▼Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Defitelio 80 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml πυκνού διαλύματος περιέχει 80 mg δεφιβρωτίδης*, ποσότητα που αντιστοιχεί σε 200 mg στα 2,5 ml έκαστου φιαλιδίου και σε συγκέντρωση από 4 mg/ml έως 20 mg/ml μετά την αραίωση.
* παρασκευάζεται από εντερικό βλεννογόνο χοίρων.

Έκδοχο με γνωστή δράση
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 0,89 mmol (ισοδύναμα με 20,4 mg) νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Το διάλυμα έχει χρώμα διαυγές κίτρινο έως καφέ και είναι ελεύθερο σωματιδίων ή θολότητας.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Defitelio ενδείκνυται για τη θεραπεία της σοβαρής φλεβοαποφρακτικής ηπατοπάθειας (VOD), γνωστής επίσης και ως αποφρακτικό σύνδρομο των φλεβών του ήπατος (SOS), στη μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων (HSCT).

Ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες και εφήβους, παιδιά και βρέφη ηλικίας άνω του 1 μηνός.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Defitelio πρέπει να συνταγογραφείται και να χορηγείται στους ασθενείς από γιατρούς ειδικευμένους στη διάγνωση και τη θεραπεία επιπλοκών της HSCT.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 6,25 mg/kg σωματικού βάρους ανά 6 ώρες (25 mg/kg/ημέρα).

Τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια μεγαλύτερων δόσεων είναι περιορισμένα και κατά συνέπεια, δε συνιστάται η αύξηση της δόσης πάνω από 25 mg/kg/ημέρα.

Η θεραπεία πρέπει να χορηγείται επί τουλάχιστον 21 ημέρες και να μην διακόπτεται έως ότου τα συμπτώματα και οι ενδείξεις της VOD υποχωρήσουν.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή σε αυτούς που υποβάλλονται σε διακοπτόμενη αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διενεργηθεί επίσημες μελέτες φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, ωστόσο, το φαρμακευτικό προϊόν έχει χρησιμοποιηθεί σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που εμφάνισαν ηπατική δυσλειτουργία χωρίς προσαρμογή της δόσης και χωρίς να ανακύψουν ζητήματα σχετικά με την ασφάλεια. Συνεπώς, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης αλλά χρειάζεται προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συνιστώμενη δόση για παιδιά ηλικίας από 1 μηνός έως 18 ετών είναι ίδια με τη δόση (mg/kg) που ισχύει για τους ενήλικες, ήτοι 6,25 mg/kg σωματικού βάρους ανά 6 ώρες.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της δεφιβρωτίδης σε παιδιά ηλικίας μικρότερης του 1 μηνός δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Η χρήση του Defitelio σε παιδιά ηλικίας μικρότερης του ενός μηνός δεν συνιστάται.

Τρόπος χορήγησης

Το Defitelio είναι για ενδοφλέβια χρήση. Χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση επί χρονικό διάστημα δύο ωρών.

Το Defitelio πρέπει πάντα να αραιώνεται πριν από τη χρήση. Μπορεί να αραιωθεί με διάλυμα γλυκόζης προς έγχυση 5% ή με διάλυμα χλωριούχου νατρίου προς έγχυση 9 mg/ml (0,9%) έως ότου επιτευχθεί η κατάλληλη συγκέντρωση που επιτρέπει την έγχυση επί χρονικό διάστημα 2 ωρών. Ο συνολικός όγκος έγχυσης πρέπει να προσδιορίζεται βάσει του σωματικού βάρους του ασθενή. Η τελική συγκέντρωση του Defitelio πρέπει να κυμαίνεται από 4 mg/ml έως 20 mg/ml.

Τα φιαλίδια προορίζονται για μία μόνο χρήση και το μη χρησιμοποιηθέν διάλυμα μίας δόσης πρέπει να απορρίπτεται (βλ. παράγραφο 6.6)

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ταυτόχρονη εφαρμογή θρομβολυτικής θεραπείας (π.χ. t-PA) (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια στο αρχείο του ασθενή.

Δεν συνιστάται η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας εντός 24 ωρών από τη χορήγηση του Defitelio (εντός 12 ωρών στην περίπτωση της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης).

Προσεκτική παρακολούθηση απαιτείται όταν εφαρμόζεται ταυτόχρονα συστηματική αντιπηκτική θεραπεία (λ.χ. ηπαρίνη, βαρφαρίνη, άμεσοι αναστολείς θρομβίνης και άμεσοι αναστολείς του

παράγοντα Xa) (βλ. παράγραφο 4.5), εκτός εάν πρόκειται για τακτική συντήρηση ή για εκ νέου άνοιγμα κεντρικής φλεβικής γραμμής. Κατά τη διάρκεια τέτοιας θεραπείας πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του Defitelio.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τη συσσωμάτωση αιμοπεταλίων (λ.χ. μη στεροειδείς αντιφλεγμονώδεις παράγοντες) πρέπει να χορηγούνται με προσοχή και υπό στενή ιατρική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια χορήγησης του Defitelio.

