ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Il est demandé aux professionnels de santé de déclarer tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Defitelio 80 mg/mL solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un mL de solution à diluer contient 80 mg de defibrotide* correspondant à une quantité de 200 mg contenue dans un flacon de 2,5 mL et à une concentration allant de 4 mg/mL à 20 mg/mL après dilution.
* produit à partir de la muqueuse intestinale de porc.

Excipient à effet notoire :

Chaque flacon contient 0,89 mmol (équivalent à 20,4 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile).
La solution est limpide, jaune clair à brune, exempte de particules et de turbidité.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

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.

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.

Insuffisance 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 5.2).

Insuffisance hépatique
Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été réalisée chez des patients insuffisants hépatiques ; cependant, le médicament a été utilisé dans des études 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 5.2).

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 defibrotide 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 pour perfusion de glucose à 5 % ou de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), à une concentration appropriée permettant une perfusion d'une durée de 2 heures. Le volume total de perfusion 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 (voir rubrique 6.6).

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Utilisation concomitante d'un traitement thrombolytique [p. ex. par un activateur tissulaire du plasminogène (t-PA)] (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être notés clairement.

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 4.5), 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 (par exemple, 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.

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

Excipients

Ce médicament contient 20,4 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 1,02 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions potentielles avec le t-PA recombinant

Dans un modèle murin de thromboembolie, le t-PA recombinant a potentialisé l'effet antithrombotique du defibrotide 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 4.3).

Interactions potentielles avec des agents antithrombotiques fibrinolytiques

Le defibrotide a un effet profibrinolytique (voir rubrique 5.1), 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 defibrotide 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 4.4).

Interactions potentielles avec d'autres médicaments

Defitelio n'inhibe pas et n'induit pas les isoenzymes du CYP450 (voir rubrique 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez les hommes et les femmes

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.

Grossesse

Il n'existe pas d'études sur l'utilisation du defibrotide 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 defibrotide proches de la dose thérapeutique recommandée chez l'homme ont révélé un taux élevé de fausses couches hémorragiques (voir rubrique 5.3).
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 defibrotide est excrété dans le lait maternel. Étant donné la nature du médicament, on ne prévoit pas de risque pour les nouveau-nés/nourrissons. Defitelio peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

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

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des 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.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'évaluation de la sécurité du defibrotide est basée sur l'ensemble des données combinées de sécurité, provenant de 4 études cliniques, qui incluaient des patients ayant reçu 25 mg/kg/jour de defibrotide pour le traitement de la MVO : l'étude clinique pivot de phase 3 (2005-01), l'étude Treatment-IND, l'étude de recherche de dose (99-118) et une étude de prophylaxie randomisée et contrôlée (2004-000592-33). Dans l'étude clinique pivot de phase 3, l'incidence globale d'événements indésirables était similaire dans le groupe de traitement par le defibrotide et le groupe de contrôle (témoins historiques). La liste des effets indésirables sous forme de tableau intègre les effets indésirables (EI) observés dans l'ensemble des données combinées de sécurité [EI : tout événement rapporté comme ayant une relation possible avec le traitement à deux occasions au moins] et les EI apparus sous traitement (EIAT) observés dans l'étude Treatment-IND 2006-05 finale achevée [EIAT : tout EI ayant débuté ou dont la sévérité s'est aggravée après la première dose de defibrotide]. Pour les effets indésirables rapportés, la fréquence la plus élevée est présentée dans le tableau ci-dessous. Les données de sécurité de l'étude pivot sont étayées et confirmées par les données de l'étude Treatment-IND achevée.

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 defibrotide dans le traitement de la MVO, des cas d'hypersensibilité y compris d'anaphylaxie ont été rapportés pour une formulation de defibrotide commercialisée antérieurement, d'où l'inclusion de l'hypersensibilité en tant qu'effet indésirable.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

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 fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000).

