

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Defitelio 80 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml conține 80 mg defibrotidă* corespunzând unei cantități de 200 mg în 2,5 ml într-un flacon și corespunzând unei concentrații în intervalul 4 mg/ml - 20 mg/ml după diluare

* produs din mucoasă intestinală porcină.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluția este limpede, de culoare galben deschis până la maro, fără particule în suspensie sau turbiditate.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Defitelio este indicat pentru tratamentul bolii veno-ocluzive (BVO) hepatice severe, numite și sindrom de obstrucție sinusoidală (SOS) în terapia cu transplant de celule stem hematopoietice (TCSH).

Este indicat la adulți și la adolescenți, la copii și sugari cu vârsta peste 1 lună.

4.2 Doze și mod de administrare

Defitelio trebuie prescris și administrat pacienților de către medici specializați cu experiență în diagnosticul și tratamentul complicațiilor asociate cu TCSH.

Doze

Doza recomandată este de 6,25 mg/kg de greutate corporală la fiecare 6 ore (25 mg/kg și zi).

Există date limitate privind eficacitatea și siguranța dozelor care depășesc această valoare a concentrațiilor și, în consecință, nu se recomandă creșterea dozei peste 25 mg/kg și zi.

Defitelio trebuie administrat pe o perioadă de minim 21 de zile și continuat până la dispariția simptomelor și semnelor de BVO severă.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hemodializați intermitent (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice formale la pacienți cu insuficiență hepatică, cu toate acestea, medicamentul a fost utilizat în studii clinice la pacienți care au dezvoltat insuficiență hepatică fără ajustarea dozei, fără a se identifica probleme legate de siguranță. Prin urmare, nu se recomandă ajustarea dozei, dar trebuie să se realizeze monitorizarea atentă a pacienților (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Doza recomandată pentru copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 18 ani este aceeași doză în mg/kg similară adulților, respectiv 6,25 mg/kg de greutate corporală la fiecare 6 ore.

Mod de administrare

Defitelio se administrează prin perfuzie intravenoasă pe o perioadă de două ore.

Defitelio trebuie întotdeauna diluat înainte de utilizare. Defitelio poate fi diluat cu soluție perfuzabilă de glucoză 5% sau soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), într-o concentrație adecvată care să permită o perfuzie cu durata de 2 ore. Volumul total al perfuziei trebuie stabilit în funcție de greutatea fiecărui pacient în parte. Concentrația finală de Defitelio trebuie să se situeze în intervalul 4 mg/ml - 20 mg/ml.

Flacoanele sunt de unică folosință, iar soluția nefolosită dintr-o doză unică trebuie aruncată (vezi pct. 6.6)

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la defibrotidă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Utilizarea concomitentă a terapiei trombolitice (de exemplu t-PA) (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nu se recomandă utilizarea de medicamente care cresc riscul de hemoragie pe o perioadă de 24 de ore de la administrarea Defitelio (pe o perioadă de 12 ore în cazul heparinei nefracționată).

Tratamentul concomitent cu anticoagulante sistemice (de exemplu heparină, warfarină, inhibitori trombinici direcți și inhibitori direcți ai factorului Xa) (vezi pct. 4.5), cu excepția tratamentului de întreținere sau la montarea unei linii venoase centrale, necesită o monitorizare atentă. O atenție deosebită trebuie acordată întreruperii Defitelio pe durata utilizării acestor tratamente.

Medicamentele care influențează agregarea plachetară (de exemplu medicamente antiinflamatorii nesteroidiene) trebuie să se administreze cu grijă, sub strictă supraveghere medicală, în timpul administrării Defitelio.

Tratamentul cu Defitelio nu este recomandat sau trebuie întrerupt la pacienții care prezintă sau dezvoltă hemoragie acută clinic semnificativă care necesită transfuzie de sânge. Întreruperea temporară a tratamentului cu Defitelio este recomandată la pacienții cărora li se efectuează o intervenție chirurgicală sau o procedură invazivă cu risc semnificativ de hemoragie majoră.

Nu se recomandă administrarea Defitelio la pacienții care prezintă instabilitate hemodinamică, definită drept incapacitate de a menține o presiune arterială medie cu suport vasopresor unic.