Το Defitelio δεν συνιστάται και η χορήγησή του πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν ή πάσχουν από κλινικά σημαντική σοβαρή αιμορραγία που απαιτεί μετάγγιση αίματος. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργικές ή επεμβατικές διαδικασίες οι οποίες ενέχουν σημαντικό κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας συνιστάται προσωρινή διακοπή του Defitelio.

Δεν συνιστάται η χορήγηση της δεφιβρωτίδης σε ασθενείς που πάσχουν από αιμοδυναμική αστάθεια, η οποία ορίζεται ως αδυναμία διατήρησης της μέσης αρτηριακής πίεσης με ένα μέσο αγγειοσυσπαστικής υποστήριξης.
Η χορήγηση του Defitelio με ένεση εφόδου μπορεί να προκαλέσει έξαψη ή αίσθημα «γενικευμένης θερμότητας».

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 20,4 mg νατρίου ανά φιαλίδιο, που ισοδυναμεί με 1,02% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δυνητικές αλληλεπιδράσεις με ανασυνδυασμένο t-PA

Σε μοντέλο θρομβοεμβολής σε ποντικούς, το ανασυνδυασμένο t-PA ενίσχυσε την αντιθρομβωτική δράση της δεφιβρωτίδης όταν χορηγούνταν ενδοφλεβίως και, συνεπώς, η συγχορήγηση ενδεχομένως να ενέχει αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Δυνητικές αλληλεπιδράσεις με αντιθρομβωτικούς ινωδολυτικούς παράγοντες

Η δεφιβρωτίδη έχει προ-ινωδολυτική δράση (βλ. παράγραφο 5.1) και αυτό μπορεί δυνητικά να ενισχύει τη δραστικότητα των αντιθρομβωτικών/ινωδολυτικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Επί του παρόντος δεν υπάρχουν αναφορές από ασθενείς για ταυτόχρονη θεραπεία με ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH), με βαρφαρίνη ή για ταυτόχρονη θεραπεία με άμεσους αναστολείς θρομβίνης (π.χ. δαβιγατράνη) ή με άμεσους αναστολείς του παράγοντα Xa (π.χ. ριβαροξαβάνη και απιξαβάνη). Συνεπώς, η χρήση της δεφιβρωτίδης με αντιθρομβωτικά/ινωδολυτικά φαρμακευτικά προϊόντα δεν συνιστάται.
Εντούτοις, εφόσον χρησιμοποιηθεί σε εξαιρετικές περιπτώσεις, εφιστάται ιδιαίτερη προσοχή και στενή παρακολούθηση των παραμέτρων πήξης (βλ. παράγραφο 4.4).

Δυνητικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Το Defitelio δεν έχει ανασταλτική ή επαγωγική επίδραση στα CYP450 (βλ. παράγραφο 5.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

<u>Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες</u>

Η χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης από ασθενείς και συντρόφους ασθενών είναι απαραίτητη τόσο κατά τη διάρκεια της έκθεσης στο Defitelio όσο και για διάστημα μίας εβδομάδας μετά τη διακοπή του.

Κύηση

Δεν υπάρχουν μελέτες σχετικά με τη χρήση της δεφιβρωτίδης σε έγκυο γυναίκα. Τοξικολογικές μελέτες εμβρυϊκής-νεογνικής ανάπτυξης σε αρουραίους και κουνέλια σε κατάσταση εγκυμοσύνης με δόσεις δεφιβρωτίδης κοντά στη συνιστώμενη για τον άνθρωπο θεραπευτική δόση, αποκάλυψαν υψηλό ποσοστό αιμορραγικής αποβολής (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Defitelio δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με Defitelio.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η δεφιβρωτίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεδομένης της φύσης του φαρμακευτικού προϊόντος, δεν αναμένεται κίνδυνος για νεογνά/βρέφη. Το Defitelio μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν μελέτες για την επίδραση της δεφιβρωτίδης στην ανθρώπινη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Defitelio δεν έχει καμία ή να έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, συνιστάται οι ασθενείς να μην οδηγούν και να μην χειρίζονται μηχανήματα εξαιτίας της φύσης της υποκείμενης νόσου.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η αξιολόγηση της ασφάλειας της δεφιβρωτίδης βασίζεται στο σύνολο δεδομένων ασφάλειας που συγκεντρώθηκαν, τα οποία περιλάμβαναν ασθενείς που έλαβαν 25 mg/kg/ημέρα δεφιβρωτίδης για τη θεραπεία της VOD, από 4 κλινικές μελέτες: τη βασική μελέτη θεραπείας Φάσης III (2005-01), τη μελέτη Θεραπείας για ερευνώμενο νέο φάρμακο (IND), τη μελέτη προσδιορισμού δόσης (99-118), και μια ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη προφύλαξης (2004-000592-33). Στη βασική μελέτη θεραπείας Φάσης III, η συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια για την ομάδα θεραπείας με δεφιβρωτίδη και για την ομάδα ελέγχου (ιστορική). Ο κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα ενσωματώνει τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμάκου (ΑΕΦ) που παρατηρήθηκαν στο σύνολο των δεδομένων ασφάλειας που συγκεντρώθηκαν [ΑΕΦ = οποιοδήποτε συμβάν αναφέρθηκε ως πιθανώς σχετιζόμενο σε τουλάχιστον δύο περιπτώσεις] και τις Εμφανιζόμενες με τη Θεραπεία Ανεπιθύμητες Ενέργειες (ΕΘΑΕ) που παρατηρήθηκαν στην τελική ολοκληρωμένη μελέτη θεραπείας για IND 2006-05 [ΕΘΑΕ = οποιαδήποτε ΑΕ ξεκίνησε ή επιδεινώθηκε σε βαρύτητα μετά την πρώτη δόση της δεφιβρωτίδης]. Για τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν, η υψηλότερη συχνότητα χρησιμοποιήθηκε στον παρακάτω πίνακα. Τα δεδομένα ασφάλειας από τη βασική μελέτη υποστηρίζονται και επιβεβαιώνονται με δεδομένα από την ολοκληρωμένη μελέτη θεραπείας για IND.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας της ηπατικής VOD είναι αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένων αλλά χωρίς να περιορίζονται σε, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, πνευμονική αιμορραγία και επίσταξη) και υπόταση.