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Coagulopathie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
	Réaction anaphylactique
Affections du système nerveux	
Fréquent	Hémorragie cérébrale
Peu fréquent	Hématome cérébral
Affections oculaires	
Peu fréquent	Hémorragie conjonctivale
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypotension
Fréquent	Hémorragie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Hémorragie pulmonaire
	Épistaxis
Peu fréquent	Hémothorax
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale
	Vomissements
	Diarrhée
	Nausées
	Hématémèse
	Hémorragie buccale
Peu fréquent	Méléna
Affections de la peau et du tissus sous-cutané	
Fréquent	Éruption cutanée
	Prurit
	Pétéchies
Peu fréquent	Ecchymoses
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Hématurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Hémorragie au niveau du cathéter
	Pyrexie
Peu fréquent	Hémorragie au niveau du site d’injection

Population pédiatrique

Dans les études cliniques, plus de 50 % des patients étaient des enfants. 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, mais comme de nombreux événements sont survenus pendant la période de suivi, une association claire avec le defibrotide n’a pas pu être établie. Dans l’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 defibrotide, par comparaison avec le groupe témoin.

Cependant, il n’y avait pas de différence pour les incidences d’hémorragies sérieuses ou d’événements hémorragiques d’issue fatale.

La fréquence, la nature et la gravité des effets indésirables chez les enfants sont par ailleurs les mêmes que chez les adultes. Des précautions spéciales ne sont pas indiquées.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage et le traitement doit être symptomatique. Le defibrotide n'est pas éliminé par la dialyse (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents antithrombotiques ; Code ATC : B01AX01.

Mécanisme d'action

Le defibrotide est un mélange d'oligonucléotides ayant des effets antithrombotiques, fibrinolytiques, anti-adhésifs et anti-inflammatoires démontrés. Le mécanisme d'action est multifactoriel. Le defibrotide 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 defibrotide n'est pas totalement élucidé.

Le defibrotide 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 defibrotide 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 defibrotide 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 defibrotide 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.

Efficacité et sécurité cliniques

Traitement de la MVO
L'efficacité et la sécurité du defibrotide 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). 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.

Une proportion significativement plus élevée de patients du groupe traité par 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 J+100, le taux de réponses complètes était de 23,5 % (24/102) sous Defitelio contre 9,4 % (3/32) dans le groupe contrôle de témoins historiques (p = 0,013). De plus, au jour J+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 (p = 0,034).

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 de l'une étude clinique d'investigation de nouveau médicament (IND : *investigational new drug*) en ouvert, comme présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Résultats des études cliniques : réponse complète de la MVO sévère et taux de survie au jour J+100

	Études individuelles			
	Recherche de dose (bras 25 mg/kg/jour)	**Étude clinique IND en ouvert (25 mg/kg/jour)**	**Étude avec groupe contrôle de témoins historiques (25 mg/kg/jour)**	
			Groupe traité par le defibrotide	**Groupe de témoins historiques**
Réponse complète au jour J+100	43 % (32/75)	39,3 % (201/512)	23,5 % (24/102)	9,4 % (3/32)
			p = 0,0131	
Survie au jour J+100	43,9 %*	49,5 %*	38,2 %*	25,0 %*
			p = 0,0341	

* Estimations de Kaplan-Meier pour l'analyse du temps écoulé avant la survenue de l'événement au jour J+100.

Les données disponibles concernant 611 patients traités par Defitelio dans le cadre d'une utilisation compassionnelle pour une MVO non sévère et sévère après transplantation concordent avec celles des études cliniques contrôlées, avec un taux de réponse complète de 24 % (51/212) et un taux de survie de 37 % (78/212) dans le sous-groupe de patients souffrant d'une MVO sévère.

Coppell *et al*. ont rapporté en 2010 des données provenant d'une vaste méta-analyse incluant 235 patients qui souffraient de MVO sévère, indiquant un taux de mortalité historique de la MVO sévère de 84,3 % et montrant que ce taux de mortalité était resté constant sur plusieurs décennies.

Des données issues d'un registre américain indépendant ont montré un effet bénéfique de Defitelio utilisé en pratique clinique de routine. Lors d'une analyse intermédiaire du registre en cours, des données étaient disponibles pour 96 patients présentant une MVO sévère.

