ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Defitelio 80 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente con efecto conocido

Cada vial contiene 0,89 mmol (equivalente a 20,4 mg) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

La dosis recomendada es de 6,25 mg/kg de peso corporal cada 6 horas (25 mg/kg/día).

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

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

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal o sometidos a hemodiálisis intermitente (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales en pacientes con insuficiencia hepática; no obstante, el medicamento se ha usado en estudios clínicos de pacientes con insuficiencia hepática en desarrollo sin ajustar la dosis, y no se identificaron problemas relacionados con la seguridad. Por tanto, no se recomienda ajustar la dosis pero se debe controlar cuidadosamente a los pacientes (ver sección 5.2).

Población pediátrica

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

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

Forma de administración

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

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

Los viales están destinados a un solo uso y la solución no empleada para la dosis debe desecharse (ver sección 6.6).

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Tratamiento trombolítico concomitante (p. ej., t-PA) (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

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

La terapia anticoagulante sistémica concomitante (p. ej. heparina, warfarina, inhibidores directos de la trombina e inhibidores directos del factor Xa) (ver sección 4.5), excepto en el caso del mantenimiento de rutina o para reabrir un catéter venoso central, requiere un control cuidadoso. Se debe considerar interrumpir la administración de Defitelio durante el uso de esta terapia.

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

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

No se recomienda la administración de defibrotida a pacientes con inestabilidad hemodinámica, que se define como incapacidad para mantener una presión arterial media con un único vasopresor.
La administración en bolos de Defitelio puede provocar sofocos o una sensación de «calor generalizado».

Excipientes

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Posibles interacciones con t-PA recombinante

En un modelo murino de tromboembolia, el t-PA recombinante potenció el efecto antitrombótico de defibrotida cuando se administró por vía intravenosa y por tanto, la administración concomitante puede presentar un mayor riesgo de hemorragia y está contraindicada (ver sección 4.3).

Posibles interacciones con agentes fibrinolíticos/antitrombóticos

Defibrotida presenta un efecto profibrinolítico (ver sección 5.1) y esto podría potenciar la actividad de los medicamentos fibrinolíticos/antitrombóticos.

Actualmente no hay experiencia publicada en pacientes sobre el tratamiento concomitante con heparinas de bajo peso molecular (HBPM), con warfarina, ni sobre el tratamiento concomitante con inhibidores directos de la trombina (p. ej., dabigatrán) ni inhibidores directos del factor Xa (p. ej., rivaroxabán y apixabán). Por tanto, no se recomienda el uso de defibrotida con medicamentos fibrinolíticos/antitrombóticos.
Sin embargo, si se emplearan en casos excepcionales, se deben tomar precauciones controlando estrechamente los parámetros de coagulación (ver sección 4.4).

Posibles interacciones con otros medicamentos

Defitelio no inhibe ni induce las enzimas del CYP450 (ver sección 5.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

No se han realizado estudios sobre el uso de defibrotida en mujeres embarazadas. Los estudios toxicológicos sobre el desarrollo embriofetal en ratas y conejas preñadas con dosis de defibrotida similares a las dosis terapéuticas recomendadas en seres humanos revelaron una alta tasa de abortos hemorrágicos (ver sección 5.3).

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

Tabla de reacciones adversas

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	Coagulopatía
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad
	Reacción anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Hemorragia cerebral
Poco frecuentes	Hematoma cerebral
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Hemorragia conjuntival
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Hipotensión
Frecuentes	Hemorragia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Hemorragia pulmonar
	Epistaxis
Poco frecuentes	Hemotórax
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal
	Vómitos
	Diarrea
	Náuseas
	Hematemesis
	Hemorragia de boca
Poco frecuentes	Melena
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Erupción
	Prurito
	Petequias
Poco frecuentes	Equimosis
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Hematuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Hemorragia en el lugar de inserción del catéter
	Pirexia
Poco frecuentes	Hemorragia en el punto de inyección

Población pediátrica

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No existe ningún antídoto específico en caso de sobredosis. El tratamiento debe ser sintomático. Defibrotida no se elimina mediante diálisis (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes antitrombóticos; código ATC: B01AX01.

