dose alta, ma poiché molti eventi si sono verificati nel periodo di osservazione post-trattamento, non è stato possibile determinare un chiaro rapporto con il trattamento con defibrotide. Nello studio di prevenzione nel bambino a 25 mg/kg/giorno è stata riportata un' aumentata incidenza di eventi di sanguinamento di qualsiasi tipo nel gruppo defibrotide rispetto al gruppo di trattamento. Tuttavia non è stata riportata alcuna differenza nell'incidenza di eventi di sanguinamento grave o di eventi di sanguinamento con esito fatale.

La natura e la severità della frequenza di reazioni avverse nei bambini sono le stesse degli adulti. Non è stata indicata alcuna precauzione speciale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esiste alcun antidoto specifico in caso di sovradosaggio e il trattamento deve essere sintomatico. Defibrotide non viene rimosso con la dialisi (vedere paragrafo 5.2).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri agenti antitrombotici; codice ATC: B01AX01.

Meccanismo d'azione

In vitro, il defibrotide ha mostrato di legarsi a diversi siti sull'endotelio vascolare coinvolti nella regolazione cellulare, fornendo uno stimolo che promuove la protezione delle cellule endoteliali attivate. Il defibrotide ha anche mostrato di proteggere le cellule endoteliali dall'apoptosi mediata da fludarabina, senza incidere sul suo effetto antileucemico. Il defibrotide inibisce anche l'espressione dell'eparanasi contribuendo all'integrità della matrice extracellulare e quindi all'omeostasi tissutale. Si suppone che queste azioni proteggano le cellule endoteliali.

Inoltre, *in vitro*, il defibrotide ha mostrato di aumentare la funzione dell'attivatore di tipo tissutale del plasminogeno (t-PA) e di ridurre l'attività dell'inibitore-1 dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1) che

si traduce in una diminuzione dell'attività procoagulante e in un aumento del potenziale fibrinolitico delle cellule endoteliali. Il defibrotide ha anche mostrato di avere una debole attività profibrinolitica in vitro.

La fisiopatologia della VOD è multifattoriale e complessa. Sia il danno cellulare endoteliale, sia lo stato protrombotico-ipofibrinolitico sono fattori critici nella fisiopatologia di questa malattia. Anche se il meccanismo di azione del defibrotide non è stato totalmente spiegato, i dati in vitro supportano un ruolo per il defibrotide sia nella protezione delle cellule endoteliali sia nel ripristino dell'equilibrio trombo-fibrinolitico. Tuttavia non è stato identificato in vivo alcun effetto farmacodinamico del defibrotide.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di Defitelio nel trattamento della VOD severa sono state valutate in uno studio pivotal di fase 3 comparato con controllo storico (2005-01). Quarantaquattro pazienti bambini e 58 adulti con VOD post-TCSE severa sono stati trattati con Defitelio 25 mg/kg/giorno mediante infusione endovenosa, e confrontati con 32 pazienti controllo storici. La lunghezza media della terapia nei soggetti trattati con Defitelio era di 22 giorni.

Una porzione significativamente maggiore di pazienti nel gruppo trattato con Defitelio ha ottenuto una Risposta Completa definita come livelli di bilirubina totale inferiore a 2 mg/dL e risoluzione della MOF (insufficienza multi-organo); al giorno +100 la risposta completa era del 23,5% (24/102) con Defitelio rispetto al 9,4% (3/32) del controllo storico (p=0,013). Inoltre, al giorno +100 la percentuale di sopravvivenza era migliorata nel gruppo Defitelio con il 38,2% (39/102) dei pazienti sopravvissuti rispetto al 25,0% (8/32) nel gruppo di controllo storico (p=0,034).

I dati di efficacia di questo studio pivotal sono stati supportati e confermati dai dati di uno studio di determinazione della dose (gruppo 25 mg/kg) e da un'analisi provvisoria di uno studio in corso di trattamento-IND (nuovo farmaco sperimentale) (sottogruppo VOD severa), come presentato nella Tabella 1 e 2.