Au jour J+100, la mortalité toutes causes confondues chez les patients souffrant de MVO sévère, qui n'avaient pas été traités par le defibrotide, était de 69 % et de 61 % chez les patients ayant reçu du defibrotide. Ces données proviennent d'un registre de traitement en ouvert et les sujets n'avaient pas été randomisés.

Des informations supplémentaires sont présentées dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Données issues du registre américain

	Patients non traités par le defibrotide	**Patients traités par le defibrotide**
	55	**41**
En vie au jour J+100	17 (31 %)	16 (39 %)
MVO résolue à J+100	16 (29 %)	21 (51 %)

Prophylaxie
Une étude de prophylaxie randomisée et contrôlée (étude 2004-000592-33) a été menée chez des patients pédiatriques ayant reçu une TCSH. Les patients (n = 356) ont été randomisés soit pour recevoir 25 mg/kg/jour à partir du début du traitement de conditionnement, soit pour ne pas recevoir de prophylaxie.

Une réduction de 40 % de l'incidence globale de MVO dans le bras prophylaxie par Defitelio (diminution de 19,9 % dans le bras témoin à 12,2 % dans le bras Defitelio) a été observée. L'utilisation d'un traitement de secours par Defitelio chez tous les patients ayant développé une MVO a indiqué que l'étude n'avait pas été conçue pour évaluer un quelconque avantage de survie et aucun avantage en survie n'a été observé au cours de cette étude.

Lors d'analyses secondaires du sous-groupe de patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, la prophylaxie par Defitelio était également associée à une incidence plus faible de la réaction aiguë du greffon contre l'hôte et à une incidence plus faible des cas de sévérité allant du grade 2 au grade 4 de la réaction aiguë du greffon contre l'hôte (GvH) au jour J+100.

Une étude distincte de prophylaxie (étude 15-007), dans laquelle la même dose de Defitelio de 25 mg/kg/jour par perfusion intraveineuse a été administrée, a été menée chez des patients pédiatriques (n = 198) et des patients adultes (n = 174) ayant reçu une TCSH. Les maladies principales les plus courantes chez les patients étaient les suivantes : leucémie lymphoblastique aiguë (n = 100) 26,9 %, leucémie myéloïde aiguë (n = 96) 25,8 % ou neuroblastome (n = 57) 15,3 %. Les patients ont été randomisés soit pour recevoir du Defitelio et les meilleurs soins de soutien (MSS), soit pour recevoir uniquement les MSS.
Le critère d'évaluation principal, c'est-à-dire la survie sans MVO au jour J +30 après la TCSH, n'a pas été atteint ; aucune différence n'a été observée entre Defitelio plus les MSS et les MSS uniquement. Les estimations de Kaplan-Meier (IC à 95 %) pour la survie sans MVO au jour J +30 après la TCSH étaient de 66,8 % (57,8 %, 74,4 %) dans le bras prophylaxie par Defitelio + MSS et de 72,5 % (62,3 %, 80,4 %) dans le bras MSS uniquement. La valeur p provenant du test du log-rank stratifié comparant la survie sans MVO dans le temps entre les deux bras de traitement était de 0,8504. Le jour J +30 après la TCSH, 10 patients sur 190 étaient décédés (5,7 %) dans le bras Defitelio + MSS et 5 patients sur 182 (2,9 %) dans le bras recevant les MSS uniquement.

Des proportions similaires de participants du bras Defitelio + MSS et du bras MSS uniquement ont ressenti des EIAT (99,4 % vs 100 %, respectivement) et des EIAT graves (40,9 % vs 35,1 %, respectivement).

<u>Population pédiatrique</u>

Dans les études cliniques réalisées dans le traitement de la MVO, plus de 55 % des patients (780 patients) étaient âgés de moins de 18 ans. Des informations relatives à la sécurité et à l'efficacité chez les enfants sont disponibles dans trois études cliniques sur le traitement de la MVO : l'étude clinique pivot de phase 3 (2005-01), l'étude Treatment-IND (2006-05) et l'étude de recherche de dose (99-118). La sécurité chez les patients pédiatriques a également été étudiée dans deux autres études de prophylaxie (études 2004-000592-33 et 15-007 décrites à la rubrique « Prophylaxie » ci-dessus).

