



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

PLANTA Y DOMICILIO FISCAL  
COLZ. MEXICO XOCHIMILCO NÚM. 43  
COL. SAN LORENZO HUIPULCO, C.P.14370,  
CIUDAD DE MÉXICO.  
TELÉFONO CONM: 55 5487 2730  
RFC: AME9006135H0

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

---

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA**

**1. Denominación Distintiva:**

DEFITELIO®

**2. Denominación Genérica:**

Defibrotida

**3. Forma farmacéutica y formulación:**

Solución

El frasco ampula contiene:

Defibrotida .....	200 mg
Vehículo cbp .....	2.5 mL

**4. Indicaciones Terapéuticas:**

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).

**5. Farmacocinética y Farmacodinamia:**

**Descripción.**

DEFITELIO® es una mezcla de oligonucleótidos con propiedades profibrinolíticas. El defibrotida es una mezcla polidispersa de sales de sodio de polidesoxirribonucleótidos predominantemente monocatenarios (mc) derivados de tejido intestinal porcino, con un peso molecular medio ponderado de 13 a 20 kDa y una potencia de 27 a 39 y 28 a 38 unidades biológicas por mg según lo determinado por dos ensayos independientes que miden la liberación de un producto formado por el contacto entre el defibrotida, la plasmina y un sustrato de la plasmina. La denominación química del defibrotida es polidesoxirribonucleótido (sal de sodio).

La solución de DEFITELIO® (defibrotida) es una solución transparente, de color amarillo claro a marrón, estéril y sin conservantes que se suministra en un frasco ampula descartable para infusión intravenosa. Cada mililitro de la inyección contiene 80 mg de defibrotida y 10 mg de citrato de sodio en agua para inyectables. Pueden haberse utilizado ácido clorhídrico o hidróxido de sodio para ajustar el pH a 6,8-7,8.

**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  
RFC: AME9006135H0

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

---

**Mecanismo de acción.**

El defibrotida es una mezcla de oligonucleótidos con acciones comprobadas en múltiples vías que influyen sobre la homeostasis endotelial. La activación de las células endoteliales (CE) promueve la trombogénesis, la fibrinogénesis, la adherencia leucocitaria y plaquetaria, la vasoconstricción y la permeabilidad vascular. El defibrotida reduce la activación de las CE mediante mecanismos antitrombóticos, fibrinolíticos, antiadherentes y antiinflamatorios, lo que restituye el equilibrio trombotico-fibrinolítico y preserva la homeostasis endotelial.

Se ha demostrado que el defibrotida potencia el inhibidor de la vía del factor tisular sistémico (TFPI), el activador del plasminógeno tisular (t-PA) y la expresión de trombomodulina (TM); disminuye la expresión del factor de von Willebrand (vWF) y del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), y potencia la actividad enzimática de la plasmina para hidrolizar los coágulos de fibrina. El defibrotida inhibe la adherencia leucocitaria y plaquetaria a las CE: al inhibir la P-selectina y la molécula de adherencia vascular-1 (VCAM) para interferir con la trans migración leucocitaria mediada por el complejo del antígeno asociado a función de linfocito y la molécula de adhesión intercelular-1 (LFA-1/ICAM-1), y al aumentar el óxido nítrico (NO), la prostaglandina I2 (PGI2) y la prostaglandina E2 (PGE2).

El defibrotida protege a las CE del daño y promueve la homeostasis de los tejidos al disminuir la apoptosis de las CE mediada por fludarabina, lo que mantiene su efecto antileucémico e inhibe la expresión de heparanasa.

**Farmacodinámica.***Electrofisiología cardíaca.*

A una dosis 2,4 veces mayor que la dosis máxima recomendada, DEFITELIO® no prolonga el intervalo QTc de manera clínicamente relevante.

*Inhibición del PAI-1.*

Las concentraciones plasmáticas del PAI-1 se evaluaron de forma exploratoria como un posible marcador farmacodinámico de la eficacia en un estudio clínico. El PAI-1 es un inhibidor del t-PA y, por lo tanto, de la fibrinólisis. Las concentraciones medias del PAI-1 en los días 7 y 14 fueron más bajas que las iniciales en los pacientes con respuesta completa (RC) y en los que sobrevivieron en el día +100, pero esta tendencia no tuvo significación estadística. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones medias del PAI-1 por tratamiento ni resultado.

