

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Defitelio 80 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contém 80 mg de defibrotido*, correspondente a uma quantidade de 200 mg em 2,5 ml num frasco para injetáveis e a uma concentração no intervalo de 4 mg/ml a 20 mg/ml após a diluição.

* produzido a partir de mucosa intestinal de porcino.

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 0,89 mmol (equivalente a 20,4 mg) de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

A solução apresenta uma cor translúcida amarela clara a castanha, sem partículas em suspensão ou turvação.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Defitelio é indicado para o tratamento da doença veno-oclusiva (DVO) hepática grave, também conhecida como síndrome de obstrução sinusoidal (SOS), na terapêutica de transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH).

É indicado em adultos, adolescentes, crianças e lactentes com idade superior a um mês.

4.2 Posologia e modo de administração

Defitelio deve ser prescrito e administrado a doentes por médicos especialistas com experiência no diagnóstico e tratamento das complicações do TCEH.

Posologia

A dose recomendada é de 6,25 mg/kg de peso corporal de 6 em 6 horas (25 mg/kg/dia).

Existem dados limitados de eficácia e segurança relativos às doses superiores a este nível e, por conseguinte, não se recomenda o aumento da dose acima de 25 mg/kg/dia.

O tratamento deve ser administrado por um período mínimo de 21 dias e mantido até à resolução dos sintomas e sinais da DVO grave.

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com compromisso renal ou que estejam a fazer hemodiálise intermitente (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não foram efetuados estudos farmacocinéticos em doentes com compromisso hepático. Contudo, o medicamento foi utilizado em estudos clínicos de doentes que desenvolveram compromisso hepático sem ajuste de dose, sem a identificação de questões de segurança. Por conseguinte, não se recomenda qualquer ajuste de dose, mas uma monitorização cuidadosa dos doentes (ver secção 5.2).

População pediátrica

A dose recomendada para crianças com idades compreendidas entre um mês e 18 anos é igual à dose em mg/kg dos adultos, ou seja, 6,25 mg/kg de peso corporal de 6 em 6 horas.

A segurança e eficácia de defibrotido em crianças com idade inferior a 1 mês não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Não se recomenda a utilização de Defitelio em crianças com idade inferior a um mês.

Modo de administração

Defitelio é utilizado por via intravenosa. É administrado por perfusão intravenosa, ao longo de duas horas.

Defitelio deve ser sempre diluído antes da utilização. Pode ser diluído com uma solução para perfusão de glicose a 5% ou uma solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), numa concentração adequada que permita uma perfusão ao longo de 2 horas. O volume total da perfusão deve ser determinado com base no peso individual do doente. A concentração final de Defitelio deve situar-se no intervalo de 4 mg/ml a 20 mg/ml.

Os frascos para injetáveis destinam-se a uma utilização única e a solução não utilizada da dose única deve ser eliminada (ver secção 6.6).

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Utilização concomitante de terapêutica trombolítica (por exemplo, t-PA) (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e número de lote do medicamento administrado deve ser registado de forma clara.

Não se recomenda a utilização de medicamentos que aumentam o risco de hemorragia no período de 24 horas que se segue à administração de Defitelio (12 horas no caso de heparina não fracionada).

A terapêutica anticoagulante sistémica concomitante (por exemplo, heparina, varfarina, inibidores diretos da trombina e inibidores diretos do fator Xa) (ver secção 4.5), exceto para a manutenção de rotina ou a reabertura da linha venosa central, exige uma monitorização cuidadosa. Deve ser ponderada a suspensão de Defitelio durante a utilização de tal terapêutica.

Os medicamentos que afetam a agregação plaquetária (por exemplo, agentes anti-inflamatórios não esteroides) devem ser administrados com cuidado, sob rigorosa vigilância médica, durante a administração de Defitelio.

Defitelio não é recomendado ou deve ser interrompido nos doentes que apresentem ou desenvolvam hemorragias agudas clinicamente significativas que exijam transfusões sanguíneas. Recomenda-se a suspensão temporária de Defitelio nos doentes submetidos a cirurgia ou procedimentos invasivos, com risco significativo de hemorragias graves.

Não se recomenda a administração de defibrotido a doentes com instabilidade hemodinâmica, definida como a incapacidade de manter a tensão arterial média com suporte pressórico único. Uma administração de Defitelio em bólus pode causar ruborização ou uma sensação de «calor generalizado».

