DEFITELIO®
defibrotida 80 mg/ml

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DEFITELIO®
defibrotida

APRESENTAÇÃO
Solução para diluição para infusão intravenosa com 80 mg/ml. Cada embalagem contém 10 frascos-ampola de uso único com 2,5 ml cada.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 MÊS DE IDADE

COMPOSIÇÃO
Cada frasco-ampola de DEFITELIO® contém:
defibrotida ..... 200 mg
Excipientes: citrato de sódio di-hidratado e água para injetáveis. O ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio podem ser utilizados para ajuste de pH.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
DEFITELIO® (defibrotida) solução para diluição para infusão intravenosa é indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com doença veno-oclusiva hepática grave (VOD) também conhecida como síndrome da obstrução sinusoidal (SOS), após transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia de DEFITELIO® foi investigada em dois estudos prospectivos (Estudo 1 e Estudo 2) e em um estudo de acesso expandido (Estudo 3). No Estudo 1, um estudo piloto de fase 3, com controle histórico, um total de 102 pacientes (44 crianças e 58 adultos) com diagnóstico de VOD grave de acordo com os seguintes critérios (bilirrubina de pelo menos 2 mg/dL e pelo menos dois dos seguintes achados: hepatomegalia, ascite e ganho de peso superior a 5% no Dia +21 pós-TCTH) até Dia+28 pós-TCTH foram tratados com DEFITELIO®. O tratamento foi administrado a uma dose de 6,25 mg/kg infundida a cada 6 horas durante um mínimo de 21 dias e continuou até o paciente ter sido dispensado do hospital. Os pacientes tratados com DEFITELIO® não foram autorizados a receber medicamentos concomitantes, como heparina, varfarina ou alteplase devido ao aumento do risco de sangramento. Os resultados deste estudo foram comparados aos de pacientes do controle histórico.
No Estudo 2, estudo de determinação de dose, 75 pacientes adultos e pediátricos com diagnóstico de VOD grave após TCTH foram tratados com DEFITELIO® a uma dose de 6,25 mg/kg infundida a cada 6 horas. A duração mínima planejada do tratamento foi de 14 dias. O tratamento poderia continuar até que os sinais de VOD hepática estivessem resolvidos.
No Estudo 3, um estudo multicêntrico, de braço único, aberto e de acesso expandido, eficácia foi avaliada em pacientes com VOD grave com ou sem disfunção múltipla de órgãos (DMO) (n=1137). Dos 1137 pacientes, 512 (pacientes adultos e pediátricos) desenvolveram VOD grave após transplante. Todos os pacientes receberam DEFITELIO® a uma dose de 6,25 mg/kg infundida a cada 6 horas, para o tratamento recomendado com duração mínima de 21 dias. Pacientes foram recomendados a continuar o tratamento até que os sinais e sintomas de VOD fossem resolvidos.

A Tabela 1 fornece dados demográficos basais para pacientes tratados com DEFITELIO® nestes estudos.

Tabela 1: Características demográficas e basais dos pacientes com VOD grave pós-TCTH tratados com DEFITELIO® a 6,25 mg/kg a cada 6 horas

Fonte de dados	Estudo 1	Estudo 2	Estudo 3
Desenho	Prospectivo	Prospectivo	Estudo de acesso expandido
Número de pacientes	102	75	512
Idade mediana (anos) (intervalo)	21 anos (< 1,72)	32 anos (<1,61)	14 anos (<1,69)
Idade, n (%) < 17 anos > 17 anos	44 (43%) 58 (57%)	22 (29%) 53 (71%)	281 (55%) 231 (45%)
Raça, n (%) Caucasiano Negro/Afro-americano	77 (75%) 6 (6%)	61 (81%) 6 (8%)	343 (67%) 36 (7%) 20 (4%) 113 (22%)

Asiático Outro	4 (4%) 15 (15%)	2 (3%) 6 (8%)	
Sexo, n (%) Homem Mulher	64 (63%) 38 (37%)	41 (55 %) 34 (45%)	278 (54%) 234 (45%)
Mediana do número de dias em tratamento (intervalo)	21,5 dias (1,58)	19,5 dias (3,83)	21,0 dias[a] (1,91)
Tipo de transplante, n (%) Alo transplante Autotransplante Desconhecido	90 (88%) 12 (12%) NA	67 (89%) 8 (11%) NA	450 (88%) 61 (12%) 1 (0,2%)
Dependente de ventilador ou diálise na entrada do estudo, n (%)	34 (33%)	8 (11%)	225 (44%)

[a]A duração do tratamento da primeira dose até a última dose é apresentada, porque dias sem tratamento não foram capturados para o estudo de acesso expandido.

Nos estudos 1, 2 e 3, análises de eficácia foram baseadas na sobrevida dos pacientes no Dia+100 pós-TCTH e na resposta completa. O resultado dessas análises está disponível na Tabela 2. Além disso, análises post-hoc do Estudo 3 indicaram que o aumento de mortalidade no Dia+100 pós-TCTH (n=512) foi associado a atrasos mais longos na administração de defibrotida após um diagnóstico de VOD grave (confirmado pelo teste de tendência Cochran-Armitage; valor-p <0,001). A razão para o atraso no início após o diagnóstico não foi avaliada no Estudo 3.

Tabela 2: Resultados do Estudo do Tratamento: Taxa de Resposta Completa e Sobrevida de VOD grave no Dia+100 pós-TCTH

	Estudo com Controle Histórico (Estudo 1)		**Determinação da Dose (Estudo 2)**	**Acesso Expandido (Estudo 3) N=351**
	Grupo tratado com Defibrotida	**Controle Histórico**		
Taxa de Sobrevida no Dia+100(IC 95%)	38% (29%, 48%)	25% (10%, 40%)	44% (33%, 55%)	45% (40%, 51%)
	p = 0,0109			
Taxa de resposta completa no Dia+100	25,5% (26)	12,5% (4)	46,7% (35)	39,3% (201)
	p = 0,0160			

Estudo CIBMTR
O estudo de registro do Centro para Pesquisa Internacional de Transplante de Medula e Sangue (CIBMTR) foi realizado para fornecer dados adicionais de suporte da eficácia independentes do Estudo 1 principal. Os resultados do estudo de registro do CIBMTR avaliaram as taxas de sobrevida no Dia+100 pós-TCTH em pacientes com VOD com evidência de disfunção em múltiplos órgãos. Veja os resultados na Tabela 3.

Tabela 3: Dados do Registro do CIBMTR

	Não tratados com defibrotida n=55	Tratados com defibrotida n=41
Vivos no Dia+100	17 (31%)	16 (39%)
VOD resolvido no Dia+100	16 (29%)	21 (51%)

Pacientes geriátricos (> 65 anos de idade)
Estudos clínicos de DEFITELIO® não incluíram um número suficiente de indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos de idade para determinar se os mesmos respondem de forma diferente de indivíduos mais jovens. Outras experiências clínicas relatadas não identificaram diferenças nas respostas entre idosos e pacientes mais jovens.

Pacientes pediátricos (≤ 16 anos de idade)
A segurança e eficácia de DEFITELIO® em pacientes pediátricos (> 1 mês a <16 anos de idade) foram estabelecidas em ensaios clínicos de pacientes pediátricos com VOD hepática grave após TCTH.

Referência:
1. Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH,et al. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multiorgan failure after stem cell transplantation: a multicenter, randomized, dose finding trial. Biol Blood Marrow Transplant. 2010 Jul;16(7):1005-17.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

DEFITELIO® é uma mistura de oligonucleotídeos com propriedades profibrinolíticas. A defibrotida é uma mistura polidispersa de sais de sódio de polideoxirribonucleotídeos predominantemente de cadeia simples (cs) derivados do tecido intestinal porcino com um peso molecular ponderado médio de 14-19 kDa e uma potência de 27-39 e 28-38 unidades biológicas por mg conforme determinado por dois ensaios separados que medem a liberação de um produto formado pelo contato entre defibrotida, plasmina e um substrato de plasmina. O nome químico de defibrotida é o sal de sódio polideoxirribonucleotídeo.

Mecanismo de ação
A defibrotida é uma mistura de oligonucleotídeos com ações demonstradas em múltiplas vias que afetam a homeostase endotelial. A ativação das células endoteliais (CE) promove trombogênese, fibrinogênese, adesão de leucócitos e plaquetas, vasoconstrição e permeabilidade vascular. A ativação excessiva do CE (disfunção endotelial) pode se tornar um risco para o paciente. A defibrotida reduz a ativação da CE por mecanismos antitrombóticos, fibrinolíticos, antiadesivos e antiinflamatórios, restaurando o equilíbrio trombótico-fibrinolítico e preservando a homeostase endotelial.

A defibrotida demonstrou propriedades antitrombóticas e fibrinolíticas. *In vitro*, a defibrotida aumenta a expressão do ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) e da trombomodulina (TM), aumenta a atividade enzimática da plasmina para hidrolisar os coágulos de fibrina e diminui a expressão do fator de von Willebrand (vWF) e do inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1), A defibrotida aumenta o inibidor da via do fator tecidual sistêmico (TFPI) em ambientes clínicos e não clínicos.

In vitro, a defibrotida inibe a adesão de leucócitos ao endotélio suprimindo a P-selectina e a molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM)-1 e interferindo na transmigração de leucócitos mediada pelo antígeno 1 associado à função linfocitária (LFA-1 – ICAM). A adesão de plaquetas é inibida devido ao aumento de óxido nítrico (NO), prostaglandina I2 (PGI2) e prostaglandina E2 (PGE2).
As propriedades antiinflamatórias da defibrotida são demonstradas pela atenuação da liberação e produção de mediadores inflamatórios como interleucina 6, tromboxano A2, fator de necrose tumoral leucotrieno B4-α (TNF-α) e espécies reativas de oxigênio.