**Farmacología detallada.****Estudios *in vitro*.**

En función de los resultados de estudios de la farmacodinámica primaria *in vitro*, DEFITELIO®:

**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  
RFC: AME9006135H0

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

- Previene o minimiza el efecto citotóxico de la alta densidad celular o el estrés por deficiencia sérica (pero no el estrés oxidativo) en las células endoteliales.
- Protege las células endoteliales frente a la apoptosis mediada por 5-fluorouracilo y fludarabina, y la muerte celular, y frente al efecto protrombótico de la talidomida, sin afectar la eficacia de estos quimioterápicos.
- Ejerce protección directa de las células endoteliales al reducir la concentración de ARNm de la caspasa-3 y las proteínas activadas por el estrés inducido por la fludarabina.
- Disminuye los genes inducidos por fludarabina, especialmente aquellos asociados con un fenotipo proapoptótico, angiogénesis/migración, adherencia y activación inflamatoria (como heparanasa, interleucina-8, caspasa-3, molécula de adherencia de células de melanoma y complejo de histocompatibilidad principal de clase II).
- Aumenta la actividad amidolítica de la plasmina para restablecer el equilibrio trombofibrinolítico.

**Farmacocinética.****Absorción:**

Después de la administración intravenosa, las concentraciones plasmáticas máximas de defibrotida se alcanzan aproximadamente al final de cada infusión.

**Distribución:**

El defibrotida se une con gran afinidad a las proteínas plasmáticas humanas (promedio del 93%) y tiene un volumen de distribución de 8,1 a 9,1 litros.

**Eliminación:**

Probablemente, el metabolismo seguido de la excreción urinaria sea la principal vía de eliminación. La depuración total estimada fue de 3,4 a 6,1 l/h. La semivida de eliminación del defibrotida es inferior a 2 horas. Se observaron perfiles de concentración plasmática similares en pacientes con EVO después de la administración inicial y de dosis múltiples de 6,25 mg/kg cada 6 horas durante 5 días. Por lo tanto, no se espera que haya acumulación después de la administración de dosis múltiples.

**Metabolismo:**

Si bien se desconoce en gran medida la vía exacta de la degradación del defibrotida en plasma *in vivo*, se ha sugerido que las nucleasas, nucleotidasas, nucleosidasas, desaminasas y fosforilasas metabolizan los polinucleótidos progresivamente a oligonucleótidos, nucleótidos, nucleósidos y, luego, al azúcar 2'-desoxirribosa libre y las bases purina y pirimidina.

Se investigó el metabolismo *in vitro* de la defibrotida mediante incubación con hepatocitos humanos de donantes de diferentes edades, y se demostró que el defibrotida no sufre un metabolismo destacable por acción de los hepatocitos humanos.

**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  
RFC: AME9006135H0

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

**Excreción:**

Después de la administración de dosis de 6,25 mg/kg a 15 mg/kg de DEFITELIO® mediante infusiones de 2 horas, del 5% al 15% se excretó en la orina en forma de defibrotida, y la mayor parte se excretó durante las primeras 4 horas.

***Poblaciones y condiciones especiales.*****Pacientes pediátricos:**

No se recopilaron datos farmacocinéticos suficientes en pacientes pediátricos como para sacar conclusiones.

**Pacientes geriátricos:**

No se ha determinado la farmacocinética de DEFITELIO® en la población geriátrica.

**Insuficiencia hepática:**

Los ensayos en fase III (estudio 1) y fase II (estudio 2) incluyeron pacientes con EVO con disfunción renal o pulmonar. La insuficiencia hepática es una parte integral del diagnóstico de EVO con disfunción renal o pulmonar. Como la pauta posológica autorizada se evaluó en presencia de insuficiencia hepática, no se indica ningún ajuste de dosis en esta población.

