

Defitelio
Defibrotida 80 mg/ml
Concentrado para solución para perfusión– Vía IV

Industria Italiana
Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de concentrado contiene 80 mg de defibrotida* que corresponden a una cantidad de 200 mg en el vial de 2,5 ml y a una concentración de entre 4 mg/ml y 20 mg/ml después de diluir.

* producido a partir de mucosa intestinal porcina.

Excipientes: Citrato sódico dihidrato; Ácido clorhídrico (para ajustar el pH); Hidróxido de sodio (para ajustar el pH); Agua para preparaciones inyectables
Cada vial contiene 0,89 mmol (equivalente a 20,4 mg) de sodio.

Concentrado para solución para infusión (concentrado estéril).

La solución es transparente, de amarillo pálido a marrón, sin partículas ni turbidez.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Otros agentes antitrombóticos.

Clasificación ATC:
B01AX01.

INDICACIONES

Defitelio está indicado para el tratamiento de la enfermedad venooclusiva hepática grave (EVO) también conocida como síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).

Está indicado en adultos y adolescentes, niños y lactantes a partir de 1 mes de edad.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Defibrotida es una mezcla de oligonucleótidos con acción antitrombótica, fibrinolítica, antiadhesiva y antiinflamatoria demostrada. El mecanismo de acción es multifactorial. Principalmente actúa reduciendo la activación excesiva de las células endoteliales (CE) (disfunción endotelial), modulando la homeostasis endotelial, así como restaurando el equilibrio trombo-fibrinolítico. Sin embargo, el mecanismo de acción exacto de defibrotida no está totalmente dilucidado.

Defibrotida ha demostrado efectos antitrombóticos y fibrinolíticos tanto in vitro como in vivo al aumentar la expresión del inhibidor de la vía del factor tisular sistémico (TFPI), del activador de plasminógeno tisular (t PA) y de la trombomodulina (TM); al disminuir la expresión del factor de von Willebrand (FvW) y del inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI 1); y al potenciar la actividad enzimática de la plasmina para hidrolizar los coágulos de fibrina.

En los estudios in vitro e in vivo, se ha demostrado que defibrotida inhibe la adhesión leucocitaria y plaquetaria al endotelio al suprimir la P-selectina y la molécula de adhesión vascular-1 (VCAM) 1; al interferir en la trans migración de los leucocitos mediada por el antígeno-1 asociado a la función linfocitaria-molécula de adhesión intercelular (LFA-1-ICAM); y al aumentar el óxido nítrico (NO), la prostaglandina I2 (PGI2) y la prostaglandina E2 (PGE2).

In vitro, defibrotida demuestra efectos antiinflamatorios que atenúan la liberación y producción de especies de oxígeno reactivas y de mediadores inflamatorios como la interleucina 6, el tromboxano A2, el leucotrieno B4 y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α).

Defibrotida protege a las CE contra daños y promueve la homeostasis tisular al disminuir la apoptosis de las CE mediada por fludarabina mientras mantiene su efecto antileucémico, y al inhibir la expresión de la heparanasa, como han demostrado los estudios in vitro e in vivo, respectivamente.

Eficacia clínica y seguridad

Tratamiento de la EVO

Se estudió la eficacia y la seguridad de defibrotida en el tratamiento de la EVO grave en un estudio pivotal de fase 3 controlado con datos históricos (2005-01). Se trató a 44 niños y 58 adultos con EVO grave secundaria a TCPH, con Defitelio (25 mg/kg/día por infusión intravenosa) y se compararon con 32 pacientes de control histórico. La mediana del tiempo de tratamiento entre los tratados con Defitelio fue de 22 días.

Una proporción de pacientes significativamente mayor del grupo tratado con Defitelio alcanzó una respuesta completa, que se definió como niveles de bilirrubina total inferior a 2 mg/dl y resolución de la IMO (insuficiencia multiorgánica); la respuesta completa el día+100 fue del 23,5% (24/102) con Defitelio frente al 9,4% (3/32) en el control histórico ($p=0,013$). Además, la tasa de supervivencia el día+100 mejoró en el grupo de Defitelio, en el que sobrevivió el 38,2% (39/102) de los pacientes, frente al 25,0% (8/32) en el grupo de control histórico ($p=0,034$).

