



ASOFARMA DE MEXICO S.A. DE C.V.

PLANTA Y DOMICILIO FISCAL

CALZ. MEXICO XOCHIMILCO NÚM. 43
COL. SAN LORENZO HUIPULCO, C.P. 14370,
CIUDAD DE MÉXICO.
TELÉFONO CONM: 55 5487 2730

OFICINAS CORPORATIVAS

AV. SANTA FÉ NÚM. 485, COL. LOMAS DE
SANTA FÉ, ALCALDIA CUAJIMALPA, C.P. 05349
CIUDAD DE MÉXICO.
TELÉFONO CONM. 55 5424 8500

PROYECTO DE MARBETE PARA INSTRUCTIVO PARA MÉDICOS

DEFITELIO®
Defibrotida
200 mg
Solución
Inyectable

1. Indicación Terapéutica:

DEFITELIO® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con enfermedad venooclusiva hepática (EVO), también conocida como síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS), con disfunción renal o pulmonar después de un trasplante de células madre hematopoyéticas (TPH).

2. Dosis y Vía de Administración:

Consideraciones de administración

Administre DEFITELIO® durante un mínimo de 21 días. Si después de 21 días los signos y síntomas de la EVO hepática no desaparecen, continúe administrando DEFITELIO® hasta la resolución de la EVO.

Antes de administrar DEFITELIO®, confirme que el paciente no tiene una hemorragia clínicamente significativa y que está hemodinámicamente estable y no recibe más de un vasopresor.

Dosis recomendada y ajuste de la dosis

La dosis recomendada de DEFITELIO® es de 25 mg/kg/día, administrada a 6.25 mg/kg cada 6 horas en forma de infusión intravenosa de 2 horas de duración. La pauta posológica debe basarse en el peso corporal inicial del paciente, definido como el peso del paciente antes del régimen preparativo para el TCPH.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o que reciben hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes pediátricos

No es necesario ajustar la dosis para pacientes pediátricos

Administración

DEFITELIO® debe diluirse antes de la infusión. DEFITELIO® debe administrarse por infusión intravenosa constante durante un período de 2 horas. No administre conjuntamente DEFITELIO® y otros medicamentos intravenosos en la misma vía intravenosa. La solución diluida de DEFITELIO® debe administrarse utilizando un equipo de infusión con un filtro de 0.2 µm en la vía. La vía de



ASOFARMA DE MEXICO S.A. DE C.V.

PLANTA Y DOMICILIO FISCAL

CALZ. MEXICO XOCHIMILCO NÚM. 43
COL. SAN LORENZO HUIPULCO, C.P. 14370,
CIUDAD DE MÉXICO.
TELÉFONO CONM: 55 5487 2730

OFICINAS CORPORATIVAS

AV. SANTA FÉ NÚM. 485, COL. LOMAS DE
SANTA FÉ, ALCALDIA CUAJIMALPA, C.P. 05349
CIUDAD DE MÉXICO.
TELÉFONO CONM. 55 5424 8500

administración intravenosa (periférica o central) debe lavarse con una inyección de dextrosa al 5 % o una inyección de cloruro de sodio al 0.9 % inmediatamente antes y después de la administración.

Reconstitución:

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y cambios de color antes de la administración. Deseche el frasco-ampula si detecta alguno de los dos.

Diluya DEFITELIO® con una solución de dextrosa al 5 % o una solución de cloruro de sodio al 0.9 % hasta alcanzar una concentración de 4 mg/mL a 20 mg/mL. Administre la solución diluida durante 2 horas. La dosis total y el volumen de infusión deben determinarse en función del peso inicial de cada paciente (peso antes del régimen preparativo para el TCPH).