Tabella 1: Risultati dello studio sul trattamento: risposta completa in VOD severa al giorno +100

	Singoli studi			
	Determinazione della dose (gruppo 25 mg/kg/giorno)	Trattamento-IND in aperto (25mg/kg/giorno)	Sperimentazione comparata con controllo storico (25mg/kg/giorno)	
			Gruppo trattato con defibrotide	Controllo storico
Risposta completa al giorno +100	43% (32/75)	25,9% (57/220)	23,5% (24/102)	9,4% (3/32)
			p = 0,0131	

Tabella 2: Risultati dello studio sul trattamento: sopravvivenza al giorno +100

	Singoli studi			
	Determinazione della dose (gruppo 25 mg/kg/giorno)	Trattamento-IND in aperto (25mg/kg/giorno)	Sperimentazione comparata con controllo storico (25mg/kg/giorno)	
			Gruppo trattato con defibrotide	Controllo storico
Sopravvivenza al giorno +100	43,9%*	44,8%*	38,2%*	25,0%*
			p=0.0341	

*=stime di Kaplan Meier per analisi del tempo all'evento al giorno 100

I risultati disponibili per 611 pazienti trattati con Defitelio su base d'uso compassionevole per VOD post-trapianto non severa e severa, sono coerenti con gli studi clinici controllati, con una percentuale di risposta completa del 24% (51/212) e di sopravvivenza del 37% (78/212) nel sottogruppo di pazienti con VOD severa.

In pazienti pediatrici sottoposti a TCSE è stato condotto uno studio di profilassi randomizzato controllato (Studio 2004-000592-33). I pazienti (n=356) sono stati randomizzati a ricevere 25 mg/kg/giorno dall'inizio del condizionamento o sono stati randomizzati a non ricevere alcuna profilassi.

È stato mostrato un 40% di riduzione dell'incidenza globale di VOD nel braccio di profilassi con Defitelio (dal 19,9% nel braccio di controllo al 12,2% nel braccio con Defitelio). L'uso del trattamento d'emergenza con Defitelio per tutti i pazienti che avevano sviluppato VOD ha fatto sì che lo studio non fosse pianificato per valutare eventuali vantaggi in termini di sopravvivenza ed essi non sono stati osservati in questo studio.

In analisi secondarie del sottogruppo di pazienti sottoposti a trapianti allogenici, la profilassi con Defitelio è stata anche associata a minore incidenza e minore severità da grado 2 a grado 4 della malattia da trapianto contro l'ospite acuta (aGvHD) entro il giorno +100.

Coppell et al nel 2010 hanno riportato dati da una vasta meta-analisi di 235 pazienti con VOD severa dimostrando una percentuale di mortalità di fondo della VOD severa dell'84,3% e la costanza di questa percentuale di mortalità per diversi decenni.

I dati derivati da un registro USA indipendente hanno mostrato un effetto benefico di Defitelio nella pratica clinica abituale. Nell'analisi provvisoria del registro in corso, erano disponibili i dati di 96 pazienti con VOD severa.

Al giorno +100 la mortalità per qualsiasi causa nei pazienti con VOD severa che non erano stati trattati con defibrotide era del 69% e nei pazienti cui era stato somministrato defibrotide era del 61%. Questi dati provengono da un registro in aperto e i soggetti non erano stati randomizzati.

Nella seguente Tabella 3 sono mostrate informazioni aggiuntive

Tabella 3: Dati del registro USA

	Non trattati con defibrotide	Trattati con defibrotide
	55	41
Vivi al giorno +100	17 (31%)	16 (39%)
VOD risolta al giorno +100	16 (29%)	21 (51%)

Popolazione pediatrica

In ciascuno degli studi clinici condotti sul trattamento della VOD, più del 50% dei pazienti era di età inferiore ai 18 anni. Le informazioni di sicurezza nei bambini sono disponibili dallo studio di prevenzione condotto esclusivamente nei bambini. Non è stata ancora stabilita la sicurezza e l'efficacia nei bambini di età inferiore a 1 mese.