Επιπροσθέτως, παρά το γεγονός ότι στις μελέτες της δεφιβρωτίδης αναφορικά με τη VOD δεν υπάρχουν αναφορές υπερευαισθησίας, περιπτώσεις υπερευαισθησίας όπως η αναφυλαξία έχουν αναφερθεί για ένα σκεύασμα δεφιβρωτίδης που κυκλοφορούσε παλαιότερα και, ως εκ τούτου, η υπερευαισθησία περιλαμβάνεται στις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα
Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί αναφέρονται παρακάτω, κατά κατηγορία/ οργανικό σύστημα και συχνότητα. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Η συχνότητα εμφάνισης είναι η ακόλουθη: Πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Συχνές	Διαταραχή του μηχανισμού πήξης
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Όχι συχνές	Υπερευαισθησία
	Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	Εγκεφαλική αιμορραγία
Όχι συχνές	Εγκεφαλικό αιμάτωμα
Οφθαλμικές διαταραχές	
Όχι συχνές	Αιμορραγία του επιπεφυκότα
Αγγειακές διαταραχές	
Πολύ συχνές	Υπόταση
Συχνές	Αιμορραγία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Συχνές	Πνευμονική αιμορραγία
	Επίσταξη
Όχι συχνές	Αιμοθώρακας
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Συχνές	Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα
	Εμετος
	Διάρροια
	Ναυτία
	Αιματέμεση
	Αιμορραγία του στόματος
Όχι συχνές	Μέλαινα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	Εξάνθημα
	Κνησμός
	Πετέχεια
Όχι συχνές	Εκχύμωση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές	Αιματουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Αιμορραγία στο σημείο εισόδου του καθετήρα
	Πυρεξία
Όχι συχνές	Αιμορραγία της θέσης ένεσης

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στις μελέτες θεραπείας, άνω του 50% των ασθενών ήταν παιδιά. Σε δόσεις άνω της συνιστώμενης των 25 mg/kg/ημέρα, στην ομάδα υψηλής δόσης παρατηρήθηκε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με περιστατικά αιμορραγίας, επειδή όμως πολλά περιστατικά σημειώθηκαν κατά την περίοδο παρακολούθησης, δεν ήταν δυνατόν να τεκμηριωθεί σαφής συσχετισμός με τη θεραπεία με

δεφιβρωτίδη. Στην παιδιατρική μελέτη πρόληψης με δόση 25 mg/kg/ημέρα παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης περιστατικών αιμορραγίας στην ομάδα της δεφιβρωτίδης σε σύγκριση με την ομάδα θεραπείας.

Ωστόσο, δεν υπήρχε καμία διαφορά ως προς τη συχνότητα εμφάνισης περιστατικών σοβαρής αιμορραγίας ή αιμορραγίας με θανατηφόρα κατάληξη.

Η συχνότητα εμφάνισης και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε παιδιά και σε ενήλικες ήταν κατά τα άλλα ίδιες. Δεν υποδεικνύονται ειδικές προφυλάξεις.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών
Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για την υπερδοσολογία και η θεραπεία πρέπει να είναι συμπτωματική. Η δεφιβρωτίδη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 5.2).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άλλοι αντιθρομβωτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: B01AX01.