La sécurité et l'efficacité chez les enfants âgés de moins d'un mois n'ont pas encore été établies.

Électrophysiologie cardiaque

Sur la base des résultats de l'étude de l'intervalle QTc, menée chez des sujets sains à des doses thérapeutiques et supra-thérapeutiques, il est possible de conclure que Defitelio n'a pas de pouvoir significatif ou cliniquement important d'allongement de l'intervalle QTc à des doses jusqu'à 2,4 fois supérieures à la dose thérapeutique indiquée. Defitelio pourrait être considéré comme exempt de toxicité proarythmique associée aux modifications de l'intervalle QT.

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de la maladie et que pour des raisons éthiques empêchant la réalisation d'une étude contrôlée contre placebo, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

Chez 52 volontaires sains, après une dose unique de Defitelio de 6,25 mg/kg administrée en perfusion d'une durée de 2 heures, les paramètres pharmacocinétiques étaient les suivants :

Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques de Defitelio après une perfusion intraveineuse de 6,25 mg/kg à des sujets sains

Paramètre	Paramètres PK de Defitelio Moyenne ± ET
C_{max} (µg/mL)	17,3 ± 3,83
t_{max} (h)#	2,00 [1,00-2,00]
ASCt (µg/mL*h)	26,9 ± 8,53
ASC (µg/mL*h)	48,1 ± 6,49
Vd (mL)	9934 ± 3807
Cl (L/h)	10,4 ± 1,77
C_{el} (L/h)	1,25 ± 0,66
$t_{1/2}$ (h)	0,71 ± 0,35

médiane (min-max)

Les concentrations plasmatiques maximales atteignaient un pic à la fin de la perfusion et baissaient ensuite avec une clairance rapide et la majorité des échantillons contenaient des quantités indétectables 3,5 heures après le début de la perfusion.
L'analyse d'un modèle de simulation pharmacocinétique a montré que les concentrations plasmatiques de Defitelio ne s'accumulent pas après des administrations répétées, ni avec des doses jusqu'à 4 fois supérieures à la dose thérapeutique.

Le volume de distribution est environ de 10 litres. Des études *in vitro* montrent que la liaison de Defitelio aux protéines plasmatiques est de 93 %.

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 %).

Métabolisme

Le defibrotide n'inhibe pas et n'induit pas les isoenzymes du CYP450.

Populations spéciales

Insuffisance rénale

Six patients ayant un débit de filtration glomérulaire estimé < 30 mL/min/1,73 m² (calculé selon l'équation MDRD – *Modification of Diet in Renal Disease*) et non dialysés ont été comparés à 6 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 defibrotide 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 defibrotide 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 4.2).

Il a été observé dans une sous-étude que le defibrotide n'est pas éliminé par l'hémodialyse (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été menée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Defitelio a été utilisé dans des études 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 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, 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. Les macrophages sont considérés comme étant le principal organe cible.

Développement embryonnaire et fœtal

Au cours des études portant sur la reproduction (segment II) chez le rat et le lapin, le defibrotide 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 defibrotide 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 defibrotide, 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.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Citrate de sodium dihydraté
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacons avant ouverture :

3 ans

Stabilité pendant l'utilisation après la première ouverture et/ou dilution :

D'un point de vue microbiologique, après dilution, le médicament reconstitué doit être utilisé immédiatement. 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 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 5 %.

Si le médicament n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température de 2 à 8 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons de 2,5 mL (en verre de type I), obturés par un bouchon (en caoutchouc butyle) et scellés par une capsule (en aluminium).

Présentation : boîte de 10 flacons.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Defitelio est destiné à un usage unique seulement.

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

Defitelio doit être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 5 % (voir rubrique 6.3 pour l'intervalle des concentrations et la stabilité de la solution diluée) jusqu'à une concentration appropriée permettant une perfusion d'une durée de 2 heures (voir rubrique 4.2).

