

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Defitelio 80 mg/ml concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém 80 mg de defibrotido*, correspondente a uma quantidade de 200 mg em 2,5 ml num frasco para injetáveis e a uma concentração no intervalo de 4 mg/ml a 20 mg/ml após a diluição

* produzido a partir de mucosa intestinal de porcino.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

A solução apresenta uma cor translúcida amarela clara a castanha, sem partículas em suspensão ou turvação.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Defitelio é indicado para o tratamento da doença veno-oclusiva (DVO) hepática grave, também conhecida como síndrome de obstrução sinusoidal (SOS) na terapêutica de transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH).

É indicado em adultos, adolescentes, crianças e lactentes com idade superior a um mês.

4.2 Posologia e modo de administração

O Defitelio deve ser prescrito e administrado a doentes por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento das complicações do TCEH.

Posologia

A dose recomendada é de 6,25 mg/kg de peso corporal de 6 em 6 horas (25 mg/kg/dia).

Existem dados limitados de eficácia e segurança relativos às doses superiores a este nível e, por conseguinte, não se recomenda o aumento da dose acima de 25 mg/kg/dia.

O Defitelio deve ser administrado por um período mínimo de 21 dias e mantido até à resolução dos sintomas e sinais da DVO grave.

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com compromisso renal ou que estejam a fazer hemodiálise intermitente (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não foram efetuados estudos farmacocinéticos em doentes com compromisso hepático. Contudo, o medicamento foi utilizado em ensaios clínicos de doentes que desenvolveram compromisso hepático sem ajuste de dose, sem a identificação de questões de segurança. Por conseguinte, não se recomenda qualquer ajuste de dose, mas uma monitorização cuidadosa dos doentes (ver secção 5.2).

População pediátrica

A dose recomendada para crianças com idades compreendidas entre um mês e 18 anos é igual à dose em mg/kg dos adultos, ou seja, 6,25 mg/kg de peso corporal de 6 em 6 horas.

Modo de administração

O Defitelio é administrado por perfusão intravenosa, ao longo de duas horas.

O Defitelio deve ser sempre diluído antes da utilização. O Defitelio pode ser diluído com uma solução para perfusão de glicose a 5% ou uma solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), numa concentração adequada que permita uma perfusão ao longo de 2 horas. O volume total da perfusão deve ser determinado com base no peso individual do doente. A concentração final do Defitelio deve situar-se no intervalo de 4 mg/ml a 20 mg/ml.

Os frascos para injetáveis destinam-se a uma utilização única e a solução não utilizada da dose única deve ser eliminada (ver secção 6.6)

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade ao defibrotido ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Utilização concomitante de terapêutica trombolítica (por exemplo, t-PA) (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Não se recomenda a utilização de medicamentos que aumentam o risco de hemorragia no período de 24 horas que se segue à administração de Defitelio (12 horas no caso de heparina não fracionada).

A terapêutica anticoagulante sistémica concomitante (por exemplo, heparina, varfarina, inibidores diretos da trombina e inibidores diretos do fator Xa) (ver secção 4.5), exceto para a manutenção de rotina ou a reabertura da linha venosa central, exige uma monitorização cuidadosa. Deve ser ponderada a suspensão do Defitelio durante a utilização de uma tal terapêutica.

Os medicamentos que afetam a agregação plaquetária (por exemplo, agentes anti-inflamatórios não esteroides) devem ser administrados com cuidado, sob rigorosa vigilância médica, durante a administração do Defitelio.

O Defitelio não é recomendado ou deve ser interrompido nos doentes que apresentem ou desenvolvam hemorragias agudas clinicamente significativas que exijam transfusões sanguíneas. Recomenda-se a suspensão temporária do Defitelio nos doentes submetidos a cirurgia ou procedimentos invasivos, com risco significativo de hemorragias graves.

Não se recomenda a administração do Defitelio a doentes com instabilidade hemodinâmica, definida como a incapacidade de manter a tensão arterial média com suporte pressórico único.

A segurança e eficácia do Defitelio em crianças com idade inferior a 1 mês ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Não se recomenda a utilização do Defitelio em crianças com idade inferior a um mês.