Μηχανισμός δράσης

Η δεφιβρωτίδη είναι ένα μίγμα ολιγονουκλεοτιδίων με καταδειχθείσα αντιθρομβωτική, ινωδολυτική, αντιπροσκολλητική και αντιφλεγμονώδη δράση. Ο μηχανισμός δράσης είναι πολυπαραγοντικός. Κατά κύριο λόγο δρα μειώνοντας την υπερβολική ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων (ενδοθηλιακή δυσλειτουργία), ρυθμίζοντας την ενδοθηλιακή ομοιόσταση, καθώς και αποκαθιστώντας τη θρομβο-ινωδολυτική ισορροπία. Ωστόσο, ο ακριβής μηχανισμός δράσης της δεφιβρωτίδης δεν έχει διασαφηνιστεί πλήρως.

Η δεφιβρωτίδη έχει καταδείξει αντιθρομβωτικές και ινωδολυτικές επιδράσεις *in vitro* και *in vivo* με τους εξής τρόπους: αυξάνοντας την έκφραση του αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα (TFPI), του ενεργοποιητή ιστικού πλασμινογόνου (t-PA) και της θρομβομοντουλίνης (TM), μειώνοντας την έκφραση του παράγοντα von Willebrand (vWF) και του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου 1 (PAI-1), και ενισχύοντας την ενζυμική δράση της πλασμίνης όσον αφορά την υδρόλυση ινωδών θρόμβων.

Μελέτες *in vitro* και *in vivo* έχουν καταδείξει ότι η δεφιβρωτίδη αναστέλλει την προσκόλληση λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων στο ενδοθήλιο με τους εξής τρόπους: καταστέλλοντας την P-σελεκτίνη και το μόριο προσκόλλησης σε αγγειακά κύτταρα-1 (VCAM)-1, προκαλώντας παρεμβολή στη μέσω του ενδοθηλίου μετανάστευση λευκοκυττάρων που μεσολαβείται από το σχετιζόμενο με τη λεμφοκυτταρική λειτουργία αντιγόνο-1 και το μόριο διακυτταρικής προσκόλλησης (LFA-1-ICAM), και αυξάνοντας το μονοξείδιο του αζώτου (NO), την προσταγλανδίνη I2 (PGI2) και την προσταγλανδίνη E2 (PGE2).

In vitro η δεφιβρωτίδη καταδεικνύει αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις που μετριάζουν την αποδέσμευση και την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου και μεσολαβητών της φλεγμονής, όπως η ιντερλευκίνη 6, η θρομβοξάνη A2, τα λευκοτριένια B4 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF-α).

Η δεφιβρωτίδη προστατεύει τα ενδοθηλιακά κύτταρα από βλάβες και ενισχύει την ομοιόσταση του ιστού μειώνοντας τη μεσολαβούμενη από τη φλουδαραβίνη απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων, ενώ διατηρεί την αντιλευχαιμική δράση της, και αναστέλλοντας την έκφραση ηπαρανάσης, όπως καταδείχθηκε σε *in vitro* και *in vivo* μελέτες αντίστοιχα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Θεραπεία της VOD
Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της δεφιβρωτίδης στη θεραπεία της σοβαρής VOD μελετήθηκαν σε μια βασική μελέτη με ιστορική ομάδα ελέγχου Φάσης III (2005-01). Σαράντα τέσσερα παιδιά και 58 ενήλικοι ασθενείς με σοβαρή VOD κατόπιν HSCT έλαβαν αγωγή με Defitelio 25 mg/kg/ημέρα με ενδοφλέβια έγχυση και συγκρίθηκαν με 32 ασθενείς της ιστορικής ομάδας ελέγχου. Η μέση διάρκεια της θεραπείας στους ασθενείς που έλαβαν Defitelio ήταν 22 ημέρες.

Σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών της ομάδας που έλαβε Defitelio σημείωσε πλήρη απόκριση, η οποία ορίστηκε ως συνολική χολερυθρίνη κάτω των 2 mg/dl και υποστροφή της πολυοργανικής δυσλειτουργίας (MOF). Η πλήρης απόκριση την Ημέρα+100 ήταν 23,5% (24/102) για το Defitelio έναντι 9,4% (3/32) για την ιστορική ομάδα ελέγχου (p=0,013). Επιπροσθέτως, το ποσοστό επιβίωσης την Ημέρα+100 βελτιώθηκε στην ομάδα του Defitelio, με ποσοστό 38,2% (39/102) εκ των ασθενών έναντι 25,0% (8/32) στην ιστορική ομάδα ελέγχου (p=0,034).
Τα δεδομένα αποτελεσματικότητα της εν λόγω βασικής μελέτης υποστηρίζονται και επιβεβαιώνονται από τα δεδομένα μιας μελέτης προσδιορισμού δόσης (σκέλος 25 mg/kg) και από την Ανοιχτής Επισήμανσης μελέτη Θεραπείας για ερευνώμενο νέο φάρμακο (IND), όπως απεικονίζεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Αποτελέσματα Μελέτης Θεραπείας: Πλήρης Απόκριση και Ποσοστό Επιβίωσης Σοβαρής VOD την Ημέρα +100

