

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave. Voir la rubrique «Effets indésirables» pour les modalités de déclaration des effets secondaires.

DEFITELIO®

Defitelio 80 mg/ml solution à diluer pour perfusion

Composition

Substance active

Défibrotide sodique*, produit à partir de la muqueuse intestinale du porc.

Excipients

Citrate de sodium dihydraté*, acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH), hydroxyde de sodium* (pour l'ajustement du pH), eau pour les préparations injectables.

* La teneur maximale en sodium par flacon est de 20,4 mg (0,89 mmol).

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Solution à diluer pour perfusion.

Un ml de solution à diluer pour perfusion contient 80 mg de défibrotide. Un flacon de 2,5 ml contient 200 mg de défibrotide, et après dilution, la solution à perfuser contient une concentration allant de 4 mg/ml à 20 mg/ml de défibrotide.

La solution est limpide, jaune clair à brun, exempte de particules et de turbidité.

Indications/Possibilités d'emploi

Defitelio est indiqué pour le traitement de la maladie veino-occlusive (MVO) hépatique sévère, également appelée syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS) dans le cadre de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) (voir la rubrique «Efficacité clinique»).

Il est indiqué chez les adultes et les adolescents, les enfants et les nourrissons âgés de plus d'un mois.

Posologie/Mode d'emploi

Defitelio doit être prescrit et administré aux patients par des médecins spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement des complications de la TCSH.

Afin de garantir la traçabilité des médicaments biologiques, il est recommandé de documenter le nom commercial et le numéro de lot pour chaque traitement.

Posologie

La dose recommandée est de 6,25 mg/kg de poids corporel toutes les 6 heures (25 mg/kg/jour). Les données d'efficacité et de sécurité sont limitées pour les doses supérieures à ce niveau et par conséquent il n'est pas recommandé d'augmenter la dose au-delà de 25 mg/kg/jour.

Durée du traitement

Le traitement doit être administré pendant une durée d'au moins 21 jours et poursuivi jusqu'à ce que les symptômes et les signes de la MVO sévère soient résolus (voir la rubrique «Efficacité clinique»).

Instructions posologiques particulières

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été réalisée chez des patients insuffisants hépatiques; cependant, le médicament a été utilisé dans des essais cliniques chez des patients ayant développé une insuffisance hépatique sans ajustement de la dose, sans que des problèmes de sécurité n'aient été identifiés. Aucun ajustement de la dose n'est donc recommandé, mais une surveillance étroite des patients devrait être mise en place (voir rubrique «Pharmacocinétique»).

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou chez les patients sous dialyse intermittente (voir rubrique «Pharmacocinétique»).

Patients âgés

Les essais cliniques avec Defitelio n'incluaient pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer si leur réponse au traitement diffère de celle des sujets plus jeunes. D'autres expériences cliniques rapportées n'ont pas montré de différences de réponse entre les patients plus âgés et les plus jeunes.

Population pédiatrique

La dose recommandée pour les enfants âgés de 1 mois à 18 ans est la même dose en mg/kg que pour les adultes, à savoir 6,25 mg/kg de poids corporel toutes les 6 heures.

La sécurité et l'efficacité du défibrotide chez les enfants âgés de moins d'un mois n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Defitelio chez les enfants âgés de moins d'un mois n'est pas recommandée.

Mode d'administration

Voie intraveineuse. Defitelio est administré par perfusion intraveineuse d'une durée de deux heures. Defitelio doit toujours être dilué avant utilisation. Il peut être dilué dans une solution injectable de glucose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 %, à une concentration appropriée permettant une perfusion d'une durée de 2 heures (voir rubrique «Remarques particulières» pour l'intervalle des concentrations et la stabilité de la solution diluée). Le volume total à perfuser doit être déterminé en fonction du poids individuel du patient. La concentration finale de Defitelio doit se situer entre 4 mg/ml et 20 mg/ml.

Les flacons sont destinés à un usage unique et la solution non utilisée d'une dose unique doit être jetée.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique «Remarques particulières», section : «Remarques concernant la manipulation».

Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique «Composition».
- Utilisation concomitante d'un traitement thrombolytique [p. ex. par un activateur tissulaire du plasminogène (t-PA)] (voir rubrique «Interactions»).