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

1. Le nombre de flacons à diluer doit être déterminé en fonction du poids individuel du patient (voir rubrique 4.2).
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 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 (voir rubrique 6.3).
4. Un volume de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (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 nécessaire doit être prélevé de l'ensemble des flacons de Defitelio et rassemblé.
6. Le volume total de Defitelio doit être ajouté à la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 5 %.
7. La solution à perfuser doit être mélangée délicatement.
8. 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.
9. Une fois la perfusion terminée, la ligne intraveineuse doit être rincée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 5 %.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/878/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 octobre 2013
Date du dernier renouvellement : 26 mai 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

12/2023

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

ANNEXE II

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots
Gentium S.r.l
Piazza XX Settembre, 2
22079 Villa Guardia (Como)
Italie

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale spéciale et restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

Lorsque la date de soumission d'un PSUR coïncide avec celle de l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	**Date**
Mesure 1 Afin de définir plus précisément l'efficacité et la sécurité de Defitelio dans le traitement de la maladie veino-occlusive hépatique sévère, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit fournir des mises à jour annuelles concernant toute nouvelle information relative à la sécurité et l'efficacité de Defitelio.	Rapports annuels à soumettre avec les ré-évaluations annuelles

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Defitelio 80 mg/mL, solution à diluer pour perfusion
Defibrotide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE (S)

Un mL de solution à diluer contient 80 mg de defibrotide. Chaque flacon de 2,5 mL contient 200 mg de defibrotide.
200 mg/2.5 mL

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : citrate de sodium dihydraté, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
10 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/878/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Defitelio 80 mg/mL, solution à diluer stérile
Defibrotide
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot:

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2,5 mL

6. AUTRE

200 mg/2.5 mL
Gentium S.r.l

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Defitelio 80 mg/mL solution à diluer pour perfusion
defibrotide

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Defitelio et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que l'on vous administre Defitelio
3. Comment Defitelio vous sera-t-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Defitelio
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Defitelio et dans quels cas est-il utilisé

Defitelio est un médicament qui contient la substance active defibrotide.

Il est utilisé pour traiter une affection appelée maladie veino-occlusive hépatique, dans laquelle les vaisseaux sanguins du foie sont endommagés et obstrués par des caillots sanguins. Cela peut être dû à des médicaments administrés avant une transplantation de cellules souches.

Le defibrotide agit en protégeant les cellules des vaisseaux sanguins et en prévenant la formation de caillots sanguins ou en dissolvant les caillots.

Ce médicament peut être utilisé chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons âgés de plus d'un mois.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que l'on vous administre Defitelio

N'utilisez jamais Defitelio
- si vous êtes allergique au defibrotide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous utilisez d'autres médicaments pour dissoudre des caillots sanguins, comme un activateur tissulaire du plasminogène.

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Defitelio :
- si vous prenez un médicament qui augmente le risque de saignement.
- si vous avez des hémorragies importantes et avez besoin d'une transfusion sanguine.
- si vous devez subir une intervention chirurgicale.
- si vous avez des problèmes de circulation sanguine, parce que votre corps ne peut pas maintenir votre pression artérielle à un niveau constant.

Enfants et adolescents
Defitelio n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins d'un mois.

Autres médicaments et Defitelio
Informez votre médecin si vous prenez des médicaments pour prévenir la formation de caillots sanguins, comme de l'acide acétylsalicylique, des héparines, de la warfarine, du dabigatran, du rivaroxaban ou de l'apixaban, ou si vous prenez des médicaments anti-inflammatoires (tels que : ibuprofène, naproxène, diclofénac et autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Grossesse et allaitement
N'utilisez pas Defitelio si vous êtes enceinte, à moins que votre maladie nécessite un traitement par Defitelio.

