

▼ Questo medicamento è soggetto a monitoraggio addizionale. Ciò consente una rapida identificazione delle nuove conoscenze in materia di sicurezza. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare un nuovo o serio effetto collaterale sospetto. Per indicazioni a proposito della segnalazione di effetti collaterali, cfr. la rubrica «Effetti indesiderati».

### **DEFITELIO®**

Defitelio 80 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

#### **Composizione**

##### *Principi attivi*

Defibrotide sodico\*, prodotto da mucosa intestinale suina.

##### *Sostanze ausiliarie*

Citrato di sodio\*, acido cloridrico (per la regolazione del pH), idrossido di sodio\* (per la regolazione del pH), acqua per preparazioni iniettabili.

\* Il contenuto di sodio per flaconcino è al massimo di 20,4 mg (0,89 mmol).

#### **Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità**

Concentrato per soluzione per infusione.

Un ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 80 mg di defibrotide. Un flaconcino da 2,5 ml contiene 200 mg di defibrotide. Dopo la diluizione, la soluzione per infusione contiene una concentrazione di defibrotide compresa tra 4 mg/ml e 20 mg/ml.

La soluzione è limpida, da giallo chiaro a marrone, priva di particelle o torbidità.

#### **Indicazioni/possibilità d'impiego**

Defitelio è indicato per il trattamento della malattia veno-occlusiva (VOD) epatica severa, nota anche come sindrome da ostruzione dei sinusoidi (SOS), nel trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE), (vedere la rubrica "Efficacia clinica").

Defitelio è indicato in adulti, adolescenti, bambini e lattanti oltre 1 mese di età.

#### **Posologia/impiego**

Defitelio deve essere prescritto e somministrato ai pazienti da un medico specialista che abbia esperienza nella diagnosi e nel trattamento delle complicanze del TCSE.

Al fine di garantire la tracciabilità dei medicinali biologici, si raccomanda di indicare chiaramente il nome commerciale e il numero di lotto per ogni trattamento.

### *Posologia*

La dose raccomandata è di 6,25 mg/kg di peso corporeo ogni 6 ore (25 mg/kg/giorno).

Per dosi superiori, i dati di sicurezza ed efficacia disponibili sono limitati. Di conseguenza si sconsiglia di aumentare la dose oltre i 25 mg/kg/giorno.

### *Durata della terapia*

Il trattamento deve essere somministrato per un minimo di 21 giorni e deve essere continuato fino a quando i sintomi e i segni di VOD severa si risolvono (vedere la rubrica "Efficacia clinica").

### *Istruzioni posologiche speciali*

#### *Pazienti con disturbi della funzionalità epatica*

Non è stato condotto alcuno studio farmacocinetico formale in pazienti con compromissione epatica. Il medicamento è stato tuttavia usato in studi clinici su pazienti che avevano sviluppato compromissione epatica senza aggiustamento della dose e senza rilevare problemi di sicurezza. Pertanto non è raccomandato nessun aggiustamento della dose, ma deve essere intrapreso un accurato monitoraggio dei pazienti (vedere il paragrafo "Farmacocinetica").

#### *Pazienti con disturbi della funzionalità renale*

Non è necessaria alcuna modifica della dose per i pazienti con disturbi della funzionalità renale o che sono in emodialisi intermittente (vedere il paragrafo "Farmacocinetica").

#### *Pazienti anziani*

Gli studi clinici su Defitelio non hanno incluso un numero sufficiente di partecipanti di età pari o superiore a 65 anni per determinare una risposta diversa da quella dei partecipanti più giovani. Altre esperienze cliniche segnalate non hanno evidenziato nessuna differenza nella risposta tra pazienti anziani e pazienti più giovani.

#### *Bambini e adolescenti*

La dose raccomandata nei bambini di età compresa fra 1 mese e 18 anni è la stessa in mg/kg degli adulti, cioè 6,25 mg/kg di peso corporeo ogni 6 ore.

La sicurezza e l'efficacia di defibrotide nei bambini di età inferiore a 1 mese non sono state ancora stabilite. Non vi sono dati disponibili. L'uso di Defitelio in bambini di età inferiore a un mese non è raccomandato.