Uma administração do Defitelio em bólus pode causar ruborização ou uma sensação de «calor generalizado».

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é essencialmente «livre de sódio».

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Potenciais interações com o t-PA recombinante

Num modelo de ratinho de tromboembolia, o t-PA recombinante potenciou o efeito antitrombótico do defibrotido quando administrado por via intravenosa. Por conseguinte, a administração concomitante pode apresentar um risco aumentado de hemorragia e está contraindicada (ver secção 4.3).

Potenciais interações com agentes antitrombóticos/fibrinolíticos

O defibrotido tem um efeito profibrinolítico (ver secção 5.1), passível de aumentar potencialmente a atividade dos medicamentos antitrombóticos/fibrinolíticos.

Atualmente, não existe notificação de experiência em doentes no tratamento concomitante com heparinas de baixo peso molecular (LMWH), varfarina ou no tratamento concomitante com inibidores diretos da trombina (por exemplo, dabigatrano) ou inibidores diretos do Fator Xa (por exemplo, rivaroxabano e apixabano). Por conseguinte, não se recomenda a utilização de defibrotido com medicamentos antitrombóticos/fibrinolíticos.

Contudo, no caso da sua utilização em casos excepcionais, é aconselhada precaução através de uma monitorização cuidadosa dos parâmetros de coagulação (ver secção 4.4).

Potenciais interações medicamentosas

O Defitelio não inibe nem induz CYP450 (ver secção 5.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não foram realizados estudos com o defibrotido em mulheres grávidas. Estudos de toxicologia do desenvolvimento embrionário em ratos e coelhos prenhes com doses de defibrotido próximas da dose humana terapêutica recomendada revelaram uma taxa elevada de abortos hemorrágicos (ver secção 5.3).

O Defitelio não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto se o estado clínico da mulher exigir o tratamento com o Defitelio.

Contraceção masculina e feminina

É necessária uma contraceção eficaz nos doentes e parceiros de doentes durante a exposição ao Defitelio e durante uma semana após a suspensão do tratamento.

Amamentação

Desconhece-se se o defibrotido é excretado no leite humano. Considerando a natureza do medicamento, não se prevê qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. O Defitelio pode ser utilizado durante o período de amamentação.

Fertilidade

Não existem estudos destinados a investigar os efeitos do defibrotido na fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Estima-se que os efeitos de Defitelio sobre a capacidade de conduzir e de utilizar máquinas sejam nulos ou desprezáveis. Contudo, devido à natureza da doença subjacente, não se prevê que os doentes conduzam ou utilizem máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

No estudo essencial de Fase 3 do tratamento (Estudo 2005-01), a incidência global dos acontecimentos adversos foi semelhante no grupo de tratamento com defibrotido e no grupo de controlo (histórico). Todos os acontecimentos notificados como possivelmente relacionados em pelo menos duas ocasiões foram definidos como RAM e incluídos na tabela que se segue.

As reações adversas mais frequentes observadas durante o tratamento da DVO hepática na utilização pré-comercialização no mercado são hemorragia (incluindo, nomeadamente, hemorragias gastrointestinais, hemorragias pulmonares e epistaxe), hipotensão e coagulopatia.

Adicionalmente, apesar de, nos estudos da defibrotido na DVO, não terem sido registadas notificações de hipersensibilidade, foram notificados casos de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, com uma formulação de defibrotido previamente comercializada. Consequentemente, a hipersensibilidade foi incluída como uma RAM.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas observadas são enumeradas a seguir, por classe de sistemas de órgãos e por frequência. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. A frequência é definida como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$).