Los datos sobre la eficacia de este estudio pivotal vienen apoyados y confirmados por los datos de un estudio de búsqueda de dosis (grupo de 25 mg/kg) y el estudio abierto de tratamiento con un nuevo fármaco en investigación, que se presentan en la tabla 1.

Tabla 1: Resultados del estudio de tratamiento: respuesta completa y tasa de supervivencia de la EVO grave el día +100

	Estudios individuales			
	Búsqueda de dosis (grupo de 25 mg/kg/día)	Abierto de tratamiento con nuevo fármaco en investigación (25 mg/kg/día)	Estudio controlado con datos históricos (25 mg/kg/día)	
			Grupo tratado con defibrotida	Control histórico
Respuesta completa el día +100	43% (32/75)	39,3% (201/512)	23,5% (24/102)	9,4% (3/32)
			p = 0,0131	
Supervivencia al día +100	43,9%*	49,5%*	38,2%*	25,0%*
			p = 0,0341	

*= estimación de Kaplan Meier para el análisis del tiempo hasta el acontecimiento al día +100

Los datos de resultados disponibles de 611 pacientes tratados con Defitelio en un programa de uso compasivo para la EVO no grave y grave posterior al trasplante son coherentes con los estudios clínicos controlados, con una tasa de respuesta completa del 24% (51/212) y de supervivencia del 37% (78/212) en el subconjunto de pacientes con EVO grave.

Coppell y cols. en 2010 publicaron datos de un extenso metaanálisis de 235 pacientes con EVO grave que demostró una tasa de mortalidad histórica en la EVO grave del 84,3% y que esta tasa de mortalidad ha sido constante durante varias décadas.

Los datos derivados de un registro independiente en EE. UU. han demostrado el efecto beneficioso de Defitelio en la práctica clínica de rutina. En un análisis intermedio de un registro en curso, se disponía de datos de 96 pacientes con EVO grave.

La mortalidad por todas las causas el día +100 en pacientes con EVO grave que no fueron tratados con defibrotida fue del 69% y del 61% entre los pacientes que recibieron defibrotida. Estos datos provienen de un registro abierto y de pacientes no aleatorizados.

En la tabla 2 se recoge información adicional.

Tabla 2: Datos del registro de EE. UU.

	No tratados con defibrotida	Tratados con defibrotida
	55	41
Vivos el día +100	17 (31%)	16 (39%)
EVO resuelta para el día +100	16 (29%)	21 (51%)

Profilaxis

Se realizó un estudio profiláctico aleatorizado y controlado (Estudio 2004-000592-33) en pacientes pediátricos sometidos a TCPH. Se aleatorizó a los pacientes (n = 356) a recibir 25 mg/kg/día desde el inicio del acondicionamiento o a no recibir profilaxis.

Se ha demostrado una reducción del 40% en la incidencia global de EVO en el grupo de profilaxis con Defitelio (del 19,9% en el grupo control al 12,2% en el grupo tratado con Defitelio). El uso del tratamiento de rescate con Defitelio para todos los pacientes que desarrollaron EVO supone que el estudio no se diseñó para evaluar las ventajas para la supervivencia y no se observó ninguna en este estudio.

En los análisis secundarios del subconjunto de pacientes sometidos a trasplantes alogénicos, la profilaxis con Defitelio también se asoció a una incidencia más baja y a menos casos de gravedad de grado 2 a 4 de enfermedad de injerto contra el huésped (EICH) para el día +100.

Se realizó un estudio profiláctico separado (Estudio 15-007) utilizando la misma dosis de Defitelio 25 mg/kg/día mediante infusión intravenosa en pacientes pediátricos (n = 198) y adultos (n = 174) tras el TCPH. Las enfermedades principales más comunes de los pacientes fueron leucemia linfoblástica aguda (n = 100) 26,9 %, leucemia mielógena aguda (n = 96) 25,8 % o neuroblastoma (n = 57) 15,3 %. Los pacientes se aleatorizaron a Defitelio más el mejor tratamiento de apoyo (MTA) o solo el MTA.

La variable primaria de supervivencia libre de EVO en el Día +30 tras el TCPH no se cumplió; no se presentó ninguna diferencia al comparar Defitelio más el MTA con solo el MTA. Las estimaciones de Kaplan-Meier (IC del 95 %) de supervivencia libre de EVO en el Día +30 tras el TCPH fueron del 66,8 % en profilaxis con Defitelio más el MTA (57,8 %, 74,4 %) y del 72,5 % (62,3 %, 80,4 %) en solo el MTA. El valor p de la prueba de rango logarítmico estratificada en la que se comparó la supervivencia libre de EVO a lo largo del tiempo entre los dos grupos de tratamiento fue de 0,8504. En el Día +30 tras el TCPH, se produjeron 10/190 o el 5,7 % de muertes en Defitelio más el MTA y 5/182 o el 2,9 % de muertes en solo el MTA.

Proporciones similares de participantes de Defitelio más el MTA frente a los que solo recibieron el MTA experimentaron AAET (99,4 % frente al 100 %, respectivamente) y AAET graves (40,9 % frente al 35,1 %, respectivamente) .

Población pediátrica

En los estudios clínicos realizados en el tratamiento de la EVO, más del 55 % eran menores de 18 años (780 pacientes). La información disponible sobre seguridad y eficacia en niños procede de tres estudios clínicos para el tratamiento de la EVO: el estudio pivotal de fase 3 del tratamiento (2005-01), el estudio T-IND (2006-05) y el estudio de búsqueda de dosis (99-118). La seguridad en pacientes pediátricos también se investigó en dos estudios de profilaxis adicionales (estudios 2004-000592-33 y 15-007) que se describen en la sección anterior “Profilaxis”

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia en niños de menos de 1 mes.

Electrofisiología cardíaca

En base a los resultados del estudio sobre el QTc, realizados en pacientes sanos a dosis terapéuticas y supraterapéuticas, puede concluirse que Defitelio no presenta un potencial importante ni clínicamente relevante de prolongación del QTc a dosis de hasta 2,4 veces superiores al nivel terapéutico indicado. Defitelio podría considerarse libre de toxicidad proarrítmica relacionada con cambios del QT.

Farmacocinética

Absorción y distribución

En 52 voluntarios sanos, después de una única dosis de 6,25 mg/kg de Defitelio administrada en forma de infusión durante 2 horas, los parámetros farmacocinéticos fueron los siguientes:

Tabla 3: Parámetros farmacocinéticos de Defitelio después de la infusión intravenosa de 6,25 mg/kg a personas sanas

Parámetro	Parámetros FC de Defitelio Media $\pm$ SD
C _{max} (µg/ml)	17,3 $\pm$ 3,83
t _{max} (h)#	2,00 (1,00-2,00)
ABCt (µg/ml*h)	26,9 $\pm$ 8,53
ABC (µg/ml*h)	48,1 $\pm$ 6,49
Vd (ml)	9934 $\pm$ 3807
CL (l/h)	10,4 $\pm$ 1,77
Kel (1/h)	1,25 $\pm$ 0,66
t _{1/2} (h)	0,71 $\pm$ 0,35

mediana (min-máx)

Las concentraciones máximas en plasma alcanzaron el máximo al final del periodo de infusión y se redujeron posteriormente con un aclaramiento rápido y en la mayoría de las muestras no pudo detectarse 3,5 horas después del inicio de la infusión.

Los análisis de simulación de modelos farmacocinéticos demostraron que las concentraciones en plasma de Defitelio no se acumulan al administrar varias dosis ni con dosis hasta 4 veces superiores a la terapéutica.

El volumen de distribución es de aproximadamente 10 l. Los estudios *in vitro* indican que el 93% de Defitelio se une a las proteínas plasmáticas.

Eliminación

Tras la administración de la dosis terapéutica (6,25 mg/kg) a sujetos sanos, un promedio de 9,48% de la dosis total administrada se excreta en la orina como defibrotida inalterada en 24 horas; la mayor parte se excreta durante el primer intervalo de recogida de 0-4 horas (aproximadamente el 98%).

Metabolismo

Defibrotida no inhibe ni induce las enzimas del CYP450.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se comparó a seis pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (calculada utilizando la ecuación del estudio Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal) y no sometidos actualmente a diálisis con 6 sujetos sanos con datos demográficos al inicio similares. A los sujetos se les administró Defitelio $6,25 \text{ mg/kg}$ por vía intravenosa durante 2 horas, cada 6 horas. En comparación con los controles sanos, los sujetos con insuficiencia renal mostraron aumentos de 1,6 y 1,4 veces en los valores de AUC y C_{max} , respectivamente, y una semivida de aproximadamente dos veces la de los sujetos sanos.

La cantidad de defibrotida excretada en la orina en 24 horas fue aproximadamente el 5% de la dosis total administrada en los pacientes con insuficiencia renal, frente a aproximadamente 12% en los sujetos sanos.

Casi toda la excreción renal se produce en las primeras 4 horas. No se encontró acumulación de defibrotida a lo largo de 4 dosis. La diferencia en exposición no se considera clínicamente relevante, y en consecuencia no se aconseja un ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia renal (*ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN*).

En un subestudio se demostró que la hemodiálisis no elimina defibrotida (*ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN*).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales en pacientes con insuficiencia hepática. Defitelio se ha usado en estudios clínicos en pacientes con insuficiencia hepática sin ajuste de dosis, sin que se hayan identificado problemas de seguridad importantes (*ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN*).

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Solo los médicos especializados experimentados en el diagnóstico y tratamiento de las complicaciones del TCPH deben prescribir y administrar Defitelio.

Posología

La dosis recomendada es de $6,25 \text{ mg/kg}$ de peso corporal cada 6 horas (25 mg/kg/día).

Existen pocos datos sobre la eficacia y la seguridad de dosis superiores a esta y por tanto, no se recomienda aumentar la dosis por encima de 25 mg/kg/día .

El tratamiento se debe administrar durante un mínimo de 21 días y mantenerse hasta que se resuelvan los síntomas y signos de la EVO grave.

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal o sometidos a hemodiálisis intermitente (*ver Farmacocinética*).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales en pacientes con insuficiencia hepática; no obstante, el medicamento se ha usado en estudios clínicos de pacientes con insuficiencia hepática en desarrollo sin ajustar la dosis, y no se identificaron problemas relacionados con la seguridad. Por tanto, no se recomienda ajustar la dosis pero se debe controlar cuidadosamente a los pacientes (*ver Farmacocinética*).

Población pediátrica

La dosis recomendada para niños con edades entre 1 mes y 18 años es la misma en mg/kg que para adultos, es decir, 6,25 mg/kg de peso corporal cada 6 horas.

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de defibrotida en niños de menos de un mes. No se dispone de datos. No se recomienda el uso de Defitelio en niños de menos de un mes.

Forma de administración

Defitelio está indicado para vía intravenosa. Se administra mediante infusión intravenosa, durante dos horas.

Defitelio siempre se debe diluir antes de usar. Puede diluirse con solución glucosada al 5% para infusión o con solución de 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9%) para infusión, hasta una concentración adecuada que permita la infusión durante 2 horas. El volumen total de la infusión se debe determinar en base al peso de cada paciente de forma individual. La concentración final de Defitelio debe estar comprendida en el intervalo de 4 mg/ml a 20 mg/ml.

Los viales están destinados a un solo uso y la solución no empleada para la dosis debe desecharse (*ver Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*).

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en *Fórmula cualitativa y cuantitativa*.
- Tratamiento trombolítico concomitante (p. ej., t-PA) (*ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

No se recomienda el uso de medicamentos que aumentan el riesgo de hemorragia en el plazo de 24 horas de la administración de Defitelio (durante 12 horas en el caso de la heparina no fraccionada).

La terapia anticoagulante sistémica concomitante (p. ej. heparina, warfarina, inhibidores directos de la trombina e inhibidores directos del factor Xa) (*ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*), excepto en el caso del mantenimiento de rutina o para reabrir un catéter venoso central, requiere un control cuidadoso. Se debe considerar interrumpir la administración de Defitelio durante el uso de esta terapia.

Los medicamentos que afectan a la agregación plaquetaria (p. ej. agentes antiinflamatorios no esteroideos) se deben administrar con cuidado, bajo cuidadosa supervisión médica, durante la administración de Defitelio.

No se recomienda o se debe interrumpir la administración de Defitelio en pacientes que presenten o desarrollen una hemorragia aguda clínicamente significativa que requiera transfusión de sangre. Se recomienda la interrupción temporal de Defitelio en pacientes que se van a someter a una intervención quirúrgica o a procedimientos invasivos con un riesgo considerable de hemorragia importante.

No se recomienda la administración de defibrotida a pacientes con inestabilidad hemodinámica, que se define como incapacidad para mantener una presión arterial media con un único vasopresor.

La administración en bolos de Defitelio puede provocar sofocos o una sensación de «calor generalizado».

Excipientes

Este medicamento contiene 20,4 mg de sodio por vial, equivalente a 1,02 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Posibles interacciones con t-PA recombinante

En un modelo murino de tromboembolia, el t-PA recombinante potenció el efecto antitrombótico de defibrotida cuando se administró por vía intravenosa y por tanto, la administración concomitante puede presentar un mayor riesgo de hemorragia y está contraindicada (*ver Contraindicaciones*).

Posibles interacciones con agentes fibrinolíticos/antitrombóticos

Defibrotida presenta un efecto profibrinolítico (*ver Farmacodinamia*) y esto podría potenciar la actividad de los medicamentos fibrinolíticos/antitrombóticos.

Actualmente no hay experiencia publicada en pacientes sobre el tratamiento concomitante con heparinas de bajo peso molecular (HBPM), con warfarina, ni sobre el tratamiento concomitante con inhibidores directos de la trombina (p. ej., dabigatrán) ni inhibidores directos del factor Xa (p. ej., rivaroxabán y apixabán). Por tanto, no se recomienda el uso de defibrotida con medicamentos fibrinolíticos/antitrombóticos.

Sin embargo, si se emplearan en casos excepcionales, se deben tomar precauciones controlando estrechamente los parámetros de coagulación (*ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO*).

Posibles interacciones con otros medicamentos

Defitelio no inhibe ni induce las enzimas del CYP450 (*ver Farmacocinética*).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Los pacientes y sus parejas deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante la exposición a Defitelio y hasta una semana tras finalizar el tratamiento.

Embarazo

No se han realizado estudios sobre el uso de defibrotida en mujeres embarazadas. Los estudios toxicológicos sobre el desarrollo embriofetal en ratas y conejas preñadas con dosis de defibrotida similares a las dosis terapéuticas recomendadas en seres humanos revelaron una alta tasa de abortos hemorrágicos (*ver Datos preclínicos sobre seguridad*).

No se debe utilizar Defitelio durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con Defitelio.

Lactancia

Se desconoce si defibrotida se excreta en la leche materna. Considerando la naturaleza del medicamento, no se espera que exista riesgo para los recién nacidos/niños lactantes. Defitelio puede ser utilizado durante la lactancia.

Fertilidad

No existen estudios en los que se haya investigado el efecto de defibrotida sobre la fertilidad humana.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad ni potencial carcinogénico.

En ambas especies, los principales hallazgos fueron acumulación de macrófagos vacuolados en el hígado del perro, y en el hígado, riñones y ganglios linfáticos de la rata. Los macrófagos se consideran el principal órgano diana.

Desarrollo embriofetal

En los estudios de reproducción del Segmento II en ratas y conejos, se ha demostrado la toxicidad materna de defibrotida que induce una elevada tasa de abortos hemorrágicos cuando se perfunde por vía intravenosa durante dos horas a todos los niveles de dosis analizados incluidas dosis similares a la dosis en personas. Debido a esta toxicidad materna, no pueden extraerse conclusiones sobre los efectos de defibrotida sobre el desarrollo embriofetal. Se sabe que la expresión de PAI-2 es regulada al alza en forma particular en la placenta.

Toxicidad juvenil

La administración intravenosa repetida de defibrotida a ratas jóvenes, a dosis por debajo y cercanas a la dosis terapéutica en humanos, produjo un retraso en la media de edad de separación del prepucio, lo que indica un retraso en el inicio de la pubertad masculina en la rata. Sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Defitelio sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, debido a la naturaleza de la enfermedad subyacente no cabría esperar que los pacientes condujeran ni utilizaran máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de seguridad de defibrotida se basa en el conjunto de datos agrupados de seguridad, que incluye pacientes que recibieron 25 mg/kg/día de defibrotida para el tratamiento de la EVO, de 4 estudios clínicos: el estudio pivotal de fase 3 del tratamiento (2005-01), el estudio de tratamiento con un nuevo fármaco en investigación (Estudio T-IND), el estudio de búsqueda de dosis (99-118) y un estudio profiláctico aleatorizado y controlado (2004 000592 33). En el estudio pivotal de fase 3 del tratamiento, la incidencia global de reacciones adversas fue similar en el grupo de tratamiento con defibrotida y en el grupo control (histórico). La tabla de reacciones adversas incorpora las RAM observadas en el conjunto de datos agrupados de seguridad [RAM = cualquier acontecimiento notificado como posiblemente relacionado como mínimo en dos ocasiones] y los AAET observados en el estudio de tratamiento con un nuevo fármaco en investigación (Estudio T-IND) 2006-05, una vez completo y finalizado [AAET = cualquier AA que se inició o empeoró en gravedad tras la primera dosis de defibrotida]. Para las reacciones adversas notificadas se utilizó la frecuencia más alta en la tabla siguiente. Los datos de seguridad procedentes del estudio pivotal están respaldados y confirmados con datos del estudio de tratamiento con un nuevo fármaco en investigación ya completado.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia durante el tratamiento de la EVO hepática son hemorragia (que incluye, entre otras, hemorragia gastrointestinal, hemorragia pulmonar y epistaxis) e hipotensión.

Además, aunque en los estudios con defibrotida en la EVO no se ha notificado hipersensibilidad, se han notificado casos de hipersensibilidad, incluida anafilaxia, en una formulación de defibrotida comercializada con anterioridad, por tanto, se incluye la hipersensibilidad como RAM.

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas observadas, según clasificación por órganos y sistemas y frecuencia. Dentro de cada agrupación por frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se definen de la forma siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$).

<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Frecuentes	Coagulopatía
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad
	Reacción anafiláctica
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes	Hemorragia cerebral
Poco frecuentes	Hematoma cerebral
<i>Trastornos oculares</i>	
Poco frecuentes	Hemorragia conjuntival
<i>Trastornos vasculares</i>	
Muy frecuentes	Hipotensión
Frecuentes	Hemorragia
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Frecuentes	Hemorragia pulmonar
	Epistaxis
Poco frecuentes	Hemotórax
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal
	Vómitos
	Diarrea
	Náuseas
	Hematemesis
	Hemorragia de boca
Poco frecuentes	Melena
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Frecuentes	Erupción
	Prurito
	Petequias
Poco frecuentes	Equimosis

Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Hematuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Hemorragia en el lugar de inserción del catéter
	Pirexia
Poco frecuentes	Hemorragia en el punto de inyección

Población pediátrica

En los estudios de tratamiento, más del 50% de los pacientes eran niños. En dosis superiores a la dosis recomendada de 25 mg/kg/día se observó una mayor proporción de pacientes con acontecimientos hemorrágicos en el grupo de dosis alta, pero dado que muchos acontecimientos se produjeron durante el periodo de seguimiento, no pudo determinarse una relación clara con el tratamiento con defibrotida. En el estudio pediátrico de prevención a 25 mg/kg/día, se observó una incidencia de los acontecimientos hemorrágicos en el grupo de defibrotida mayor que en el grupo de tratamiento.

Sin embargo, no se observaron diferencias en la incidencia de los acontecimientos de hemorragia o de hemorragia grave con desenlace mortal.

