

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Defitelio 80 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml de concentrat conține defibrotidă* 80 mg corespunzând unei cantități de 200 mg în 2,5 ml într-un flacon și corespunzând unei concentrații în intervalul 4 mg/ml - 20 mg/ml după diluare.

* produs din mucoasă intestinală porcină.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține sodiu 0,89 mmol (echivalent a 20,4 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluția este limpede, de culoare galben deschis până la maro, fără particule în suspensie sau turbiditate.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Defitelio este indicat pentru tratamentul bolii veno-ocluzive (BVO) hepatice severe, numite și sindrom de obstrucție sinusoidală (SOS) în terapia cu transplant de celule stem hematopoietice (TCSH).

Este indicat la adulți și la adolescenți, la copii și sugari cu vârsta peste 1 lună.

4.2 Doze și mod de administrare

Defitelio trebuie prescris și administrat pacienților de către medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratamentul complicațiilor asociate cu TCSH.

Doze

Doza recomandată este de 6,25 mg/kg greutate corporală, la interval de 6 ore (25 mg/kg și zi).

Există date limitate privind eficacitatea și siguranța dozelor care depășesc această valoare a concentrațiilor și, în consecință, nu se recomandă creșterea dozei peste 25 mg/kg și zi.

Tratamentul trebuie administrat pe o perioadă de minim 21 de zile și continuat până la dispariția simptomelor și semnelor de BVO severă.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau care efectuează intermitent ședințe de hemodializă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice formale la pacienți cu insuficiență hepatică, cu toate acestea, medicamentul a fost utilizat în studii clinice la pacienți care au dezvoltat insuficiență hepatică, fără ajustarea dozei și fără a se identifica probleme legate de siguranță. Prin urmare, nu se recomandă ajustarea dozei, dar trebuie să se realizeze monitorizarea atentă a pacienților (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Doza recomandată pentru copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 18 ani este aceeași doză exprimată în mg/kg, similară celei recomandate la adulți, respectiv 6,25 mg/kg de greutate corporală la interval de 6 ore.

Siguranța și eficacitatea defibrotidei la copii cu vârsta sub 1 lună nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date. Nu se recomandă utilizarea Defitelio la copii cu vârsta sub o lună.

Mod de administrare

Defitelio este destinat administrării intravenoase. Acesta se administrează prin perfuzie intravenoasă, pe o perioadă de două ore.

Defitelio trebuie întotdeauna diluat înainte de utilizare. Acesta poate fi diluat cu soluție perfuzabilă de glucoză 5% sau soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), într-o concentrație adecvată care să permită o perfuzie cu durata de 2 ore. Volumul total al perfuziei trebuie stabilit în funcție de greutatea fiecărui pacient în parte. Concentrația finală de Defitelio trebuie să se situeze în intervalul 4 mg/ml – 20 mg/ml.

Flacoanele sunt pentru o singură utilizare, iar cantitatea de soluție nefolosită dintr-o doză unică trebuie aruncată (vezi pct. 6.6)

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Utilizarea concomitentă a terapiei trombolitice (de exemplu t-PA) (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Nu se recomandă utilizarea de medicamente care cresc riscul de hemoragie pe o perioadă de 24 de ore în jurul momentului de administrare a Defitelio (pe o perioadă de 12 ore în cazul heparinei nefracționate).

Tratamentul concomitent cu anticoagulante sistemice (de exemplu heparină, warfarină, inhibitori direcți ai trombinei și inhibitori direcți ai factorului Xa) (vezi pct. 4.5), cu excepția tratamentului de întreținere sau la montarea unei linii venoase centrale, necesită o monitorizare atentă. O atenție deosebită trebuie acordată întreruperii terapiei cu Defitelio pe durata utilizării acestor tratamente.

Medicamentele care influențează agregarea plachetară (de exemplu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene) trebuie utilizate cu grijă, sub strictă supraveghere medicală, în timpul administrării Defitelio.

Tratamentul cu Defitelio nu este recomandat sau trebuie întrerupt la pacienții care prezintă sau dezvoltă hemoragie acută clinic semnificativă, care necesită transfuzie de sânge. Întreruperea temporară a tratamentului cu Defitelio este recomandată la pacienții cărora li se efectuează o intervenție chirurgicală sau o procedură invazivă cu risc semnificativ de hemoragie majoră.