### *Modo di somministrazione*

Defitelio è per uso endovenoso. È somministrato mediante infusione endovenosa nell'arco di due ore. Defitelio deve essere sempre diluito prima dell'uso. Può essere diluito con soluzione per infusione di glucosio al 5% o con soluzione per infusione di cloruro di sodio allo 0,9%, a una concentrazione idonea per consentire un'infusione di 2 ore (per l'intervallo di concentrazione e la stabilità della soluzione diluita, vedere il paragrafo "Altre indicazioni"). Il volume totale d'infusione deve essere determinato sulla base del peso del singolo paziente. La concentrazione finale di Defitelio deve essere compresa nell'intervallo tra 4 mg/ml e 20 mg/ml.

I flaconcini sono monouso e la soluzione non utilizzata per una singola dose deve essere eliminata. Per le istruzioni sulla diluizione del medicamento prima della somministrazione, vedere il paragrafo "Altre indicazioni", rubrica: Indicazioni per la manipolazione).

### **Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o a una qualsiasi delle sostanze ausiliarie secondo la «Composizione».
- Uso concomitante di terapia trombolitica (per es. t-PA) (vedere il paragrafo "Interazioni").

### **Avvertenze e misure precauzionali**

#### *Emorragie*

Non è raccomandato l'uso di medicinali che aumentano il rischio di emorragia entro le 24 ore antecedenti o successive alla somministrazione di Defitelio (entro 12 ore in caso di eparina non frazionata).

La concomitanza con una terapia sistemica anticoagulante (per es. eparina, warfarin, inibitori diretti della trombina e inibitori diretti del fattore Xa) (vedere il paragrafo "Interazioni"), salvo che per il mantenimento abituale o la riapertura di una linea venosa centrale, richiede un attento monitoraggio.

Durante l'uso di tali terapie deve essere presa in considerazione l'interruzione di Defitelio.

Durante la somministrazione di Defitelio i medicinali che influenzano l'aggregazione piastrinica (per es. gli antinfiammatori non steroidei) devono essere somministrati con cautela, sotto attenta supervisione medica.

L'uso di Defitelio non è raccomandato o deve essere interrotto nei pazienti che hanno o sviluppano sanguinamenti acuti clinicamente significativi che richiedono trasfusione. Si raccomanda l'interruzione temporanea di Defitelio nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico o a procedure invasive con rischio significativo di sanguinamento severo.

### *Reazioni di ipersensibilità*

Si sono verificate reazioni di ipersensibilità in meno del 2% dei pazienti trattati con Defitelio. Tali reazioni includono rash, orticaria e angioedema. È stato segnalato un caso di reazione anafilattica in un paziente trattato in precedenza con Defitelio. Monitorare pertanto i pazienti per l'insorgenza di reazioni di ipersensibilità, specialmente se in passato sono stati sottoposti a trattamento con il medicamento. In caso di grave reazione di ipersensibilità, interrompere il trattamento con Defitelio, trattare il paziente secondo lo standard terapeutico e tenerlo sotto osservazione fino alla risoluzione dei sintomi.

### *Instabilità emodinamica*

Non è raccomandata la somministrazione di defibrotide in pazienti con instabilità emodinamica, definita come impossibilità di mantenere la pressione arteriosa media con un unico vasopressore.

### *Somministrazione in bolo*

La somministrazione di Defitelio in bolo può provocare vampate o una sensazione di "calore generalizzato".

La somministrazione di Defitelio in bolo non è raccomandata.

Questo medicamento contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè è praticamente "senza sodio".

## **Interazioni**

### *Potenziali interazioni con t-PA ricombinante*

In un modello murino di tromboembolia, il t-PA ricombinante ha potenziato l'effetto antitrombotico di defibrotide somministrato per via endovenosa. La somministrazione concomitante può pertanto presentare un rischio aumentato di emorragia ed è controindicata (vedere il paragrafo "Controindicazioni").