La frecuencia, naturaleza y gravedad de las reacciones adversas en niños son, por lo demás, igual que en adultos. No se indican precauciones especiales.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Cualquier notificación de reacciones adversas, aunque estas sean conocidas, puede contribuir a detectar problemas relacionados con el uso de los medicamentos. Se invita a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@adium.com.ar o a través del siguiente enlace <https://adium.creoscro.com/Safety/PublicGeneral> y/o al Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente enlace: <https://vigiflow-eforms.who-umc.org/ar/medicamentos>

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe ningún antídoto específico en caso de sobredosis. El tratamiento debe ser sintomático. Defibrotida no se elimina mediante diálisis (*ver sección Farmacocinética*).

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ
TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS
TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA
TELÉFONO: (0221) 451-5555

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 °C. No congelar.

No utilizar este medicamento luego de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Estabilidad durante el uso después de la primera apertura y/o de la dilución

Desde el punto de vista microbiológico, después de la dilución, el medicamento reconstituido se debe usar inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado la estabilidad química y física en el uso durante 72 horas a 15-25 °C para un intervalo de concentración de 4 mg/ml a 20 mg/ml en solución de 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9%) para infusión o solución glucosada al 5% para infusión.

Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían superar las 24 horas a 2 °C -8 °C.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Defitelio es para un solo uso.

La solución concentrada para infusión se debe diluir usando una técnica aséptica.

Defitelio se debe diluir con solución de 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9%) para infusión o solución glucosada al 5% para infusión (ver *CONSERVACIÓN* para el intervalo de concentraciones y estabilidad de la solución diluida) hasta una concentración adecuada que permita un tiempo de infusión de 2 horas (ver *POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN*).

Preparación de Defitelio (usar técnica aséptica):

1. El número de viales a diluir se debe determinar en base al peso de cada paciente particular (ver *POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN*).
2. Antes de diluir, se debe inspeccionar cada vial para descartar la presencia de partículas. Si se observan partículas y/o el líquido del vial no es transparente, no se debe usar el vial.
3. El volumen total de la infusión se debe determinar en base al peso de cada paciente particular. La concentración final de Defitelio debe estar dentro del intervalo de concentraciones de 4 mg/ml – 20 mg/ml (ver *CONSERVACIÓN*).
4. Se debe extraer y desechar un volumen de la solución de 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9%) para infusión o de la solución glucosada al 5% para infusión de la bolsa de infusión, que sea igual al volumen total de solución de Defitelio a añadir.

5. Se debe extraer y combinar el volumen necesario de los viales de Defitelio.
6. Se debe añadir el volumen combinado de Defitelio a la solución de 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9%) para infusión o de solución glucosada al 5% para infusión.
7. La solución para infusión se debe mezclar con cuidado.
8. Antes de usar, examinar visualmente la solución para descartar la presencia de partículas. Solo se deben usar las soluciones transparentes sin partículas visibles. Dependiendo del tipo y cantidad de diluyente, el color de la solución diluida puede fluctuar entre incolora y ligeramente amarilla. Se recomienda administrar la solución diluida de Defitelio a los pacientes mediante un equipo de infusión provisto de un filtro en línea de 0,2 µm.
9. Después de completar la infusión, se debe enjuagar la vía intravenosa con solución de 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9%) para infusión o solución glucosada al 5% para infusión.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

PRESENTACIÓN

Viales de 2,5 ml (vidrio transparente de tipo I), cerrado con tapón (caucho butílico) y precinto (aluminio).

Tamaño del envase de 10 viales.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 60472

TITULAR: Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited.

Dirección: 5th Floor, Waterloo Exchange, Waterloo Road, Dublin 4, Irlanda

REPRESENTANTE: MONTE VERDE S.A.

Domicilio: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN:

Patheon Italia S.p.A, 2° Trav. SX Via Morolense, 503013 Ferentino (FR), Italia.

ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO EN:

- Patheon Italia S.p.A, 2° Trav. SX Via Morolense, 503013 Ferentino (FR), Italia.

Fecha de última revisión: Septiembre 2025 (DI-2025-6986-APN-ANMAT#MS)