	Μεμονωμένες μελέτες			
	Προσδιορισμού Δόσης (σκέλος 25 mg/kg/ημέρα)	**Ανοιχτής Επισήμανσης Μελέτη Θεραπείας IND (25 mg/kg/ημέρα)**	**Δοκιμή με Ιστορική Ομάδα Ελέγχου (25 mg/kg/ημέρα)**	
			Ομάδα που έλαβε δεφιβρωτίδη	**Ιστορική ομάδα ελέγχου**
Πλήρης απόκριση έως την ημέρα+100	43% (32/75)	39,3% (201/512)	23,5% (24/102)	9,4% (3/32)
			p= 0,0131	
Επιβίωση έως την ημέρα+100	43,9%*	49,5%*	38,2%*	25,0%*
			p= 0,0341	

*=Υπολογισμοί των Kaplan Meier σχετικά με τον χρόνο που μεσολαβεί μέχρι την εκδήλωση συμβάματος έως την Ημέρα+100

Τα διαθέσιμα δεδομένα για τα αποτελέσματα από 611 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν Defitelio σε παρηγορητική βάση για μη σοβαρή και σοβαρή VOD κατόπιν μεταμόσχευσης είναι συνεπή προς τις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, με ποσοστό πλήρους απόκρισης 24% (51/212) και επιβίωσης 37% (78/212) για το υποσύνολο των ασθενών με σοβαρή VOD.

Η Coppell *et al* του 2010 ανέφερε δεδομένα από μια ευρεία μετα-ανάλυση 235 ασθενών με σοβαρή VOD τα οποία υποδείκνυαν βασικό ποσοστό θνησιμότητας σοβαρής VOD 84,3% και ότι το εν λόγω ποσοστό θνησιμότητας είχε παραμείνει σταθερό επί αρκετές δεκαετίες.

Από δεδομένα που προέρχονται από ανεξάρτητο μητρώο των ΗΠΑ προκύπτει ευεργετική επίδραση του Defitelio στη συνήθη κλινική πρακτική. Σε ενδιάμεση ανάλυση του εν αναπτύξει μητρώου, υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα από 96 ασθενείς με σοβαρή VOD.

Η θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας την Ημέρα+100 σε ασθενείς με σοβαρή VOD στους οποίους δεν χορηγήθηκε δεφιβρωτίδη ήταν 69% έναντι 61% σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε δεφιβρωτίδη. Τα δεδομένα αυτά προέρχονται από μητρώο ανοιχτής επισήμανσης και τα άτομα δεν είχαν τυχαιοποιηθεί.

Επιπρόσθετες πληροφορίες απεικονίζονται στον ακόλουθο Πίνακα 2

Πίνακας 2: Δεδομένα μητρώου ΗΠΑ

	Δεν έλαβαν δεφιβρωτίδη	**Έλαβαν δεφιβρωτίδη**
	55	**41**
Εν ζωή την Ημέρα+100	17 (31%)	16 (39%)
Υποχώρηση VOD έως την Ημέρα+100	16 (29%)	21 (51%)

Προφύλαξη
Μια ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη προφύλαξης (Μελέτη 2004-000592-33) διενεργήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς οι οποίοι επρόκειτο να υποβληθούν σε HSCT. Οι ασθενείς (n=356) τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λαμβάνουν 25 mg/kg/ημέρα από την έναρξη του προπαρασκευαστικού σχήματος ή τυχαιοποιήθηκαν έτσι ώστε να μη λαμβάνουν καμία προφύλαξη.

Μείωση κατά 40% παρατηρήθηκε στο σκέλος προφύλαξης με Defitelio όσον αφορά τη συνολική συχνότητα εμφάνισης της VOD (από 19,9% στο σκέλος ελέγχου σε 12,2% στο σκέλος του Defitelio). Η χρήση θεραπείας διάσωσης με Defitelio σε όλους τους ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν VOD συνεπαγόταν ότι η μελέτη δεν ήταν σχεδιασμένη με στόχο την αξιολόγηση ενδεχόμενου πλεονεκτήματος επιβίωσης και κανένα πλεονέκτημα δεν παρατηρήθηκε στην εν λόγω μελέτη.

Σε δευτερεύουσες αναλύσεις του υποσυνόλου των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αλλογενείς μεταμοσχεύσεις, η θεραπεία προφύλαξης με Defitelio συσχετίστηκε επίσης με χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης και μικρότερη σοβαρότητα της σοβαρής νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή Βαθμού 2 έως 4 (aGvHD) έως την Ημέρα+100.