Mises en garde et précautions

Hémorragie

L'utilisation de médicaments qui augmentent le risque d'hémorragie dans les 24 heures après l'administration de Defitelio (dans les 12 heures dans le cas d'héparine non fractionnée) n'est pas recommandée.

Un traitement anticoagulant systémique concomitant (p. ex. héparine, warfarine, inhibiteurs directs de la thrombine et inhibiteurs directs du facteur Xa) (voir rubrique «Interactions»), sauf pour le maintien habituel ou la réouverture d'une voie veineuse centrale, nécessite une surveillance étroite. Il convient d'envisager l'interruption du traitement par Defitelio pendant l'utilisation d'une telle thérapie.

Les médicaments qui modifient l'agrégation plaquettaire (p. ex. des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens) doivent être administrés avec prudence, sous surveillance médicale étroite, pendant l'administration de Defitelio.

Chez les patients qui ont ou développent une hémorragie aiguë cliniquement significative nécessitant une transfusion sanguine, Defitelio n'est pas recommandé ou doit être interrompu. Un arrêt temporaire de Defitelio est recommandé chez les patients qui subissent une intervention chirurgicale ou des procédures invasives présentant un risque important d'hémorragie majeure.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité sont survenues chez moins de 2 % des patients traités par Defitelio. Ces réactions incluent une éruption, un urticaire et un angio-œdème. Un cas de réaction anaphylactique a été signalé chez un patient qui avait déjà reçu du Defitelio. Surveillez les réactions d'hypersensibilité chez les patients, particulièrement s'ils déjà ont été traités par le médicament dans le passé. Si une réaction d'hypersensibilité grave se produit, cessez le traitement par Defitelio, traitez cette réaction selon les normes de soins et surveillez le patient jusqu'à ce que les symptômes disparaissent.

Instabilité hémodynamique

L'administration de défibrotide à des patients qui présentent une instabilité hémodynamique, définie comme étant une incapacité à maintenir une pression artérielle moyenne en recevant seulement un traitement hypertenseur de soutien, n'est pas recommandée.

Administration en bolus

Une administration de Defitelio en bolus peut provoquer des bouffées vasomotrices ou une sensation de «chaleur généralisée».

L'administration de Defitelio en bolus n'est pas recommandée.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement «sans sodium».

Interactions

Interactions potentielles avec le t-PA recombinant

Dans un modèle murin de thromboembolie, le t-PA recombinant a potentialisé l'effet antithrombotique du défibrotide lorsqu'il était administré par voie intraveineuse; une co-administration peut donc présenter un risque accru d'hémorragie et elle est par conséquent contre-indiquée (voir rubrique «Contre-indications»).

Interactions potentielles avec des agents antithrombotiques fibrinolytiques

Le défibrotide a un effet profibrinolytique (voir rubrique «Propriétés/Effets»), susceptible d'augmenter l'activité des médicaments antithrombotiques/fibrinolytiques.

Actuellement, il n'y a aucune expérience rapportée chez des patients concernant le traitement concomitant par des héparines de bas poids moléculaire (HBPM), la warfarine, des inhibiteurs directs de la thrombine (p. ex. dabigatran) ou des inhibiteurs directs du facteur Xa (p. ex. rivaroxaban et apixaban). Par conséquent, l'utilisation du défibrotide avec des médicaments antithrombotiques/fibrinolytiques n'est pas recommandée.

Cependant, en cas d'utilisation de tels médicaments, dans des cas exceptionnels, il convient de faire preuve de prudence en surveillant étroitement les paramètres de la coagulation (voir rubrique «Mises en garde et précautions»).

Interactions potentielles avec d'autres médicaments

Les interactions pharmacocinétiques sont peu probables à la dose thérapeutique. Les données provenant d'études *in vitro* utilisant des biomatériaux humains démontrent que le défibrotide n'induit pas (CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4, UGT1A1) ou n'inhibe pas (CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, UGT2B7) les principales enzymes métabolisant les médicaments, et n'est pas un substrat ni un inhibiteur des principaux transporteurs de médicaments (OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3) ou des transporteurs d'efflux (P-gp et BCRP).

Grossesse, Allaitement

Grossesse

Les patients et les partenaires des patients doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Defitelio et pendant une semaine après l'arrêt du traitement.

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'emploi chez la femme enceinte.