### *Potenziali interazioni con agenti fibrinolitici antitrombotici*

Defibrotide ha un effetto pro-fibrinolitico (vedere il paragrafo "Proprietà/effetti") e può potenzialmente aumentare l'attività dei medicinali antitrombotici/fibrinolitici.

Non sono al momento disponibili segnalazioni di esperienze in pazienti in merito al trattamento concomitante con eparine a basso peso molecolare (EBPM), warfarin o al trattamento concomitante con inibitori diretti della trombina (per es. dabigatran) o inibitori diretti del fattore Xa (per es. rivaroxaban e apixaban). Pertanto non è raccomandato l'uso di defibrotide con medicinali antitrombotici/fibrinolitici.

Tuttavia, se usato in concomitanza in casi eccezionali, si raccomanda cautela tramite un attento monitoraggio dei parametri della coagulazione (vedere paragrafo "Avvertenze e misure precauzionali").

### *Possibili interazioni con altri medicinali*

Alle dosi terapeutiche sono improbabili interazioni farmacocinetiche con altri medicinali. I dati di studi in vitro che utilizzano biomateriale umano dimostrano che defibrotide non induce (CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4, UGT1A1) o inibisce (CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, UGT2B7) i principali metabolizzanti del medicamento e che non è un substrato o un inibitore dei principali trasportatori di captazione (OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3) o trasportatori di efflusso (P-gp e BCRP)

## **Gravidanza, allattamento**

### *Gravidanza*

Durante il trattamento, e per una settimana successiva alla sua interruzione, è necessario adottare efficaci metodi contraccettivi.

Non sono disponibili dati clinici sull'utilizzo in gravidanza.

Studi tossicologici sullo sviluppo embrio-fetale in ratti e coniglie gravide, con dosi di defibrotide prossime alla dose terapeutica raccomandata nell'uomo, hanno rivelato un'alta percentuale di aborti emorragici (vedere il paragrafo "Dati preclinici").

Defitelio non deve essere somministrato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna non lo rendano necessario.

### *Allattamento*

Non è noto se il defibrotide passa nel latte materno. Poiché non è possibile escludere rischi per il neonato allattato al seno, non si deve allattare durante il trattamento con defibrotide.

### *Fertilità*

A tutt'oggi non esistono studi che abbiano indagato gli effetti di defibrotide sulla fertilità umana.

### **Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine**

Defitelio non ha effetti o ha effetti trascurabili sulla capacità di guidare veicoli o sulla capacità di utilizzare macchine.

Si deve comunque supporre che i pazienti non guidino veicoli o usino macchinari a causa della natura della malattia di base.

### **Effetti indesiderati**

Nello studio cardine di fase III sul trattamento (Studio 2005-01), l'incidenza globale di eventi indesiderati è risultata paragonabile nel gruppo di trattamento con defibrotide e nel gruppo di controllo (controlli storici). I dati di sicurezza dello studio cardine sono supportati e confermati da dati di altri studi clinici e da dati successivi all'introduzione sul mercato. Per gli effetti indesiderati segnalati in tutti questi studi, nella tabella sottostante è stata usata la frequenza massima.

Gli effetti indesiderati più comuni osservati durante il trattamento della VOD epatica sono emorragie (incluse, tra l'altro, emorragie gastrointestinali, emorragie polmonari ed epistassi) e ipotensione. Sebbene negli studi condotti su defibrotide nella VOD non sia stata segnalata ipersensibilità, durante l'impiego di defibrotide sono stati segnalati casi d'ipersensibilità, inclusa anafilassi. L'ipersensibilità è stata pertanto inclusa come effetto indesiderato.

Gli effetti indesiderati osservati sono elencati secondo la Classificazione sistemica organica e in ordine di frequenza. Nell'ambito del gruppo di frequenza, gli effetti collaterali sono indicati secondo il grado di gravità decrescente. La frequenza è definita come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10'000$ ,  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10'000$ ).