Los frascos-ampulas no contienen conservantes antimicrobianos y deben usarse una sola vez. Los frascos-ampulas parcialmente utilizados deben descartarse. La dilución debe realizarse en condiciones asépticas controladas y validadas. La solución diluida de DEFITELIO® debe usarse dentro de las 4 horas si se almacena a temperatura ambiente o dentro de las 24 horas si se almacena entre 2 °C y 8 °C. Se pueden preparar hasta cuatro dosis a la vez.

Instrucciones para la preparación:

Determine la dosis (mg) y el número de frascos-ampula de DEFITELIO® en función del peso inicial (kg) de cada paciente (peso antes del régimen preparativo para el TCPH).

- Calcule el volumen de DEFITELIO® necesario. Usando la técnica aséptica adecuada, retire esta cantidad del frasco ampula e inyéctela en la bolsa de infusión que contiene dextrosa al 5 % o cloruro de sodio al 0.9 % para cada dosis, a fin obtener una concentración final de 4 mg/mL a 20 mg/mL.
- Mezcle levemente la solución para infusión.
- Si el envase lo permite, los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y cambios de color antes de la administración. Solo deben usarse las soluciones transparentes que no tengan partículas visibles. Según el tipo y la cantidad de diluyente, el color de la solución diluida puede variar de incoloro a amarillo claro. Se recomienda administrar la solución diluida de DEFITELIO® utilizando un equipo de infusión con un filtro de 0.2 µm en la vía.
- Los frascos-ampulas parcialmente utilizados deben descartarse.
- Use la solución diluida de DEFITELIO® dentro de las 4 horas si se almacena a temperatura ambiente o dentro de las 24 horas si se almacena bajo refrigeración

3. Contraindicaciones:

- Administración concomitante con anticoagulantes o fibrinolíticos sistémicos.
- Pacientes alérgicos a este medicamento o a cualquier ingrediente de la formulación o componente del envase.



ASOFARMA DE MEXICO S.A. DE C.V.

PLANTA Y DOMICILIO FISCAL

CALZ. MEXICO XOCHIMILCO NÚM. 43
COL. SAN LORENZO HUIPULCO, C.P. 14370,
CIUDAD DE MÉXICO.
TELÉFONO CONM: 55 5487 2730

OFICINAS CORPORATIVAS

AV. SANTA FÉ NÚM. 485, COL. LOMAS DE
SANTA FÉ, ALCALDIA CUAJIMALPA, C.P. 05349
CIUDAD DE MÉXICO.
TELÉFONO CONM. 55 5424 8500

4. Precauciones.

Advertencias y precauciones graves

La indicación y administración de DEFITELIO® debe estar a cargo de médicos especializados con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las complicaciones del TCPH.

DEFITELIO® aumentó la actividad de las enzimas trombolíticas/fibrinolíticas *in vitro* y puede aumentar el riesgo de hemorragia en pacientes con EVO después de un TCPH (ver secciones *Precauciones Generales* y *Reacciones Secundarias y Adversas*). No inicie el tratamiento con DEFITELIO® en pacientes con hemorragia activa.

Se debe monitorear estrictamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de hemorragia durante el tratamiento con DEFITELIO®. En pacientes que desarrollen una hemorragia activa, suspenda el tratamiento con DEFITELIO® hasta controlar la hemorragia. Suspenda la infusión de DEFITELIO® al menos 2 horas antes de un procedimiento invasivo.

Los pacientes tratados con DEFITELIO® no deben recibir concomitantemente medicamentos como heparina, warfarina, alteplasa u otro anticoagulante o fibrinolítico sistémicos (no incluye el mantenimiento de rutina ni la reapertura de las vías venosas centrales) debido al posible aumento del riesgo de hemorragia.

Trastornos hemáticos

Hemorragia

DEFITELIO® aumentó la actividad de las enzimas trombolíticas/fibrinolíticas *in vitro* y puede aumentar el riesgo de hemorragia en pacientes con EVO con disfunción renal o pulmonar después de un TCPH.