Si vous êtes sexuellement actifs et que vous ou votre partenaire pouvez devenir enceinte, vous devez tous deux utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Defitelio et pendant 1 semaine après l'arrêt du traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Il n'est pas attendu que Defitelio modifie votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Defitelio contient du sodium
Ce médicament contient 20,4 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 1,02 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment Defitelio vous sera-t-il administré

Le traitement par Defitelio ne peut être instauré et surveillé en continu que par un médecin expérimenté, dans un hôpital ou dans un centre spécialisé pour la transplantation de cellules souches.

Il sera injecté lentement (sur une période de 2 heures) dans l'une de vos veines. Cela s'appelle une « perfusion intraveineuse » ou goutte-à-goutte dans une veine.

Vous recevrez ce traitement quatre fois par jour pendant au moins 21 jours et jusqu'à ce que vos symptômes aient disparu.
La dose recommandée chez les enfants âgés d'un mois à 18 ans est la même que pour les adultes.

Si une dose de Defitelio a été oubliée :
Comme ce médicament vous sera administré par un médecin ou un/e infirmier/ère, il est peu probable qu'une dose soit oubliée. Cependant, adressez-vous à votre médecin ou professionnel de santé si vous pensez qu'une dose a été oubliée. Vous ne devez pas recevoir de dose double pour compenser une dose oubliée.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre infirmier/ère ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables ci-dessous ont été observés chez des patients traités par Defitelio.

Si vous présentez l'un de ces effets indésirables, vous devez **contacter immédiatement votre médecin**.

Très fréquents (peuvent concerner plus d'1 personne sur 10)
- pression artérielle faible

Fréquents (peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 10)
- saignement en général
- saignement du nez
- saignement dans le cerveau
- saignement dans l'intestin
- vomissement de sang
- saignement dans les poumons
- saignement au niveau de la ligne de perfusion
- présence de sang dans les urines
- saignement de la bouche
- saignement dans la peau
- coagulopathie (perturbation de la coagulation sanguine)
- nausées
- vomissements
- diarrhée
- éruption cutanée
- démangeaisons
- fièvre

Peu fréquents (peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 100)
- saignement des yeux
- présence de sang dans les selles
- saignement au niveau du site d'injection
- accumulation localisée de sang en dehors du vaisseau sanguin (hématome) dans le cerveau
- hémothorax (accumulation de sang dans la région entre le cœur et les poumons)
- bleus
- réactions allergiques (vous pourriez avoir des réactions cutanées telles qu'une éruption cutanée)
- réaction allergique grave (vous pourriez avoir un gonflement des mains, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ainsi que des difficultés à respirer)

Enfants et adolescents
Il est attendu que les effets indésirables chez les enfants (âgés de 1 mois à 18 ans) soient de type, de gravité et de fréquence similaires et aucune autre précaution particulière n'est nécessaire.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Defitelio

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas Defitelio après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler.

Une fois la solution diluée pour son utilisation, la durée de conservation ne doit pas dépasser 24 heures à une température de 2 à 8 °C, à moins que la dilution n'ait été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Defitelio ne doit pas être utilisé si la solution est trouble ou si elle contient des particules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Defitelio

- La substance active est le defibrotide. Chaque flacon de 2,5 mL contient 200 mg de defibrotide et chaque mL de solution contient 80 mg de defibrotide.
- Les autres composants sont : citrate de sodium dihydraté, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (tous deux pour l'ajustement du pH) et eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 « Defitelio contient du sodium »).

Comment se présente Defitelio et contenu de l'emballage extérieur
Defitelio est une solution concentrée limpide, jaune clair à brune, pour perfusion (solution à diluer stérile), exempte de particules et de turbidité.
Une boîte en carton contient 10 flacons en verre contenant chacun 2,5 mL de solution à diluer.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant
Gentium S.r.l
Piazza XX Settembre, 2
22079 Villa Guardia (Como)
Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited
Tél : +353 1 968 1631
(numéro de téléphone local en République d'Irlande)
(en dehors de la République d'Irlande, des frais de communication internationale peuvent s'appliquer)
E-mail : medinfo-int@jazzpharma.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est : 07/2024

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie et que pour des raisons éthiques, il a été impossible de réaliser des études cliniques contrôlées contre placebo et d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.
<----------->