<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	
Frequentes	Coagulopatia
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	
Pouco frequentes	Hipersensibilidade
	Reação anafilática
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Frequentes	Hemorragia cerebral
Pouco frequentes	Hematoma cerebral
<i>Afeções oculares</i>	
Pouco frequentes	Hemorragia conjuntival
<i>Vasculopatias</i>	
Frequentes	Hipotensão
	Hemorragia
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	
Frequentes	Hemorragia pulmonar
	Epistaxe
Pouco frequentes	Hemotórax
<i>Doenças gastrointestinais:</i>	
Frequentes	Hemorragia gastrointestinal
	Vómitos
Pouco frequentes	Hematemese
	Melena

	Hemorragia bucal
	Diarreia
	Náuseas
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	
Pouco frequentes	Equimose
	Petéquia
	Erupção cutânea
	Prurido
<i>Doenças renais e urinárias</i>	
Frequentes	Hematúria
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Frequentes	Hemorragia no local de aplicação do cateter
Pouco frequentes	Hemorragia no local de aplicação da injeção
	Pirexia

População pediátrica

Nos estudos de tratamentos, mais de 50% dos doentes eram crianças. Em doses superiores à dose recomendada de 25 mg/kg/dia, observou-se uma proporção mais elevada de doentes com acontecimentos hemorrágicos no grupo de dose alta mas, considerando que muitos acontecimentos ocorreram no período de seguimento, não foi possível determinar uma relação clara com o tratamento com defibrotido. No estudo pediátrico de prevenção, com 25 mg/kg/dia, observou-se uma incidência aumentada de quaisquer acontecimentos hemorrágicos no grupo do defibrotido em comparação com o grupo de tratamento. Contudo, não se observou qualquer diferença na incidência de acontecimentos hemorrágicos graves ou acontecimentos hemorrágicos com resultado fatal.

A frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças são, sob outros aspetos, idênticos aos dos adultos. Não são indicadas precauções especiais.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

Não existe um antídoto específico para a sobredosagem e o tratamento deve ser sintomático. O defibrotido não é eliminado pela diálise (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros agentes antitrombóticos; código ATC: B01AX01.

Mecanismo de ação

In vitro, demonstrou-se que o defibrotido se liga a diversos locais no endotélio vascular que estão envolvidos na regulação celular, proporcionando um estímulo que promove a proteção das células endoteliais ativadas. Foi também demonstrado que o defibrotido protege as células endoteliais da apoptose mediada por fludarabina, embora sem impacto no seu efeito antileucémico. A defibrotida também inibe a expressão da heparanase, o que contribui para a integridade da matriz extracelular e,

dessa forma, para a homeostasia dos tecidos. Pressupõe-se que estas ações protegem as células endoteliais.

Do mesmo modo, *in vitro*, demonstrou-se que o defibrotido aumenta a função do ativador do plasminogénio de tipo tecidual (t-PA) e diminui a atividade do inibidor 1 do ativador do plasminogénio (PAI-1), o que resulta numa diminuição da atividade pró-coagulante e num aumento do potencial fibrinolítico das células endoteliais. Foi também demonstrado que o defibrotido apresenta uma atividade profibrinolítica fraca *in vitro*.

A patofisiologia da DVO é multifatorial e complexa. Tanto a lesão das células endoteliais como o estado protrombótico-hipofibrinolítico são fatores críticos na patofisiologia desta doença. Embora o mecanismo de ação do defibrotido ainda não tenha sido totalmente esclarecido, dados *in vitro* suportam o papel do defibrotido tanto na proteção das células endoteliais como na restauração do equilíbrio trombo-fibrinolítico. Contudo, não foram identificados *in vivo* quaisquer efeitos farmacodinâmicos do defibrotido.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e a segurança do Defitelio no tratamento da DVO grave foram investigadas num estudo essencial de Fase 3 controlado por grupo histórico (2005-01). Quarenta e quatro crianças e 58 doentes adultos com DVO grave pós-TCEH foram tratados com Defitelio 25 mg/kg/dia intravenoso por perfusão e comparados com 32 doentes de controlo histórico. A duração mediana da terapêutica nos indivíduos tratados com o Defitelio foi de 22 dias.

Uma proporção significativamente mais elevada de doentes no grupo tratado com Defitelio atingiu uma resposta completa, definida como bilirrubina total inferior a 2 mg/dl e resolução de MFO (múltipla falência orgânica); a resposta completa no Dia+100 foi de 23,5% (24/102) com Defitelio *versus* 9,4% (3/32) no controlo histórico (p=0,013). Adicionalmente, a taxa de sobrevivência no Dia+100 melhorou no grupo do Defitelio com 38,2% (39/102) dos doentes sobreviventes *versus* 25,0% (8/32) no grupo de controlo histórico (p=0,034).