Mecanismo de acción

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

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

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

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

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

Eficacia clínica y seguridad

Tratamiento de la EVO

Se estudió la eficacia y la seguridad de defibrotida en el tratamiento de la EVO grave en un estudio pivotal de fase 3 controlado con datos históricos (2005-01). Se trató a 44 niños y 58 adultos con EVO grave secundaria a TCPH, con Defitelio (25 mg/kg/día por perfusión intravenosa) y se compararon

con 32 pacientes de control histórico. La mediana del tiempo de tratamiento entre los tratados con Defitelio fue de 22 días.

Una proporción de pacientes significativamente mayor del grupo tratado con Defitelio alcanzó una respuesta completa, que se definió como niveles de bilirrubina total inferior a 2 mg/dl y resolución de la IMO (insuficiencia multiorgánica); la respuesta completa el día+100 fue del 23,5% (24/102) con Defitelio frente al 9,4% (3/32) en el control histórico (p=0,013). Además, la tasa de supervivencia el día+100 mejoró en el grupo de Defitelio, en el que sobrevivió el 38,2% (39/102) de los pacientes, frente al 25,0% (8/32) en el grupo de control histórico (p=0,034).
Los datos sobre la eficacia de este estudio pivotal vienen apoyados y confirmados por los datos de un estudio de búsqueda de dosis (grupo de 25 mg/kg) y el estudio abierto de tratamiento con un nuevo fármaco en investigación, que se presentan en la tabla 1.

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

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

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

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

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

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

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

En la tabla 2 se recoge información adicional.

Tabla 2: Datos del registro de EE. UU.

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

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

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

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

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

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

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

Población pediátrica

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

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

Electrofisiología cardíaca

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

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que, debido a la rareza de la enfermedad y por razones éticas que impiden la realización de un estudio controlado con placebo, no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

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

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

Parámetro	Parámetros FC de Defitelio Media ± SD
C_{max} (µg/ml)	17,3 ± 3,83
t_{max} (h)#	2,00 (1,00-2,00)
ABCt (µg/ml*h)	26,9 ± 8,53
ABC (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 (min-máx)

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

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

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

Eliminación

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

Metabolismo

Defibrotida no inhibe ni induce las enzimas del CYP450.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se comparó a seis pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada <30 ml/min/1,73 m² (calculada utilizando la ecuación del estudio Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal) y no sometidos actualmente a diálisis con 6 sujetos sanos con datos demográficos al inicio similares. A los sujetos se les administró Defitelio 6,25 mg/kg por vía intravenosa durante 2 horas, cada 6 horas. En comparación con los controles sanos, los sujetos con insuficiencia renal mostraron aumentos de 1,6 y 1,4 veces en los valores de AUC y C_{max}, respectivamente, y una semivida de aproximadamente dos veces la de los sujetos sanos.

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

Casi toda la excreción renal se produce en las primeras 4 horas. No se encontró acumulación de defibrotida a lo largo de 4 dosis. La diferencia en exposición no se considera clínicamente relevante, y en consecuencia no se aconseja un ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

En un subestudio se demostró que la hemodiálisis no elimina defibrotida (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales en pacientes con insuficiencia hepática. Defitelio se ha usado en estudios clínicos en pacientes con insuficiencia hepática sin ajuste de dosis, sin que se hayan identificado problemas de seguridad importantes (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

Desarrollo embriofetal

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

Toxicidad juvenil

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Citrato sódico dihidrato
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir

3 años

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

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

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 ºC. No congelar.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

Tamaño del envase de 10 viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Defitelio es para un solo uso.

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

Defitelio se debe diluir con solución de 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9%) para perfusión o solución glucosada al 5% para perfusión (ver sección 6.3 para el intervalo de concentraciones y estabilidad de la solución diluida) hasta una concentración adecuada que permita un tiempo de perfusión de 2 horas (ver sección 4.2).