Patologie del sistema emolinfopoietico

*Comune:* coagulopatia

Disturbi del sistema immunitario

*Non comune:* ipersensibilità, reazione anafilattica

Patologie del sistema nervoso

*Comune:* emorragia cerebrale

*Non comune:* ematoma cerebrale

Patologie dell'occhio

*Non comune:* emorragia congiuntivale

Patologie vascolari

*Molto comune:* ipotensione (11,7%)

*Comune:* emorragia

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

*Comune:* emorragia polmonare, epistassi

*Non comune:* emotorace

Patologie gastrointestinali

*Comune:* emorragia gastrointestinale, vomito, diarrea, nausea, ematemesi, emorragia nella bocca

*Non comune:* melena

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

*Comune:* eruzione cutanea, prurito, petecchie

*Non comune:* ecchimosi

Patologie renali e urinarie

*Comune:* ematuria

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

*Comune:* emorragia nel sito del catetere, febbre

*Non comune:* emorragia nel sito d'iniezione

### *Sicurezza ed efficacia nei pazienti pediatrici*

Nelle sperimentazioni cliniche condotte per il trattamento della VOD, oltre il 50% dei pazienti era di età inferiore a 18 anni. La sicurezza e l'efficacia nei bambini di età inferiore a 1 mese non sono state ancora stabilite.

A dosi superiori alla dose raccomandata di 25 mg/kg/giorno è stata osservata una percentuale più elevata di pazienti con eventi emorragici nel gruppo a dose alta. In uno studio di prevenzione nella popolazione pediatrica, alla dose di 25 mg/kg/giorno è stata riportata un'aumentata incidenza di eventi emorragici nel gruppo del defibrotide rispetto al gruppo di trattamento. Non è stata tuttavia riportata alcuna differenza nell'incidenza di emorragie gravi o di eventi emorragici con esito fatale. La frequenza, la natura e la gravità di tutti gli altri effetti indesiderati nei bambini sono le stesse degli adulti.

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-benefico del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi effetto indesiderato sospetto, nuovo o serio, attraverso il portale online EIViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

### **Sovradosaggio**

#### *Trattamento*

Non esiste alcun antidoto specifico in caso di sovradosaggio e il trattamento deve essere pertanto sintomatico. Defibrotide non viene eliminato con la dialisi (vedere il paragrafo "Farmacocinetica").

### **Proprietà/effetti**

#### *Codice ATC*

B01AX01

#### *Meccanismo d'azione*

Defibrotide è una miscela di oligonucleotidi con dimostrata azione antitrombotica, fibrinolitica, antiadesiva e antinfiammatoria. Il meccanismo d'azione è multifattoriale. Agisce principalmente riducendo l'iperattivazione delle cellule endoteliali (disfunzione endoteliale), modulando l'omeostasi endoteliale e ripristinando l'equilibrio trombo-fibrinolitico. L'esatto meccanismo d'azione di defibrotide non è stato tuttavia pienamente spiegato.

Defibrotide ha dimostrato effetti antitrombotici e fibrinolitici *in vitro* e *in vivo* attraverso i seguenti meccanismi: aumentando l'espressione dell'inibitore della via del fattore tissutale (TFPI) sistemico, dell'attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA) e della trombomodulina (TM); riducendo l'espressione del fattore di von Willebrand (vWF) e dell'inibitore-1 dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1); e potenziando l'attività enzimatica della plasmina per favorire l'idrolisi dei coaguli di fibrina.



Studi *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato che defibrotide inibisce l'adesione leucocitaria e piastrinica all'endotelio attraverso i seguenti meccanismi: sopprimendo la P-selectina e la molecola di adesione delle cellule vascolari-1 (VCAM-1); interferendo con la tras migrazione leucocitaria mediata dall'interazione tra molecola di adesione intercellulare e antigene-1 associato alla funzione linfocitaria (LFA-1-ICAM); e aumentando l'ossido nitrico (NO), la prostaglandina I2 (PGI2) e la prostaglandina E2 (PGE2).

*In vitro* defibrotide dimostra effetti antinfiammatori che attenuano il rilascio e la produzione di specie reattive dell'ossigeno e mediatori infiammatori, quali interleuchina 6, trombossano A2, leucotriene B4 e fattore di necrosi tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).