Excipientes

Este medicamento contém 20,4 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 1,02% da dose diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Potenciais interações com o t-PA recombinante

Num modelo de ratinho de tromboembolia, o t-PA recombinante potenciou o efeito antitrombótico do defibrotido quando administrado por via intravenosa. Por conseguinte, a administração concomitante pode apresentar um risco aumentado de hemorragia e é contraindicada (ver secção 4.3).

Potenciais interações com agentes antitrombóticos/fibrinolíticos

O defibrotido tem um efeito profibrinolítico (ver secção 5.1), passível de aumentar potencialmente a atividade dos medicamentos antitrombóticos/fibrinolíticos.

Atualmente, não existe notificação de experiência em doentes no tratamento concomitante com heparinas de baixo peso molecular (LMWH), varfarina ou no tratamento concomitante com inibidores diretos da trombina (por exemplo, dabigatran) ou inibidores diretos do Fator Xa (por exemplo, rivaroxabano e apixabano). Por conseguinte, não se recomenda a utilização de defibrotido com medicamentos antitrombóticos/fibrinolíticos.

Contudo, no caso da sua utilização em casos excepcionais, é aconselhada precaução através de uma monitorização cuidadosa dos parâmetros de coagulação (ver secção 4.4).

Potenciais interações medicamentosas

Defitelio não inibe nem induz CYP450 (ver secção 5.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção masculina e feminina

É necessária uma contraceção eficaz nos doentes e parceiros de doentes durante a exposição a Defitelio e durante uma semana após a suspensão do tratamento.

Gravidez

Não foram realizados estudos com o defibrotido em mulheres grávidas. Estudos de toxicologia do desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos prenhes com doses de defibrotido próximas da dose humana terapêutica recomendada revelaram uma taxa elevada de abortos hemorrágicos (ver seção 5.3).

Defitelio não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com Defitelio.

Amamentação

Desconhece-se se o defibrotido é excretado no leite humano. Considerando a natureza do medicamento, não se prevê qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Defitelio pode ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem estudos destinados a investigar os efeitos do defibrotido na fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Defitelio sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, devido à natureza da doença subjacente, não se prevê que os doentes conduzam ou utilizem máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A avaliação de segurança do defibrotido baseia-se no conjunto de dados de segurança, gerados a partir de 4 ensaios clínicos que incluíram doentes aos quais foram administrados 25 mg/kg/dia de defibrotido para o tratamento da DVO: o estudo essencial de Fase 3 do tratamento (2005-01), o estudo referente ao Tratamento IND, o estudo de determinação da dose (99-118) e um estudo de profilaxia controlado e aleatorizado (2004-000592-33). No estudo essencial de Fase 3 do tratamento, a incidência global dos acontecimentos adversos foi semelhante no grupo de tratamento com defibrotido e no grupo de controlo (histórico). A lista tabulada de reações adversas inclui as RAM observadas no conjunto de dados de segurança [RAM = qualquer acontecimento notificado como possivelmente relacionado em pelo menos duas ocasiões] e TEAEs observados no estudo final referente ao Tratamento IND 2006-05 [TEAE = qualquer acontecimento adverso que começou ou se agravou em intensidade depois da primeira dose de defibrotido]. No caso de reações adversas notificadas, a frequência mais elevada foi utilizada na tabela abaixo. Os dados de segurança do estudo principal foram sustentados e confirmados com os dados do estudo referente ao tratamento com novo medicamento experimental.

As reações adversas mais frequentes observadas durante o tratamento da DVO hepática são hemorragia (incluindo, nomeadamente, hemorragias gastrointestinais, hemorragias pulmonares e epistaxe) e hipotensão.

Adicionalmente, apesar de, nos estudos do defibrotido na DVO, não terem sido registadas notificações de hipersensibilidade, foram notificados casos de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, com uma formulação de defibrotido previamente comercializada. Consequentemente, a hipersensibilidade foi incluída como uma RAM.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas observadas são enumeradas a seguir, por classe de sistemas de órgãos e por frequência. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. A frequência é definida como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$).