El uso concomitante de defibrotida y un anticoagulante o trombolítico/fibrinolítico sistémicos (excluyendo el mantenimiento de rutina y la reapertura de las vías venosas centrales) puede aumentar el riesgo de hemorragia. Suspenda el anticoagulante o el trombolítico/fibrinolítico sistémicos antes de comenzar el tratamiento con defibrotida y considere aplazar el inicio de la administración de defibrotida hasta que los efectos del anticoagulante o trombolítico/fibrinolítico hayan disminuido (ver la sección [Interacciones medicamentosas y de otro género](#)). El uso concomitante de DEFITELIO® y un antiplaquetario requiere un cuidadoso monitoreo o supervisión médica estricta.

No inicie el tratamiento con DEFITELIO® en pacientes con hemorragia activa o clínicamente significativa. Se recomienda la interrupción temporal de DEFITELIO® en pacientes que se someterán a una intervención quirúrgica o un procedimiento invasivo. Monitoree a los pacientes para detectar signos de hemorragia. Si los pacientes que reciben tratamiento con DEFITELIO® presentan una hemorragia, suspenda la infusión, trate la causa de origen y brinde tratamiento sintomático hasta controlar la hemorragia.



ASOFARMA DE MEXICO S.A. DE C.V.

PLANTA Y DOMICILIO FISCAL

CALZ. MEXICO XOCHIMILCO NÚM. 43
COL. SAN LORENZO HUIPULCO, C.P.14370,
CIUDAD DE MÉXICO.
TELÉFONO CONM: 55 5487 2730

OFICINAS CORPORATIVAS

AV. SANTA FÉ NÚM. 485, COL. LOMAS DE
SANTA FÉ, ALCALDIA CUAJIMALPA, C.P.05349
CIUDAD DE MÉXICO.
TELÉFONO CONM. 55 5424 8500

Inestabilidad hemodinámica

Antes de administrar DEFITELIO®, confirme que el paciente está hemodinámicamente estable y que no recibe más de un vasopresor.

Trastornos inmunitarios

Se han notificado casos de reacción anafiláctica tras el uso de DEFITELIO®. Monitoree a los pacientes para detectar reacciones alérgicas graves, sobre todo si hay antecedentes de exposición previa a defibrotida. Si se produce una reacción alérgica grave, suspenda la infusión de DEFITELIO® de forma permanente y no reanude el tratamiento.

Consideraciones perioperatorias/quirúrgicas

No existe un antagonista conocido que revierta los efectos profibrinolíticos de DEFITELIO®. Suspenda la infusión de DEFITELIO® al menos 2 horas antes de un procedimiento invasivo. Reanude el tratamiento con DEFITELIO® después de la intervención, tan pronto como se resuelva el riesgo de hemorragia quirúrgica.

Pacientes pediátricos (menores de 16 años)

Se ha comprobado la seguridad y la eficacia de DEFITELIO® en pacientes pediátricos mayores de un mes. Aún no se ha comprobado la seguridad y la eficacia de DEFITELIO® en niños menores de un mes, y no hay datos clínicos disponibles sobre esta población de pacientes. No se recomienda el uso de DEFITELIO® en niños menores de un mes.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No se ha comprobado la seguridad y la eficacia de DEFITELIO® en la población geriátrica. En general, el número de pacientes mayores de 65 años que participaron en los ensayos clínicos no fue suficiente para determinar si responden de manera distinta que los pacientes más jóvenes.

5. Restricciones de uso durante el Embarazo y la 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 embrionario 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.

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

Lactancia

No hay información sobre la presencia de defibrotida en la leche humana, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas



ASOFARMA DE MEXICO S.A. DE C.V.