Siguranța și eficacitatea Defitelio la copii cu vârsta sub 1 lună nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date. Nu se recomandă utilizarea Defitelio la copii cu vârsta sub 1 lună.

O administrare în bolus a Defitelio poate cauza eritem sau o senzație de „căldură generalizată”.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per doză, respectiv, este, în esență, „lipsit de sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Potențiale interacțiuni cu t-PA recombinant

La modelul de tromboembolie la șoarece, t-PA recombinant a potențat efectul antitrombotic al defibrotidei în cazul administrării intravenoase și astfel administrarea concomitentă poate prezenta un risc crescut de hemoragie, fiind contraindicată (vezi pct. 4.3).

Potențiale interacțiuni cu agenți fibrinolitici antitrombotici

Defibrotida are un efect profibrinolitic (vezi pct. 5.1), iar acest lucru poate intensifica activitatea medicamentelor antitrombotice/fibrinolitice.

În prezent, nu există niciun eveniment raportat la pacienți care urmează tratament concomitent cu heparine cu masă moleculară mică (LMWH), warfarină sau tratament concomitent cu inhibitori trombinici direcți (de exemplu dabigatran) sau inhibitori direcți ai factorului Xa (de exemplu rivaroxaban și apixaban). Prin urmare, nu se recomandă utilizarea defibrotidei concomitent cu medicamente antitrombotice/fibrinolitice.

Cu toate acestea, dacă este utilizat, în cazuri excepționale, trebuie să se acționeze cu prudență prin monitorizarea atentă a parametrilor coagulării (vezi pct. 4.4).

Potențiale interacțiuni cu alte medicamente

Defitelio nu inhibă sau induce enzimele CYP450 (vezi pct. 5.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există studii cu defibrotidă la femeile gravide. Studiile de toxicologie asupra dezvoltării embriofetale la femeile de șobolan și de iepure gestante cu doze de defibrotidă apropiate de doza terapeutică recomandată la om au evidențiat o rată crescută de avort hemoragic (vezi pct. 5.3). Nu se administrează Defitelio în timpul sarcinii decât dacă afecțiunea clinică a pacientei necesită tratament cu Defitelio.

Contracepția la bărbați și femei

Este necesară utilizarea unei metode contraceptive eficiente pentru pacienți și pentru partenerii pacienților în timpul expunerii la Defitelio și timp de o săptămână după întreruperea tratamentului.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă defibrotida se excretează în laptele matern la om. Având în vedere natura medicamentului, nu se preconizează un risc la nou-născuți/sugari. Defitelio se poate utiliza în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există studii care să investigheze efectele defibrotidei asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Se preconizează că Defitelio nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, este puțin probabil ca pacienții să conducă vehicule sau să folosească utilaje având în vedere natura afecțiunii de bază.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiul pivot privind tratamentul de fază 3 (studiul 2005-01), incidența totală a reacțiilor adverse a fost similară în grupul de tratament cu defibrotidă și în grupul de control (istoric).

Orice reacții raportate ca fiind posibil asociate în cel puțin două ocazii au fost definite drept RAM și incluse în tabelul de mai jos.

Cele mai frecvente reacții adverse observate în timpul tratamentului BVO hepatice în cadrul utilizării anterioare punerii pe piață sunt hemoragia (incluzând, dar care nu se limitează la hemoragia gastrointestinală, hemoragia pulmonară și epistaxisul), hipotensiunea arterială și coagulopatia.

În plus, deși în studiile asupra defibrotidei în BVO nu s-a raportat hipersensibilitate, cazuri de hipersensibilitate, incluzând anafilaxie, au fost raportate în asociere cu o formulă de defibrotidă pusă pe piață anterior; în consecință, hipersensibilitatea este inclusă ca RAM.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse observate sunt enumerate mai jos pe clase de aparate, sisteme și organe și după frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$).