Defibrotide protegge da danni le cellule endoteliali e promuove l'omeostasi tissutale riducendo l'apoptosi delle cellule endoteliali mediata da fludarabina, mantenendone comunque l'effetto antileucemico, e inibendo l'espressione dell'eparanasi, come evidenziato rispettivamente in studi *in vitro* e *in vivo*.

### *Farmacodinamica*

#### *Elettrofisiologia cardiaca*

Ad una dose pari a 2,4 volte la dose massima raccomandata, Defitelio non prolunga l'intervallo QTc in misura clinicamente rilevante.

#### *Inibizione di PAI-1 (inibitore-1 dell'attivatore del plasminogeno)*

Nello studio 99-118, le concentrazioni plasmatiche di PAI-1 sono state valutate su base esplorativa come un potenziale marker farmacodinamico per l'efficacia. PAI-1 è un inibitore del t-PA e quindi della fibrinolisi. I livelli medi di PAI-1 nei giorni 7 e 14 erano inferiori rispetto a quelli registrati all'inizio dello studio nei pazienti con risposta completa e nei pazienti ancora in vita al giorno +100. Questa tendenza non ha tuttavia raggiunto la significatività statistica. Non vi sono state differenze statisticamente significative nei livelli medi di PAI-1 per trattamento o esito.

### *Efficacia clinica*

L'efficacia e la sicurezza di defibrotide nel trattamento della VOD severa sono state valutate in uno studio cardine di fase III comparato con controllo storico (2005-01).

Nello studio 1 sono stati inclusi nel gruppo di trattamento con Defitelio 102 pazienti adulti e pediatrici con diagnosi di VOD secondo i seguenti criteri: bilirubina pari o superiore a 2 mg/dl e almeno due delle seguenti diagnosi: epatomegalia, ascite e aumento di peso maggiore del 5% fino al giorno +21 dopo TCSE, con diagnosi correlata di insufficienza multi-organo (polmoni, reni o entrambi) fino al giorno +28 dopo TCSE. Quarantaquattro pazienti pediatrici e 58 adulti con VOD post-TCSE severa

sono stati trattati con Defitelio 25 mg/kg/giorno mediante infusione endovenosa, e confrontati con 32 pazienti del gruppo di controllo storico. La durata mediana della terapia nei soggetti trattati con Defitelio è stata di 22 giorni (range 1-60).

Il tasso di sopravvivenza al giorno +100 è migliorato nel gruppo di Defitelio con il 38,2% (39/102) dei pazienti sopravvissuti rispetto al 25,0% (8/32) nel gruppo di controllo storico. Una percentuale significativamente maggiore di pazienti nel gruppo trattato con Defitelio ha ottenuto una risposta completa, definita come livelli di bilirubina totale inferiori a 2 mg/dL e risoluzione della MOF (insufficienza multi-organo). La risposta completa al giorno +100 è stata del 25,5% (26/102) con Defitelio rispetto al 12,5% (4/32) nel gruppo di controllo storico.

I dati di efficacia di questo studio cardine sono supportati dai dati di uno studio di determinazione della dose (braccio 25 mg/kg) e dello studio di trattamento con IND in aperto, con tassi di sopravvivenza al giorno +100 del 44,0% e 49,5%.

### Farmacocinetica

#### *Assorbimento*

A seguito di somministrazione endovenosa, le concentrazioni plasmatiche di picco di defibrotide vengono raggiunte all'incirca alla fine di ogni infusione.

#### *Distribuzione*

Defibrotide è in larga misura legato alle proteine plasmatiche umane (mediamente per il 93%) e ha un volume di distribuzione compreso tra 8,1 e 9,1 l.

#### *Metabolismo*

Sebbene il percorso preciso della degradazione di defibrotide nel plasma *in vivo* sia in gran parte sconosciuto, è stato suggerito che nucleasi, nucleotidasi, nucleosidasi, deaminasi e fosforilasi metabolizzano progressivamente i polinucleotidi in oligonucleotidi, nucleotidi, nucleosidi e quindi in zucchero 2'-desossiribosio libero, purine e basi pirimidiniche. La biotrasformazione di defibrotide è stata studiata *in vitro* mediante incubazione con epatociti umani da donatori di età diverse e ha dimostrato che defibrotide non subisce metabolismo apprezzabile dalle cellule epatocitarie umane.