PLANTA Y DOMICILIO FISCAL

CALZ. MEXICO XOCHIMILCO NÚM. 43
COL. SAN LORENZO HUIPULCO, C.P. 14370,
CIUDAD DE MÉXICO.
TELÉFONO CONM: 55 5487 2730

OFICINAS CORPORATIVAS

AV. SANTA FÉ NÚM. 485, COL. LOMAS DE
SANTA FÉ, ALCALDIA CUAJIMALPA, C.P. 05349
CIUDAD DE MÉXICO.
TELÉFONO CONM. 55 5424 8500

graves, incluida la hemorragia en los lactantes, informe a las pacientes que no se recomienda amamantar durante el tratamiento con DEFITELIO®

6. Reacciones Secundarias y Adversas:

Resumen de las reacciones adversas al medicamento

Los eventos adversos más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$ e independientemente de la causalidad) notificados en los estudios 1 y 2 (N = 176) fueron hipotensión, diarrea, vómitos, náuseas y epistaxis. Los eventos adversos graves más frecuentes (incidencia $\geq 5\%$ e independientemente de la causalidad) notificados en los estudios 1 y 2 fueron hipotensión (11 %) y hemorragia alveolar (7 %).

Hay información sobre los eventos adversos que provocaron la interrupción permanente de DEFITELIO® en 102 pacientes del estudio 1, y 35 (34 %) de esos pacientes tuvieron un evento adverso que provocó la interrupción permanente. Los eventos adversos que provocaron la interrupción permanente incluyeron hemorragia alveolar en 5 (5 %) pacientes; hemorragia pulmonar, hipotensión, hemorragia en el lugar del catéter e insuficiencia multiorgánica, cada uno en 3 (3 %) pacientes; y hemorragia cerebral y sepsis, cada uno en 2 (2 %) pacientes.

Se notificaron eventos adversos hemorrágicos, de cualquier grado, en el 57 % de los pacientes en los estudios 1 y 2, en comparación con el 75 % de los pacientes del grupo de controles históricos. Los eventos adversos hemorrágicos más frecuentes en los estudios 1 y 2 fueron epistaxis (14 % con DEFITELIO® frente a 16 % en los controles históricos), hemorragia alveolar (9 % frente a 16 %), hematuria (9 % frente a 16 %) y hemorragia digestiva (9 % frente a 9 %). Se produjeron eventos adversos hemorrágicos graves o potencialmente mortales en el 29 % de los pacientes tratados con DEFITELIO® (no se cuenta con la clasificación de los eventos de los controles históricos). Los eventos adversos hemorrágicos que provocaron la muerte ocurrieron en el 9 % de los pacientes tratados con DEFITELIO® en los estudios 1 y 2, y en el 6 % de los controles históricos. Ver *Advertencias generales*.

Los eventos adversos potencialmente asociados con hipersensibilidad a DEFITELIO®, para los cuales no se indicó una causa alternativa, se observaron en 5 pacientes de los ensayos clínicos. Durante la etapa de post-comercialización, se notificó un caso de shock anafiláctico y otro de hipersensibilidad.

La frecuencia, la naturaleza y la gravedad de los eventos adversos en los niños fueron similares a las de los adultos. Los pacientes pediátricos tuvieron una incidencia similar de hemorragia global en comparación con los adultos. No se indican precauciones especiales en pacientes pediátricos.

Reacciones adversas al medicamento durante los ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy específicas, las tasas de reacciones adversas observadas en ellos podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica, y no deben compararse con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otro medicamento. La información sobre reacciones adversas al medicamento observadas en los ensayos clínicos es útil para identificar eventos adversos relacionados con el medicamento y para calcular las tasas de forma aproximada.

En la tabla 1, se presenta información de seguridad basada en 176 pacientes que recibieron tratamiento con DEFITELIO® por EVO con disfunción renal o pulmonar después de un TCPH con la dosis recomendada de 25 mg/kg/día en los estudios 1 y 2. La mediana de edad de la población de DEF_DEF_200mg/2,5mL_PI_MX_HC_Ene2024.18



ASOFARMA DE MEXICO S.A. DE C.V.