<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	
Frecvente	Coagulopatie
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate
	Reacție anafilactică
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Frecvente	Hemoragie cerebrală
Mai puțin frecvente	Hematom cerebral
<i>Tulburări oculare</i>	
Mai puțin frecvente	Hemoragie conjunctivală
<i>Tulburări vasculare</i>	
Frecvente	Hipotensiune arterială
	Hemoragie
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	
Frecvente	Hemoragie pulmonară
	Epistaxis
Mai puțin frecvente	Hemotorax
<i>Tulburări gastrointestinale:</i>	
Frecvente	Hemoragie gastrointestinală
	Vărsături
Mai puțin frecvente	Hematemeză
	Melenă
	Stomatoragie
	Diaree
	Greață
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
Mai puțin frecvente	Echimoză

	Peteșie
	Erupții cutanate tranzitorii
	Prurit
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	
Frecvente	Hematurie
<i>Tulburări generale și la locul de administrare</i>	
Frecvente	Hemoragie la locul inserției cateterului
Mai puțin frecvente	Hemoragie la locul injectării
	Febră

Copii și adolescenți

În studiile privind tratamentul peste 50% din pacienți au fost copii și adolescenți. La doze mai mari decât doza recomandată de 25 mg/kg și zi, a existat o proporție mai mare de pacienți cu evenimente hemoragice în grupul cu doză ridicată, dar întrucât multe evenimente s-au produs în perioada de urmărire, nu s-a putut stabili o legătură clară cu tratamentul cu defibrotidă. În studiul de profilaxie efectuat la copii și adolescenți, la o doză 25 mg/kg și zi a existat o incidență crescută a oricăror evenimente hemoragice în grupul cu defibrotidă în comparație cu grupul de tratament. Cu toate acestea, nu a existat nicio diferență în ceea ce privește incidența hemoragiilor grave sau a evenimentelor hemoragice cu rezultat letal.

Frecvența, natura și severitatea reacțiilor adverse la copii și adolescenți sunt, de altfel, identice cu cele observate la adulți. Nu sunt indicate precauții speciale.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există un antidot specific în caz de supradozaj, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic. Defibrotida nu se elimină prin dializă (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente antitrombotice; codul ATC: B01AX01.

Mecanism de acțiune

In vitro, s-a demonstrat că defibrotida se leagă de locuri diferite de pe endoteliul vascular care sunt implicate în reglarea celulară, oferind un stimul care favorizează protecția celulelor endoteliale activate. S-a demonstrat, de asemenea, că defibrotida protejează celulele endoteliale de apoptoza mediată de fludarabin, fără a afecta totodată efectul antileucemic al acestuia. Defibrotida inhibă, de asemenea, expresia heparanazei, contribuind la integritatea matricei extracelulare și, astfel, la homeostaza tisulară. Se consideră că aceste acțiuni protejează celulele endoteliale.

De asemenea, *in vitro*, s-a demonstrat că defibrotida intensifică funcția activatorului tisular al plasminogenului (t-PA) și scade activitatea inhibitorului-1 al activatorului de plasminogen (PAI-1), determinând o reducere a activității procoagulante și o creștere a potențialului fibrinolitic al celulelor endoteliale. S-a demonstrat totodată că defibrotida are o activitate profibrinolitice slabă *in vitro*.

Fiziopatologia BVO este multifactorială și complexă. Atât leziunile celulelor endoteliale, cât și starea protrombotică-hipofibrinolică sunt factori decisivi în fiziopatologia acestei boli.

Deși mecanismul de acțiune al defibrotidei nu a fost pe deplin elucidat, datele *in vitro* confirmă rolul defibrotidei atât în protecția celulelor endoteliale, cât și în restabilirea echilibrului trombo-fibrinolitic. Cu toate acestea, *in vivo*, nu au fost identificate efecte farmacodinamice ale defibrotidei.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța Defitelio în tratamentul formei severe a BVO au fost evaluate într-un studiu pivot de fază 3, cu grup de control istoric (2005-01). Patruzeci și patru de copii și 58 de pacienți adulți cu BVO severă post-TCSH au fost tratați cu Defitelio 25 mg/kg și zi sub formă de perfuzie intravenoasă și comparați cu 32 de pacienți dintr-un grup de control istoric. Durata medie a terapiei la pacienții tratați cu Defitelio a fost de 22 de zile.

O proporție semnificativ mai mare de pacienți din grupul tratat cu Defitelio a obținut un răspuns complet, definit drept o valoare a concentrației de bilirubină totală mai mică de 2 mg/dl și remisia insuficienței multiple de organe (IMO); răspunsul complet la peste 100 de zile a fost de 23,5% (24/102) cu Defitelio față de 9,4% (3/32) în grupul de control istoric ($p = 0,013$). În plus, rata de supraviețuire la peste 100 de zile s-a îmbunătățit în grupul tratat cu Defitelio, 38,2% (39/102) din pacienți supraviețuind față de 25,0% (8/32) în grupul de control istoric ($p = 0,034$).