**Insuficiencia renal:**

Se evaluó la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética de la dosis de 6,25 mg/kg de defibrotida en forma de infusiones intravenosas de 2 horas en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) dependiente de hemodiálisis durante la hemodiálisis y en los días de descanso (n = 6); en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o ERT que no requieren hemodiálisis (n = 6), y en pacientes con actividad renal normal (n = 6). El defibrotida no se eliminó mediante hemodiálisis, la cual no tuvo un efecto destacable sobre la depuración plasmática del defibrotida. Las semividas fueron constantemente menores a 2 horas, y no hubo acumulación del defibrotida tras dosis repetidas. La exposición a la defibrotida (ABC) fue del 50% al 60% más alta, y la concentración máxima (C<sub>máx.</sub>) fue del 35% al 37% más alta en pacientes con insuficiencia renal grave o ERT que en pacientes con actividad renal normal tras la administración de una dosis única y de múltiples dosis de defibrotida.

**Ensayos Clínicos.**

Se investigó la eficacia de DEFITELIO® en dos estudios prospectivos (estudios 1 y 2) y un estudio de acceso expandido (estudio 3).

En el estudio 1, 102 pacientes adultos y pediátricos con diagnóstico de EVO con disfunción renal o pulmonar recibieron tratamiento con DEFITELIO® el día +28 posterior al TCPH (trasplante de células progenitoras hematopoyéticas). Los criterios para el diagnóstico fueron bilirrubina de al menos 2 mg/dl y al menos dos de los siguientes hallazgos: hepatomegalia, ascitis y aumento de peso superior al 5% en el día +21 posterior al TCPH. El tratamiento se administró en una dosis de 6.25 mg/kg infundidos cada 6 horas durante un mínimo de 21 días y continuó hasta que el

**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  
RFC: AME9006135H0

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

paciente recibiera el alta hospitalaria. Los pacientes tratados con DEFITELIO® no tenían permitido usar medicamentos concomitantes como heparina, warfarina o alteplasa debido a un mayor riesgo de hemorragia.

En el estudio 2.75 pacientes adultos y pediátricos con diagnóstico de EVO hepática con disfunción multiorgánica después de un TCPH recibieron tratamiento con DEFITELIO® en una dosis de 6.25 mg/kg infundidos cada 6 horas. La duración mínima prevista del tratamiento era de 14 días. El tratamiento podría continuar hasta que se resolvieran los signos de la EVO hepática.

En el estudio 3, 1154 pacientes con diagnóstico de EVO con disfunción multiorgánica y EVO sin disfunción multiorgánica (DMO) recibieron tratamiento con DEFITELIO® en una dosis de 6,25 mg/kg infundidos cada 6 horas durante una duración mínima de tratamiento recomendada de 21 días. Se recomendó a los pacientes que continuaran el tratamiento hasta que se resolvieran los síntomas y signos de la EVO. Se evaluó la eficacia en los pacientes con EVO con disfunción renal o pulmonar después del TCPH (n = 512). En la tabla 1, se indican las características demográficas iniciales de los pacientes con EVO con disfunción renal o pulmonar tratados con DEFITELIO® en estos estudios.

En los estudios 1, 2 y 3, los análisis de eficacia en pacientes con EVO con disfunción renal o pulmonar se basaron en la supervivencia al día +100 después del TCPH y en la respuesta completa. En la tabla 2, se presentan los resultados de estos análisis. Además, el análisis *post hoc* del estudio 3 indicó que el aumento de la mortalidad en el día +100 después del TCPH se asoció con demoras más prolongadas en la administración del defibrotida después del diagnóstico de EVO con disfunción renal o pulmonar (n = 512; confirmado por la prueba de tendencia Cochran-Armitage; valor de p < 0,001). El motivo del retraso de la demora después del diagnóstico no se evaluó en el estudio 3.

**Tabla 1: Características demográficas iniciales de los pacientes tratados con DEFITELIO en dosis de 6,25 mg/kg cada 6 horas.**

Fuente de los datos	Estudio 1	Estudio 2	Estudio 3
Diseño	Prospectivo	Prospectivo	Estudio de acceso expandido
Cantidad de pacientes	102	75	512
Mediana de edad (años) (intervalo)	21 años (< 1,72)	32 años (< 1,61)	14 años (< 1,69)
Edad, n (%)			
< 17 años	44 (43%)	22 (29%)	281 (54,9%)
≥ 17 años	58 (57%)	53 (71%)	231 (45,1%)
Raza, n (%)			
Blanca	77 (75%)	61 (81%)	343 (67,0%)
Negra o afroamericana	6 (6%)	6 (8%)	36 (7,0%)

**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  
 RFC: AME9006135H0

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

Fuente de los datos	Estudio 1	Estudio 2	Estudio 3
Asiática	4 (4%)	2 (3%)	20 (3,9%)
Otra	15 (15%)	6 (8%)	113 (22,1%)
Sexo, n (%)			
Masculino	64 (63%)	41 (55%)	278 (54,3%)
Femenino	38 (37%)	34 (45%)	234 (45,7%)
Mediana de número de días de tratamiento (días) (intervalo)	21,5 días (1,58)	19,5 días (3,83)	21,0 días <sup>a</sup> (1,91)
Tipo de injerto, n (%)			
Aloinjerto	90 (88%)	67 (89%)	450 (87,9%)
Autoinjerto	12 (12%)	8 (11%)	61 (11,9%)
Desconocido			1 (0,2%)
Dependientes de ventilación mecánica o diálisis al ingresar en el estudio, n (%)	34 (33%)	8 (11%)	225 (43,9%)

<sup>a</sup> Se indica la duración del tratamiento desde la primera dosis hasta la última porque los días sin tratamiento no se registraron en el estudio de acceso expandido.

**Tabla 2: Resultados del tratamiento del estudio: Respuesta completa y tasa de supervivencia con EVO con disfunción renal o pulmonar al día +100.**

	Estudio 1 (ensayo comparativo con controles históricos)		Estudios individuales (25 mg/kg/día)	
	Grupo tratado con defibrotida	Controles históricos	Estudio 2 (determinación de la dosis)	Estudio 3 (estudio abierto con el Programa de uso expandido)
Respuesta completa al día +100	23,5% (24/102)	9,4% (3/32)	43% (32/75)	39,3% (201/512)
	$p=0,0131$			
Supervivencia al día +100	38,2 %*	25,0%*	43,9%*	49,5%*
	$p=0,0341$			

\*: estimaciones de Kaplan-Meier para el análisis del tiempo transcurrido hasta el evento al día 100.

**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  
RFC: AME9006135H0

**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

**Tabla 3: Respuesta completa y tasa de supervivencia al día +100 en pacientes pediátricos y adultos con EVO con disfunción renal o pulmonar después del TCPH en el estudio 3.**

	<b>Pacientes con EVO con disfunción renal o pulmonar después del TCPH n = 512</b>	
	<b>Edad &gt; 16 n = 231</b>	<b>Edad ≤ 16 n = 281</b>
<b>Supervivencia al día +100</b>	39,0%*	58,1%*
<b>Respuesta completa</b>	31,6% (73/231)	45,6% (128/281)

\*: estimaciones de Kaplan-Meier para el análisis del tiempo transcurrido hasta el evento al día 100.

En el estudio 3, la tasa de supervivencia estimada por Kaplan-Meier al día +100 en pacientes con EVO con disfunción renal o pulmonar después de la quimioterapia (n = 59) fue del 76,6% en los pacientes pediátricos (n = 47) y del 58,3% en los pacientes adultos (n = 12). La tasa de respuesta completa fue del 68,1% y del 33,3% en los pacientes pediátricos y adultos, respectivamente.

Según los informes publicados y los análisis de los datos a nivel paciente de quienes tenían EVO hepática con disfunción renal o pulmonar y recibieron tratamiento sintomático o intervenciones distintas a DEFITELIO®, se estimó que las tasas históricas de supervivencia al día +100 fueron de entre el 21% y el 31%.

**6. Contraindicaciones:**

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

**7. Precauciones Generales:****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.

**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  
RFC: AME9006135H0

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

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.

*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



**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  
RFC: AME9006135H0

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

---

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.

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

**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  
RFC: AME9006135H0

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

## 9. 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%). Ver la Tabla 1 en *Ensayos Clínicos*, Características demográficas de los pacientes y diseño del ensayo.

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*



**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  
RFC: AME9006135H0

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

---

*ensayos clínicos es útil para identificar eventos adversos relacionados con el medicamento y para calcular las tasas de forma aproximada.*

En la tabla 4, 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 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 y EVO 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 TCPH.

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

**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  
RFC: AME9006135H0

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

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 4 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 4: 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 y 2 combinados (N = 176) o en el estudio 3 (N = 512).**

<b>Sistema de clasificación de Órganos / Término preferido, n (%)</b>	<b>Estudios 1 y 2</b>	<b>Estudio 3</b>
<b>Cantidad de pacientes</b>	176	512
<b>Con al menos 1 EAET relacionado con el medicamento</b>	58 (33,0)	118 (23,0)
<b>Trastornos hematológicos y del sistema linfático</b>	2 (1,1)	3 (0,6)
Coagulopatía	2 (1,1)	2 (0,4)
<b>Trastornos oculares</b>	2 (1,1)	0
Hemorragia conjuntival	2 (1,1)	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	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)
<b>Sistema de clasificación de Órganos / Término preferido, n (%)</b>	<b>Estudios 1 y 2</b>	<b>Estudio 3</b>
<b>Cantidad de pacientes</b>	176	512

**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  
RFC: AME9006135H0

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

<b>Trastornos generales y reacciones en el lugar de la infusión</b>	5 (2,8)	7 (1,4)
Hemorragia en el lugar del catéter	3 (1,7)	4 (0,8)
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	5 (2,8)	3 (0,6)
Hemorragia posterior a la intervención	5 (2,8)	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	8 (4,5)	9 (1,8)
Hemorragia del sistema nervioso central	2 (1,1)	2 (0,4)
<i>Hemorragia cerebral</i>	2 (1,1)	1 (0,2)
Cefalea	2 (1,1)	0
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	2 (1,1)	11 (2,1)
Hematuria	2 (1,1)	7 (1,4)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</b>	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)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	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)
<b>Trastornos vasculares</b>	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%).**

**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  
RFC: AME9006135H0

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

**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, 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.

**10. 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.



**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  
RFC: AME9006135H0

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 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.

**Interacciones con los análisis clínicos.**

No se han determinado interacciones con los análisis clínicos.

**11. Alteraciones en los resultados de Pruebas de Laboratorio:**

**Alteraciones en el hemograma y la bioquímica clínica.**

No hubo problemas de seguridad respecto de DEFITELIO® en función de los resultados de los análisis clínicos. En general, las alteraciones en los valores de laboratorio coincidieron con las esperadas por la enfermedad de base y la enfermedad venooclusiva.

En un estudio, las siguientes diferencias destacables entre los grupos de defibrotida y de control con respecto al cambio desde el inicio fueron:

- La bilirrubina total y la bilirrubina directa aumentaron mínimamente en el grupo de defibrotida, pero los aumentos fueron mayores en los controles históricos.
- Disminuyó la actividad de la AST y la ALT en el grupo de defibrotida y aumentó en los controles históricos.
- Disminuyó la urea en sangre en el grupo de defibrotida y aumentó en los controles históricos.

**12. Precauciones en relación con efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y sobre la Fertilidad:**

**Fertilidad en humanos.**

No se han realizado estudios sobre los efectos del defibrotida en la fertilidad humana.

En función de la corta semivida del defibrotida y los estudios genotóxicos negativos, tanto los hombres como las mujeres deben usar un anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con DEFITELIO® y durante una semana después de la interrupción.

**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  
RFC: AME9006135H0

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

---

**Estudios realizados con animales.****Carcinogénesis.**

No se han realizado estudios de carcinogénesis con la administración intravenosa de defibrotida. El defibrotida no resultó mutagénica en un ensayo *in vitro* de mutación bacteriana inversa (ensayo de Ames). El defibrotida no resultó clastogénica en un ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino ni en un ensayo *in vivo* de micronúcleos realizado en la médula ósea de ratas a las que se administró defibrotida por infusión intravenosa.

**Deterioro de la fertilidad.**

No se realizaron estudios de la fertilidad con defibrotida administrada por vía intravenosa. En estudios de toxicología general por dosis repetidas, al administrar defibrotida por vía intravenosa a ratas y perros durante 13 semanas, no hubo efectos en los órganos reproductores masculinos ni femeninos.

**Toxicidad sobre el desarrollo.**

Se intentó evaluar la toxicidad embriofetal en ratas y conejos, pero no fue posible debido a la elevada tasa de mortalidad materna, el aborto espontáneo y reabsorción fetal con todas las dosis. A las ratas preñadas se les administró defibrotida desde el día de gestación (DG) 6 a 15 en dosis de 0, 240, 1200 y 4800 mg/kg/día mediante infusión intravenosa continua durante 24 horas o en dosis de 60, 120 y 240 mg/kg/día mediante infusiones de 2 horas 4 veces al día. A las conejas preñadas se les administró defibrotida en dosis de 0, 30, 60 o 120 mg/kg/día desde el DG 6 hasta el DG 18 mediante infusiones de 2 horas 4 veces al día.

En otro estudio en conejas preñadas, 3 subgrupos separados de animales recibieron dosis de defibrotida de 80 mg/kg/día administradas mediante infusiones de 2 horas 4 veces al día durante 5 días, cada una de manera gradual durante el período de organogénesis. La dosis de 80 mg/kg/día es equivalente aproximadamente a la dosis clínica recomendada en mg/m<sup>2</sup>. El subgrupo 1 recibió tratamiento del DG 6 al 10, el subgrupo 2 del DG 10 al 14, y el subgrupo 3 del DG 14 al 18. Se observó una mayor incidencia de implantación unilateral en los animales tratados con defibrotida. El tratamiento con defibrotida dio como resultado una disminución en el número de implantaciones y fetos viables.

Se realizó un estudio de toxicidad juvenil en ratas de 21 días con administración intravenosa en bolo de defibrotida a 40, 150 o 320 mg/kg/día durante 4 semanas. Se observó una edad media retrasada de separación prepucial con todas las dosis, lo que sugiere un retraso en el inicio de la pubertad masculina. La dosis de 40 mg/kg/día es equivalente aproximadamente a 0,4 veces la dosis clínica recomendada en mg/m<sup>2</sup> para pacientes pediátricos. Se desconoce la relevancia de este hallazgo para el inicio de la pubertad masculina en los seres humanos.

**Toxicidad.**

En los estudios de toxicidad de 13 semanas en ratas y perros, la administración intravenosa de defibrotida prolongó el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) en dosis de 1200 y 4800 mg/kg/día mediante infusión continua en ratas y de 300 y 1600 mg/kg/día mediante infusiones de 2 horas 4 veces al día en perros. El tiempo de protrombina (TP) también aumentó



**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  
RFC: AME9006135H0

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

transitoriamente a 4800 mg/kg/día en ratas. Estos hallazgos se observaron con dosis al menos 6 veces más altas en mg/m<sup>2</sup> que la dosis clínica de 25 mg/kg/día. Los efectos sobre el TTPa y el TP pueden deberse a efectos directos sobre la coagulación en función de la respuesta dependiente de la dosis que se observó.

**13. 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 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.

**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  
RFC: AME9006135H0

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

---

**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 ampula no contienen conservantes antimicrobianos y deben usarse una sola vez. Los frascos ampula 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 ampula 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.

**14. Manifestaciones y manejo de la Sobredosificación o ingesta accidental:**

No existe ningún antagonista que revierta el efecto de DEFITELIO®, y DEFITELIO® no es dializable. En caso de sobredosis, se debe realizar un tratamiento sintomático.



**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  
RFC: AME9006135H0

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

---

**15. Presentaciones:**

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, citrato de sodio dihidratado y agua para inyectables. Pueden haberse utilizado ácido clorhídrico o hidróxido de sodio para ajuste del pH.

**16. 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.

**17. 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](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx) y [farmacovigilancia@asofarma.com.mx](mailto:farmacovigilancia@asofarma.com.mx)

No se recomienda su uso durante el embarazo o lactancia.

**18. Nombre y domicilio del Laboratorio:**

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.

DEF\_DEF\_200mg/2,5mL\_IPPA\_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  
RFC: AME9006135H0

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

---

**19. Oficio de reconocimiento:**

Oficio de Reconocimiento de Producto Huérfano No. 233300EL870314