Preparación de Defitelio (usar técnica aséptica):

1. El número de viales a diluir se debe determinar en base al peso de cada paciente particular (ver sección 4.2).
2. Antes de diluir, se debe inspeccionar cada vial para descartar la presencia de partículas. Si se observan partículas y/o el líquido del vial no es transparente, no se debe usar el vial.
3. El volumen total de la perfusión se debe determinar en base al peso de cada paciente particular. La concentración final de Defitelio debe estar dentro del intervalo de concentraciones de 4 mg/ml – 20 mg/ml (ver sección 6.3).
4. Se debe extraer y desechar un volumen de la solución de 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9%) para perfusión o de la solución glucosada al 5% para perfusión de la bolsa de perfusión, que sea igual al volumen total de solución de Defitelio a añadir.
5. Se debe extraer y combinar el volumen necesario de los viales de Defitelio.
6. Se debe añadir el volumen combinado de Defitelio a la solución de 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9%) para perfusión o de solución glucosada al 5% para perfusión.
7. La solución para perfusión se debe mezclar con cuidado.

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gentium S.r.l
Piazza XX Settembre, 2
22079 Villa Guardia (Como)
Italia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/878/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18/octubre/2013
Fecha de la última renovación: 26 mayo 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Gentium S.r.l
Piazza XX Settembre, 2
22079 Villa Guardia (Como)
Italia

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Gentium S.r.l
Piazza XX Settembre, 2
22079 Villa Guardia (Como)
Italia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamentos sujetos a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el Artículo 14(8) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	**Fecha límite**
Medida 1 A fin de caracterizar en más detalle la eficacia y la seguridad de Defitelio en el tratamiento de la enfermedad venooclusiva hepática grave, el TAC deberá proporcionar informes anuales con cualquier información nueva relativa a la seguridad y eficacia de Defitelio.	Los informes anuales se deberán presentar como parte de las reevaluaciones anuales

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Defitelio 80 mg/ml concentrado para solución para perfusión
defibrotida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un ml de concentrado contiene 80 mg de defibrotida. Cada vial de 2,5 ml contiene 200 mg de defibrotida.
200 mg/2,5 ml

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: citrato sódico dihidrato, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio (para el ajuste del pH), agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
10 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25 ºC. No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gentium S.r.l
Piazza XX Settembre, 2
22079 Villa Guardia (Como)
Italia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/878/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Defitelio 80 mg/ml concentrado estéril
defibrotida
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2,5 ml

6. OTROS

200 mg/2,5 ml
Gentium S.r.l

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Defitelio 80 mg/ml concentrado para solución para perfusión
defibrotida

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Defitelio y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que se le administre Defitelio
3. Cómo se le administrará Defitelio
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Defitelio
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Defitelio y para qué se utiliza

Defitelio es un medicamento que contiene el principio activo defibrotida.

Se usa para tratar una afección que se llama enfermedad venooclusiva hepática, en la que los vasos sanguíneos del hígado se dañan y se obstruyen con coágulos de sangre. Esto puede ser provocado por los medicamentos que se administran antes del trasplante de células madre.

Defibrotida actúa protegiendo las células de los vasos sanguíneos y evitando o descomponiendo los coágulos de sangre.

Este medicamento puede usarse en adultos, y en adolescentes, niños y bebés a partir del mes de edad.

2. Qué necesita saber antes de que se le administre Defitelio

No use Defitelio
- si es alérgico a la defibrotida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está usando otros medicamentos que descomponen los coágulos de sangre, como, por ejemplo, activador del plasminógeno tisular.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico antes de empezar a tomar Defitelio:
- si está tomando algún medicamento que aumenta el riesgo de hemorragias.
- si sufre una hemorragia fuerte y necesita una transfusión de sangre.
- si va a ser operado.
- si tiene problemas de circulación porque no puede mantener una tensión arterial constante.

Niños y adolescentes
Defitelio no se recomienda en niños de menos de 1 mes de edad.

Otros medicamentos y Defitelio
Informe a su médico si está tomando medicamentos para prevenir la coagulación de la sangre como ácido acetilsalicílico, heparinas, warfarina, dabigatrán, rivaroxabán o apixabán o si toma medicamentos antiinflamatorios (p. ej., ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos).

Embarazo y lactancia
No use Defitelio si está embarazada, a no ser que la enfermedad requiera tratamiento con Defitelio.