<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>	
Frequentes	Coagulopatia
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	
Pouco frequentes	Hipersensibilidade
	Reação anafilática
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Frequentes	Hemorragia cerebral
Pouco frequentes	Hematoma cerebral
<i>Afeções oculares</i>	
Pouco frequentes	Hemorragia conjuntival
<i>Vasculopatias</i>	
Muito frequentes	Hipotensão
Frequentes	Hemorragia
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	
Frequentes	Hemorragia pulmonar
	Epistaxe
Pouco frequentes	Hemotórax
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Frequentes	Hemorragia gastrointestinal
	Vómitos
	Diarreia
	Náuseas
	Hematemese
Pouco frequentes	Hemorragia bucal
	Melena
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	
Frequentes	Erupção cutânea
	Prurido
	Petéquias
Pouco frequentes	Equimose
<i>Doenças renais e urinárias</i>	
Frequentes	Hematúria
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Frequentes	Hemorragia no local de aplicação do cateter
	Pirexia
Pouco frequentes	Hemorragia no local de aplicação da injeção

População pediátrica

Nos estudos de tratamentos, mais de 50% dos doentes eram crianças. Em doses superiores à dose recomendada de 25 mg/kg/dia, observou-se uma proporção mais elevada de doentes com acontecimentos hemorrágicos no grupo de dose alta, mas, considerando que muitos acontecimentos

ocorreram no período de seguimento, não foi possível determinar uma relação clara com o tratamento com defibrotido. No estudo pediátrico de prevenção, com 25 mg/kg/dia, observou-se uma incidência aumentada de quaisquer acontecimentos hemorrágicos no grupo do defibrotido em comparação com o grupo de tratamento.

Contudo, não se observou qualquer diferença na incidência de acontecimentos hemorrágicos graves ou acontecimentos hemorrágicos com resultado fatal.

A frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças são, sob outros aspetos, idênticos aos dos adultos. Não são indicadas precauções especiais.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe um antídoto específico para a sobredosagem e o tratamento deve ser sintomático. O defibrotido não é eliminado pela diálise (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros agentes antitrombóticos; código ATC: B01AX01.

Mecanismo de ação

O defibrotido é uma mistura de oligonucleótidos cujas ações antitrombótica, fibrinolítica, antiadesiva e anti-inflamatória foram demonstradas. O mecanismo de ação é multifatorial. Atua principalmente reduzindo a ativação excessiva das células endoteliais (CE) (disfunção endotelial), modulando a homeostasia endotelial e restabelecendo o equilíbrio trombo-fibrinolítico. Contudo, o mecanismo de ação exato do defibrotido não está totalmente esclarecido.

Demonstrou-se que o defibrotido possui efeitos antitrombóticos e fibrinolíticos *in vitro* e *in vivo*, aumentando a expressão do inibidor da via do fator tecidual sistémico (TFPI), do ativador do plasminogénio tecidual (t-PA) e da trombomodulina (TM), diminuindo a expressão do fator de von Willebrand (vWF) e do inibidor-1 do ativador do plasminogénio (PAI-1) e intensificando a atividade enzimática da plasmina para hidrolisar os coágulos de fibrina.

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o defibrotido inibe a adesão de leucócitos e plaquetas ao endotélio através da supressão da selectina P e das moléculas de adesão celular vascular-1 (VCAM)-1, da interferência com a transmigração leucocitária mediada por moléculas de adesão intercelular antigénica-1 associada à função linfocitária (LFA-1-ICAM) e do aumento do óxido nítrico (NO), da prostaglandina I₂ (PGI₂) e da prostaglandina E₂ (PGE₂).

O defibrotido *in vitro* demonstra efeitos anti-inflamatórios que atenuam a libertação e produção de espécies reativas ao oxigénio e de mediadores inflamatórios como a interleucina 6, o tromboxano A₂, o leucotrieno B₄ e o fator de necrose tumoral- α (TNF- α).

O defibrotido protege as CE de lesão e promove a homeostasia tecidual através da diminuição da apoptose mediada pela fludarabina das CE ao mesmo tempo que mantém o seu efeito antileucémico, e

através da inibição da expressão da heparanase, o que foi demonstrado respetivamente em estudos *in vitro* e *in vivo*.

Eficácia e segurança clínicas

Tratamento da DVO

A eficácia e a segurança do defibrotido no tratamento da DVO grave foram investigadas num estudo essencial de Fase 3 controlado por grupo histórico (2005-01). Quarenta e quatro crianças e 58 doentes adultos com DVO grave pós-TCEH foram tratados com Defitelio 25 mg/kg/dia intravenoso por perfusão e comparados com 32 doentes de controlo histórico. A duração mediana da terapêutica nos indivíduos tratados com Defitelio foi de 22 dias.