### *Eliminazione*

A seguito della somministrazione della dose terapeutica (6,25 mg/kg) a soggetti sani, è stato osservato che un valore medio del 9,48% della dose totale somministrata viene escreto nelle urine come defibrotide immodificato nell'arco di 24 ore e la maggior parte viene escreta durante il primo intervallo di raccolta di 0-4 ore (circa il 98%). Il metabolismo seguito dall'escrezione urinaria è probabilmente la principale via di eliminazione. La clearance totale stimata era compresa tra 3,4 e 6,1 l/h. L'emivita di eliminazione di defibrotide è inferiore a 2 ore. Profili di concentrazione plasmatici simili sono stati osservati nei pazienti con VOD dopo somministrazione iniziale e a dosi multiple di 6,25 mg/kg ogni 6 ore per 5 giorni. Pertanto, non si prevede alcun accumulo dopo somministrazione di dosi multiple.

### *Cinetica di gruppi di pazienti speciali*

#### *Disturbi della funzionalità epatica*

Non è stato condotto alcuno studio farmacocinetico formale in pazienti con compromissione epatica. Defitelio è stato utilizzato in studi clinici su pazienti con compromissione epatica senza aggiustamento della dose e senza rilevare sostanziali problemi di sicurezza (vedere il paragrafo "Posologia/impiego").

#### *Disturbi della funzionalità renale*

Sei pazienti con velocità di filtrazione glomerulare stimata  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (calcolata mediante l'equazione MDRD (Modification of Diet in Renal Disease, modifica del regime alimentare in presenza di patologia renale)) e non attualmente in dialisi sono stati confrontati con 6 soggetti sani con simili dati demografici all'inizio della terapia. Defitelio 6,25 mg/kg è stato somministrato ai pazienti per via endovenosa nell'arco di 2 ore a intervalli di 6 ore. Rispetto ai soggetti sani del gruppo di controllo, i pazienti con compromissione renale hanno mostrato incrementi di AUC e C<sub>max</sub> rispettivamente di 1,6 e 1,4 volte e un'emivita pari a circa il doppio rispetto a quella osservata nei soggetti sani.

La quantità di defibrotide escreta nelle urine nell'arco di 24 ore è stata del 5% circa della dose totale somministrata ai pazienti con compromissione renale rispetto al 12% circa nei soggetti sani.

L'escrezione renale è quasi interamente completata entro le prime 4 ore. Non è stato rilevato accumulo di defibrotide dopo più di 4 dosi. La differenza nell'esposizione non è considerata clinicamente rilevante e pertanto non si raccomandano aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione renale (vedere il paragrafo "Posologia/impiego").

Da un sottostudio è emerso che con l'emodialisi non si ottiene la rimozione di defibrotide (vedere il paragrafo "Posologia/impiego").

### **Dati preclinici**

Sulla base degli studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazione ripetuta e genotossicità, i dati preclinici non evidenziano alcun rischio particolare per l'uomo.

I principali riscontri sono stati l'accumulo di macrofagi vacuolati nel fegato del cane e nel fegato, nei reni e nei linfonodi del ratto.

### *Cancerogenicità*

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con la somministrazione endovenosa di defibrotide.

### *Tossicità per la riproduzione*

Non sono stati condotti studi di fertilità con defibrotide somministrato per via endovenosa. Negli studi di tossicologia generale a dose ripetuta, in caso di somministrazione di defibrotide per via endovenosa a ratti e cani per un massimo di 13 settimane non sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi maschili o femminili.