Nu se recomandă administrarea defibrotidei la pacienții care prezintă instabilitate hemodinamică, definită drept incapacitatea de a menține o tensiune arterială medie cu suport vasopresor unic. O administrare în bolus a Defitelio poate cauza eritem sau o senzație de „căldură generalizată”.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu 20,4 mg per flacon, echivalent cu 1,02 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Potențiale interacțiuni cu t-PA recombinant

La modelul de tromboembolie la șoarece, t-PA recombinant a potențat efectul antitrombotic al defibrotidei în cazul administrării intravenoase și astfel administrarea concomitentă poate prezenta un risc crescut de hemoragie, fiind contraindicată (vezi pct. 4.3).

Potențiale interacțiuni cu agenți fibrinolitici antitrombotici

Defibrotida are un efect profibrinolitic (vezi pct. 5.1), iar acest lucru poate intensifica activitatea medicamentelor antitrombotice/fibrinolitice.

În prezent, nu există niciun eveniment raportat la pacienți care urmează tratament concomitent cu heparine cu masă moleculară mică (LMWH), warfarină sau tratament concomitent cu inhibitori direcți ai trombinei (de exemplu, dabigatran) sau inhibitori direcți ai factorului Xa (de exemplu, rivaroxaban și apixaban). Prin urmare, nu se recomandă utilizarea defibrotidei concomitent cu medicamente antitrombotice/fibrinolitice.

Cu toate acestea, dacă este utilizat, în cazuri excepționale, trebuie să se acționeze cu prudență prin monitorizarea atentă a parametrilor coagulării (vezi pct. 4.4).

Potențiale interacțiuni cu alte medicamente

Defitelio nu inhibă și nu induce enzimele CYP450 (vezi pct. 5.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați și femei

Este necesară utilizarea unei metode contraceptive eficiente pentru pacienți și pentru partenerii pacienților în timpul expunerii la Defitelio și timp de o săptămână după întreruperea tratamentului.

Sarcina

Nu există studii cu defibrotidă la femeile gravide. Studiile de toxicologie asupra dezvoltării embriofetale la femeile de șobolan și de iepure gestante efectuate cu doze de defibrotidă apropiate de doza terapeutică recomandată la om au evidențiat o rată crescută de avort hemoragic (vezi pct. 5.3). Defitelio nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu Defitelio.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă defibrotida se excretă în laptele uman. Având în vedere natura medicamentului, nu se preconizează un risc la nou-născuți/sugari. Defitelio poate fi utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu există studii care să investigheze efectele defibrotidei asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Defitelio nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, este puțin probabil ca pacienții să conducă vehicule sau să folosească utilaje având în vedere natura afecțiunii de bază.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Evaluarea siguranței defibrotidei se bazează pe setul de date cumulate de siguranță, din 4 studii clinice, care a inclus pacienți la care s-a administrat doza de defibrotidă 25 mg/kg pentru tratamentul BVO: studiu pivot privind tratamentul de fază 3 (2005-01), studiu de tratament cu IND, studiu de stabilire a dozei (99-118) și un studiu de profilaxie randomizat controlat (2004-000592-33). În studiul pivot privind tratamentul de fază 3, incidența totală a reacțiilor adverse a fost similară în grupul de tratament cu defibrotidă și în grupul de control (istoric). Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel include RAM observate în setul de date cumulate de siguranță [RAM = orice eveniment raportat ca fiind posibil asociat, de cel puțin două ori] și EAET observate în studiul de Tratament-cu IND finalizat 2006-05 [EAET = orice EA care a debutat sau s-a agravat din punct de vedere al severității, după prima doză de defibrotidă]. Pentru reacțiile adverse raportate, în tabelul de mai jos s-a utilizat cea mai mare frecvență. Datele privind siguranța din cadrul studiului pivot sunt susținute și confirmate de datele din studiul de tratament cu IND (cu medicament nou de investigație) finalizat.

Cele mai frecvente reacții adverse observate în timpul tratamentului BVO hepatice sunt hemoragia (incluzând, fără limitare, hemoragia gastrointestinală, hemoragia pulmonară și epistaxisul) și hipotensiunea arterială.

În plus, cu toate că în studiile cu privire la utilizarea defibrotidei pentru indicația BVO nu s-a raportat hipersensibilitate, cazuri de hipersensibilitate, incluzând anafilaxie, au fost raportate în asociere cu un medicament care conține defibrotidă pus pe piață anterior; în consecință, hipersensibilitatea este inclusă ca RAM.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate sunt clasificate mai jos pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$).