Μια χωριστή μελέτη προφύλαξης (Μελέτη 15-007) με χρήση της ίδιας δοσολογίας Defitelio με ενδοφλέβια έγχυση 25 mg/kg/ημέρα διενεργήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς (n=198) καθώς και σε ενήλικες (n=174) μετά από HSCT. Οι πιο συχνές πρωτοπαθείς νόσοι των ασθενών ήταν οξεία λεμφοβλαστική αναιμία (n=100) 26,9%, οξεία μυελογενής λευχαιμία (n=96) 25,8%, ή νευροβλάστωμα (n=57) 15,3%. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν Defitelio συν βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα (ΒΥΦ) ή μόνο ΒΥΦ.

Το κύριο καταληκτικό σημείο της επιβίωσης χωρίς VOD έως την Ημέρα +30 μετά την HSCT δεν εκπληρώθηκε. Δεν υπήρχε διαφορά όταν το Defitelio συν ΒΥΦ συγκρίθηκε με τη ΒΥΦ ως μονοθεραπεία. Οι εκτιμήσεις κατά Kaplan-Meier (95% CI) της επιβίωσης χωρίς VOD έως την Ημέρα +30 μετά την HSCT ήταν 66,8% στην προφύλαξη με Defitelio συν ΒΥΦ (57,8%, 74,4%) και 72,5% (62,3%, 80,4%) στη ΒΥΦ ως μονοθεραπεία. Η τιμή p από την στρωματοποιημένη δοκιμασία λογαριθμητικής ταξινόμησης (log-rank) που συνέκρινε την επιβίωση χωρίς VOD με την πάροδο του χρόνου μεταξύ των δύο σκελών της θεραπείας ήταν 0,8504. Έως την Ημέρα +30 μετά την HSCT, υπήρχαν 10/190 ή 5,7% θάνατοι στο Defitelio συν ΒΥΦ και 5/182 ή 2,9% θάνατοι στη ΒΥΦ ως μονοθεραπεία.

Παρόμοια ποσοστά συμμετεχόντων στο Defitelio συν ΒΥΦ έναντι εκείνων που λάμβαναν ΒΥΦ ως μονοθεραπεία εμφάνισαν ΕΘΑΕ (99,4% έναντι 100%, αντίστοιχα) και σοβαρές ΕΘΑΕ (40,9% έναντι 35,1%, αντίστοιχα).

Παιδιατρικός πληθυσμός
Στις κλινικές δοκιμές που διενεργήθηκαν για τη θεραπεία της VOD, άνω του 55% (780 ασθενείς) ήταν ηλικίας κάτω των 18 ετών. Διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε παιδιά είναι διαθέσιμες από τρεις κλινικές δοκιμές για τη θεραπεία της VOD: τη βασική μελέτη θεραπείας Φάσης III (2005-01), τη μελέτη Θεραπείας για ερευνώμενο νέο φάρμακο (IND) (2006-05) και τη μελέτη προσδιορισμού δόσης (99-118). Η ασφάλεια σε παιδιατρικούς ασθενείς ερευνήθηκε επίσης σε δύο επιπλέον μελέτες προφύλαξης (Μελέτη 2004-000592-33 & 15-007) που περιγράφονται στην ενότητα «Προφύλαξη» παραπάνω.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 μηνός δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης του διαστήματος QTc, η οποία διενεργήθηκε σε υγιή άτομα σε θεραπευτικές και υπερθεραπευτικές δόσεις, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι το Defitelio δεν έχει σημαντική ή κλινικά συναφή ικανότητα επιμήκυνσης του διαστήματος QTc σε δόσεις έως και 2,4 φορές υψηλότερη από την θεραπευτικά ενδεικνυόμενη. Το Defitelio μπορεί να θεωρηθεί ελεύθερο προαρρυθμικής τοξικότητας που να σχετίζεται με μεταβολές στο διάστημα QT.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας και για λόγους δεοντολογίας που εμποδίζουν τη διενέργεια μελέτης ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο, δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.
Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση και κατανομή

Σε 52 υγιείς εθελοντές, μετά από μία δόση Defitelio 6,25 mg/kg που χορηγήθηκε με έγχυση διάρκειας 2 ωρών, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι ήταν οι εξής:

Πίνακας 3. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του Defitelio μετά από ενδοφλέβια έγχυση 6,25 mg/kg σε υγιή άτομα.

Παράμετρος	Φαρμακοκινητικές Παράμετροι του Defitelio Μέση ± SD
C_{max} (μg/ml)	17,3 ± 3,83
t_{max} (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

διάμεση (min-max)

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος έφτασαν στις κορυφαίες τιμές στο τέλος του διαστήματος έγχυσης και στη συνέχεια μειώθηκαν με ταχεία κάθαρση, ενώ τα περισσότερα δείγματα ήταν μη ανιχνεύσιμα 3,5 ώρες μετά την έναρξη της έγχυσης.
Η ανάλυση προσομοίωσης της φαρμακοκινητικής με τη χρήση μοντέλων υπέδειξε ότι με τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων και με δόσεις έως και 4 φορές μεγαλύτερες της θεραπευτικής δεν υπάρχει συσσώρευση συγκεντρώσεων Defitelio στο πλάσμα.

Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 10 l. *In vitro* μελέτες κατέδειξαν ότι το 93% του Defitelio είναι δεσμευμένο σε πρωτεΐνες πλάσματος.

Αποβολή

Μετά από χορήγηση της θεραπευτικής δόσης (6,25 mg/kg) σε υγιή άτομα, κατά μέσο όρο το 9,48% της συνολικής χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται στα ούρα ως αμετάβλητη δεφιβρωτίδη σε 24 ώρες, με την πλειονότητα να απεκκρίνεται κατά το πρώτο διάστημα συλλογής 0-4 ωρών (περίπου 98%).

Μεταβολισμός

Η δεφιβρωτίδη δεν έχει ανασταλτική ή επαγωγική επίδραση στα CYP450.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Έξι ασθενείς με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης <30 ml/λεπτό/1,73 m² (υπολογισμένος χρησιμοποιώντας την εξίσωση της Τροποποίησης της Διατροφής στη Νεφρική Νόσο) και οι οποίοι τότε δεν υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση συγκρίθηκαν με 6 υγιή άτομα με παρόμοια δημογραφικά βασικά στοιχεία. Το Defitelio 6,25 mg/kg χορηγήθηκε ενδοφλεβίως επί 2 ώρες σε άτομα κάθε 6 ώρες. Σε σύγκριση με υγιείς ελέγχους, τα άτομα με νεφρική δυσλειτουργία κατέδειξαν αυξήσεις στην AUC και στη C_{max} κατά 1,6 φορές και 1,4 φορές αντίστοιχα και χρόνο ημιζωής περίπου διπλάσιο εκείνου των υγιών ατόμων.

Η ποσότητα της δεφιβρωτίδης που απεκκρίνεται στα ούρα επί 24 ώρες ήταν περίπου το 5% της συνολικής χορηγούμενης δόσης σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία έναντι περίπου 12% σε υγιή άτομα.

Σχεδόν το σύνολο της νεφρικής απέκκρισης συμβαίνει εντός των πρώτων 4 ωρών. Δεν βρέθηκε συσσώρευση δεφιβρωτίδης μετά από 4 δόσεις. Η διαφορά στην έκθεση δεν θεωρείται κλινικά σημαντική και επομένως δεν συνιστάται ρύθμιση της δοσολογίας για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε μια υπομελέτη καταδείχτηκε ότι η αιμοκάθαρση δεν απομάκρυνε τη δεφιβρωτίδη (βλ. παράγραφο 4.2)

Ηπατική δυσλειτουργία

Καμία επίσημη μελέτη φαρμακοκινητικής δεν έχει διενεργηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Το Defitelio έχει χρησιμοποιηθεί σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία χωρίς προσαρμογή της δόσης και χωρίς να προκύψουν σημαντικά ζητήματα ασφάλειας (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας ή ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Σε αμφότερα τα είδη, τα κύρια ευρήματα ήταν η συσσώρευση κενοτοποιημένων μακροφάγων στο ήπαρ σκύλων και στο ήπαρ, τα νεφρά και τους λεμφαδένες αρουραίων. Τα μακροφάγα θεωρούνται το κύριο όργανο στόχος.

Εμβρυϊκή-νεογνική ανάπτυξη

Στις μελέτες αναπαραγωγής Segment II σε αρουραίους και κουνέλια, αποδείχτηκε ότι η δεφιβρωτίδη ήταν τοξική στη μητέρα προκαλώντας μεγάλο ποσοστό αιμορραγικής αποβολής όταν εγχυόταν ενδοφλεβίως επί δύο ώρες και σε όλα τα επίπεδα δόσεων που δοκιμάστηκαν, περιλαμβανομένων δόσεων κοντά στην ανθρώπινη. Λόγω αυτής της τοξικότητας στη μητέρα, δεν είναι δυνατόν να εξαχθεί συμπέρασμα για τις επιδράσεις της δεφιβρωτίδης στην εμβρυϊκή-νεογνική ανάπτυξη. Είναι γνωστό ότι ο αναστολέας PAI-2 ρυθμίζεται προς τα άνω αποκλειστικά στον πλακούντα.