Os dados de eficácia deste estudo essencial são corroborados e confirmados com dados de um estudo de determinação da dose (braço de 25 mg/kg) e a análise provisória de um estudo INDIVÍDUOS de tratamento em curso (subconjunto de DVO grave), conforme apresentado nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1: Resultados do estudo de tratamento: Resposta completa de DVO grave no Dia+100

	Estudos individuais			
	Determinação da dose (braço de 25 mg/kg/dia)	IND de tratamento sem ocultação (25 mg/kg/dia)	Ensaio historicamente controlado (25 mg/kg/dia)	
			Grupo tratado com defibrotido	Controlo histórico
Resposta completa no Dia+100	43% (32/75)	25,9% (57/220)	23,5% (24/102)	9,4% (3/32)
			p = 0,0131	

Tabela 2: Resultados do estudo de tratamento: Sobrevivência no Dia+100

	Estudos individuais			
	Determinação da dose (braço de 25 mg/kg/dia)	IND de tratamento sem ocultação (25 mg/kg/dia)	Ensaio historicamente controlado (25 mg/kg/dia)	
			Grupo tratado com defibrotido	Controlo histórico
Sobrevivência no Dia+100	43,9%*	44,8%*	38,2%*	25,0%*
			p = 0,0341	

*=estimativas de Kaplan Meier para a análise do tempo até ao acontecimento no Dia 100

Os dados de resultado disponíveis em 611 doentes tratados com o Defitelio numa base de uso compassivo para a DVO não grave e grave pós-transplante são consistentes com os estudos clínicos controlados, com uma taxa de resposta completa de 24% (51/212) e sobrevivência de 37% (78/212) no subconjunto de doentes com DVO grave.

Efetuiu-se um estudo de profilaxia controlado e aleatorizado (Estudo 2004-000592-33) em doentes pediátricos submetidos à TCEH. Os doentes (n=356) foram aleatorizados para receber 25 mg/kg/dia desde o início do condicionamento ou foram aleatorizados para não receberem qualquer profilaxia. Demonstrou-se a ocorrência de uma redução de 40% na incidência global da DVO no braço de profilaxia com o Defitelio (de 19,9% no braço de controlo a 12,2% no braço do Defitelio). A utilização do tratamento de emergência do Defitelio no caso de todos os doentes que desenvolveram DVO indicou que o estudo não foi concebido para avaliar quaisquer vantagens de sobrevivência, sendo que nenhuma foi observada neste estudo.

Nas análises secundárias do subconjunto de doentes submetidos a transplantes alogénicos, a profilaxia com o Defitelio foi igualmente associada a uma incidência mais baixa e a uma gravidade inferior a Grau 2 a 4 da doença do enxerto contra hospedeiro aguda (aGvHD) no Dia+100.

Em 2010, Coppel et al apresentaram dados de uma meta-análise de grandes dimensões de 235 doentes com DVO grave que demonstra uma taxa de mortalidade de fundo na DVO grave de 84,3% e que esta taxa de mortalidade se manteve constante ao longo de várias décadas.

Os dados derivados de um registo independente nos EUA demonstraram um efeito benéfico do Defitelio na prática clínica de rotina. Numa análise provisória do registo em curso, estavam disponíveis dados de 96 doentes com DVO grave.

A mortalidade total no Dia+100 nos doentes com DVO grave que não foram tratados com defibrotido foi de 69% e de 61% nos doentes que receberam defibrotido. Estes dados provêm de um registo em dupla ocultação e os participantes não foram aleatorizados.

A Tabela 3 abaixo apresenta informações adicionais.

Tabela 3: Dados de registo dos EUA

	Não tratados com defibrotido	Tratados com defibrotido
	55	41
Vivos no Dia +100	17 (31%)	16 (39%)
Resolução da DVO no Dia +100	16 (29%)	21 (51%)

População pediátrica

Em cada um dos estudos clínicos realizados no tratamento da DVO, mais de 50% dos doentes tinha uma idade inferior a 18 anos. As informações de segurança em crianças foram obtidas no estudo de prevenção realizado apenas em crianças. A segurança e a eficácia em crianças com idade inferior a 1 mês ainda não foram estabelecidas.