A defibrotida também protege as CEs dos danos causados por toxicidades relacionadas à quimioterapia. *In vitro*, a defibrotida diminui a apoptose de CEs mediada por fludarabina, mantendo seu efeito antileucêmico. Além disso, a defibrotida inibe a expressão da heparanase, contribuindo para a integridade da matriz extracelular.

Propriedades farmacodinâmicas
Eletrofisiologia cardíaca
Com uma dose de 2,4 vezes a dose máxima recomendada, DEFITELIO® não prolonga o intervalo QTc em qualquer extensão clinicamente relevante.

Inibição de PAI-1
As concentrações plasmáticas de PAI-1 foram avaliadas de forma exploratória como um potencial marcador farmacodinâmico para a eficácia em um estudo clínico. O PAI-1 é um inibidor da t-PA e, portanto, da fibrinólise. Os níveis médios de PAI-1 nos dias 7 e 14 foram inferiores aos da linha de base em pacientes com resposta completa (CR) e aqueles que estavam vivos no Dia+100, mas essa tendência não atingiu significância estatística. Não houve diferenças estatisticamente significantes nos níveis médios de PAI-1 por tratamento ou resultado.

Propriedades Farmacocinéticas
Absorção e Distribuição:

Em 52 voluntários saudáveis, após uma dose única de 6,25 mg/kg de DEFITELIO® administrada sob a forma de uma infusão de 2 horas, os parâmetros farmacocinéticos foram os seguintes:

Tabela 4. Parâmetros farmacocinéticos de DEFITELIO® após infusão intravenosa de 6,25 mg/kg em indivíduos saudáveis.

Parâmetro	Parâmetros PK de DEFITELIO® Média ± SD
C_{max} (µg/mL)	17,3 ± 3,83
t_{max} (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 o pico no final do período de infusão e, depois disso, decaíram com uma rápida depuração, e na maior parte das amostras foi indetectável 3,5 horas após o início da infusão.
A análise de simulação de modelagem farmacocinética demonstrou que as concentrações plasmáticas de DEFITELIO® não se acumulam com a administração de múltiplas doses e com doses até 4 vezes a dose terapêutica.
O volume de distribuição é de aproximadamente 10 L. Estudos *in vitro* demonstraram que 93% do DEFITELIO® está ligado 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 é excretada na urina como defibrotida inalterada em 24 horas, com a maior parte sendo excretada durante o primeiro intervalo de coleta de 0-4 horas (aproximadamente 98%).

Biotransformação:
DEFITELIO® não inibe ou induz o CYP450s.

Populações e condições especiais
Pacientes pediátricos
Foram coletados dados de farmacocinética insuficientes em pacientes pediátricos para se tirar conclusões.

Pacientes geriátricos
A farmacocinética de DEFITELIO® não foi estabelecida na população geriátrica.

Insuficiência hepática
Não foram realizados estudos farmacocinéticos formais em pacientes com comprometimento hepático. O DEFITELIO® foi usado em estudos clínicos em pacientes com comprometimento hepático sem ajustes na dose sem qualquer problema de segurança identificado.

Insuficiência renal
Seis pacientes com uma taxa de filtração glomerular estimada < 30 mL/min/1,73m^2 (calculada usando a equação de Modificação da Dieta em Doença Renal) e que, no momento, não estavam em diálise, foram comparados a 6 indivíduos saudáveis com dados demográficos basais similares. O DEFITELIO® 6,25 mg/kg foi administrado aos indivíduos por via intravenosa durante 2 horas a cada 6 horas. Em comparação aos controles saudáveis, os pacientes com comprometimento renal demonstraram aumento de 1,6 e 1,4 vezes na AUC e Cmax, respectivamente e meia-vida de aproximadamente duas vezes a de indivíduos saudáveis.
A quantidade de defibrotida excretada na urina durante 24 horas foi aproximadamente 5% da dose total administrada naqueles com comprometimento renal versus aproximadamente 12% em indivíduos saudáveis.
Quase toda excreção renal ocorre nas primeiras 4 horas. Não foi encontrado acúmulo de defibrotida ao longo de 4 doses. A diferença na exposição não é considerada clinicamente relevante, dessa forma, o ajuste da dose não é recomendado para pacientes com comprometimento renal.
Em um subestudo, foi demonstrado que a hemodiálise não remove a defibrotida.

4. CONTRAINDICAÇÕES
• Administração concomitante com terapia anticoagulante ou fibrinolítica sistêmica.
• Pacientes hipersensíveis a este medicamento ou a qualquer ingrediente na formulação ou componente da embalagem.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
DEFITELIO® deve ser prescrito e administrado a pacientes por médicos especializados com experiência no diagnóstico e tratamento de complicações de TCTH.

DEFITELIO® aumentou a atividade das enzimas trombolíticas /fibrinolíticas in vitro e pode aumentar o risco de hemorragia em pacientes com VOD após TCTH (vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, e 9. REAÇÕES ADVERSAS). Não inicie o DEFITELIO® em pacientes com sangramento ativo.

Os pacientes devem ser monitorados de perto para sinais e sintomas de hemorragia durante o tratamento com DEFITELIO®. O tratamento com DEFITELIO® deve ser suspenso em casos de sangramento significativo ou recorrente. Interrompa a infusão de DEFITELIO® por, pelo menos, 2 horas antes de um procedimento invasivo.

Os pacientes tratados com DEFITELIO® não devem receber medicamentos concomitantes, como heparina, varfarina, alteplase ou outra terapia anticoagulante ou fibrinolítica sistêmica (excluindo manutenção de rotina ou reabertura de linhas venosas centrais) devido ao risco potencial de sangramento.

Hematologia
Hemorragia / Sangramento
DEFITELIO® aumentou a atividade das enzimas trombolíticas /fibrinolíticas in vitro e pode aumentar o risco de sangramento em pacientes com VOD grave após TCTH.

O uso concomitante de defibrotida e anticoagulante sistêmico ou terapia trombolítica /fibrinolítica (excluindo manutenção de rotina ou reabertura de linhas venosas centrais) pode aumentar o risco de sangramento. Interrompa a terapia anticoagulante ou trombolítica /fibrinolítica sistêmica antes de iniciar a terapia com defibrotida e considere atrasar o início da administração de defibrotida até que os efeitos da terapia anticoagulante ou trombolítica /fibrinolítica tenham diminuído (vide 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). O uso concomitante de DEFITELIO® e terapia antiplaquetária requer monitoramento cuidadoso / supervisão médica próxima.

Não inicie o DEFITELIO® em pacientes com sangramento ativo e/ou clinicamente significativo. A interrupção temporária de DEFITELIO® é recomendada em pacientes submetidos à cirurgia ou procedimentos invasivos. Monitore os pacientes com sinais de sangramento. Se pacientes com DEFITELIO® desenvolverem sangramento, interrompa DEFITELIO®, trate a causa subjacente e preste cuidados de suporte até que o sangramento seja interrompido.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

Instabilidade hemodinâmica
Antes da administração de DEFITELIO®, confirme que o paciente está hemodinamicamente estável em não mais de um vasopressor.

Imunologia
Reação anafilática foi relatada em associação com o uso de DEFITELIO®. Monitore os pacientes para reações de hipersensibilidade graves, especialmente se houver um histórico de exposição prévia a defibrotida. Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade grave, interrompa DEFITELIO® permanentemente; não retome o tratamento.

Considerações pré-operatórias / Cirurgia
Não há nenhum agente de reversão conhecido para os efeitos profibrinolíticos de DEFITELIO®. Interrompa a infusão de DEFITELIO® por pelo menos 2 horas antes de um procedimento invasivo. Retome o tratamento com DEFITELIO® após o procedimento, assim que qualquer risco de sangramento relacionado ao procedimento for resolvido.

Populações especiais
Pacientes pediátricos (≤16 anos de idade)
A segurança e eficácia de DEFITELIO® foram estabelecidas em pacientes pediátricos com idade > 1 mês. A segurança e a eficácia de DEFITELIO® em crianças com idade inferior a 1 mês ainda não foram estabelecidas e não há dados clínicos disponíveis nesta população de pacientes. Não é recomendado o uso de DEFITELIO® em crianças menores de um mês.

Pacientes geriátricos (> 65 anos de idade)
A segurança e a eficácia do DEFITELIO® não foram estabelecidas na população geriátrica. Em geral, o número de pacientes com 65 anos ou mais em ensaios clínicos não foi suficiente para determinar se eles respondem de maneira diferente de pacientes mais jovens.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Espera-se que DEFITELIO® tenha influência nula ou negligenciável na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. No entanto, devido à natureza da doença subjacente, não se espera que os pacientes dirijam ou operem máquinas.

Gravidez e lactação
Gravidez (categoria de risco: C)
Não há dados disponíveis sobre o uso de defibrotida em mulheres grávidas. O uso de DEFITELIO® durante a gravidez não é recomendado. Estudos de toxicologia animal com DEFITELIO® em ratas e coelhas grávidas revelaram uma alta taxa de aborto hemorrágico.

Categoria C
Estudos de reprodução animal demonstraram um efeito adverso sobre o feto e não há estudos adequados e bem controlados em humanos, mas os benefícios potenciais podem justificar o uso do medicamento em mulheres grávidas, apesar dos riscos potenciais.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Lactação
Não há informações sobre a presença de defibrotida no leite humano, efeitos sobre o lactente ou os efeitos sobre a produção de leite. Devido ao potencial de reações adversas graves, incluindo sangramento no lactente, aconselhar as pacientes que a amamentação não é recomendada durante o tratamento com DEFITELIO®.

Fertilidade
Não há estudos que investiguem os efeitos de defibrotida na fertilidade humana.
Dada à meia-vida curta de defibrotida e estudos genotóxicos negativos, é necessária contracepção eficaz para pacientes do sexo masculino e feminino durante a exposição ao DEFITELIO® e durante uma semana após a descontinuação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Visão geral
As interações farmacocinéticas medicamento-medicamento são improváveis na dose terapêutica de defibrotida. Os dados de estudos in vitro que utilizam biomateriais humanos demonstram que a defibrotida não induz (CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4, UGT1A1) ou inibe (CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, UGT2B7) as principais enzimas metabolizadoras de medicamentos e não é um substrato ou inibidor dos principais transportadores de absorção de medicamentos (OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3) ou transportadores de efluxos (Pgp e BCRP). Há algumas evidências (estudos em animais, plasma humano *ex vivo* e voluntários sadios) que a defibrotida pode aumentar a atividade farmacodinâmica da heparina e da alteplase.

Interações medicamento-medicamento
Agentes antitrombóticos
A defibrotida pode aumentar a atividade farmacodinâmica de medicamentos antitrombóticos /fibrinolíticos, como heparina ou alteplase. O uso concomitante de defibrotida com medicamentos anticoagulantes ou fibrinolíticos é contraindicado devido ao aumento do risco de hemorragia. Há algumas evidências (estudos em animais, plasma humano *ex vivo* e voluntários sadios) que a defibrotida pode aumentar a atividade farmacodinâmica da heparina e da alteplase.

Interações medicamento-alimento

Interações com alimentos não foram estabelecidas.

Interações medicamento-planta medicinal
Interações com produtos fitoterápicos não foram estabelecidas.

Interações medicamento-testes laboratoriais
Interações com testes laboratoriais não foram estabelecidas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Mantenha os frascos-ampola fechados em temperatura entre 15ºC e 25°C. Não congelar.
Prazo de validade dos frascos-ampola fechados: 36 Meses

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Cuidados especiais de conservação
Após diluído, mantenha DEFITELIO® armazenado entre 2°C e 8°C por até 24 horas. Não reutilize os frascos utilizados parcialmente.

Aparência
DEFITELIO® é uma solução límpida, de amarelo claro a marrom, estéril, livre de conservantes, em um frasco de uso único para infusão intravenosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Recomendações sobre a dose
O tratamento com defibrotida deve ser iniciado e supervisionado continuamente apenas por médicos especializados em um hospital ou em um centro de transplante de células-tronco.
Administre DEFITELIO® por um período mínimo de 21 dias. Se após 21 dias os sinais e sintomas da VOD hepática não tiverem resolvidos, continue com DEFITELIO® até a resolução do VOD.
Antes da administração de DEFITELIO®, confirme que o paciente não sofre hemorragia clinicamente significativa e é hemodinamicamente estável em não mais de um vasopressor.

Dose recomendada e ajuste de dose
A dose recomendada de DEFITELIO® é de 25 mg/kg/dia administrada como 6,25 mg/kg a cada 6 horas em uma infusão intravenosa de 2 horas. A dose deve se basear no peso corporal inicial do paciente, definido como o peso do paciente antes do regime preparatório para TCTH.

Insuficiência renal
Não é necessário ajuste da dose para pacientes com insuficiência renal ou que estão em hemodiálise.

Insuficiência hepática
Não é necessário ajuste da dose para pacientes com insuficiência hepática.

População pediátrica
Não são necessários ajustes de dose para pacientes pediátricos.

Administração
DEFITELIO® deve ser diluído antes da infusão. DEFITELIO® deve ser administrado por infusão intravenosa constante ao longo de um período de 2 horas. Não coadministrar DEFITELIO® e outros medicamentos intravenosos simultaneamente dentro da mesma linha intravenosa. A solução diluída de DEFITELIO® deve ser administrada usando um conjunto de infusão equipado com um filtro de linha de 0,2 micra. A linha de administração intravenosa (periférica ou central) deve ser lavada com injeção de dextrose a 5% ou injeção de cloreto de sódio a 0,9%, imediatamente antes e após a administração.

Diluir DEFITELIO® com dextrose a 5% ou cloreto de sódio a 0,9%, até uma concentração de 4 mg/mL a 20 mg/mL. Administrar a solução diluída ao longo de 2 horas. A dose total e o volume de infusão devem ser determinados com base no peso basal individual do paciente (peso antes do regime preparatório para TCTH).
Os frascos-ampola não contêm conservantes antimicrobianos e são destinados apenas a um único uso. Os frascos-ampola de uso parcial devem ser descartados. A solução diluída de DEFITELIO® deve ser utilizada em até 4 horas se armazenada à temperatura ambiente ou dentro de 24 horas, se armazenada a 2ºC a 8ºC. Até quatro doses podem ser preparadas ao mesmo tempo.

Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente para detectar partículas e descoloração antes da administração. Descarte o frasco se algum desses estiver presente.

Instruções de preparação
• Determine a dose (mg) e o número de frascos de DEFITELIO® com base no peso basal individual do paciente (kg) (peso antes do regime preparatório para TCTH).

• Calcule o volume de DEFITELIO® necessário. Usando técnica asséptica apropriada, retire essa quantidade do(s) frasco(s) e adicione-a na bolsa de infusão contendo dextrose a 5% ou cloreto de sódio a 0,9% para cada dose para fazer uma concentração final de 4 mg/mL a 20 mg/mL.
• Misture suavemente a solução para infusão.
• Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente para detectar partículas e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente permitirem. Apenas soluções transparentes sem partículas visíveis devem ser utilizadas. Dependendo do tipo e quantidade de diluente, a cor da solução diluída pode variar de incolor para amarelo claro. Recomenda-se que a solução DEFITELIO® diluída seja administrada a pacientes usando um conjunto de infusão equipado com um filtro de linha de 0,2 micra.
• Os frascos-ampola parcialmente utilizados devem ser descartados.
• Use a solução de DEFITELIO® diluída dentro de 4 horas, se armazenada à temperatura ambiente ou dentro de 24 horas, se armazenada sob refrigeração.

Modificação de tratamento para toxicidade ou procedimentos invasivos
A modificação do tratamento, incluindo a descontinuação temporária ou permanente do DEFITELIO®, deve seguir a recomendação na Tabela 5.

Tabela 5: Modificações de tratamento para toxicidade ou procedimentos invasivos

Evento	**Ação recomendada**
Reação de Hipersensibilidade	
Grave ou com risco de vida (anafilaxia)	1. Descontinue DEFITELIO® permanentemente; não retome o tratamento.
Sangramento	
Persistente, grave ou potencialmente fatal	1. Suspenda o DEFITELIO® 2. Trate a causa do sangramento e forneça cuidados de suporte como indicado clinicamente. 3. Considere retomar o tratamento (na mesma dose e volume de infusão) quando o sangramento parar e o paciente estiver hemodinamicamente estável.
Hemorragia significativa recorrente	1. Descontinue DEFITELIO® permanentemente; não retome o tratamento.
Procedimentos invasivos	
	1. Não há nenhum agente de reversão conhecido para os efeitos profibrinolíticos de DEFITELIO®. Interrompa a infusão de DEFITELIO® por pelo menos 2 horas antes de um procedimento invasivo. 2. Continuar o tratamento com DEFITELIO® após o procedimento, assim que o risco de sangramento relacionado ao procedimento for resolvido.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Visão geral das reações adversas do medicamento
Os eventos adversos mais comuns (incidência ≥ 10% e independentes da causalidade) relatados nos Estudos 1 e 2 (N = 176) foram hipotensão, diarreia, vômito, náusea e epistaxe. Os eventos adversos graves mais comuns (incidência ≥ 5% e independentes da causalidade) relatados nos Estudos 1 e 2 foram hipotensão (11%) e hemorragia alveolar pulmonar (7%). Vide Tabela 1 em 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA, dados demográficos e desenho do estudo.

A informação sobre eventos adversos que resultaram em descontinuação permanente de DEFITELIO® estava disponível para 102 pacientes do Estudo 1 e 35 (34%) desses pacientes apresentaram evento adverso com descontinuação permanente. Os eventos adversos que levaram à interrupção permanente incluíram hemorragia alveolar pulmonar em 5 (5%) pacientes; hemorragia pulmonar, hipotensão, hemorragia no local do cateter e falência de múltiplos órgãos, cada uma em 3 (3%) pacientes; e hemorragia cerebral e sepse, cada uma em 2 (2%) pacientes.

Os eventos adversos hemorrágicos, de qualquer grau, foram relatados em 57% dos pacientes nos Estudos 1 e 2 em comparação com 75% dos pacientes no grupo Controle Histórico. Os eventos adversos hemorrágicos mais comumente relatados nos Estudos 1 e 2 foram epistaxe (14% vs. 16%, DEFITELIO® vs. Controle Histórico), hemorragia alveolar pulmonar (9% vs. 16%), hematúria (9% vs. 16%) e hemorragia gastrointestinal (9% vs. 9%). Eventos adversos hemorrágicos graves ou com risco de vida ocorreram em 29% dos pacientes com DEFITELIO® (a classificação dos eventos não estava disponível para pacientes com controle histórico). Eventos adversos hemorrágicos que levaram à morte ocorreram em 9% dos pacientes com DEFITELIO® nos Estudos 1 e 2 e em 6% dos pacientes do Controle Histórico. Consulte o item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

Eventos adversos potencialmente associados à hipersensibilidade a DEFITELIO® para os quais não foi fornecida etiologia alternativa foram observados em cinco pacientes em ensaios clínicos. A farmacovigilância pós-comercialização relatou um caso de choque anafilático e outro de hipersensibilidade.