Τοξικότητα σε νεανική ηλικία

Η επανειλημμένη ενδοφλέβια χορήγηση δεφιβρωτίδης σε νεαρούς αρουραίους, σε δόσεις μικρότερες από και κοντά στην ανθρώπινη θεραπευτική δόση, είχε ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση της μέσης ηλικίας του βαλανοποσθικού διαχωρισμού, γεγονός που υποδηλώνει καθυστερημένη έναρξη της εφηβείας στους αρσενικούς αρουραίους. Ωστόσο, η κλινική συνάφεια των εν λόγω ευρημάτων είναι άγνωστη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κιτρικό νάτριο, διυδρικό
Υδροχλωρικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH)
Υδροξείδιο του νατρίου (για τη ρύθμιση του pH)
Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστά φιαλίδια
3 χρόνια

Σταθερότητα μετά το πρώτο άνοιγμα και/ή αραίωση
Από μικροβιολογικής άποψης, συνιστάται η άμεση χρήση του ανασυσταμένου φαρμακευτικού προϊόντος μετά την αραίωση. Ωστόσο, η χημική και φυσική σταθερότητα έχουν καταδειχτεί για χρονικό διάστημα 72 ωρών σε θερμοκρασία 15-25 °C για εύρος συγκέντρωσης 4 mg/ml έως 20 mg/ml σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου προς έγχυση 9 mg/ml (0,9%) ή σε διάλυμα γλυκόζης προς έγχυση 5%.

Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει να υπερβαίνουν κανονικά τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2-8 °C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.
Μην καταψύχετε.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδια των 2,5 ml (διαυγές γυαλί Τύπου Ι), κλεισμένο με πώμα (ελαστικό βουτύλιο) και σφράγιση (αλουμίνιο).

Μέγεθος συσκευασίας των 10 φιαλιδίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Defitelio προορίζεται για μία χρήση μόνο.

Το πυκνό διάλυμα προς έγχυση πρέπει να αραιώνεται με τη χρήση άσηπτης τεχνικής.

Το Defitelio πρέπει να αραιώνεται με διάλυμα χλωριούχου νατρίου προς έγχυση 9 mg/ml (0,9%) ή με διάλυμα γλυκόζης προς έγχυση 5% (βλ. παράγραφο 6.3 για το εύρος συγκέντρωσης και τη σταθερότητα του αραιωμένου διαλύματος) έως ότου επιτευχθεί η κατάλληλη συγκέντρωση που επιτρέπει την έγχυση για χρονικό διάστημα 2 ωρών (βλ. παράγραφο 4.2).

Παρασκευή του Defitelio (χρήση άσηπτης τεχνικής):

1. Ο αριθμός των φιαλιδίων προς αραίωση πρέπει να καθορίζεται βάσει του βάρους κάθε ασθενή (βλ. παράγραφο 4.2).
2. Πριν από την αραίωση, κάθε φιαλίδιο πρέπει να ελέγχεται για σωματίδια. Εάν παρατηρηθούν σωματίδια και/ή το υγρό στο φιαλίδιο δεν είναι διαυγές, τότε το φιαλίδιο δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί.
3. Ο συνολικός όγκος έγχυσης πρέπει να προσδιορίζεται βάσει του σωματικού βάρους κάθε ασθενή. Η τελική συγκέντρωση του Defitelio πρέπει να κυμαίνεται από 4 mg/ml έως 20 mg/ml (βλ. παράγραφο 6.3).
4. Από τον ασκό έγχυσης πρέπει να αφαιρείται και να απορρίπτεται ποσότητα διαλύματος χλωριούχου νατρίου προς έγχυση 9 mg/ml (0,9%) ή διαλύματος γλυκόζης προς έγχυση 5% ίση με τον συνολικό όγκο του διαλύματος Defitelio που πρόκειται να προστεθεί.
5. Πρέπει να αφαιρείται και να συνδυάζεται ο απαιτούμενος όγκος από τα φιαλίδια του Defitelio.
6. Οι συνδυασμένοι όγκοι του Defitelio πρέπει να προστίθενται στο διάλυμα χλωριούχου νατρίου προς έγχυση 9 mg/ml (0,9%) ή στο διάλυμα γλυκόζης προς έγχυση 5%.
7. Το διάλυμα προς έγχυση πρέπει να αναμιγνύεται απαλά.
8. Πριν από τη χρήση, το διάλυμα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για τυχόν σωματίδια. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα χωρίς ορατά σωματίδια. Ανάλογα με τον τύπο και την ποσότητα του διαλύτη, το χρώμα του αραιωμένου διαλύματος μπορεί να ποικίλλει από άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο. Συνιστάται το αραιωμένο διάλυμα Defitelio να χορηγείται σε ασθενείς με τη χρήση σετ έγχυσης εξοπλισμένου με φίλτρο 0,2 μm.
9. Μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης, η ενδοφλέβια γραμμή πρέπει να εκπλένεται με διάλυμα χλωριούχου νατρίου προς έγχυση 9 mg/ml (0,9%) ή με διάλυμα γλυκόζης προς έγχυση 5%.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Gentium S.r.l
Piazza XX Settembre, 2
22079 Villa Guardia (Como)
Ιταλία
Τηλέφωνο: +39 031 5373200
Φαξ: +39 031 5373784
Email: info@gentium.it

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/878/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Οκτωβρίου 2013
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26 Ιουλίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

06/2022

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu