

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης 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 περιέχει 80mg 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 αραιώση

* παρασκευάζεται από εντερικό βλεννογόνο χοίρων.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (αστεριωμένο 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 σύνδρομο ημιτονοειδές απόφραξητων φλεβών του ήπατος (SOS), στη μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων (HSCT).

Ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες, 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 ιατρούς 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.

Το Defitelio 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.

Τρόπος χορήγησης

Το Defitelio χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση επί χρονικό διάστημα δύο ωρών.

Το Defitelio πρέπει πάντα να αραιώνεται πριν από τη χρήση. Το Defitelio 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 ασθενούς. 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 αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δεφιβρωτίδη ή σε οποιοδήποτε 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

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 του Defitelio σε ασθενείς που πάσχουν από αιμοδυναμική αστάθεια, η οποία ορίζεται ως αδυναμία διατήρησης της μέσης αρτηριακής πίεσης με ένα μέσο αγγειοσυσπαστικής υποστήριξης.

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

Η χορήγηση του Defitelio με ένεση εφόδου μπορεί να προκαλέσει ερυθρότητα ή γενικευμένη αίσθηση αναστάτωσης.

Το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, ήτοι είναι ουσιαστικά ελεύθερο νατρίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δυνητικές αλληλεπιδράσεις με ανασυνδυσασμένο t-PA

Σε μοντέλο θρομβοεμβολής σε ποντικούς, το ανασυνδυσασμένο 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), γεγονός που μπορεί δυνητικά να ενισχύει τη δραστηριότητα των αντιθρομβωτικών/ινωδολυτικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Επί του παρόντος δεν υπάρχουν αναφορές από ασθενείς για την ταυτόχρονη θεραπεία με ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWHs) ή με βαρφαρίνη, ούτε για την 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

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν μελέτες με τη χρήση της δεφιβρωτίδης στις έγκυες γυναίκες. Οι τοξικολογικές μελέτες εμβρυϊκής-νεογνικής ανάπτυξης για την επίδραση δόσεων δεφιβρωτίδης κοντά στη συνιστώμενη θεραπευτική ανθρώπινη δόση σε έγκυους αρουραίους και κόνικλους 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.

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

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.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η δεφιβρωτίδη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Δεδομένης της φύσης του 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 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη της εικόνας ασφάλειας

Σε βασική μελέτη θεραπείας φάσης III (μελέτη 2005-01), η συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια για την ομάδα θεραπείας με δεφιβρωτίδη και για την ομάδα ελέγχου (ιστορική).

Όσα πιθανώς συνδεδεμένα συμβάματα έχουν αναφερθεί τουλάχιστον δύο φορές ορίζονται ως ανεπιθύμητες ενέργειες και περιλαμβάνονται στον παρακάτω πίνακα.

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

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 σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί αναφέρονται παρακάτω, κατά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητα. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Η συχνότητα εμφάνισης είναι η ακόλουθη: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ 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	
Συχνές	Υπόταση

	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
Όχι συχνές	Αιματέμεση
	Μέλαινα
	Αιμορραγία του στόματος
	Διάρροια
	Ναυτία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Όχι συχνές	Εκχύμωση
	Πετέχεια
	Εξάνθημα
	Κνησμός
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές	Αιματουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Αιμορραγία στο σημείο εισόδου του καθετήρα
Όχι συχνές	Αιμορραγία της θέσης ένεσης
	Πυρεξία

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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε 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: Άλλες αντιθρομβωτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: B01AX01.

Μηχανισμός δράσης

In vitro, έχει αποδειχτεί ότι η δεφιβρωτίδη προσκολλάται σε διάφορα σημεία του αγγειακού ενδοθηλίου τα οποία συμμετέχουν στην κυτταρική ρύθμιση, προκαλώντας έτσι ένα ερέθισμα που ενισχύει την προστασία των ενεργοποιημένων ενδοθηλιακών κυττάρων. Έχει επίσης αποδειχτεί ότι η δεφιβρωτίδη προστατεύει τα ενδοθηλιακά κύτταρα από απόπτωση που οφείλεται στη φλουδαραβίνη, χωρίς ωστόσο να επηρεάζεται η αντιλευχαιμική δράση της. Η δεφιβρωτίδη αναστέλλει επίσης την έκφραση ηπαράνασης, συμβάλλοντας έτσι στην ακεραιότητα της εξωκυτταρικής ύλης και, κατά συνέπεια, στην ομοιόσταση των ιστών. Έχει επιβεβαιωθεί ότι οι δράσεις αυτές προστατεύουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Επίσης, έχει αποδειχτεί *in vitro* ότι η δεφιβρωτίδη ενισχύει τη λειτουργία του ενεργοποιητή πλασμινογόνου τύπου ιστού (t-PA) και περιορίζει τη δράση του αναστολέα-1 του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1), γεγονός που οδηγεί σε περιορισμό της προπηκτικής δραστηριότητας και σε ενίσχυση της ινωδολυτικής ικανότητας των ενδοθηλιακών κυττάρων. Όπως έχει επίσης αποδειχτεί, η δεφιβρωτίδη έχει ασθενή προ-ινωδολυτική δράση *in vitro*.

Η παθοφυσιολογία της VOD είναι πολυπαραγοντική και περίπλοκη. Τόσο η καταστροφή ενδοθηλιακών κυττάρων όσο και η προθρομβωτική και υπο-ινωδολυτική κατάσταση αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες στην παθοφυσιολογία της νόσου.

Παρόλο που ο μηχανισμός δράσης της δεφιβρωτίδης δεν έχει διασαφηνιστεί πλήρως, τα δεδομένα *in vitro* υποδεικνύουν ότι η δεφιβρωτίδη συμβάλλει τόσο στην προστασία των ενδοθηλιακών κυττάρων όσο και στην αποκατάσταση της θρομβο-ινωδολυτικής ισορροπίας. Εντούτοις, δεν έχουν προσδιοριστεί *in vivo* οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της δεφιβρωτίδης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Defitelio 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 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 της εν λόγω βασικής μελέτης για την αποτελεσματικότητα υποστηρίζονται και επιβεβαιώνονται από τα δεδομένα μιας μελέτης προσδιορισμού δόσης (βραχίονας 25 mg/kg) και από την ενδιάμεση ανάλυση μιας εν εξελίξει μελέτης θεραπείας για ερευνώμενο νέο φάρμακο (IND) (υποομάδα σοβαρής VOD), όπως απεικονίζεται στους πίνακες 1 και 2.

Πίνακας 1: Αποτελέσματα μελέτης θεραπείας: Πλήρης απόκριση σοβαρής VOD την ημέρα +100

	Μεμονωμένες μελέτες		
	Προσδιορισμού δόσης (σκέλος)	Ανοιχτή μελέτη θεραπείας IND (25mg/kg/ημέρα)	Δοκιμή με ιστορική ομάδα ελέγχου (25mg/kg/ημέρα)

	25mg/kg/ημέρα)		Ομάδα που έλαβε δεφιβρωτίδη	Ιστορική ομάδα ελέγχου
Πλήρης απόκριση έως την ημέρα+100	43% (32/75)	25,9% (57/220)	23,5% (24/102)	9,4% (3/32)
p= 0,0131				

Πίνακας 2: Αποτελέσματα μελέτης θεραπείας: Επιβίωση την ημέρα+100

	Μεμονωμένες μελέτες			
	Προσδιορισμού δόσης (σκέλος 25mg/kg/ημέρα)	Ανοιχτή μελέτη θεραπείας IND (25mg/kg/ημέρα)	Δοκιμή με ιστορική ομάδα ελέγχου (25mg/kg/ημέρα)	
			Ομάδα που έλαβε δεφιβρωτίδη	Ιστορική ομάδα ελέγχου
Επιβίωση έως την ημέρα+100	43,9%*	44,8%*	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.

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 επί κρίσεως 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.

Το 2010, οι Coppel et al ανέφεραν 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 ανοιχτού τύπου και τα υποκείμενα δεν είχαν τυχαιοποιηθεί.

Επιπρόσθετες πληροφορίες απεικονίζονται στον ακόλουθο πίνακα 3

Πίνακας 3: 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%)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Στις κλινικές δοκιμές που διενεργήθηκαν για τη θεραπεία της VOD, άνω του 50% των ασθενών ήταν ηλικίας κάτω των 18 ετών. Διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια σε παιδιά προέρχονται από τη μελέτη πρόληψης που διενεργήθηκε αποκλειστικά σε παιδιά. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιά κάτω του 1 μηνός δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης του διαστήματος QTc, η οποία διενεργήθηκε σε υγιή υποκείμενα 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 4 φορές μεγαλύτερες από τη θεραπευτική ένδειξη. 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 δεν διενεργήθηκαν μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέο πληροφοριακό στοιχείο που θα είναι διαθέσιμο και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα ενημερώνεται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητεςΑπορρόφηση 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 είναι οι εξής:

Πίνακας 4. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του Defitelio μετά από ενδοφλέβια έγχυση 6,25 mg/kg σε υγιή υποκείμενα.

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 υποκείμενα, 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

Το Defitelio δεν έχει ανασταλτική ή επαγωγική επίδραση στα CYP450.

Ειδικό πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Έξι ασθενείς με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης <30 mL/λεπτό/1,73 m² (υπολογισμένος χρησιμοποιώντας την εξίσωση της τροποποίησης της διαίτας σε νεφρική νόσο) και οι οποίοι επί του παρόντος δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση συγκρίθηκαν με 6 υγιή υποκείμενα με παρόμοια δημογραφικά στοιχεία γραμμής βάσης. Το Defitelio 6,25 mg/kg χορηγήθηκε ενδοφλεβίως επί 2 ώρες σε υποκείμενα 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 υποκείμενα με νεφρική δυσλειτουργία έναντι περίπου 12% σε υγιή υποκείμενα.

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 δόσολογίας 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 καρκινογένεσης.

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

Εμβρυϊκή-νεογνική ανάπτυξη

Στις μελέτες αναπαραγωγής Segment II σε αρουραίους και κονίκλους, 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)
Ύδωρ για ενέσιμα

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 ή/και 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% σε θερμοκρασία 15-25 °C επί 72 ώρες. 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

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

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 (γυαλί τύπου I της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας), 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 αραιώση πρέπει να καθορίζεται βάσει του βάρους έκαστου ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.2).
2. Πριν από την αραιώση, κάθε φιαλίδιο θα πρέπει να ελέγχεται για σωματίδια. Εάν παρατηρηθούν σωματίδια ή/και 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 έκαστου ασθενούς. 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 σερ 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,
Villa Guardia,
22079 Ιταλία
Τηλέφωνο: +39 031 5373200
Φαξ: +39 031 5373241
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

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

26 Μαΐ 2016

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>