PLANTA Y DOMICILIO FISCAL

CALZ. MEXICO XOCHIMILCO NÚM. 43
COL. SAN LORENZO HUIPULCO, C.P.14370,
CIUDAD DE MÉXICO.
TELÉFONO CONM: 55 5487 2730

OFICINAS CORPORATIVAS

AV. SANTA FÉ NÚM. 485, COL. LOMAS DE
SANTA FÉ, ALCALDIA CUAJIMALPA, C.P.05349
CIUDAD DE MÉXICO.
TELÉFONO CONM. 55 5424 8500

seguridad fue de 25 años (intervalo: 1 mes a 72 años), y el 63 % era mayor de 17 años. El 60 % de los pacientes eran hombres, el 78 % eran blancos, el 89 % se había realizado un TCPH alogénico, y el diagnóstico de base era leucemia aguda en el 43 %. Al ingreso en el estudio, el 13 % estaba en diálisis y el 18 % estaba recibiendo ventilación mecánica.

Los pacientes quedaban excluidos de estos ensayos si, al momento del ingreso en el estudio, presentaban una hemorragia aguda significativa o requerían el uso de algún medicamento que pudiera aumentar el riesgo de hemorragia, o tenían grados B-D de enfermedad activa del injerto contra el huésped o inestabilidad hemodinámica (uso de múltiples vasopresores para mantener la presión arterial). DEFITELIO® se administró durante una mediana de 21 días (intervalo: 1 a 83 días).

En los estudios 1 y 2 (N = 176), las tasas globales de cualquier tipo de hemorragia fueron similares en los pacientes pediátricos (58.5 %) y adultos (56.8 %) tratados con DEFITELIO®. En los estudios 1 y 2, en los pacientes pediátricos tratados con DEFITELIO® con una dosis de 25 mg/kg/día, se notificó hemorragia alveolar y hemorragia pulmonar en el 15 % y el 9 % de los pacientes, cifras que son similares a las observadas en los controles. En pacientes adultos, las tasas fueron numéricamente más bajas: un 5 % de pacientes adultos notificaron hemorragia alveolar y un 1 % notificaron hemorragia pulmonar.

De los 176 pacientes que recibieron tratamiento con DEFITELIO por EVO con disfunción renal o pulmonar después de un TCPH con la dosis recomendada de 25 mg/kg/día en los estudios 1 y 2, 128 murieron durante el período del estudio. Las causas más frecuentes de muerte (incidencia \geq 5 %) en los estudios 1 y 2 fueron progresión de la EVO, infección y hemorragia.

El estudio 3 (N = 1154) fue un estudio multicéntrico, abierto, de grupo único y de acceso expandido en pacientes con EVO hepática con disfunción multiorgánica y EVO sin disfunción multiorgánica (DMO).

En pacientes con EVO con disfunción renal o pulmonar después de un TCPH (n = 512), el intervalo de edad fue de 1 mes a 69.0 años. La mayoría de los pacientes (54.9 %) eran menores de 16 años en el momento en que recibieron el TCPH. La mayoría de los pacientes pediátricos (menores de 16 años) eran niños (2 a 11 años) (53.7 %) en el momento en que recibieron el TCMH.

En el estudio 3, se notificaron eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) fatales en 221 (43.2 %) pacientes de los 512 que recibieron tratamiento con DEFITELIO® con la dosis recomendada de 25 mg/kg/día. Los eventos fatales más frecuentes fueron la disfunción multiorgánica (DMO) (85 [16.6 %] pacientes) y la EVO (61 [11.9 %] pacientes). La incidencia de eventos adversos hemorrágicos fue del 33.6 %. Los eventos adversos hemorrágicos más frecuentes fueron hemorragia pulmonar (8.2 %) y hemorragia digestiva (5.5 %). Ver la tabla 1 para obtener más información.