<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	
Frecvente	Coagulopatie
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate Reacție anafilactică
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Frecvente	Hemoragie cerebrală
Mai puțin frecvente	Hematom cerebral
<i>Tulburări oculare</i>	
Mai puțin frecvente	Hemoragie conjunctivală
<i>Tulburări vasculare</i>	
Foarte frecvente	Hipotensiune arterială
Frecvente	Hemoragie
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	
Frecvente	Hemoragie pulmonară Epistaxis
Mai puțin frecvente	Hemotorax
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Frecvente	Hemoragie gastrointestinală Vărsături Diaree Greață Hematemeză Hemoragie bucală
Mai puțin frecvente	Melenă
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie Prurit Petșii
Mai puțin frecvente	Echimoză
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	
Frecvente	Hematurie
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Frecvente	Hemoragie la locul inserției cateterului Febră
Mai puțin frecvente	Hemoragie la locul injectării

Copii și adolescenți

În studiile privind tratamentul, peste 50% din pacienți au fost copii și adolescenți. La doze mai mari decât doza recomandată de 25 mg/kg și zi, a existat un procent mai mare de pacienți cu evenimente hemoragice în grupul cu doză mare, dar întrucât multe evenimente s-au produs în perioada de urmărire, nu s-a putut stabili o legătură clară cu tratamentul cu defibrotidă. În studiul de profilaxie efectuat la copii și adolescenți, la o doză 25 mg/kg și zi a existat o incidență mai crescută a oricăror evenimente hemoragice în grupul cu defibrotidă în comparație cu grupul de tratament.

Cu toate acestea, nu a existat nicio diferență în ceea ce privește incidența hemoragiilor grave sau a evenimentelor hemoragice cu rezultat letal.

Frecvența, natura și severitatea reacțiilor adverse la copii și adolescenți sunt, de altfel, identice cu cele observate la adulți. Nu sunt indicate precauții speciale.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există un antidot specific în caz de supradozaj, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic. Defibrotida nu se elimină prin dializă (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente antitrombotice; codul ATC: B01AX01.

Mecanism de acțiune

Defibrotida este un amestec de oligonucleotide cu acțiune antitrombotică, fibrinolitikă, antiadezivă și antiinflamatorie demonstrată. Mecanismul de acțiune este multifactorial. Acționează în principal prin reducerea activării excesive a celulelor endoteliale (CE) (a disfuncției endoteliale), modulând homeostaza endotelială și restabilind, de asemenea, echilibrul trombo-fibrinolitic. Cu toate acestea, mecanismul de acțiune al defibrotidei nu este complet elucidat.

Defibrotida are efecte antitrombotice și fibrinolitice, demonstrate *in vitro* și *in vivo*, exercitate prin: creșterea expresiei inhibitorului căii factorului tisular sistemic (TFPI), activatorului tisular al plasminogenului (t-PA) și trombomodulinei (TM); scăderea expresiei factorului von Willebrand (FvW) și inhibitorului-1 al activatorului de plasminogen (PAI-1); și potențarea activității enzimatică a plasminei pentru hidroliza cheagurilor de fibrină.

Studiile *in vitro* și *in vivo* au evidențiat că defibrotida inhibă adeziunea leucocitelor și trombocitelor la endoteliu prin: suprimarea P-selectinei și moleculei 1 de adeziune exprimată pe celulele vasculare (VCAM)-1; interferența cu transmigratia leucocitară mediată de antigenul 1 asociat funcției limfocitelor/moleculei de adeziune intercelulară (LFA-1-ICAM); și creșterea valorilor oxidului de azot (NO), prostaglandinei I2 (PGI2) și prostaglandinei E2 (PGE2).

In vitro, defibrotida evidențiază efecte antiinflamatorii care atenuează eliberarea și producția de specii reactive de oxigen și mediatori inflamatorii cum sunt interleukina 6, tromboxanul A2, leucotriena B4 și factorul α de necroză tumorală (TNF- α).

Defibrotida protejează CE de deteriorare și promovează homeostaza tisulară prin scăderea apoptozei mediate de fludarabină a CE, menținând efectul antileucemic, precum și prin inhibarea expresiei heparanazei, după cum s-a evidențiat în studiile *in vitro* și respectiv *in vivo*.

Eficacitate și siguranță clinică

Tratamentul BVO

Eficacitatea și siguranța defibrotidei în tratamentul formei severe a BVO au fost evaluate într-un studiu pivot de fază 3, cu grup de control istoric (2005-01). Patruzeci și patru de copii și 58 de pacienți adulți cu BVO severă post-TCSH au fost tratați cu Defitelio 25 mg/kg și zi sub formă de perfuzie

intravenoasă și comparați cu 32 de pacienți dintr-un grup de control istoric. Durata medie a terapiei la pacienții tratați cu Defitelio a fost de 22 de zile.