Elettrofisiologia cardiaca

Sulla base dei risultati dello studio QT corretto, condotto in soggetti sani a dosi terapeutiche e sovraterapeutiche, si è potuto concludere che Defitelio non ha alcun potenziale di prolungamento del tratto QT corretto significativo o clinicamente rilevante a dosi fino a 4 volte maggiori rispetto a quanto terapeuticamente indicato. Defitelio può essere considerato privo di tossicità proaritmica correlata a variazioni del tratto QT.

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia e per motivi etici che ostacolano lo svolgimento di uno studio controllato da placebo, non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

In 52 volontari sani, dopo una dose singola di 6,25 mg/kg di Defitelio somministrata con un'infusione di 2 ore, i parametri farmacocinetici erano i seguenti:

Tabella 4. Parametri farmacocinetici per Defitelio dopo infusione endovenosa di 6,25 mg/kg in soggetti sani.

Parametro	Parametri PK Defitelio Media \pm DS
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	17,3 \pm 3,83
t_{max} (ora)#	2,00 (1,00-2,00)
AUCt ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{ora}$)	26,9 \pm 8,53
AUC ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{ora}$)	48,1 \pm 6,49
Vd (mL)	9934 \pm 3807
CL (L/ora)	10,4 \pm 1,77
Kel (1/ora)	1,25 \pm 0,66
$t_{1/2}$ (h)	0,71 \pm 0,35

media (min-max)

Le concentrazioni plasmatiche hanno raggiunto il picco massimo al termine del periodo d'infusione e da quel momento in poi sono diminuite con una rapida eliminazione e la maggior parte dei campioni non era più rilevabile 3,5 ore dopo l'inizio dell'infusione.

Le analisi di modellizzazione farmacocinetica per simulazione hanno mostrato che le concentrazioni terapeutiche di Defitelio non si accumulano dopo somministrazione di dosi multiple e con dosi fino a 4-volte la dose terapeutica.

Il volume di distribuzione è circa 10 L. Studi *in vitro* dimostrano che per il 93% Defitelio si lega alle proteine plasmatiche.

Eliminazione

A seguito della somministrazione della dose terapeutica (6,25 mg/kg) a soggetti sani, è stato osservato che un valore medio del 9,48% della dose totale somministrata viene escreto nelle urine come defibrodite immodificato nell'arco di 24 ore e la maggior parte viene escreta durante il primo intervallo di raccolta di 0-4 ore (circa il 98%).

Metabolismo

Defitelio non inibisce né induce i CYP450.

Popolazioni particolari

Compromissione renale

Sei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare stimata <30 mL/min/1,73 m² (calcolata mediante l'equazione MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*)) e non attualmente in dialisi sono stati confrontati con 6 soggetti sani con simili dati demografici al basale. Defitelio 6,25 mg/kg è stato somministrato ai soggetti per via endovenosa nell'arco di 2 ore a intervalli di 6 ore. Rispetto ai controlli sani, i soggetti con compromissione renale hanno dimostrato incrementi della AUC e della C_{max} rispettivamente di 1,6 e 1,4 volte e un'emivita pari a circa il doppio rispetto a quella dei soggetti sani.

La quantità di defibrotide escreta nelle urine nell'arco di 24 ore è stata del 5% circa della dose totale somministrata ai pazienti con compromissione renale rispetto al 12% circa nei soggetti sani.

L'escrezione renale è quasi interamente completata entro le prime 4 ore. Non è stato rilevato accumulo di defibrotide dopo 4 dosi. La differenza nell'esposizione non è considerata clinicamente rilevante e pertanto non si raccomandano modifiche della dose per i pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2).

Da un sottostudio è emerso che l'emodialisi non determina la rimozione di defibrotide (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Non è stato condotto alcuno studio farmacocinetico formale in pazienti con compromissione epatica. Defitelio è stato usato nelle sperimentazioni cliniche in pazienti con compromissione epatica senza modifiche della dose in assenza di problemi importanti per la sicurezza (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità o potenziale cancerogeno.