Negli studi riproduttivi di Segmento II in ratti e conigli, defibrotide ha dimostrato tossicità materna inducendo un tasso elevato di aborto emorragico se infuso per via endovenosa nell'arco di due ore a tutti i livelli di dose testati, incluse le dosi vicine alla dose umana. A causa di questa tossicità materna, non può essere tratta alcuna conclusione riguardo gli effetti di defibrotide sullo sviluppo embrio-fetale. È noto che PAI-2 è sovraregolato unicamente nella placenta.

### *Tossicità giovanile*

Ripetute somministrazioni endovenose di defibrotide in ratti giovani, a dosi inferiori e vicine alla dose terapeutica umana, hanno determinato un ritardo dell'età media della separazione del prepuzio, suggerendo un ritardo dell'inizio della pubertà maschile nei ratti. Tuttavia, la rilevanza clinica di questi risultati non è chiara.

### **Altre indicazioni**

#### *Incompatibilità*

Il medicamento può essere miscelato soltanto con i medicinali elencati nelle Indicazioni per la manipolazione.

### *Stabilità*

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore.

### *Stabilità dopo apertura*

Il preparato per infusione diluito/ricostituito non contiene conservanti. La stabilità chimico-fisica in uso è stata tuttavia dimostrata per 72 ore a una temperatura di 15-25 °C per un intervallo di concentrazione compreso tra 4 mg/ml e 20 mg/ml in una soluzione per infusione di cloruro di sodio allo 0,9% o in una soluzione per infusione di glucosio al 5% a una temperatura di 15-25 °C per 72 ore. Per ragioni microbiologiche, il preparato pronto all'uso deve essere utilizzato immediatamente dopo la diluizione. Qualora ciò non sia possibile, i tempi e le condizioni di conservazione sono di responsabilità dell'utilizzatore e generalmente non devono superare le 24 ore a una temperatura di 2-8 °C.

### *Precauzioni particolari per la conservazione*

Conservare a 15-30 °C.

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicamento, vedere la rubrica "Stabilità dopo apertura".

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

### *Indicazioni per la manipolazione*

Il concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito con tecnica asettica.

Preparazione di Defitelio (con tecnica asettica):

1. La dose totale e quindi il volume totale d'infusione e il numero di flaconcini da diluire dipendono dal peso del paziente. La concentrazione finale di Defitelio deve essere compresa nell'intervallo tra 4 mg/ml e 20 mg/ml.
2. Prima della diluizione ogni flaconcino deve essere ispezionato per la presenza di eventuali particelle. Non utilizzare il flaconcino qualora siano visibili particelle e/o la soluzione in esso contenuta non sia limpida.
3. Prelevare la quantità necessaria di Defitelio dai flaconcini e combinarla.
4. Dalla sacca per infusione, prelevare e scartare una quantità di soluzione per infusione di cloruro di sodio allo 0,9% o di soluzione per infusione di glucosio al 5% corrispondente al volume totale di Defitelio da aggiungere.

5. Aggiungere le quantità combinate di Defitelio alla soluzione per infusione di cloruro di sodio allo 0,9% o alla soluzione per infusione di glucosio al 5%.
6. Miscelare delicatamente la soluzione per infusione.
7. Prima dell'uso ispezionare visivamente la soluzione per la presenza di eventuali particelle. Devono essere usate solo le soluzioni limpide senza particelle visibili. A seconda del tipo e della quantità di diluente, il colore della soluzione diluita può variare da incolore a giallo chiaro. Si raccomanda di somministrare la soluzione di Defitelio diluita usando un set per infusione dotato di filtro in linea da 0,2 µm.
8. Al termine dell'infusione, irrigare l'accesso endovenoso con una soluzione per infusione di cloruro di sodio allo 0,9% o con una soluzione per infusione di glucosio al 5%.
9. Somministrare Defitelio come sopra descritto. Non somministrare altri medicinali contemporaneamente nella stessa linea endovenosa.

### **Numero dell'omologazione**

67667 (Swissmedic)

### **Confezioni**

Defitelio 200 mg/2,5 ml concentrato per soluzione per infusione, flaconcini da 2,5 ml: confezioni da 10 flaconcini (A)

### **Titolare dell'omologazione**

Clinipace AG, Volketswil

### **Stato dell'informazione**

Giugno 2020