Des études de toxicité sur le développement embryonnaire et fœtal menées chez des rates et des lapines gravides avec des doses de défibrotide proches de la dose thérapeutique recommandée chez l'homme ont révélé un taux élevé de fausses couches hémorragiques (voir rubrique «Données précliniques»).

Defitelio ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement par Defitelio.

Allaitement

On ne sait pas si le défibrotide est excrété dans le lait maternel. Puisque les risques chez les enfants allaités ne peuvent être exclus, l'allaitement ne doit pas être pratiqué pendant le traitement avec le défibrotide.

Fertilité

Il n'y a pas d'études relatives aux effets du défibrotide sur la fertilité humaine.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Defitelio n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Cependant, les patients ne sont pas censés conduire des véhicules et utiliser des machines en raison de la nature de la maladie sous-jacente.

Effets indésirables

Dans l'étude clinique pivot de phase 3 (étude 2005-01), l'incidence globale d'événements indésirables était similaire dans le groupe de traitement par le défibrotide et le groupe de contrôle (témoins historiques). Les données de sécurité de l'étude pivot sont étayées et confirmées par les données provenant d'autres études cliniques et les données post-mise sur le marché. Pour les effets indésirables rapportés dans les deux études, la fréquence la plus élevée est présentée dans le tableau ci-dessous.

Les effets indésirables les plus fréquents observés pendant le traitement de la MVO hépatique sont des hémorragies (qui comprennent mais ne se limitent pas à des hémorragies gastro-intestinales, des hémorragies pulmonaires et des épistaxis) et de l'hypotension.

De plus, bien qu'il n'y ait pas eu de cas d'hypersensibilité rapportés dans les études menées avec le défibrotide dans le traitement de la MVO, des cas d'hypersensibilité y compris d'anaphylaxie ont été rapportés pour une formulation de défibrotide commercialisée antérieurement, d'où l'inclusion de l'hypersensibilité en tant qu'effet indésirable.

Les effets indésirables observés sont présentés ci-dessous par classes de systèmes d'organes et par fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), occasionnels ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$), très rares ($< 1/10\ 000$).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquents : coagulopathie

Affections du système immunitaire

Occasionnels : hypersensibilité, réaction anaphylactique

Affections du système nerveux

Fréquents : hémorragie cérébrale

Occasionnels : hématome cérébral

Affections oculaires

Occasionnels : hémorragie conjonctivale

Affections vasculaires

Très fréquents : hypotension (11,7%)

Fréquents : hémorragie

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquents : hémorragie pulmonaire, épistaxis

Occasionnels : hémothorax

Affections gastro-intestinales

Fréquents : hémorragie gastro-intestinale, vomissements, diarrhée, nausées, hématomèse, hémorragie buccale

Occasionnels : méléna

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents : éruption cutanée, prurit, pétéchies

Occasionnels : ecchymoses

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquents : hématurie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquents : hémorragie au niveau du cathéter, pyrexie

Occasionnels : hémorragie au niveau du site d'injection

Sécurité et efficacité en pédiatrie

Dans chacune des études cliniques réalisées dans le traitement de la MVO, plus de 50 % des patients étaient âgés de moins de 18 ans. La sécurité et l'efficacité chez les enfants âgés de moins d'un mois n'ont pas encore été établies.

Pour les doses supérieures à la dose recommandée de 25 mg/kg/jour, une proportion plus élevée de patients présentaient des événements hémorragiques dans le groupe recevant la dose élevée. Dans une étude de prévention dans la population pédiatrique, à la dose de 25 mg/kg/jour, il a été observé une augmentation de l'incidence de tous les événements hémorragiques dans le groupe défibrotide, par comparaison avec le groupe témoin. Cependant, il n'y avait pas de différence pour les incidences d'hémorragies graves ou d'événements hémorragiques d'issue fatale.

La fréquence, la nature et la gravité de tous les autres effets indésirables chez les enfants sont les mêmes que chez les adultes.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage et le traitement doit être symptomatique. Le défibrotide n'est pas éliminé par la dialyse (voir rubrique «Pharmacocinétique»).

Propriétés/Effets

Code ATC

B01AX01

Mécanisme d'action

Le défibrotide est un mélange d'oligonucléotides ayant des effets antithrombotiques, fibrinolytiques, anti-adhésifs et anti-inflammatoires démontrés. Le mécanisme d'action est multifactoriel. Le défibrotide agit principalement en diminuant l'activation excessive des cellules endothéliales (CE) (dysfonctionnement endothélial), en modulant l'homéostasie endothéliale ainsi qu'en restaurant l'équilibre thrombo-fibrinolytique. Cependant, le mécanisme d'action exact du défibrotide n'est pas totalement élucidé.