Uma proporção significativamente mais elevada de doentes no grupo tratado com Defitelio atingiu uma resposta completa, definida como bilirrubina total inferior a 2 mg/dl e resolução de MFO (múltipla falência orgânica); a resposta completa no Dia+100 foi de 23,5% (24/102) com Defitelio *versus* 9,4% (3/32) no controlo histórico (p=0,013). Adicionalmente, a taxa de sobrevivência no Dia+100 melhorou no grupo de Defitelio com 38,2% (39/102) dos doentes sobreviventes *versus* 25,0% (8/32) no grupo de controlo histórico (p=0,034).

Os dados de eficácia deste estudo essencial são corroborados e confirmados com dados de um estudo de determinação da dose (braço de 25 mg/kg) e o estudo aberto referente ao tratamento com um novo medicamento experimental (*investigational new drug*, IND), conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1: Resultados do estudo de tratamento: Resposta completa e taxa de sobrevivência de DVO grave no dia+100

	Estudos individuais			
	Determinação da dose (braço de 25 mg/kg/dia)	Tratamento com IND sem ocultação (25 mg/kg/dia)	Ensaio historicamente controlado (25 mg/kg/dia)	
			Grupo tratado com defibrotido	Controlo histórico
Resposta completa no Dia+100	43% (32/75)	39,3% (201/512)	23,5% (24/102)	9,4% (3/32)
			p = 0,0131	
Sobrevivência no Dia+100	43,9%*	49,5%*	38,2%*	25,0%*
			p = 0,0341	

*=estimativas de Kaplan Meier para a análise do tempo até ao acontecimento no Dia +100

Os dados de resultado disponíveis em 611 doentes tratados com Defitelio numa base de uso compassivo para a DVO não grave e grave pós-transplante são consistentes com os estudos clínicos controlados, com uma taxa de resposta completa de 24% (51/212) e sobrevivência de 37% (78/212) no subconjunto de doentes com DVO grave.

Em 2010, Coppell *et al* apresentaram dados de uma meta-análise de grandes dimensões de 235 doentes com DVO grave que demonstrou uma taxa de mortalidade na DVO grave de 84,3% e que esta taxa de mortalidade se manteve constante ao longo de várias décadas.

Os dados derivados de um registo independente nos Estados Unidos da América (EUA) demonstraram um efeito benéfico de Defitelio na prática clínica de rotina. Numa análise interina do registo em curso, estavam disponíveis dados de 96 doentes com DVO grave.

A mortalidade por todas as causas no Dia+100 nos doentes com DVO grave não tratados com defibrotido foi de 69% e de 61% nos doentes que receberam defibrotido. Estes dados provêm de um registo em desocultação e os participantes não foram aleatorizados.

A Tabela 2 abaixo apresenta informações adicionais.

Tabela 2: Dados de registo dos EUA

	Não tratados com defibrotido	Tratados com defibrotido
	55	41
Vivos no Dia +100	17 (31%)	16 (39%)
Resolução da DVO no Dia +100	16 (29%)	21 (51%)

Profilaxia

Efetuiu-se um estudo de profilaxia controlado e aleatorizado (Estudo 2004-000592-33) em doentes pediátricos submetidos à TCEH. Os doentes (n=356) foram aleatorizados para receber 25 mg/kg/dia desde o início do condicionamento ou para não receber qualquer profilaxia.

Observou-se uma redução de 40% na incidência global da DVO no braço de profilaxia com Defitelio (de 19,9% no braço de controlo a 12,2% no braço de Defitelio). A utilização do Defitelio como tratamento de resgate para todos os doentes que desenvolveram DVO, indicou que o estudo não foi concebido para avaliar quaisquer vantagens de sobrevivência, não tendo sido observada neste estudo.

Nas análises secundárias no subgrupo de doentes submetidos a transplantes alogénicos, a profilaxia com Defitelio foi igualmente associada a uma incidência mais baixa e a menos casos de gravidade Grau 2 a 4 da doença do enxerto contra hospedeiro aguda (aGvHD) no Dia+100.

Foi realizado um outro estudo de profilaxia (Estudo 15-007), em que foi utilizada a mesma dose de Defitelio, 25 mg/kg/dia em perfusão intravenosa, em doentes pediátricos (n=198) e em doentes adultos (n=174) pós-TCEH. As doenças primárias mais frequentes dos doentes foram leucemia linfoblástica aguda (n=100) 26,9%, leucemia mieloide aguda (n=96) 25,8%, ou neuroblastoma (n=57) 15,3%. Os doentes foram aleatorizados para receber Defitelio e os melhores cuidados de apoio (MCA) ou apenas o MCA.

O *end point* primário da sobrevivência livre de DVO ao Dia +30 pós-TCEH não foi atingido; não se observaram diferenças quando o Defitelio e o MCA foram comparados com apenas o MCA. As estimativas de Kaplan-Meier (intervalo de confiança [IC] de 95%) da sobrevivência livre de DVO ao Dia +30 pós-TCEH foram 66,8% na profilaxia com Defitelio e o MCA (57,8%; 74,4%) e 72,5% (62,3%; 80,4%) em apenas o MCAS. O valor p do teste de *log-rank* estratificado que comparou a sobrevivência livre de DVO ao longo do tempo entre os dois tratamentos foi 0,8504. No Dia +30 pós-TCEH, houve 10/190 ou 5,7% de mortes no Defitelio e o MCA e 5/182 ou 2,9% de mortes em apenas o MCA.

Proporções semelhantes de participantes no Defitelio e o MCA, em comparação com os participantes a receberem apenas o MCA, apresentaram TEAEs (99,4% vs. 100%, respetivamente) e TEAEs graves (40,9% vs. 35,1%, respetivamente).

População pediátrica

Nos estudos clínicos realizados no tratamento da DVO, mais de 55% dos doentes (780 doentes) tinha uma idade inferior a 18 anos. Estão disponíveis informações de segurança e eficácia em crianças de três estudos clínicos sobre o tratamento da DVO: o estudo essencial de Fase 3 do tratamento (2005-01), o estudo referente ao Tratamento IND (2006-05) e o estudo de determinação da dose (99-118). A segurança nos doentes pediátricos foi também investigada em dois estudos de profilaxia adicionais (Estudos 2004-000592-33 e 15-007), descritos na secção “Profilaxia” acima.

A segurança e eficácia em crianças com menos de 1 mês de idade não foram ainda estabelecidas.

Eletrofisiologia cardíaca

Com base nos resultados do estudo do QTc, realizado em participantes saudáveis com doses terapêuticas e supraterapêuticas, é possível concluir que Defitelio não tem qualquer potencial significativa ou clinicamente relevante de prolongamento do intervalo QTc em doses até 2,4 vezes

superiores às doses terapêuticas. Defitelio pode ser considerado isento de toxicidade pró-arrítmica relacionada com alterações do intervalo QT.

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais». Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença e por razões éticas que impedem a realização de um estudo controlado por placebo.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível anualmente sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e distribuição

Em 52 voluntários saudáveis, após uma dose única de 6,25 mg/kg de dose de Defitelio administrada como uma perfusão de 2 horas, os parâmetros farmacocinéticos foram os seguintes:

Tabela 3: Parâmetros farmacocinéticos de Defitelio após a perfusão intravenosa de 6,25 mg/kg em participantes saudáveis

Parâmetro	Parâmetros farmacocinéticos de Defitelio Média ± DP
$C_{\text{máx}}$ (µg/ml)	17,3 ± 3,83
$t_{\text{máx}}$ (h)#	2,00 (1,00-2,00)
AUCt (µg/ml*h)	26,9 ± 8,53
AUC (µg/ml*h)	48,1 ± 6,49
Vd (ml)	9934 ± 3807
CL (l/h)	10,4 ± 1,77
Kel (1/h)	1,25 ± 0,66
$t_{1/2}$ (h)	0,71 ± 0,35

mediana (mín.-máx.)

As concentrações plasmáticas máximas atingiram um pico no final do período de perfusão e, posteriormente, diminuíram com uma depuração rápida e a maioria das amostras foi indetetável 3,5 horas após o início da perfusão.

A análise farmacocinética de simulação da modelização veio demonstrar que as concentrações plasmáticas de Defitelio não se acumulam na sequência da administração de várias doses e com doses até 4 vezes a dose terapêutica.

O volume de distribuição é de cerca de 10 l. Estudos *in vitro* demonstraram que 93% de Defitelio se ligam às proteínas plasmáticas.

Eliminação

Após a administração da dose terapêutica (6,25 mg/kg) a indivíduos saudáveis, uma média de 9,48% da dose total administrada foi excretada na urina sob a forma inalterada de defibrotido no espaço de 24 horas, sendo a maioria excretada durante o primeiro intervalo de recolha de 0-4 horas (aproximadamente 98%).

Metabolismo

O defibrotido não inibe nem induz CYP450.

Populações especiais

Compromisso renal

Seis doentes com uma taxa de filtração glomerular estimada <30 ml/min/1,73 m² (calculada usando a equação de Modificação da Dieta na Doença Renal) e que não estão presentemente em diálise foram comparados com 6 indivíduos saudáveis com uma demografia similar no ponto basal. Defitelio 6,25 mg/kg foi administrado por via intravenosa durante 2 horas aos indivíduos, a cada 6 horas. Comparativamente aos controlos saudáveis, os indivíduos com compromisso renal demonstraram aumentos de 1,6 e 1,4 vezes na AUC e C_{max}, respetivamente, e uma semivida aproximadamente duas vezes superior à dos indivíduos saudáveis.

A quantidade de defibrotido excretado na urina durante 24 horas foi cerca de 5% da dose total administrada nos doentes com compromisso renal *versus* 12% nos indivíduos saudáveis, aproximadamente.

Quase toda a excreção renal ocorre nas primeiras 4 horas. Não foi detetada acumulação de defibrotido após 4 doses. A diferença na exposição não é considerada clinicamente relevante e, portanto, não é aconselhado qualquer ajuste de dose para doentes com compromisso renal (ver secção 4.2).

Num subestudo, foi demonstrado que a hemodiálise não elimina o defibrotido (ver secção 4.2)

Compromisso hepático

Não foram efetuados estudos farmacocinéticos formais em doentes com compromisso hepático. Defitelio foi utilizado em estudos clínicos em doentes com compromisso hepático sem ajuste de dose, sem a identificação de questões de segurança (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade ou carcinogenicidade.

Em ambas as espécies, os principais achados incluíram acumulação dos macrófagos vacuolados no fígado de cães e nos rins, fígado e gânglios linfáticos de ratos. Os macrófagos são considerados o principal órgão alvo.

Desenvolvimento embriofetal

Nos estudos reprodutores de Segmento II em ratos e coelhos, o defibrotido exibiu toxicidade materna ao induzir uma taxa elevada de abortos hemorrágicos quando perfundido por via intravenosa ao longo de duas horas em todos os níveis de dose testados, incluindo doses próximas da dose humana. Devido a esta toxicidade materna, não é possível chegar a conclusões relativas aos efeitos do defibrotido no desenvolvimento embriofetal. Sabe-se que o PAI-2 é suprarregulado exclusivamente na placenta.

Toxicidade juvenil

A administração intravenosa repetida do defibrotido, em doses inferiores e próximas da dose terapêutica humana, a ratos jovens resultou num atraso da idade média da separação prepucial, o que sugere um atraso no início da puberdade masculina nos ratos. Contudo, desconhece-se a relevância clínica destes achados.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Citrato de sódio di-hidratado
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frascos para injetáveis fechados

3 anos

Estabilidade durante a utilização após a primeira abertura e/ou diluição

De um ponto de vista microbiológico, após a diluição, o medicamento reconstituído deve ser utilizado de imediato. Contudo, a estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada para 72 horas a 15-25 °C, para um intervalo de concentração de 4 mg/ml a 20 mg/ml, na solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou na solução para perfusão de glicose a 5%.

Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, não devendo habitualmente ultrapassar as 24 horas a 2-8 °C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25 °C. Não congelar.

Condições de conservação do medicamento após a diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis de 2,5 ml (vidro transparente de tipo I), fechados com uma tampa (borracha de butilo) e selo (alumínio).

Embalagem de 10 frascos para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Defitelio destina-se a uma utilização única.

O concentrado para solução para perfusão tem de ser diluído utilizando técnica assética.

Defitelio deve ser diluído com uma solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou com uma solução para perfusão de glicose a 5% (ver secção 6.3 para o intervalo de concentração e estabilidade da solução diluída) até uma concentração adequada de modo a permitir um tempo de perfusão de 2 horas (ver secção 4.2).

Preparação de Defitelio (utilizar técnica asséptica):

1. O número de frascos para injetáveis a diluir deve ser determinado com base no peso individual do doente (ver secção 4.2).
2. Antes da diluição, cada frasco para injetáveis deve ser inspecionado para a deteção de partículas. Caso se observem partículas e/ou caso o líquido no frasco para injetáveis não seja transparente, não utilize o frasco.
3. O volume total da perfusão deve ser determinado com base no peso individual do doente. A concentração final de Defitelio deve situar-se no intervalo de concentração de 4 mg/ml a 20 mg/ml (ver secção 6.3).
4. Deve ser retirado e eliminado do saco de perfusão um volume de solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou de solução para perfusão de glicose a 5%, igual ao volume total da solução de Defitelio a adicionar.
5. Deve ser retirado e combinado o volume necessário dos frascos para injetáveis de Defitelio.
6. Os volumes combinados de Defitelio devem ser adicionados à solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou à solução para perfusão de glicose a 5%.
7. A solução para perfusão deve ser cuidadosamente misturada.
8. Antes da utilização, a solução deve ser visualmente inspecionada para a deteção de partículas em suspensão. Só devem ser utilizadas soluções transparentes sem partículas visíveis. Dependendo do tipo e da quantidade de diluente, a cor da solução diluída pode variar de incolor a amarelo claro. Recomenda-se que a solução diluída de Defitelio seja administrada aos doentes utilizando um conjunto de perfusão equipado com um filtro em linha de 0,2 µm.
9. Depois de a perfusão terminar, a linha intravenosa deve ser irrigada com uma solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou uma solução para perfusão de glicose a 5%.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/878/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 de outubro de 2013

Data da última renovação: 26 de maio de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamentos de receita médica restrita, de utilização (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excepcionais e de acordo com o n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá concretizar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
<u>Medida 1</u> De modo a melhor caracterizar o perfil de eficácia e segurança de Defitelio no tratamento da doença veno-oclusiva hepática grave, o Titular da AIM deverá fornecer atualizações anuais referentes a qualquer nova informação sobre a segurança e eficácia de Defitelio.	Apresentação de relatórios anuais no âmbito das reavaliações anuais

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Defitelio 80 mg/ml concentrado para solução para perfusão
defibrotido

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um ml de concentrado contém 80 mg de defibrotido. Cada frasco para injetáveis de 2,5 ml contém 200 mg de defibrotido.
200 mg/2,5 ml

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém igualmente: citrato de sódio di-hidratado, ácido clorídrico e hidróxido de sódio (para ajuste do pH), água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
10 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25 °C. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/878/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Defitelio 80 mg/ml concentrado estéril
defibrotido
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2,5 ml

6. OUTRAS

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

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Defitelio 80 mg/ml concentrado para solução para perfusão defibrotido

▼ **Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança.** Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Defitelio e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber Defitelio
3. Como irá receber Defitelio
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Defitelio
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Defitelio e para que é utilizado

Defitelio é um medicamento que contém a substância ativa defibrotido.

É utilizado no tratamento de uma doença chamada doença veno-oclusiva hepática, na qual os vasos sanguíneos no fígado são danificados e obstruídos por coágulos sanguíneos. Estes podem ser causados por medicamentos que são administrados antes de um transplante de células estaminais.

O defibrotido funciona protegendo as células dos vasos sanguíneos e prevenindo ou dissolvendo os coágulos sanguíneos.

Este medicamento pode ser utilizado em adultos, adolescentes, crianças e lactentes com idade superior a um mês.

2. O que precisa de saber antes de receber Defitelio

Não utilize Defitelio

- se tem alergia ao defibrotido ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se está a utilizar outros medicamentos para dissolver os coágulos sanguíneos, como o ativador do plasminogénio dos tecidos.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Defitelio:

- se está a tomar medicamentos que aumentam o risco de hemorragia.
- se tem uma hemorragia intensa e necessita de uma transfusão de sangue.
- se vai ser submetido a cirurgia.
- se tem problemas com a circulação sanguínea porque o seu organismo não consegue manter uma tensão arterial constante.

Crianças e adolescentes

Defitelio não é recomendado em crianças com menos de 1 mês de idade.

Outros medicamentos e Defitelio

Informe o seu médico se está a tomar medicamentos para a prevenção de coágulos sanguíneos, como ácido acetilsalicílico, heparinas, varfarina, dabigatrano, rivaroxabano ou apixabano, ou se está a tomar medicamentos anti-inflamatórios (por exemplo, ibuprofeno, naproxeno, diclofenac e outros medicamentos anti-inflamatórios não esteroides).

Gravidez e amamentação

Não utilize Defitelio se está grávida, a menos que a sua doença exija o tratamento com Defitelio.

Se é sexualmente ativo(a) e se você ou a sua parceira puder engravidar, devem ambos utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com Defitelio e durante 1 semana após a paragem do tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se prevê que Defitelio possa afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Defitelio contém sódio

Este medicamento contém 20,4 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 1,02% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como irá receber Defitelio

O tratamento com Defitelio só pode ser iniciado e continuamente supervisionado por um médico com experiência, num hospital ou num centro especializado no transplante de células estaminais.

O medicamento será lentamente injetado (ao longo de um período de 2 horas) numa das suas veias. É a chamada «perfusão intravenosa» ou administração gota a gota numa veia.

Receberá este tratamento quatro vezes por dia durante, pelo menos, 21 dias ou até à resolução dos seus sintomas.

A dose recomendada em crianças com idades compreendidas entre 1 mês e 18 anos é igual à dose para adultos.

Em caso de esquecimento de uma dose de Defitelio

Na medida em que este medicamento será sempre administrado por um médico ou enfermeiro, é improvável que ocorra o esquecimento de uma dose. Contudo, fale com o seu médico ou profissional de saúde se pensar que foi esquecida uma dose. Não deve receber uma dose a dobrar para compensar uma dose em falta.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. No caso de doentes tratados com Defitelio, foram notificados os seguintes efeitos secundários.

Se tiver algum destes efeitos secundários, deve **contactar imediatamente o seu médico**.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- tensão arterial baixa

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- hemorragia geral
- hemorragia no nariz
- hemorragia no cérebro
- hemorragia no intestino
- vômitos com sangue
- hemorragia nos pulmões
- hemorragia da linha de perfusão
- sangue na urina
- hemorragia na boca
- hemorragia na pele
- coagulopatia (distúrbio da coagulação sanguínea)
- náuseas
- vômitos
- diarreia
- erupção na pele
- comichão
- febre

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- hemorragia nos olhos
- sangue nas fezes
- hemorragia no local da injeção
- acumulação localizada de sangue fora do vaso (hematoma) no cérebro
- hemotórax (acumulação de sangue na área entre o coração e os pulmões)
- nódos negros
- reações alérgicas (poderá ter reações cutâneas, tais como erupções na pele)
- reação alérgica grave (pode sofrer de inchaço das mãos, rosto, lábios, língua ou garganta, dificuldade em respirar).

Crianças e adolescentes

Prevê-se que os efeitos secundários nas crianças (1 mês a 18 anos de idade) sejam de tipo, gravidade e frequência semelhantes, não sendo necessárias outras precauções especiais.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Defitelio

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Defitelio após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis após “VAL.”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a temperatura inferior a 25 °C. Não congelar.

Depois de diluída para uso, a conservação da perfusão não deve exceder 24 horas a 2 °C - 8 °C, exceto se a diluição tiver ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

Defitelio não deve ser utilizado se a solução se apresentar turva ou com partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Defitelio

- A substância ativa é o defibrotido. Cada frasco para injetáveis de 2,5 ml contém 200 mg de defibrotido e cada ml da solução contém 80 mg de defibrotido.
- Os outros componentes são citrato de sódio di-hidratado, ácido clorídrico e hidróxido de sódio (ambos para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis (ver secção 2 “Defitelio contém sódio”).

Qual o aspeto de Defitelio e conteúdo da embalagem

Defitelio é um concentrado para solução para perfusão transparente de cor amarela clara a castanha (concentrado estéril), sem partículas em suspensão ou turvação.

Uma embalagem contém 10 frascos para injetáveis de vidro com 2,5 ml de concentrado cada.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**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 –
UK(NI)**

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited
Tel: +353 1 968 1631
(número de telefone local na República da Irlanda)
(as chamadas de fora da República da Irlanda podem incluir uma tarifa internacional)
E-mail: medinfo-int@jazzpharma.com

Este folheto foi revisto pela última vez em:

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais”. Isto significa que não foi possível realizar estudos clínicos controlados por placebo e obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade desta doença e por razões éticas.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

<----->