A los efectos del registro de eventos adversos en los ensayos clínicos, no era necesario informar los eventos si estaban relacionados con la enfermedad venooclusiva hepática o era de esperar que ocurrieran después del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), a menos que fueran graves o de grado 4 a 5.

Tabla 1: Eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) relacionados con el medicamento (reacciones adversas al medicamento) notificados en \geq 1 % de los pacientes con EVO con disfunción renal o pulmonar después de un TCPH (25 mg/ kg/día) en los estudios 1

**ASOFARMA DE MEXICO S.A. DE C.V.**

PLANTA Y DOMICILIO FISCAL
CALZ. MEXICO XOCHIMILCO NÚM. 43
COL. SAN LORENZO HUIPULCO, C.P.14370,
CIUDAD DE MÉXICO.
TELÉFONO CONM: 55 5487 2730

OFICINAS CORPORATIVAS
AV. SANTA FÉ NÚM. 485, COL. LOMAS DE
SANTA FÉ, ALCALDIA CUAJIMALPA, C.P.05349
CIUDAD DE MÉXICO.
TELÉFONO CONM. 55 5424 8500

y 2 combinados (N = 176) o en el estudio 3 (N = 512)

Sistema de clasificación de Órganos/ Término preferido, n (%)	Estudios 1 y 2	Estudio 3
Cantidad de pacientes	176	512
Con al menos 1 EAET relacionado con el medicamento	58 (33.0)	118 (23.0)
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	2 (1.1)	3 (0.6)
Coagulopatía	2 (1.1)	2 (0.4)
Trastornos oculares	2 (1.1)	0
Hemorragia conjuntival	2 (1.1)	0
Trastornos gastrointestinales	21 (11.9)	42 (8.2)
Hemorragia gastrointestinal	7 (4.0)	16 (3.1)
Diarrea	4 (2.3)	2 (0.4)
Náuseas	3 (1.7)	2 (0.4)
Vómitos	3 (1.7)	4 (0.8)
Hemorragia gastrointestinal baja	0	6 (1.2)
Hemorragia gástrica	1 (0.6)	5 (1.0)
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la infusión	5 (2.8)	7 (1.4)
Hemorragia en el lugar del catéter	3 (1.7)	4 (0.8)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	5 (2.8)	3 (0.6)
Hemorragia posterior a la intervención	5 (2.8)	0
Trastornos del sistema nervioso	8 (4.5)	9 (1.8)
Hemorragia del sistema nervioso central	2 (1.1)	2 (0.4)

**ASOFARMA DE MEXICO S.A. DE C.V.**

PLANTA Y DOMICILIO FISCAL
CALZ. MEXICO XOCHIMILCO NÚM. 43
COL. SAN LORENZO HUIPULCO, C.P.14370,
CIUDAD DE MÉXICO.
TELÉFONO CONM: 55 5487 2730

OFICINAS CORPORATIVAS
AV. SANTA FÉ NÚM. 485, COL. LOMAS DE
SANTA FÉ, ALCALDIA CUAJIMALPA, C.P.05349
CIUDAD DE MÉXICO.
TELÉFONO CONM. 55 5424 8500

Sistema de clasificación de Órganos/ Término preferido, n (%)	Estudios 1 y 2	Estudio 3
Cantidad de pacientes	176	512
<i>Hemorragia cerebral</i>	2 (1.1)	1 (0.2)
Cefalea	2 (1.1)	0
Trastornos renales y urinarios	2 (1.1)	11 (2.1)
Hematuria	2 (1.1)	7 (1.4)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	21 (11.9)	43 (8.4)
Hemorragia alveolar	10 (5.7)	3 (0.6)
Epistaxis	8 (4.5)	11 (2.1)
Hemorragia pulmonar	2 (1.1)	25 (4.9)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	6 (3.4)	3 (0.6)
Equimosis	3 (1.7)	0
Petequias	2 (1.1)	0
Prurito	2 (1.1)	1 (0.2)
Erupción	2 (1.1)	1 (0.2)
Trastornos vasculares	11 (6.3)	23 (4.5)
Hipotensión	10 (5.7)	16 (3.1)

Eventos adversos menos frecuentes relacionados con el medicamento en los ensayos clínicos (reacciones adversas al medicamento) (<1 %)

Trastornos cardíacos: flutter auricular.