Un procent semnificativ mai mare de pacienți din grupul tratat cu Defitelio a obținut un răspuns complet, definit drept o valoare a concentrației de bilirubină totală mai mică de 2 mg/dl și remisia insuficienței multiple de organe (IMO); răspunsul complet la peste 100 de zile a fost de 23,5% (24/102) cu Defitelio, față de 9,4% (3/32) în grupul de control istoric ($p = 0,013$). În plus, rata de supraviețuire la peste 100 de zile s-a îmbunătățit în grupul tratat cu Defitelio, 38,2% (39/102) din pacienți supraviețuind față de 25,0% (8/32) în grupul de control istoric ($p = 0,034$).

Datele privind eficacitatea din acest studiu pivot sunt justificate și confirmate de date dintr-un studiu de stabilire a dozei (grupul de tratament cu doza de 25 mg/kg) și dintr-un studiu de tratament IND (cu medicament nou de investigație clinică) în regim deschis, astfel cum se prezintă în Tabelul 1.

Tabelul 1: Rezultatele studiului privind tratamentul: Răspuns complet și rata de supraviețuire a pacienților cu BVO severă la peste 100 de zile

	Studii individuale			
	Studiu de stabilire a dozei (grupul de tratament cu doza de 25 mg/kg și zi)	Studiu de tratament IND (25 mg/kg și zi)	Studiu controlat istoric (25 mg/kg și zi)	
			Grupul tratat cu defibrotidă	Grupul de control istoric
Răspuns complet până la peste 100 de zile	43% (32/75)	39,3% (201/512)	23,5% (24/102)	9,4% (3/32)
			$p=0,0131$	
Supraviețuire la peste 100 de zile	43,9%*	49,5%*	38,2%*	25,0%*
			$p=0,0341$	

*= Estimări Kaplan-Meier pentru analiza timpului până la eveniment până în ziua +100

Datele privind rezultatele de la 611 pacienți tratați cu Defitelio ca tratament de ultimă instanță pentru BVO post-transplant non-severă și severă sunt în concordanță cu studiile clinice controlate, cu o rată de răspuns complet de 24% (51/212) și supraviețuire de 37% (78/212) în subgrupul de pacienți cu BVO severă.

Coppell și colaboratorii au raportat, în 2010, date dintr-o meta-analiză amplă la 235 de pacienți cu BVO severă, care indicau o rată de fond a mortalității BVO severe de 84,3% și că această rată a mortalității a rămas constantă de-a lungul mai multor decenii.

Date provenite dintr-un registru independent din SUA au indicat un efect benefic al Defitelio în practica clinică de rutină. La o analiză interimară a registrului în curs, au fost disponibile date de la 96 de pacienți cu BVO severă.

Mortalitatea din orice cauză la peste 100 de zile la pacienții cu BVO severă care nu au fost tratați cu defibrotidă a fost de 69% și de 61% la pacienții cărora li s-a administrat defibrotidă. Aceste date provin dintr-un registru al studiilor în regim deschis, iar pacienții nu au fost randomizați.

În Tabelul 2 de mai jos sunt prezentate informații suplimentare.

Tabelul 2: Date ale Registrului din SUA

	Pacienți netratați cu defibrotidă	Pacienți tratați cu defibrotidă
	55	41
În viață la peste 100 de zile	17 (31%)	16 (39%)
BVO remisă până la peste 100 de zile	16 (29%)	21 (51%)

Profilaxie

Un studiu de profilaxie randomizat, controlat (studiul 2004-000592-33) s-a efectuat la copii și adolescenți care au fost supuși TCSH. Pacienții (n = 356) au fost randomizați pentru a primi 25 mg/kg și zi de la începutul condiționării sau au fost randomizați pentru a nu primi tratament profilactic.

A fost demonstrată o scădere cu 40% a incidenței totale a BVO în grupul de tratament profilactic cu Defitelio (de la 19,9% în grupul de control la 12,2% în grupul cu Defitelio). Utilizarea tratamentului de urgență cu Defitelio pentru toți pacienții care au dezvoltat BVO a însemnat că studiul nu a fost conceput să evalueze vreun avantaj din punct de vedere al supraviețuirii, nefiind observat niciunul în acest studiu.