Le défibrotide a démontré des effets antithrombotiques et fibrinolytiques *in vitro* et *in vivo* en augmentant l'expression systémique de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TPFI - tissue factor pathway inhibitor), de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA - tissue plasminogen activator) et de la thrombomoduline (TM), en diminuant l'expression du facteur von Willebrand (vWF) et de

l'inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène (PAI-1 - plasminogen activator inhibitor 1) et en stimulant l'activité enzymatique de la plasmine pour l'hydrolyse des caillots de fibrine.

Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que le défibrotide inhibe l'adhésion des leucocytes et des plaquettes à l'endothélium en diminuant l'expression de la P-sélectine et de la molécule-1 d'adhérence des cellules vasculaires (VCAM-1 - vascular cell adhesion molecule-1), en interférant avec la transmigration des leucocytes induites par l'interaction entre l'antigène-1 associé à la fonction lymphocytaire (LFA-1 - lymphocyte function-associated antigen 1) et la molécule d'adhérence intercellulaire (ICAM - intercell adhesion molecule) et en augmentant la synthèse de monoxyde d'azote (NO), de prostaglandine I2 (PGI2) et de prostaglandine E2 (PGE2).

In vitro, le défibrotide exerce des effets anti-inflammatoires qui atténuent la synthèse et la libération de dérivés réactifs de l'oxygène et de médiateurs inflammatoires tels que l'interleukine 6, le thromboxane A2, le leucotriène B4 et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α).

Le défibrotide protège les cellules endothéliales contre les dommages et favorise l'homéostasie tissulaire en diminuant leur apoptose induite par la fludarabine, tout en préservant l'effet anti-leucémique de la fludarabine et en inhibant l'expression de l'héparanase, des effets observés dans les études *in vitro* et *in vivo* respectivement.

Pharmacodynamique

Électrophysiologie cardiaque

À des doses 2,4 fois supérieures à la dose maximale recommandée, Defitelio prolonge l'intervalle QTc sans importance clinique.

Inhibition de PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor - 1)

Dans l'étude clinique 99-118, les concentrations plasmatiques de PAI-1 ont été évaluées sur une base exploratoire en tant que marqueur pharmacodynamique potentiel d'efficacité. Le PAI-1 est un inhibiteur du t-PA et donc de la fibrinolyse. Les niveaux moyens de PAI-1 aux jours 7 et 14 étaient inférieurs à la valeur de base chez les patients avec réponse complète et chez ceux qui étaient vivants au jour +100. Toutefois, cette tendance n'était pas statistiquement significative. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les niveaux moyens de PAI-1 par traitement ou par résultat.

Efficacité clinique

L'efficacité et la sécurité du défibrotide dans le traitement de la MVO sévère ont été étudiées dans une étude pivot de phase 3 avec groupe contrôle de témoins historiques (2005-01).

Dans l'étude 1, 102 patients adultes et pédiatriques ayant un diagnostic de MVO ont été inclus dans le groupe de traitement du Defitelio selon les critères suivants : bilirubine d'au moins 2 mg/dl et au

moins deux des résultats suivants : hépatomégalie, ascite et gain de poids supérieure à 5 % au jour + 21 post-TCSH avec un diagnostic associé de dysfonctionnement multiviscérale (poumons, reins ou les deux) jusqu'au jour + 28 post-TCSH. Quarante-quatre enfants et 58 patients adultes atteints de MVO sévère après une TCSH ont été traités par Defitelio à la dose de 25 mg/kg/jour, administrée par perfusion intraveineuse, et comparés avec un groupe contrôle (témoins historiques) composé de 32 patients. La durée médiane du traitement chez les patients traités par Defitelio était de 22 jours (intervalle 1-60).

Au jour +100, le taux de survie était augmenté dans le groupe Defitelio avec 38,2 % (39/102) de patients survivants contre 25,0 % (8/32) dans le groupe contrôle de témoins historiques. En outre, Une proportion plus élevée de patients du groupe Defitelio ont développé une réponse complète, définie par un taux de bilirubine totale inférieure à 2 mg/dl et une résolution de la défaillance multiviscérale (DMV). Au jour +100, le taux de réponses complètes était de 25,5 % (26/102) sous Defitelio contre 12,5 % (4/32) dans le groupe contrôle de témoins historiques.