A frequência, natureza e gravidade dos eventos adversos em crianças foram semelhantes as dos adultos. Os pacientes pediátricos apresentaram incidência semelhante de hemorragia geral em relação aos adultos. Nenhuma precaução especial é indicada em pacientes pediátricos.

Reações adversas ao medicamento baseadas em ensaios clínicos
Como os ensaios clínicos são conduzidos em condições muito específicas, as taxas de reação adversas observadas nos ensaios clínicos podem não refletir as taxas observadas na prática e não devem ser comparadas com as taxas nos ensaios clínicos de outro medicamento. A informação sobre reações adversas a partir de ensaios clínicos é útil para identificar eventos adversos relacionados aos medicamentos e taxas aproximadas.

A informação de segurança baseada em 176 pacientes que receberam DEFITELIO® para o tratamento de VOD grave após TCTH na dose recomendada de 25 mg/kg/dia nos Estudos 1 e 2 é apresentada na Tabela 6. A idade mediana da população de segurança era de 25 anos (variando de 1 mês a 72 anos) e 63% tinham ≥ 17 anos de idade. Um total de 60% dos pacientes era do sexo masculino, 78% eram brancos, 89% tinham sido submetidos à TCTH alogênico e em 43% o diagnóstico subjacente era leucemia aguda. Na entrada no estudo, 13% dependiam de diálise e 18% dependiam de ventilação.

Os pacientes eram excluídos desses ensaios se, no momento da entrada no estudo, tinham hemorragia aguda significativa ou requeriam o uso de qualquer medicamento que pudesse aumentar o risco de hemorragia, ou possuíam doença de enxerto versus hospedeiro de graus ativos B-D ou instabilidade hemodinâmica (requerido vasopressores múltiplos para fornecer suporte à pressão sanguínea). DEFITELIO® foi administrado por uma mediana de 21 dias (intervalo: 1 a 83 dias).

No Estudo 1 e no Estudo 2 (N = 176), as taxas globais para qualquer tipo de hemorragia foram semelhantes para pacientes pediátricos (58,5%) e adultos (56,8%) tratados com DEFITELIO®. No Estudo 1 e no Estudo 2 para pacientes pediátricos tratados com DEFITELIO® em uma dose de 25 mg/kg/dia, a hemorragia alveolar pulmonar e hemorragia pulmonar foram relatadas em 15% e 9% dos pacientes, que é semelhante ao controle. Em pacientes adultos as taxas foram numericamente mais baixas, sendo 5% dos pacientes adultos com hemorragia alveolar pulmonar e 1% relatando hemorragia pulmonar.

Entre os 176 pacientes que receberam DEFITELIO® para o tratamento de VOD grave após TCTH na dose recomendada de 25 mg/kg/dia nos Estudos 1 e 2, 128 pacientes morreram durante o período de estudo. As causas de morte mais comuns (incidência≥ 5%) relatadas no Estudo 1 e no Estudo 2 foram progressão da VOD, infecção e sangramento.

No estudo 3, pacientes com VOD grave pós-TCTH (n = 512), as idades variaram de 1 mês a 69,0 anos. A maioria, 54,9% dos pacientes, tinha ≤ 16 anos na época em que receberam o TCTH. A maioria dos pacientes pediátricos (≤ 16 anos) eram crianças (2-11 anos) (53,7%) na época em que receberam o TCTH.

As informações de segurança baseadas nos pacientes pós-TCTH que receberam DEFITELIO® na dose recomendada de 25 mg/kg/dia no Estudo 3, são apresentadas na Tabela 6.

Para fins de registro de eventos adversos nos ensaios clínicos, não foi exigido que se relatasse eventos adversos que estivessem relacionados à doença veno-oclusiva hepática ou se já fossem esperados após o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), a menos que fossem graves ou Graus 4-5.

A Tabela 6 apresenta reação adversa independente da causalidade ≥ 10% ou grau 4/5 ≥ 2% relatada em pacientes tratados com DEFITELIO®.

Tabela 6: Reações adversas[a]≥ 10% ou Reações adversas de grau 4-5 ≥ 2% tanto nos estudos agrupados pós-TCTH 1 e 2 bem como na população pós-TCTH no estudo 3.