Datele privind eficacitatea din acest studiu pivot sunt justificate și confirmate de date dintr-un studiu de stabilire a dozei (ramura cu 25 mg/kg) și analiza interimară a unui studiu de tratament IND (cu medicament nou de investigație) în curs (subgrupul cu BVO severă), astfel cum se prezintă în Tabelele 1 și 2.

Tabelul 1: Rezultatele studiului privind tratamentul: Răspuns complet al pacienților cu BVO severă la peste 100 de zile

	Studii individuale			
	Studiu de stabilire a dozei (ramura cu 25 mg/kg și zi)	Studiu de tratament IND cu medicație cunoscută (25 mg/kg și zi)	Studiu controlat istoric (25 mg/kg și zi)	
			Grupul tratat cu defibrotidă	Grupul de control istoric
Răspuns complet până la peste 100 de zile	43% (32/75)	25,9% (57/220)	23,5% (24/102)	9,4% (3/32)
			$p = 0,0131$	

Tabelul 2: Rezultatele studiului privind tratamentul: Supraviețuire la peste 100 de zile

	Studii individuale			
	Studiu de stabilire a dozei (ramura cu 25 mg/kg și zi)	Studiu de tratament IND cu medicație cunoscută (25 mg/kg și zi)	Studiu controlat istoric (25 mg/kg și zi)	
			Grupul tratat cu defibrotidă	Grupul de control istoric
Supraviețuire până la peste 100 de zile	43,9%*	44,8%*	38,2%*	25,0%*
			$p = 0,0341$	

*=Estimări Kaplan-Meier pentru analiza timpului până la eveniment până în ziua 100

Datele privind rezultatele de la 611 pacienți tratați cu Defitelio în regim de uz compasional pentru BVO post-transplant non-severă și severă sunt în concordanță cu studiile clinice controlate, cu o rată de răspuns complet de 24% (51/212) și supraviețuire de 37% (78/212) în subgrupul de pacienți cu BVO severă.

Un studiu de profilaxie randomizat, controlat (studiul 2004-000592-33) s-a efectuat la copii și adolescenți care au fost supuși la TCSH. Pacienții (n = 356) au fost randomizați pentru a primi 25 mg/kg și zi de la începutul condiționării sau au fost randomizați pentru a nu primi tratament profilactic.

A fost demonstrată o scădere cu 40% a incidenței totale a BVO în ramura de tratament profilactic cu Defitelio (de la 19,9% în ramura de control la 12,2% în ramura cu Defitelio). Utilizarea tratamentului de urgență cu Defitelio pentru toți pacienții care au dezvoltat BVO a însemnat că studiul nu a fost conceput să evalueze vreun avantaj din punct de vedere al supraviețuirii, nefiind observat niciunul în acest studiu.

În analizele secundare privind subgrupul de pacienți cărora li s-a efectuat transplant alogene, profilaxia cu Defitelio a fost, de asemenea, asociată cu o incidență mai scăzută și un grad de severitate mai mic, de la Gradul 2 la Gradul 4, a bolii grefă-contra-gază acute (BGCGa) până la peste 100 de zile.

Coppell și colaboratorii au raportat, în 2010, date dintr-o meta-analiză amplă la 235 de pacienți cu BVO severă, care indicau o rată de fond a mortalității BVO severe de 84,3% și că această rată a mortalității a rămas constantă de-a lungul mai multor decenii.

Date provenite dintr-un registru independent din SUA au indicat un efect benefic al Defitelio în practica clinică de rutină. La o analiză interimară a registrului în curs, au fost disponibile date de la 96 de pacienți cu BVO severă.

Mortalitatea din orice cauză la peste 100 de zile la pacienții cu BVO severă care nu au fost tratați cu defibrotidă a fost de 69% și de 61% la pacienții cărora li s-a administrat defibrotidă. Aceste date provin dintr-un registru al studiilor cu medicație cunoscută, iar pacienții nu au fost randomizați.

În Tabelul 3 de mai jos sunt prezentate informații suplimentare.