Trastornos gastrointestinales: hematemesis, hematoquecia, melena, hemorragia bucal, hemorragia rectal, hemorragia digestiva alta.

Trastornos generales y reacciones en el lugar de la infusión: escalofríos, sensación de calor, hemorragia en el lugar de punción.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: hematoma subdural.

Investigaciones: aumento en el índice internacional normalizado.

Trastornos del sistema nervioso: hemorragia intracraneal, letargo, hematoma medular,

DEF_DEF_200mg/2,5mL_PI_MX_HC_Ene2024.18



ASOFARMA DE MEXICO S.A. DE C.V.

PLANTA Y DOMICILIO FISCAL

CALZ. MEXICO XOCHIMILCO NÚM. 43
COL. SAN LORENZO HUIPULCO, C.P.14370,
CIUDAD DE MÉXICO.
TELÉFONO CONM: 55 5487 2730

OFICINAS CORPORATIVAS

AV. SANTA FÉ NÚM. 485, COL. LOMAS DE
SANTA FÉ, ALCALDIA CUAJIMALPA, C.P.05349
CIUDAD DE MÉXICO.
TELÉFONO CONM. 55 5424 8500

hemorragia subaracnoidea, higroma subdural.

Trastornos renales y urinarios: cistitis hemorrágica.

Trastornos del aparato reproductor y de las mamas: menorragia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: hemoptisis, hemotórax, hemorragia torácica.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: xerosis, prurito generalizado, púrpura, hemorragia cutánea.

Trastornos vasculares: eritema, hemorragia, hematoma.

Reacciones adversas al medicamento observadas durante la post-comercialización.

Según la revisión de las publicaciones especializadas, en general, DEFITELIO® fue bien tolerado, y el perfil de seguridad global del medicamento parece ser aceptable. El evento adverso que más preocupa es la posibilidad de un mayor riesgo de hemorragia. Aunque muchos informes han señalado la ausencia de hemorragia clínicamente significativa con el uso de defibrotida, en otros informes se ha observado un mayor riesgo. En algunos pacientes, la hemorragia ha sido grave. Se han notificado casos de reacción anafiláctica en pacientes que recibieron tratamiento previo con DEFITELIO®, por lo cual se justifica el monitoreo del paciente para detectar reacciones de hipersensibilidad.

7. Interacciones medicamentosas y de otro género:

Análisis general

Las interacciones farmacocinéticas medicamento-medicamento son poco probables con la dosis terapéutica de defibrotida. Los datos de estudios *in vitro* que usaron materiales biológicos humanos demostraron que el defibrotida no induce (CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4, UGT1A1) ni inhibe (CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, UGT2B7) las principales enzimas que metabolizan el medicamento, y que no es un sustrato ni un inhibidor de los principales transportadores de recaptación (OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3) ni de transportadores de eflujo (P-gp y BCRP). Existe evidencia (estudios en animales, plasma humano *ex vivo* y voluntarios sanos) de que el defibrotida aumenta la actividad farmacodinámica de la heparina y la alteplasa.

Interacciones medicamentosas

Antitrombóticos

El defibrotida aumenta la actividad farmacodinámica de los antitrombóticos o fibrinolíticos como la heparina o la alteplasa. El uso concomitante de defibrotida con anticoagulantes o fibrinolíticos está contraindicado debido al mayor riesgo de hemorragia. Existe evidencia (estudios en animales, plasma humano *ex vivo* y voluntarios sanos) de que el defibrotida aumenta la actividad farmacodinámica de la heparina y la alteplasa.