Eletrofisiologia cardíaca

Com base nos resultados do estudo do QTc, realizado em participantes saudáveis com doses terapêuticas e supraterapêuticas, é possível concluir que o Defitelio não tem qualquer potencial significativa ou clinicamente relevante de prolongamento do intervalo QTc em doses até 4 vezes superiores às doses terapêuticas. O Defitelio pode ser considerado isento de toxicidade pró-arrítmica relacionada com alterações do intervalo QT.

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais”. Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento

devido à raridade da doença e por razões éticas que impedem a realização de um estudo controlado por placebo.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível anualmente sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e distribuição

Em 52 voluntários saudáveis, após uma dose única de 6,25 mg/kg de dose do Defitelio administrada como uma perfusão de 2 horas, os parâmetros farmacocinéticos foram os seguintes:

Quadro 4. Parâmetros farmacocinéticos do Defitelio após a perfusão intravenosa de 6,25 mg/kg em participantes saudáveis.

Parâmetro	Parâmetros farmacocinéticos do Defitelio Média ± DP
$C_{\text{máx}}$ (µg/ml)	17,3 ± 3,83
$t_{\text{máx}}$ (h)#	2,00 (1,00-2,00)
AUCt (µg/ml*h)	26,9 ± 8,53
AUC (µg/ml*h)	48,1 ± 6,49
Vd (ml)	9934 ± 3807
CL (L/h)	10,4 ± 1,77
Kel (1/h)	1,25 ± 0,66
$t_{1/2}$ (h)	0,71 ± 0,35

mediana (mín.-máx.)

As concentrações plasmáticas máximas atingiram um pico no final do período de perfusão e, posteriormente, diminuíram com uma depuração rápida e a maioria das amostras foi indetetável 3,5 horas após o início da perfusão. A análise farmacocinética de simulação da modelização veio demonstrar que as concentrações plasmáticas do Defitelio não se acumulam na sequência da administração de várias doses e com doses até 4 vezes a dose terapêutica.

O volume de distribuição é de cerca de 10 l. Estudos *in vitro* demonstraram que 93% de Defitelio se ligam às proteínas plasmáticas.

Eliminação

Após a administração da dose terapêutica (6,25 mg/kg) a indivíduos saudáveis, uma média de 9,48% da dose total administrada foi excretada na urina sob a forma inalterada de defibrotido no espaço de 24 horas, sendo a maioria excretada durante o primeiro intervalo de recolha de 0-4 horas (aproximadamente 98%).

Metabolismo

O Defitelio não inibe nem induz CYP450.

Populações especiais

Compromisso renal

Seis doentes com uma taxa de filtração glomerular estimada <30 ml/min/1,73 m² (calculada usando a equação de Modificação da Dieta na Doença Renal) e que não estão presentemente em diálise foram comparados com 6 indivíduos saudáveis com uma demografia similar no ponto basal. Defitelio 6,25 mg/kg foi administrado por via intravenosa durante 2 horas aos indivíduos, a cada 6 horas. Comparativamente aos controlos saudáveis, os indivíduos com compromisso renal demonstraram aumentos de 1,6 e 1,4 vezes na AUC e $C_{\text{máx}}$, respetivamente, e uma semivida aproximadamente duas vezes superior à dos indivíduos saudáveis.

A quantidade de defibrotido excretado na urina durante 24 horas foi cerca de 5% da dose total administrada nos doentes com compromisso renal *versus* 12% nos indivíduos saudáveis, aproximadamente.

Quase toda a excreção renal ocorre nas primeiras 4 horas. Não foi detetada acumulação de defibrotido após 4 doses. A diferença na exposição não é considerada clinicamente relevante e, portanto, não é aconselhado qualquer ajuste de dose para doentes com compromisso renal (ver secção 4.2).

Num subestudo, foi demonstrado que a hemodiálise não elimina o defibrotido (ver secção 4.2)

Compromisso hepático

Não foram efetuados estudos farmacocinéticos formais em doentes com compromisso hepático. O Defitelio foi utilizado em ensaios clínicos em doentes com compromisso hepático sem ajuste de dose, sem a identificação de questões de segurança (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade ou carcinogenicidade.