	DEFITELIO® Estudos 1 e 2 pós-TCTH agrupados (n=176)		**DEFITELIO® Pós-TCTH (n=512)**	
Reação adversa[a]	**Qualquer grau**	**Grau 4-5[b]**	**Qualquer grau**	**Grau 4-5[b]**
Hipotensão	65 (37%)	12 (7%)	78 (15%)	27 (5%)
Diarreia	43 (24%)	0	35 (7%)	0
Vômito	31 (18%)	0	34 (7%)	0
Náusea	28 (16%)	0	26 (5%)	0
Epistaxe	24 (14%)	0	19 (4%)	1 (<1%)
Hemorragia alveolar pulmonar	15 (9%)	12 (7%)	6 (1%)	5 (1%)
Hemorragia gastrointestinal	15 (9%)	5 (3%)	28 (6%)	11 (2%)
Sepse	12 (7%)	9 (5%)	23 (5%)	18 (4%)
Doença do enxerto *versus* o hospedeiro	11 (6%)	7 (4%)	14 (3%)	6 (1%)
Infiltração pulmonar	10 (6%)	5 (3%)	4 (<1%)	3 (<1%)
Pneumonia	9 (5%)	5 (3%)	14 (3%)	6 (1%)

	DEFITELIO® Estudos 1 e 2 pós-TCTH agrupados (n=176)		DEFITELIO® Pós-TCTH (n=512)	
Reação adversa[a]	**Qualquer grau**	**Grau 4-5[b]**	**Qualquer grau**	**Grau 4-5[b]**
Hemorragia pulmonar	7 (4%)	4 (2%)	42 (8%)	24 (5%)
Infecção	6 (3%)	4 (2%)	10 (2%)	6 (1%)
Hemorragia intracraniana	5 (3%)	4 (2%)	3 (<1%)	2 (0,4%)
Hiperuricemia	4 (2%)	4 (2%)	0	0
Hemorragia cerebral[c]	3 (2%)	3 (2%)	1 <1%)	1 (0,2%)
Síndrome da insuficiência respiratória aguda	3 (2%)	1 (<1%)	11 (2%)	10 (2%)

[a] Exclui os eventos considerados como devidos à doença subjacente: falência de múltiplos órgãos, doença veno-oclusiva, insuficiência respiratória, insuficiência renal e hipóxia.
[b] Reações adversas consideradas fatais ou com risco de vida
[c] A hemorragia cerebral foi incluída na tabela devido à relevância clínica

Eventos adversos menos comuns relacionados aos ensaios clínicos (reações adversas ao medicamento) (<1%)
Distúrbios cardíacos: vibração atrial
Distúrbios gastrointestinais: hematêmese, hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia retal, hematoquezia, melena, hemorragia bucal.
Distúrbios gerais e condições do local de administração: calafrios, sensação de calor, hemorragia no local da punção.
Lesões, intoxicações e complicações do procedimento: hematoma subdural.
Investigações: aumento da taxa normalizada internacional.
Distúrbios do sistema nervoso: hemorragia intracraniana, letargia, hematoma espinhal, hemorragia subaracnoidea, higroma subdural.
Distúrbios renais e urinários: cistite hemorrágica.
Distúrbios mamários e do sistema reprodutivo: menorragia.
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: hemoptise, hemotórax, hemorragia torácica.
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: pele seca, prurido generalizado, púrpura, hemorragia da pele.
Distúrbios vasculares: rubor, hemorragia, hematoma.

Achados clínico-químicos e hematológicos anormais
Não houve preocupações de segurança para o DEFITELIO® reveladas a partir dos resultados clínicos. As mudanças nos valores laboratoriais foram geralmente consistentes com a doença subjacente e o diagnóstico de doença veno-oclusiva.
Em um estudo, as seguintes diferenças notáveis em relação à alteração dos parâmetros basais entre defibrotida e grupos de controle foram:
- A bilirrubina total e a bilirrubina direta aumentaram minimamente no grupo de defibrotida com maiores aumentos no controle histórico
- AST e ALT diminuíram no grupo de defibrotida, aumentaram no controle histórico.
- BUN diminuiu no grupo de defibrotida, mas aumentou no controle histórico.

Reações adversas ao medicamento pós-comercialização
Com base na revisão da literatura, DEFITELIO® geralmente foi bem tolerado, e o perfil de segurança geral do DEFITELIO® parece ser aceitável. A principal toxicidade de interesse é o potencial de risco aumentado de hemorragia. Embora muitos relatos tenham observado ausência de hemorragia clinicamente significativa com defibrotida, um risco aumentado foi observado em outros relatórios. Em alguns pacientes a hemorragia foi grave. Um caso de reação anafilática foi relatado em um paciente que já havia recebido DEFITELIO®; o monitoramento de reações de hipersensibilidade é necessário.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Não há antídoto para DEFITELIO®. DEFITELIO® não é dialisável. Em caso de superdose, devem ser instituídas medidas gerais de suporte
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001 se precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro nº: 1.2214.0110

Registrado e importado por:
Adium S.A.
Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3400
Pindamonhangaba- SP
CNPJ: 55.980.684/0001-27

Produzido por:
Patheon Italia S.p.A.
Ferentino, Itália

SAC: 0800 0166 575
www.adium.com.br

Uso restrito a estabelecimentos de saúde.
Venda sob prescrição.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 07/03/2025.

3462-8