În analizele secundare privind subgrupul de pacienți cărora li s-a efectuat transplant alogen, profilaxia cu Defitelio a fost, de asemenea, asociată cu o incidență mai scăzută și mai puține cazuri de severitate de Gradul 2-4, a bolii grefă-contra-gazdă acute (BGCGa) până la peste 100 de zile.

Un studiu de profilaxie separat (studiul 15-007), folosind aceeași doză de Defitelio 25 mg/kg și zi prin perfuzie intravenoasă, s-a efectuat la copii și adolescenți (n = 198), precum și la adulți (n = 174) post-TCSH. Cele mai frecvente boli principale ale pacienților au fost leucemia limfoblastică acută (n = 100) 26,9%, leucemia mieloidă acută (n = 96) 25,8% sau neuroblastomul (n = 57) 15,3%. Pacienții au fost randomizați în grupuri care au primit Defitelio plus cel mai bun tratament de susținere (BSC – best supportive care) sau doar BSC.

Obiectivul primar al supraviețuirii fără semne de BVO până la peste 30 de zile post-TCSH nu a fost atins; nu a existat nicio diferență când Defitelio plus BSC a fost comparat cu doar BSC. Estimările Kaplan-Meier (Î 95%) ale supraviețuirii fără semne de BVO până la peste 30 de zile post-TCSH au fost de 66,8% în grupul de tratament profilactic cu Defitelio plus BSC (57,8%, 74,4%) și 72,5% (62,3%, 80,4%) în grupul doar BSC. Valoarea p din testul de rang logaritmizat stratificat care a comparat supraviețuirea fără semne de BVO în timp între cele două grupuri de tratament a fost 0,8504. Până la peste 30 de zile post-TCSH au avut loc 10/190 sau 5,7% decese în grupul cu Defitelio plus BSC și 5/182 sau 2,9% decese în grupul cu doar BSC.

Proporții similare de participanți care au primit Defitelio plus BSC în raport cu cei care a primit doar BSC au experimentat EAET (99,4% față de, respectiv, 100%) și EAET grave (40,9% față de, respectiv, 35,1%).

Copii și adolescenți

În studiile clinice efectuate pentru tratamentul BVO, peste 55% (780 de pacienți) aveau vârsta sub 18 ani. Informațiile referitoare la siguranță și eficacitate în rândul copiilor sunt disponibile din trei studii clinice pentru tratamentul BVO: studiu pivot privind tratamentul de fază 3 (2005-01), studiu de tratament cu IND (2006-05) și studiu de stabilire a dozei (99-118). Siguranța la pacienții copii și adolescenți a fost, de asemenea, investigată în alte două studii de profilaxie (studiul 2004-000592-33 și 15-007) descrise în secțiunea „Profilaxie” de mai sus.

Siguranța și eficacitatea la copii cu vârsta sub 1 lună nu au fost încă stabilite.

Electrofiziologie cardiacă

Pe baza rezultatelor studiului QTc, desfășurat la pacienți sănătoși cu doze terapeutice și supratereapeutice, se poate concluziona că Defitelio nu are un potențial de prelungire a intervalului QTc semnificativ sau clinic relevant la doze de până la 2,4 ori mai mari decât doza terapeutică indicată. Defitelio poate fi considerat lipsit de toxicitate proaritmică asociată modificărilor intervalului QT.

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii și din motive etice care au împiedicat desfășurarea unui studiu placebo controlat, nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agencia Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

La 52 de voluntari sănătoși, după o doză unică de 6,25 mg/kg de Defitelio administrată sub formă de perfuzie cu durata de 2 ore, parametrii farmacocinetici au fost următorii:

Tabelul 3: Parametrii farmacocinetici ai Defitelio în urma perfuziei intravenoase cu doza de 6,25 mg/kg la pacienți sănătoși

Parametru	Parametri FC ai Defitelio Medie ± DS
C_{max} (μg/ml)	17,3 ± 3,83
t_{max} (ore)#	2,00 (1,00-2,00)
ASC_t (μg/ml x oră)	26,9 ± 8,53
ASC (μg/ml x oră)	48,1 ± 6,49
Vd (ml)	9 934 ± 3 807
Cl (l/oră)	10,4 ± 1,77
Kel (1/oră)	1,25 ± 0,66
$t_{1/2}$ (ore)	0,71 ± 0,35

mediană (min-max)

Concentrațiile plasmatice maxime au atins valoarea de vârf la sfârșitul perioadei de perfuzare și au scăzut ulterior cu un clearance rapid, majoritatea probelor fiind nedetectabile la 3,5 ore după începutul perfuziei.