Tabelul 3: Date ale Registrului din SUA

	Pacienți netratați cu defibrotidă	Pacienți tratați cu defibrotidă
	55	41
În viață la peste 100 de zile	17 (31%)	16 (39%)
BVO remisă până la peste 100 de zile	16 (29%)	21 (51%)

Copii și adolescenți

În fiecare dintre studiile clinice efectuate în tratamentul BVO, peste 50% din pacienți aveau vârsta sub 18 ani. Informațiile referitoare la siguranță în rândul copiilor și adolescenților sunt disponibile din studiul de profilaxie desfășurat exclusiv la copii și adolescenți. Siguranța și eficacitatea la copii cu vârsta sub 1 lună nu au fost încă stabilite.

Electrofiziologie cardiacă

Pe baza rezultatelor studiului QTc, desfășurat la pacienți sănătoși la doze terapeutice și supratereapeutice, se poate concluziona că Defitelio nu are un potențial de prelungire a intervalului QTc semnificativ sau clinic relevant la doze de până la 4 ori mai mari decât doza indicată terapeutic. Defitelio ar putea fi considerat lipsit de toxicitate proaritmice asociată modificărilor intervalului QT.

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii și din motive etice care au împiedicat desfășurarea unui studiu placebo controlat, nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

La 52 de voluntari sănătoși, după o doză unică de 6,25 mg/kg de Defitelio administrată sub formă de perfuzie cu durată de 2 ore, parametrii farmacocinetici au fost următorii:

Tabelul 4. Parametrii farmacocinetici ai Defitelio în urma perfuziei intravenoase cu 6,25 mg/kg la pacienți sănătoși.

Parametru	Parametri FC ai Defitelio Medie ± DS
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
Kel (1/h)	1,25 ± 0,66
$t_{1/2}$ (h)	0,71 ± 0,35

mediană (min-max)

Concentrațiile plasmatice maxime au atins valoarea de vârf la sfârșitul perioadei de perfuzare și au scăzut ulterior cu un clearance rapid, majoritatea probelor fiind nedetectabile la 3,5 ore după începutul perfuziei.

Analiza de simulare a modelării farmacocinetice a evidențiat că, la administrarea de doze repetate și doze de până la 4 ori mai mari decât doza terapeutică, concentrațiile plasmatice de Defitelio nu se acumulează.

Volumul de distribuție este de aproximativ 10 l. Studiile *in vitro* demonstrează că Defitelio se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 93%.

Eliminare

După administrarea dozei terapeutice (6,25 mg/kg) la subiecți sănătoși, doza totală administrată se excretă în proporție medie de 9,48% în urină sub formă de defibrotidă nemodificată în 24 de ore, majoritatea fiind excretată în primul interval de colectare de 0-4 ore (aproximativ 98%).

Metabolizare

Defitelio nu inhibă sau induce enzimele CYP450.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Șase pacienți cu rata de filtrare glomerulară estimată <30 ml/min/1,73 m² (calculată după formula modificării regimului alimentar în boala renală) și care nu efectuează în prezent dializă au fost comparați cu 6 subiecți sănătoși cu caracteristici demografice similare la momentul inițial. O doză de Defitelio de 6,25 mg/kg a fost administrată intravenos subiecților timp de 2 ore, la interval de 6 ore. În comparație cu subiecții de control sănătoși, subiecții cu insuficiență renală au demonstrat creșteri de 1,6 ori și 1,4 ori ale ASC, respectiv C_{max} , și un timp de înjumătățire aproximativ dublu față de subiecții sănătoși.

Cantitatea de defibrotidă excretată în urină în 24 de ore a fost de circa 5% din doza totală administrată la subiecții cu insuficiență renală, în comparație cu aproximativ 12% la subiecții sănătoși.

Excreția renală are loc aproape în totalitate în decursul primelor 4 ore. Nu a fost constatată acumularea defibrotidei după 4 doze. Diferența de expunere nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic; prin urmare, nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

Într-un substudiu s-a demonstrat că hemodializa nu elimină defibrotida (vezi pct. 4.2)

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice formale la pacienții cu insuficiență hepatică. Defitelio a fost utilizat în studiile clinice la pacienți cu insuficiență hepatică fără ajustarea dozei, fără a se identifica probleme majore legate de siguranță (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea sau carcinogenitatea.