Si es sexualmente activo/a y usted o su pareja puede quedarse embarazada, ambos deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Defitelio y hasta 1 semana después de finalizar el mismo.

Conducción y uso de máquinas
No es probable que Defitelio afecte a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Defitelio contiene sodio
Este medicamento contiene 20,4 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial. Esto equivale al 1,02 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo se le administrará Defitelio

El tratamiento con este medicamento solo puede iniciarlo y supervisarlo un médico experimentado en un hospital o en un centro especializado en el trasplante de células madre.

El medicamento se inyectará lentamente (durante un periodo de 2 horas) en una vena; a este procedimiento se lo denomina «perfusión intravenosa» o goteo.

El tratamiento se administrará cuatro veces al día durante al menos 21 días y hasta que los síntomas remitan.
La dosis recomendada en niños a partir del mes hasta los 18 años es la misma que en adultos.

Si olvidó usar Defitelio
Como este medicamento le será administrado por un médico o una enfermera es improbable que se olvide una dosis. No obstante, informe a su médico o a los profesionales sanitarios si cree que se ha olvidado una dosis. No se le debe administrar una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, enfermero o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Para los pacientes tratados con Defitelio se comunicaron los efectos adversos que aparecen a continuación.

Si presenta cualquiera de estos efectos adversos, **debe comunicarse con su médico de inmediato.**

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- hipotensión arterial

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- hemorragia en general
- hemorragia nasal
- hemorragia cerebral

- hemorragia gastrointestinal
- vómitos con sangre
- hemorragia pulmonar
- hemorragia en la vía de perfusión
- sangre en orina
- hemorragia de boca
- hemorragia subcutánea
- coagulopatía (alteración de la coagulación de la sangre)
- náuseas
- vómitos
- diarrea
- erupción
- picor
- fiebre

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- hemorragia ocular
- sangre en las heces
- hemorragia en el punto de inyección
- acumulación localizada de sangre fuera del vaso (hematoma) cerebral
- hemotórax (acumulación de sangre en el área entre el corazón y el pulmón)
- moretones
- reacciones alérgicas (puede experimentar reacciones cutáneas como erupción)
- reacción alérgica grave (puede experimentar hinchazón de manos, cara, labios, lengua o garganta o dificultad para respirar).

Niños y adolescentes
Los efectos adversos en niños (1 mes a 18 años) se espera que sean de tipología, gravedad y frecuencia similares y no es necesario tomar otras precauciones especiales.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Defitelio

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en la caja después de «CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 25 ºC. No congelar.

Una vez diluido para usar, la conservación de la perfusión no debe superar las 24 horas a 2 °C - 8 °C a no ser que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

No utilice este medicamento si la solución está turbia o contiene partículas.
Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Defitelio

- El principio activo es defibrotida. Cada vial de 2,5 ml contiene 200 mg de defibrotida y cada ml de solución contiene 80 mg de defibrotida.
- Los demás componentes son citrato sódico dihidrato, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio (ambos para ajustar el pH) y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2, «Defitelio contiene sodio»).

Aspecto de Defitelio y contenido del envase
Defitelio es un concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril) transparente, de color amarillo pálido a marrón, sin partículas ni turbidez.

Una caja con 10 viales de vidrio con 2,5 ml de concentrado cada uno.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación
Gentium S.r.l
Piazza XX Settembre, 2
22079 Villa Guardia (Como)
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

AT – BE – BG – CY – CZ – DE – DK – EE – EE – ES – FI – FR – HR – HU – IE – IS – IT – LT – LU – LV – MT – NL – NO – PL – PT – RO – SE – SK – SL

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited
Tel: +353 1 968 1631
(número de teléfono dentro de la República de Irlanda)
(fuera de la República de Irlanda puede incluir un cargo por llamada telefónica internacional)
Correo electrónico: medinfo-int@jazzpharma.com

Fecha de la última revisión de este prospecto: 07/2024

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de esta enfermedad y por razones éticas no ha sido posible realizar estudios clínicos controlados con placebo para obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva de este medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.
<----------->