Analiza de simulare a modelării farmacocinetice a evidențiat că, la administrarea de doze repetate și doze de până la 4 ori mai mari decât doza terapeutică, concentrațiile plasmatice de Defitelio nu se acumulează.

Volumul de distribuție este de aproximativ 10 l. Studiile *in vitro* demonstrează că Defitelio se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 93%.

Eliminare

După administrarea dozei terapeutice (6,25 mg/kg) la subiecți sănătoși, doza totală administrată se excretă în proporție medie de 9,48% în urină sub formă de defibrotidă nemodificată în 24 de ore, majoritatea fiind excretată în primul interval de colectare de 0-4 ore (aproximativ 98%).

Metabolizare

Defibrotida nu inhibă și nu induce enzimele CYP450.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Șase pacienți cu rata de filtrare glomerulară estimată <30 ml/min și 1,73 m² (calculată după formula modificării regimului alimentar în boala renală) și care nu efectuau la acel moment dializă au fost comparați cu 6 subiecți sănătoși cu caracteristici demografice similare la momentul inițial. O doză de Defitelio de 6,25 mg/kg a fost administrată intravenos subiecților timp de 2 ore, la interval de 6 ore. În comparație cu subiecții de control sănătoși, subiecții cu insuficiență renală au demonstrat creșteri de

1,6 ori și 1,4 ori ale ASC, respectiv C_{max} , și un timp de înjumătățire aproximativ dublu față de subiecții sănătoși.

Cantitatea de defibrotidă excretată în urină în 24 de ore a fost de circa 5% din doza totală administrată la subiecții cu insuficiență renală, în comparație cu aproximativ 12% la subiecții sănătoși.

Excreția renală are loc aproape în totalitate în decursul primelor 4 ore. Nu a fost constatată acumularea defibrotidei după 4 doze. Diferența de expunere nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic; prin urmare, nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

Într-un substudiu s-a demonstrat că hemodializa nu elimină defibrotida (vezi pct. 4.2)

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice formale la pacienții cu insuficiență hepatică. Defitelio a fost utilizat în studiile clinice la pacienți cu insuficiență hepatică fără ajustarea dozei, fără a se identifica probleme majore legate de siguranță (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea sau carcinogenitatea.

La ambele specii, principalele constatări au fost acumularea de macrofage vacuolate în ficat la câini și în ficat, rinichi și ganglionii limfatici la șobolani. Macrofagele sunt considerate principalul organ țintă.

Dezvoltarea embriofetală

În studiile de Segment II privind funcția de reproducere la șobolani și iepuri, defibrotida a prezentat maternotoxicitate prin inducerea unei rate crescute de avort hemoragic la administrarea prin perfuzie intravenoasă pe o perioadă de două ore la toate valorile dozei testate, inclusiv la doze apropiate de doza indicată la om. Din cauza acestei maternotoxicități, nu se poate formula nicio concluzie cu privire la efectele defibrotidei asupra dezvoltării embriofetale. Se cunoaște că PAI-2 este amplificat în mod unic în placentă.

Toxicitate juvenilă

Administrarea intravenoasă repetată de defibrotidă la șobolani tineri, la doze mai mici și apropiate de doza terapeutică la om, a determinat o întârziere a vârstei medii de separare prepuțială, sugerând o întârziere în debutul pubertății masculine la șobolani. Cu toate acestea, nu se cunoaște relevanța clinică a acestor rezultate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Citrat de sodiu dihidrat
Acid clorhidric (pentru reglarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru reglarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane nedeschise

3 ani

Stabilitatea în timpul utilizării după prima deschidere și/sau diluare

Din punct de vedere microbiologic, după diluare, medicamentul reconstituit trebuie utilizat imediat. Cu toate acestea, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 72 de ore la 15-25 °C pentru un interval de concentrații de 4 mg/ml - 20 mg/ml în soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 5%.

În cazul în care nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de păstrare în cursul utilizării, înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore, la o temperatură de 2-8 °C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C. A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane de 2,5 ml (sticlă transparentă de tip I), închise cu un dop (din cauciuc butilic) și sigiliu (din aluminiu).

Mărime a ambalajului de 10 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Defitelio este exclusiv pentru o singură utilizare.

Concentratul pentru soluția perfuzabilă trebuie diluat utilizându-se o tehnică aseptică. Defitelio trebuie diluat cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 5% (vezi pct. 6.3 pentru intervalul de concentrații și stabilitatea soluției diluate) într-o concentrație adecvată care să permită o perioadă de perfuzare de 2 ore (vezi pct. 4.2).

Prepararea soluției de Defitelio (utilizați o tehnică aseptică):

1. Numărul de flacoane care urmează a fi diluate trebuie stabilit în funcție de greutatea fiecărui pacient în parte (vezi pct. 4.2).
2. Înainte de diluare, fiecare flacon trebuie examinat pentru detectarea eventualelor particule. Dacă se observă particule și/sau lichidul din flacon nu este limpede, flaconul nu trebuie utilizat.
3. Volumul total al perfuziei trebuie stabilit în funcție de greutatea fiecărui pacient în parte. Concentrația finală de Defitelio trebuie să se situeze în intervalul de concentrații 4 mg/ml – 20 mg/ml (vezi pct. 6.3).
4. Din punga de perfuzie, trebuie extras și aruncat un volum de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 5% egal cu volumul total de soluție de Defitelio care urmează să fie adăugat.
5. Volumul necesar din flacoanele Defitelio trebuie extras și combinat.
6. Volumele combinate de Defitelio trebuie adăugate la soluția perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluția perfuzabilă de glucoză 5%.
7. Soluția perfuzabilă trebuie amestecată ușor.
8. Înainte de utilizare, soluția trebuie examinată vizual pentru detectarea eventualelor particule în suspensie. Trebuie utilizate doar soluții limpezi, fără particule vizibile. În funcție de tipul și de

cantitatea de solvent, culoarea soluției diluate poate varia de la incolor până la galben deschis. Se recomandă ca soluția diluată de Defitelio să se administreze pacienților utilizându-se un set de perfuzie prevăzut cu un filtru în linie de 0,2 μm.

9. După terminarea perfuziei, linia intravenoasă trebuie spălată cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 5%.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/878/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 octombrie 2013
Data ultimei reînnoiri: 26 mai 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
<u>Măsura 1</u> Pentru a caracteriza mai în detaliu eficacitatea și siguranța Defitelio în tratamentul bolii veno-ocluzive hepatice severe, DAPP trebuie să furnizeze actualizări anuale cu privire la orice informații noi care privesc siguranța și eficacitatea Defitelio.	Rapoarte anuale care trebuie depuse ca parte a reevaluărilor anuale

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Defitelio 80 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
defibrotidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un ml de concentrat conține 80 mg defibrotidă. Fiecare flacon de 2,5 ml conține 200 mg defibrotidă.
200 mg/2.5 ml

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și citrat de sodiu dihidrat, acid clorhidric și hidroxid de sodiu (pentru reglarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
10 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25 °C. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/878/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Defitelio 80 mg/ml concentrat steril
defibrotidă
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

2,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

200 mg/2.5 ml
Gentium S.r.l

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Defitelio 80 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă defibrotidă

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Defitelio și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Defitelio
3. Cum vi se va administra Defitelio
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Defitelio
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Defitelio și pentru ce se utilizează

Defitelio este un medicament care conține substanța activă defibrotidă.

Este utilizat pentru a trata o afecțiune numită boală veno-ocluzivă hepatică, în care vasele de sânge din ficat încep să prezinte leziuni și sunt obstrucționate de cheaguri de sânge. Acest lucru poate fi cauzat de medicamentele care se administrează înainte de un transplant de celule stem.

Defibrotida acționează prin protejarea celulelor vaselor de sânge și prin prevenirea formării sau dizolvarea cheagurilor de sânge.

Acest medicament poate fi utilizat la adulți, adolescenți, copii și sugari cu vârsta peste 1 lună.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Defitelio

Nu utilizați Defitelio

- dacă sunteți alergic la defibrotidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6)
- dacă utilizați alte medicamente pentru dizolvarea cheagurilor de sânge, cum ar fi un activator tisular al plasminogenului.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Defitelio, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă luați un medicament care determină creșterea riscului de sângerare,
- dacă prezentați sângerări masive și aveți nevoie de o transfuzie de sânge,
- dacă trebuie să vi se efectueze o intervenție chirurgicală,
- dacă aveți probleme cu circulația sângelui, deoarece organismul dumneavoastră nu poate menține o tensiune arterială constantă.

Copii și adolescenți

Defitelio nu este recomandat copiilor cu vârsta sub 1 lună.

Defitelio împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați medicamente pentru prevenirea coagulării sângelui, cum ar fi acid acetilsalicilic, heparine, warfarină, dabigatran, rivaroxaban sau apixaban, sau dacă luați medicamentele antiinflamatoare (de exemplu ibuprofen, naproxen, diclofenac și alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene).