Interacciones con los alimentos

No se han determinado interacciones con los alimentos.

Interacciones con productos herbarios

No se han determinado interacciones con productos herbarios.



ASOFARMA DE MEXICO S.A. DE C.V.

PLANTA Y DOMICILIO FISCAL

CALZ. MEXICO XOCHIMILCO NÚM. 43
COL. SAN LORENZO HUIPULCO, C.P. 14370,
CIUDAD DE MÉXICO.
TELÉFONO CONM: 55 5487 2730

OFICINAS CORPORATIVAS

AV. SANTA FÉ NÚM. 485, COL. LOMAS DE
SANTA FÉ, ALCALDIA CUAJIMALPA, C.P. 05349
CIUDAD DE MÉXICO.
TELÉFONO CONM. 55 5424 8500

Interacciones con los análisis clínicos

No se han determinado interacciones con los análisis clínicos.

8. Presentación:

Cada caja de DEFITELIO® contiene 10 frascos-ampula de uso único de vidrio transparente con instructivo anexo. Cada frasco ampula contiene 200 mg/2.5 mL (concentración de 80 mg/mL) de defibrotida.

9. Recomendaciones sobre almacenamiento:

Estabilidad de los frascos-ampula sin abrir: 36 meses.

Consérvese la caja bien cerrada.

Almacene los frascos-ampula sin abrir a temperatura entre 15°C y 30 °C. No congelar.

Una vez diluido, DEFITELIO® debe usarse dentro de las 4 horas si se almacena a temperatura ambiente o dentro de las 24 horas si se almacena entre 2°C y 8°C. No vuelva a utilizar los frascos ampula parcialmente usados.

10. Leyendas de protección:

Literatura exclusiva para médicos.

Léase instructivo anexo.

Su venta requiere receta médica.

Este producto sólo debe utilizarse por personal calificado.

No se deje al alcance de los niños.

No use en niños menores de un mes.

La influencia de defibrotida sobre la capacidad para conducir vehículos 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.

Los diluyentes recomendados son: solución de dextrosa al 5% o una solución de cloruro de sodio al 0,9%.

Si no se administra todo el producto, deséchese el sobrante.

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.

No se administre si el cierre ha sido violado.

Reporte las sospechas de reacción adversa a: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y farmacovigilancia@asofarma.com.mx

No se recomienda su uso durante el embarazo y lactancia.

11. Nombre y domicilio del Laboratorio:

Fabricado en Italia por:

Patheon Italia S.P.A.

2° Trav SX Vía Morolense, 5 – 03013

Ferentino (FR), Italia.

Bajo licencia

DEF_DEF_200mg/2,5mL_PI_MX_HC_Ene2024.18



ASOFARMA DE MEXICO S.A. DE C.V.

PLANTA Y DOMICILIO FISCAL

CALZ. MEXICO XOCHIMILCO NÚM. 43
COL. SAN LORENZO HUIPULCO, C.P. 14370,
CIUDAD DE MÉXICO.
TELÉFONO CONM: 55 5487 2730

OFICINAS CORPORATIVAS

AV. SANTA FÉ NÚM. 485, COL. LOMAS DE
SANTA FÉ, ALCALDIA CUAJIMALPA, C.P. 05349
CIUDAD DE MÉXICO.
TELÉFONO CONM. 55 5424 8500

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

Para:
Jazz Pharmaceuticals PLC,
5th Floor, Waterloo Exchange,
Waterloo RD,
Dublin, Irlanda.

Importado por:
Asofarma de México, S.A. de C.V.
Calz. México – Xochimilco No. 43,
Col. San Lorenzo Huipulco,
C.P. 14370, Tlalpan, Ciudad de México, México.

Distribuido por:
New Transport Applications, S.A. de C.V.
Avenida Michoacán No. 20, bodega 24-A y 24-B
Col. Renovación, C.P. 09209 Iztapalapa, Ciudad de México, México.