

▼ 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 di concentrato contiene 80 mg di defibrotide\* corrispondenti a una quantità di 200 mg in un flaconcino da 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 per il trattamento della malattia veno-occlusiva (VOD) epatica severa nota anche come sindrome da ostruzione dei sinusoidi (SOS) nel trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE).

Defitelio 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 non si raccomanda di aumentare le dosi al di sopra di 25 mg/kg/giorno.

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

#### *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 fossero stati identificati problemi 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 compresa fra 1 mese e 18 anni è la stessa in mg/kg usata negli adulti, cioè 6,25 mg/kg di peso corporeo ogni 6 ore.

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

### Modo di somministrazione

Defitelio è per uso endovenoso. È somministrato mediante infusione endovenosa, nell'arco di due ore.

Defitelio deve essere sempre diluito prima dell'uso. 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 principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Uso concomitante di terapia trombolitica (ad es. t-PA) (vedere paragrafo 4.5).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati nella cartella clinica del paziente.

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 (ad es., 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 maggiore.

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

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 di defibrotide quando 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*

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 (EBPM), 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**

##### Contracezione in maschi e femmine

Durante l'esposizione a Defitelio, e per una settimana successiva alla sua interruzione, è necessaria un'efficace contraccezione per i pazienti e i loro partner.

##### 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.

##### Allattamento

Non è noto se defibrotide sia escreto nel latte materno. In considerazione della natura del medicinale, non è atteso un rischio per 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**

Defitelio non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, i pazienti non dovrebbero guidare veicoli o usare macchinari a causa della natura della malattia di base.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Nello studio principale di fase 3 sul trattamento (Studio 2005-01), l'incidenza globale di eventi avversi è risultata simile nel gruppo di trattamento con defibrotide e nel gruppo di controllo (storico). L'elenco tabulato delle reazioni avverse riporta le ADR osservate nello studio 2005-01 [ADR = qualsiasi evento segnalato come possibilmente correlato in almeno due occasioni] e i TEAE (eventi avversi emergenti dal trattamento) osservati nello studio T-IND 2006-05 [TEAE = qualsiasi evento avverso insorto o diventato più grave dopo la prima dose di defibrotide]. Nella tabella sottostante è stata usata la frequenza massima per le reazioni avverse segnalate in entrambi gli studi. I dati di sicurezza dello studio principale sono supportati e confermati dai dati dello studio di trattamento-IND completato.

Le reazioni avverse più frequenti osservate durante il trattamento della VOD epatica sono emorragia (inclusa ma non limitata a emorragia gastrointestinale, emorragia polmonare ed epistassi) e ipotensione.

Inoltre, sebbene negli studi su defibrotide nella VOD non ci siano state segnalazioni d'ipersensibilità, per una formulazione di defibrotide immessa in precedenza in commercio 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 ( $< 1/10.000$ ).

<b><i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i></b>	
Comune	Coagulopatia
<b><i>Disturbi del sistema immunitario</i></b>	
Non comune	Ipersensibilità
	Reazione anafilattica
<b><i>Patologie del sistema nervoso</i></b>	
Comune	Emorragia cerebrale
Non comune	Ematoma cerebrale
<b><i>Patologie dell'occhio</i></b>	
Non comune	Emorragia congiuntivale
<b><i>Patologie vascolari</i></b>	
Molto comune	Ipotensione
Comune	Emorragia
<b><i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i></b>	
Comune	Emorragia polmonare
	Epistassi

Non comune	Emotorace
<b><i>Patologie gastrointestinali</i></b>	
Comune	Emorragia gastrointestinale
	Vomito
	Diarrea
	Nausea
	Ematemesi
	Emorragia della bocca
Non comune	Melena
<b><i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i></b>	
Comune	Eruzione cutanea
	Prurito
	Petecchie
Non comune	Ecchimosi
<b><i>Patologie renali e urinarie</i></b>	
Comune	Ematuria
<b><i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i></b>	
Comune	Emorragia nel sito del catetere
	Piressia
Non comune	Emorragia nel sito d'iniezione

#### Popolazione pediatrica

Negli studi di trattamento più del 50% dei pazienti erano bambini. A dosi superiori alla dose raccomandata di 25 mg/kg/giorno vi è stata una percentuale 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 nella popolazione pediatrica 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 gravità della frequenza di reazioni avverse nei bambini sono altrimenti le stesse degli adulti. Non è 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*, è stato dimostrato che defibrotide si lega a diversi siti sull'endotelio vascolare coinvolti nella regolazione cellulare, fornendo uno stimolo che promuove la protezione delle cellule endoteliali attivate. È stato anche dimostrato che defibrotide protegge le cellule endoteliali dall'apoptosi mediata da fludarabina, senza incidere sul suo effetto antileucemico. 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*, è stato dimostrato che defibrotide aumenta la funzione dell'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA) e riduce 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. Defibrotide ha anche dimostrato una debole attività pro-fibrinolitica *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 d'azione di defibrotide non è stato totalmente spiegato, i dati *in vitro* supportano un ruolo per defibrotide sia nella protezione delle cellule endoteliali sia nel ripristino dell'equilibrio trombo-fibrinolitico. Tuttavia non è stato identificato *in vivo* alcun effetto farmacodinamico di defibrotide.

### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di defibrotide nel trattamento della VOD severa sono state valutate in uno studio principale di fase 3 comparato con controllo storico (2005-01). Quarantaquattro pazienti pediatrici 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 durata media della terapia nei soggetti trattati con Defitelio è stata di 22 giorni.

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti nel gruppo trattato con Defitelio ha ottenuto una Risposta Completa definita come livelli di bilirubina totale inferiori a 2 mg/dL e risoluzione della MOF (insufficienza multi-organo); la risposta completa al giorno +100 è stata del 23,5% (24/102) con Defitelio rispetto al 9,4% (3/32) del controllo storico (p=0,013). Inoltre, il tasso di sopravvivenza al giorno +100 è migliorato 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 principale sono stati supportati e confermati dai dati di uno studio di determinazione della dose (braccio 25 mg/kg) e da uno studio in corso di trattamento-IND (nuovo farmaco sperimentale) in aperto, come presentato nella Tabella 1.

**Tabella 1: Risultati dello studio di trattamento: risposta completa e tasso di sopravvivenza in VOD severa al giorno +100**

	Singoli studi			
	Determinazione della dose (braccio 25 mg/kg/giorno)	Trattamento-IND in aperto (25 mg/kg/giorno)	Sperimentazione con controllo storico (25 mg/kg/giorno)	
			Gruppo trattato con defibrotide	Controllo storico
Risposta completa al giorno +100	43% (32/75)	39,3% (201/512)	23,5% (24/102)	9,4% (3/32)
			p = 0,0131	
Sopravvivenza al	43,9%*	49,5%*	38,2%*	25,0%*

	Singoli studi		
	Determinazione della dose (braccio)	Trattamento-IND in aperto (25 mg/kg/giorno)	Sperimentazione con controllo storico (25 mg/kg/giorno)
giorno +100			p = 0,0341

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

I dati sugli esiti disponibili per 611 pazienti trattati con Defitelio sulla base dell'uso compassionevole per VOD post-trapianto non severa e severa sono coerenti con le sperimentazioni cliniche controllate, 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 dimostrato 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 sul sottogruppo di pazienti sottoposti a trapianti allogenici, la profilassi con Defitelio è stata anche associata a una minore incidenza e meno casi di grado da 2 a 4 della malattia da trapianto contro l'ospite acuta (aGvHD) entro il giorno +100.

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

I dati derivati da un registro USA indipendente hanno dimostrato un effetto benefico di Defitelio nella pratica clinica abituale. Nell'analisi ad interim 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 è risultata del 69% e nei pazienti cui era stato somministrato defibrotide è stata del 61%. Questi dati provengono da un registro in aperto e i soggetti non sono stati randomizzati.

Nella seguente Tabella 2 sono mostrate informazioni aggiuntive

**Tabella 2: Dati del registro USA**

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

### Popolazione pediatrica

In ciascuna delle sperimentazioni cliniche condotte 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. La sicurezza e l'efficacia nei bambini di età inferiore a 1 mese non sono state ancora stabilite.

## Elettrofisiologia cardiaca

Sulla base dei risultati dello studio sul QT corretto, condotto in soggetti sani a dosi terapeutiche e sovraterapeutiche, si può 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 potrebbe 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 impediscono lo svolgimento di uno studio controllato con 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 3. Parametri farmacocinetici per Defitelio dopo infusione endovenosa di 6,25 mg/kg in soggetti sani.**

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

# mediana (min-max)

Le concentrazioni plasmatiche massime hanno raggiunto il picco 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



Defibrotide non inibisce né induce i CYP450.

### Popolazioni particolari

#### *Compromissione renale*

Sei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare stimata  $<30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (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<sub>max</sub> 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 sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità o carcinogenicità.

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, defibrotide ha dimostrato tossicità materna inducendo un tasso elevato di aborto emorragico se infuso per via endovenosa nell'arco di 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 embrio-fetale. È noto che PAI-2 è sovraregolato unicamente 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 per 72 ore.

Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore 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), 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 paragrafo 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 nessuno dei flaconcini. Se si riscontrano particelle e/o il liquido non è limpido, il flaconcino 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 della soluzione di Defitelio da aggiungere, deve essere prelevato e scartato dalla sacca per infusione.
5. Il volume necessario 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 per 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  
Data dell'ultimo rinnovo: 26 luglio 2018

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

26 luglio 2018

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