Les données d'efficacité de cette étude pivot sont étayées et confirmées par des données issues d'une étude de recherche de dose (bras 25 mg/kg) et d'une étude clinique d'investigation de nouveau médicament (IND : *investigational new drug*) en ouvert avec des taux de survie au jour +100 de 44,0 % et 49,5 %.

Pharmacocinétique

Absorption

Après l'administration intraveineuse, la concentration plasmatique maximale de défibrotide survient environ à la fin de chaque perfusion.

Distribution

Le défibrotide se lie fortement aux protéines plasmatiques humaines (93 % en moyenne) et a un volume de distribution de 8,1 à 9,1 l.

Métabolisme

Bien que la voie précise de dégradation *in vivo* du défibrotide dans le plasma soit largement inconnue, il a été suggéré que les nucléases, nucléotidases, nucléosidases, déaminases et phosphorylases métabolisent progressivement les polynucléotides en oligonucléotides, nucléotides, nucléosides, puis en sucre 2'-désoxyribose libre, bases de purine et de pyrimidine. La biotransformation du défibrotide a été étudiée *in vitro* par l'incubation avec des hépatocytes humains

provenant de donneurs de différents âges et a montré que le défibrotide ne subit pas de métabolisme considérable par les hépatocytes humains.

Élimination

Après administration de la dose thérapeutique (6,25 mg/kg) chez des volontaires sains, 9,48 % en moyenne de la dose totale administrée sont excrétés dans les urines en 24 heures sous forme inchangée, la majeure partie étant excrétée pendant le premier intervalle de recueil de 0 à 4 heures post-dose (environ 98 %). La métabolisation suivie par l'excrétion urinaire est probablement la principale voie d'élimination. La clairance totale estimée était de 3,4 à 6,1 l/h. La demi-vie d'élimination du défibrotide est de moins de 2 heures. Des profils de concentration plasmatique similaires ont été observés chez les patients atteints de MVO sévère après l'administration de la dose initiale et de plusieurs doses de 6,25 mg/kg toutes les 6 heures durant 5 jours. Donc, aucune accumulation n'est prévue suivant l'administration de doses multiples.

Cinétique pour certains groupes de patients

Troubles de la fonction hépatique

Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été menée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Defitelio a été utilisé dans des essais cliniques chez des patients développant une insuffisance hépatique sans ajustement de dose, sans que des problèmes de sécurité majeurs n'aient été identifiés (voir rubrique «Posologie/Mode d'emploi»).

Troubles de la fonction rénale

Six patients ayant un débit de filtration glomérulaire estimé $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (calculé selon l'équation MDRD – Modification of Diet in Renal Disease) et non dialysés ont été comparés à six volontaires sains appariés pour les caractéristiques démographiques initiales. Defitelio 6,25 mg/kg était administré par voie intraveineuse en 2 heures toutes les 6 heures. Par rapport aux témoins sains, l'ASC et la C_{max} étaient augmentées de 1,6 et 1,4 fois respectivement et la demi-vie était multipliée par 2 environ par rapport à celle observée chez les volontaires sains.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la quantité de défibrotide excrétée dans les urines en 24 heures représentait environ 5 % de la dose totale administrée, par rapport à 12 % chez les volontaires sains.

La majeure partie de l'excrétion rénale a lieu au cours des quatre premières heures. Il n'a pas été observé d'accumulation du défibrotide après administration de quatre doses. La différence d'exposition n'est pas considérée comme cliniquement pertinente et aucun ajustement de la dose

n'est donc recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique «Posologie/Mode d'emploi»).

Il a été observé dans une sous-étude que le défibrotide n'est pas éliminé par l'hémodialyse (voir rubrique «Posologie/Mode d'emploi»).

Données précliniques

Les données précliniques issues des études conventionnelles sur la pharmacologie de sécurité, la toxicité en administration répétée et la génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Chez le chien et le rat, les principales observations étaient une accumulation de macrophages vacuolés dans le foie des chiens, et dans le foie, les reins et les ganglions lymphatiques des rats.

Carcinogénicité

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée du défibrotide administré par voie intraveineuse.