La ambele specii, principalele constatări au fost acumularea de macrofage vacuolate în ficat la câini și în ficat, rinichi și ganglionii limfatici la șobolani. Macrofagele sunt considerate principalul organ țintă.

Dezvoltarea embriofetală

În studiile reproductive de Segment II la șobolani și iepuri, defibrotida a prezentat maternotoxicitate prin inducerea unei rate crescute de avort hemoragic la administrarea prin perfuzie intravenoasă pe o perioadă de două ore la toate valorile dozei testate, inclusiv la doze apropiate de doza indicată la om. Din cauza acestei maternotoxicități, nu se poate formula nicio concluzie cu privire la efectele defibrotidei asupra dezvoltării embriofetale. Se cunoaște că PAI-2 este amplificat în mod unic în placentă.

Toxicitate juvenilă

Administrarea intravenoasă repetată de defibrotidă, la doze mai mici și apropiate de doza terapeutică la om, la șobolani tineri a determinat o întârziere a vârstei medii de separare prepuțială, sugerând o întârziere în debutul pubertății masculine la șobolani. Cu toate acestea, nu se cunoaște relevanța clinică a acestor rezultate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Citrat de sodiu dihidrat
Acid clorhidric (pentru reglarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru reglarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane nedeschise: 3 ani

Stabilitatea în timpul utilizării după prima deschidere și/sau diluare: din punct de vedere microbiologic, după diluare, medicamentul reconstituit trebuie utilizat imediat. Cu toate acestea, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 72 de ore la 15-25°C pentru un interval de concentrații de 4 mg/ml - 20 mg/ml în soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 5% la 15-25°C timp de 72 de ore.

În cazul în care nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu ar trebui să depășească 24 ore la o temperatură de 2-8°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane de 2,5 ml (sticlă transparentă de tip I conform Farmacopeii europene), închise cu un dop (din cauciuc butilic) și sigiliu (din aluminiu).

Mărime a ambalajului de 10 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Defitelio este exclusiv de unică folosință.

Concentratul pentru soluția perfuzabilă trebuie diluat utilizându-se o tehnică aseptică.

Defitelio trebuie diluat cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 5% (vezi pct. 6.3 pentru intervalul de concentrații și stabilitatea soluției diluate) într-o concentrație adecvată care să permită o perioadă de perfuzare de 2 ore (vezi pct. 4.2).

Prepararea soluției de Defitelio (utilizați o tehnică aseptică):

1. Numărul de flacoane care urmează a fi diluate trebuie stabilit în funcție de greutatea fiecărui pacient în parte (vezi pct. 4.2).
2. Înainte de diluare, fiecare flacon trebuie examinat pentru detectarea eventualelor particule. Dacă se observă particule și/sau lichidul din flacon nu este limpede, flaconul nu trebuie utilizat.
3. Volumul total al perfuziei trebuie stabilit în funcție de greutatea fiecărui pacient în parte. Concentrația finală de Defitelio trebuie să se situeze în intervalul de concentrații 4 mg/ml – 20 mg/ml (vezi pct. 6.3).
4. Un volum de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 5% din punga de perfuzie trebuie extras și aruncat, egal cu volumul total de soluție de Defitelio care urmează să fie adăugat.
5. Volumul necesar din flacoanele Defitelio trebuie extras și combinat.
6. Volumele combinate de Defitelio trebuie adăugate la soluția perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluția perfuzabilă de glucoză 5%.
7. Soluția perfuzabilă trebuie amestecată ușor.
8. Înainte de utilizare, soluția trebuie examinată vizual pentru detectarea eventualelor particule în suspensie. Trebuie utilizate doar soluții limpezi, fără particule vizibile. În funcție de tipul și de cantitatea de diluant, culoarea soluției diluate poate varia de la incolor până la galben deschis. Se recomandă ca soluția diluată de Defitelio să se administreze pacienților utilizându-se un set de perfuzie prevăzut cu un filtru în linie de 0,2 μm.
9. După terminarea perfuziei, linia intravenoasă trebuie spălată cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 5%.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gentium S.r.l.
Piazza XX Settembre 2,
Villa Guardia,

22079 Italia
Telefon: +39 031 5373200
Fax: +39 031 5373241
info@gentium.it

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/878/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 octombrie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

26 Mai 2016

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.