Em ambas as espécies, os principais achados incluíram acumulação dos macrófagos vacuolados no fígado de cães e nos rins, fígado e gânglios linfáticos de ratos. Os macrófagos são considerados o principal órgão alvo.

Desenvolvimento embrionário

Nos estudos reprodutores de Segmento II em ratos e coelhos, o defibrotido exibiu toxicidade materna ao induzir uma taxa elevada de abortos hemorrágicos quando perfundida por via intravenosa ao longo de duas horas em todos os níveis de dose testados, incluindo doses próximas da dose humana. Devido a esta toxicidade materna, não é possível chegar a conclusões relativas aos efeitos do defibrotido no desenvolvimento embrionário. Sabe-se que o PAI-2 tem sua expressão aumentada na placenta.

Toxicidade juvenil

A administração intravenosa repetida do defibrotido, em doses inferiores e próximas da dose terapêutica humana, a ratos jovens resultou num atraso da idade média da separação prepucial, o que sugere um atraso no início da puberdade masculina nos ratos. Contudo, desconhece-se a relevância clínica destes achados.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Citrato de sódio dihidratado
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frascos para injetáveis fechados: 3 anos

Estabilidade durante a utilização após a primeira abertura e/ou diluição: de um ponto de vista microbiológico, após a diluição, o medicamento reconstituído deve ser utilizado de imediato. Contudo, a estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada para 72 horas a 15-25 °C para um intervalo de concentração de 4 mg/ml a 20 mg/ml na solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou na solução para perfusão de glicose a 5% a 15-25 °C durante 72 horas.

Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, não devendo habitualmente ultrapassar as 24 horas a 2-8 °C.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não congelar.

Condições de conservação do medicamento após a diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis de 2,5 ml (vidro transparente de tipo I da Farmacopeia Europeia), fechados com uma tampa (borracha de butilo) e selo (alumínio).

Embalagem de 10 frascos para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O Defitelio destina-se a uma utilização única.

O concentrado para solução para perfusão tem de ser diluído utilizando técnica assética.

O Defitelio deve ser diluído com uma solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou com uma solução para perfusão de glicose a 5% (ver secção 6.3 para o intervalo de concentração e estabilidade da solução diluída) até uma concentração adequada de modo a permitir um tempo de perfusão de 2 horas (ver secção 4.2).

Preparação do Defitelio (utilizar técnica assética):

1. O número de frascos para injetáveis a diluir deve ser determinado com base no peso individual do doente (ver secção 4.2).
2. Antes da diluição, cada frasco para injetáveis deve ser inspecionado para a deteção de partículas. Caso se observem partículas e/ou caso o líquido no frasco para injetáveis não seja transparente, não utilize o frasco.
3. O volume total da perfusão deve ser determinado com base no peso individual do doente. A concentração final do Defitelio deve situar-se no intervalo de concentração de 4 mg/ml a 20 mg/ml (ver secção 6.3).
4. Deve ser retirado e eliminado do saco de perfusão um volume de solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou de solução para perfusão de glicose a 5%, igual ao volume total da solução de Defitelio a adicionar.
5. Deve ser retirado e combinado o volume necessário dos frascos para injetáveis de Defitelio.
6. Os volumes combinados do Defitelio devem ser adicionados à solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou à solução para perfusão de glicose a 5%.
7. A solução para perfusão deve ser cuidadosamente misturada.
8. Antes da utilização, a solução deve ser visualmente inspecionada para a deteção de partículas em suspensão. Só devem ser utilizadas soluções transparentes sem partículas visíveis. Dependendo do tipo e da quantidade de diluente, a cor da solução diluída pode variar de incolor

a amarelo claro. Recomenda-se que a solução diluída do Defitelio seja administrada aos doentes utilizando um conjunto de perfusão equipado com um filtro em linha de 0,2 µm.

9. Depois de a perfusão terminar, a linha intravenosa deve ser irrigada com uma solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou uma solução para perfusão de glicose a 5%.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/878/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 outubro 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

26 Maio 2016

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.