In entrambe le specie, i principali riscontri sono stati l'accumulo di macrofagi vacuolati nel fegato del cane e nel fegato, nei reni e nei linfonodi del ratto. I macrofagi sono considerati il principale organo bersaglio.

Sviluppo embrio-fetale

Negli studi riproduttivi di Segmento II in ratti e conigli, il defibrotide ha mostrato tossicità materna inducendo un'elevata percentuale di aborto emorragico se infuso per via endovenosa per due ore a tutti i livelli di dose testati, incluse le dosi vicine alla dose umana. A causa di questa tossicità materna, non può essere tratta alcuna conclusione riguardo gli effetti di defibrotide sullo sviluppo embriofetale. È noto che PAI-2 è il solo a essere sovraregolato nella placenta.

Tossicità giovanile

Ripetute somministrazioni endovenose di defibrotide, a dosi inferiori e vicine alla dose terapeutica umana, in ratti giovani hanno determinato un ritardo dell'età media della separazione del prepuzio, suggerendo un ritardo dell'inizio della pubertà maschile nei ratti. Tuttavia, la rilevanza clinica di questi risultati non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Citrato di sodio, diidrato
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)
Idrossido di sodio (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini chiusi: 3 anni

Stabilità in uso dopo la prima apertura e/o diluizione: da un punto di vista microbiologico, dopo la diluizione, il medicinale ricostituito deve essere utilizzato immediatamente. Tuttavia, è stata dimostrata una stabilità chimica e fisica in uso per 72 ore a 15-25°C per un intervallo di concentrazione tra 4 mg/mL e 20 mg/mL in una soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o in una soluzione per infusione di glucosio al 5% a 15-25°C nell'arco di 72 ore. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e normalmente ci si aspetta non superino le 24 ore a 2-8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini da 2,5 mL (vetro trasparente di tipo I secondo la Farmacopea europea), chiusi con un tappo (in gomma butilica) e una capsula (alluminio).

Confezioni da 10 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Defitelio è monouso.

La soluzione concentrata per infusione deve essere diluita usando una tecnica asettica. Defitelio deve essere diluito con una soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o con una soluzione per infusione di glucosio al 5% (vedere paragrafi 6.3 per l'intervallo di concentrazione e la stabilità della soluzione diluita) a una concentrazione idonea per consentire un tempo d'infusione di 2 ore (vedere paragrafo 4.2).

Preparazione di Defitelio (usare una tecnica asettica):

1. Il numero di flaconcini da diluire deve essere determinato in base al peso del singolo paziente (vedere paragrafo 4.2).
2. Prima della diluizione, si deve controllare che non vi siano particelle in ciascun flaconcino. Se si riscontrano particelle e/o il liquido nel flaconcino non è limpido, esso non deve essere utilizzato.
3. Il volume totale d'infusione deve essere determinato sulla base del peso del singolo paziente. La concentrazione finale di Defitelio deve essere compresa nell'intervallo tra 4 mg/mL e 20 mg/mL (vedere paragrafo 6.3).
4. Un volume della soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o della soluzione per infusione di glucosio al 5%, uguale al volume totale di Defitelio da aggiungere, deve essere prelevato e scartato dalla sacca d'infusione.
5. Il volume richiesto deve essere prelevato dai flaconcini di Defitelio e combinato.
6. I volumi combinati di Defitelio devono essere aggiunti alla soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o alla soluzione per infusione di glucosio al 5%.
7. La soluzione per infusione deve essere miscelata delicatamente.

8. Prima dell'uso la soluzione deve essere ispezionata visivamente per evidenziare eventuali particelle. Devono essere usate solo le soluzioni limpide senza particelle visibili. A seconda del tipo e della quantità di diluente il colore della soluzione diluita può variare da incolore a giallo chiaro. Si raccomanda di somministrare la soluzione di Defitelio diluita ai pazienti usando un set d'infusione dotato di filtro in linea da 0,2 µm.
9. Dopo il completamento dell'infusione, la linea endovenosa deve essere sciacquata con una soluzione per infusione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o con una soluzione per infusione di glucosio al 5%

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/878/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 Ottobre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

26 maggio 2016

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.