Toxicité sur la reproduction

Aucune étude de reproduction n'a été réalisée avec du défibrotide administré par voie intraveineuse. Dans des études générales de toxicologie à doses répétées, lorsque le défibrotide était administré à des rats et des chiens pendant une période allant jusqu'à 13 semaines, il n'y a eu aucun effet sur les organes reproducteurs mâles ou femelles.

Au cours des études portant sur la reproduction (segment II) chez le rat et le lapin, le défibrotide a présenté une toxicité maternelle en induisant un taux élevé de fausses couches hémorragiques lorsqu'il était administré par perfusion intraveineuse d'une durée de 2 heures, à toutes les doses testées, y compris celles proches de la dose utilisée chez l'homme. En raison de cette toxicité maternelle, aucune conclusion ne peut être tirée concernant les effets du défibrotide sur le développement embryonnaire et fœtal. Le PAI-2 est connu pour être uniquement régulé positivement dans le placenta.

Toxicité juvénile

Une administration intraveineuse répétée de défibrotide, à des doses inférieures et proches de la dose thérapeutique chez l'homme, à des rats juvéniles, a entraîné un retard dans l'âge moyen de séparation préputiale, ce qui suggère un retard du début de la puberté chez les rats mâles. Cependant, la pertinence clinique de ces observations est inconnue.

Remarques particulières

Incompatibilités

Ce médicament ne peut être mélangé qu'aux médicaments mentionnés sous Remarques concernant la manipulation.

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

Stabilité après ouverture

La préparation pour perfusion diluée/reconstituée n'est pas conservée. Cependant, la stabilité chimique et physique pendant l'utilisation a été démontrée pendant 72 heures à une température de 15 à 25 °C, pour une concentration se situant entre 4 mg/ml et 20 mg/ml dans une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 % à une température de 15 à 25 °C pendant 72 heures.

Pour des raisons microbiologiques, après dilution, la préparation prête à l'emploi doit être utilisée immédiatement. Si cela n'est pas possible, le délai d'utilisation et les conditions de stockage relèvent de la responsabilité de l'utilisateur mais, de manière générale, l'entreposage ne devrait pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C.

Remarques particulières concernant le stockage

Conserver à 15-30°C.

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique «Stabilité après ouverture».

Conserver hors de portée des enfants.

Remarques concernant la manipulation

La solution à diluer pour perfusion doit être diluée en utilisant une technique aseptique.

Préparation de Defitelio (utilisation d'une technique aseptique) :

1. La dose totale et donc le volume total à perfuser et le nombre de flacons à diluer dépendent du poids individuel du patient. La concentration finale de Defitelio doit se situer entre 4 mg/ml et 20 mg/ml.

2. Avant la dilution, chaque flacon doit être inspecté pour détecter la présence éventuelle de particules. Si des particules sont observées et/ou si le liquide contenu dans le flacon n'est pas limpide, le flacon ne doit pas être utilisé.
3. Le volume nécessaire doit être prélevé de l'ensemble des flacons de Defitelio et rassemblé.
4. Un volume de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 %, égal au volume total de solution de Defitelio à ajouter, doit être retiré de la poche de perfusion et jeté.
5. Le volume total de Defitelio doit être ajouté à la solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 %.
6. La solution à perfuser doit être mélangée délicatement.
7. Avant utilisation, la solution doit être inspectée visuellement pour détecter la présence éventuelle de particules. Seules des solutions limpides sans particules visibles doivent être utilisées. Selon le type et la quantité de diluant, la couleur de la solution diluée peut varier entre incolore et jaune clair. Il est recommandé d'administrer la solution diluée de Defitelio aux patients en utilisant un kit pour perfusion équipé d'un filtre en ligne de 0,2 µm.
8. Une fois la perfusion terminée, la ligne intraveineuse doit être rincée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 %.
9. Administrez Defitelio comme décrit ci-dessus. N'administrez pas d'autres médicaments simultanément par la même voie intraveineuse.

Numéro d'autorisation

67667 (Swissmedic)

Présentation

Defitelio 200 mg/2,5 ml solution à diluer pour perfusion, flacon de 2,5 ml : une boîte contient 10 flacons (A)

Titulaire de l'autorisation

Jazz Pharmaceuticals Switzerland GmbH, Zug

Mise à jour de l'information

Juin 2020