Sarcina și alăptarea

Nu utilizați Defitelio dacă sunteți gravidă, decât dacă boala dumneavoastră necesită tratament cu Defitelio.

Dacă aveți o viață sexuală activă și dumneavoastră sau partenera dumneavoastră puteți/ poate rămâne gravidă, trebuie să utilizați amândoi o metodă eficientă de contracepție în timpul tratamentului cu Defitelio și timp de 1 săptămână după încetarea tratamentului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se preconizează că Defitelio vă va afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Defitelio conține sodiu

Acest medicament conține sodiu 20,4 mg (componenta principală a sării de gătit/de masă) în fiecare flacon. Aceasta este echivalentă cu 1,02 % din doza zilnică maximă recomandată de sodiu pentru un adult.

3. Cum vi se va administra Defitelio

Tratamentul cu Defitelio poate fi inițiat și supravegheat permanent doar de către un medic cu experiență, într-un spital sau într-un centru specializat în transplantul de celule stem.

Acesta va fi injectat lent (pe o perioadă de 2 ore) într-una din vene. Aceasta se numește „perfuzie intravenoasă” sau picurare.

Vi se va administra acest tratament de patru ori pe zi, timp de cel puțin 21 de zile sau până la dispariția simptomelor.

Doza recomandată pentru copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 18 ani este aceeași ca pentru adulți.

Dacă a fost omisă o doză de Defitelio

Întrucât acest medicament vă va fi administrat de către un medic sau o asistentă medicală, este puțin probabil să se omită o doză. Cu toate acestea, spuneți medicului dumneavoastră sau altui cadru medical în cazul în care credeți că a fost omisă o doză. Nu trebuie să vi se administreze o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. La pacienții tratați cu Defitelio s-au raportat următoarele reacții adverse.

Dacă manifestați vreuna dintre aceste reacții adverse, trebuie să **îl contactați imediat pe medicul dumneavoastră.**

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- tensiune arterială mică

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- sângerare generalizată
- sângerare din nas
- sângerare la nivelul creierului
- sângerare la nivelul intestinului
- vărsături cu sânge
- sângerare la nivelul plămânilor
- sângerare din cauza liniei de perfuzie
- prezența de sânge în urină
- sângerare la nivelul gurii
- sângerare la nivelul pielii
- coagulopatie (tulburare de coagulare a sângelui)
- greață
- vărsături
- diaree
- erupție trecătoare pe piele
- mâncărimi
- febră.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- sângerare la nivelul ochilor
- sânge în materiile fecale
- sângerare la locul injectării
- acumulare de sânge localizată în afara vasului de sânge (hematom) în creier
- hemotorax (acumulare de sânge în zona dintre inimă și plămâni)
- vânătăi
- reacții alergice (puteți prezenta reacții la nivelul pielii, precum o erupție trecătoare pe piele)
- reacție alergică severă (puteți prezenta umflare a mâinilor, feței, buzelor, limbii sau gâtului, dificultăți la respirație).

Copii și adolescenți

Se anticipează că reacțiile adverse la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 18 ani) sunt similare ca tip, severitate și frecvență și nu sunt necesare alte precauții speciale.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Defitelio

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați Defitelio după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 25 °C. A nu se congela.

Odată diluată în vederea utilizării, soluția perfuzabilă nu trebuie păstrată mai mult de 24 ore, la 2 °C - 8 °C, cu excepția cazului în care diluarea s-a realizat în condiții aseptice controlate și validate. Defitelio nu trebuie utilizat dacă soluția este tulbură sau conține particule.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Defitelio

- Substanța activă este defibrotidă. Fiecare flacon de 2,5 ml conține 200 mg defibrotidă și fiecare ml de soluție conține 80 mg defibrotidă.
- Celelalte componente sunt citrat de sodiu dihidrat, acid clorhidric și hidroxid de sodiu (ambele pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2 „Defitelio conține sodiu”).

Cum arată Defitelio și conținutul ambalajului

Defitelio este un concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril) limpede, de culoare galben deschis până la maro, fără particule în suspensie sau turbiditate.

O cutie conține 10 flacoane din sticlă a câte 2,5 ml de concentrat fiecare.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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
(număr de telefon local, pe teritoriul Irlandei)
(în afara Irlandei, este posibil să se aplice o taxă de apel internațional)
E-mail: medinfo-int@jazzpharma.com

Acest prospect a fost revizuit în:

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii și din motive etice nu au fost posibile efectuarea de studii clinice placebo controlate și obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile despre acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

<----->