

ANNEX I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti fil-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Defitelio 80 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

mL wiehed fih defibrotide* 80mg li jikkorrespondi għal kwantità ta' 200 mg f'2.5 mL f'kunjett u jikkorrespondi għal konċentrazzjoni fil-medda ta' 4 mg/mL sa 20 mg/mL wara d-dilwizzjoni
* prodott minn mukoża intestinali tal-majjali.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara s-sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni (konċentrat sterili).
Is-soluzzjoni hija ċara, b'lewn safrani hafif għal kannella, hielsa minn frak jew turbidità.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Defitelio huwa indikat għall-kura ta' marda veno-okklussiva epatika (VOD - veno-occlusive disease) severa, magħrufa wkoll bħala sindrome ostruzzjoni sinusojdali (SOS - sinusoidal obstruction syndrome) f'kura li tinvolvi trapjant taċ-ċelloli staminali ematopojetici (HSCT - haematopoietic stem-cell transplantation).

Huwa indikat fl-adulti u fl-adolexxenti, tfal u trabi li għandhom aktar minn xahar.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Defitelio għandu jingħata b'ricetta u għandu jiġi amministrat lil pazjenti minn tobbja speċjalizzati b'esperjenza fid-dijanjożi u fil-kura ta' kumplikazzjonijiet ta' HSCT.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija 6.25 mg/kg piż tal-ġisem kull 6 sigħat (25 mg/kg/jum).

Hemm tagħrif limitat dwar l-effikaċja u s-sigurtà fuq doži oġhla minn dan il-livell u konsegwentament, mhuwiex rakkomandat li d-doża tiżdied għal aktar minn 25 mg/kg/jum.

Defitelio għandu jingħata għal minimu ta' 21 jum u għandu jitkompla sakemm is-sintomi u s-sinjali ta' VOD severa jkunu għaddew.

Indeboliment tal-kliwi

Aġġustament tad-doża mhuwiex meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew li huma fuq emodjalisi intermittenti (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Ma sar l-ebda studju farmakokinetiku formali f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied, madankollu, il-prodott mediċinali intuża fi provi kliniċi ta' pazjenti li żviluppaw indeboliment tal-fwied mingħajr aġġustament tad-doża u mingħajr kwistjonijiet tas-sigurtà identifikati. Għaldaqstant ma huwa rakkomandat ebda aġġustament tad-doża izda għandu jsir monitoraġġ attent tal-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Id-doża rakkomandata għal tfal ta' bejn xahar u 18-il sena hija l-istess doża mg/kg bħal dik fl-adulti, jiġifieri 6.25 mg/kg piż tal-gisem kull 6 sigħat.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Defitelio jingħata permezz ta' infużjoni ġo vina, fuq sagħtejn.

Defitelio għandu dejjem jithallat qabel l-użu. Defitelio jista' jiġi dilwit ma' 5% glucose soluzzjoni għal infużjoni jew sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għal infużjoni, għal koncentrazzjoni xierqa sabiex tkun tista' ssir infużjoni fuq sagħtejn. Il-volum totali tal-infużjoni għandu jiġi stabbilit abbazi tal-piż tal-pazjent individwali. Il-koncentrazzjoni finali ta' Defitelio għandha tkun fil-medda ta' 4 mg/mL sa 20 mg/mL.

Il-kunjetti huma maħsubin għal użu ta' darba u soluzzjoni mhux użata minn doża waħda għandha tintrema (ara sezzjoni 6.6)

Għal struzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għal defibrotide jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1
- Użu fl-istess hin ta' terapija trombolitika (eż. t-PA) (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

L-użu ta' prodotti mediċinali li jżidu r-riskju ta' emorraġġja fi żmien 24 siegħa mill-għoti ta' Defitelio (fi żmien 12-il siegħa fil-każ ta' eparina mhux frazzjonata) mhuwiex rakkomandat.

L-użu fl-istess hin ta' terapija antikoagulanti sistemika (eż. eparina, warfarina, inibituri tat-trombin diretti u inibituri tal-fattur Xa diretti) (ara sezzjoni 4.5), għajr linja ta' manutenzjoni ta' rutina jew ftuh mill-gdid ta' linja venuża ċentrali, jehtieg monitoraġġ attent. Għandha tingħata kunsiderazzjoni għat-twaqqif ta' Defitelio matul l-użu ta' terapija bħal din.

Prodotti mediċinali li jaffettwaw l-aggregazzjoni tal-plejtlits (eż. sustanzi anti-infjammatorji mhux steroidali) għandhom jingħataw b'attenzjoni, taht superviżjoni medika mill-qrib, matul l-għoti ta' Defitelio.

F'pazjenti li żviluppaw jew li jiżviluppaw fsada akuta klinikament sinifikanti li tkun tehtieg trasfużjoni tad-demem, Defitelio mhuwiex rakkomandat jew għandu jitwaqqaf. Twaqqif temporanju ta' Defitelio huwa rakkomandat f'pazjenti li jagħmlu kirurġġja jew proċeduri invażivi b'riskju sinifikanti ta' fsada maġġuri.

L-għoti ta' Defitelio lil pazjenti li għandhom instabilità emodinamika, defnita bħala inabilità sabiex iżommu pressjoni arterjali medja b'appoġġ tal-pressor waħdieni, mhuwiex rakkomandat.

Is-sigurtà u l-effikaċġa ta' Defitelio fit-tfal ta' inqas minn xahar ma ġewx stabbiliti s'issa. Ma hemm ebda dejta disponibbli. L-użu ta' Defitelio fi tfal li għandhom inqas minn xahar mhuwiex rakkomandat.

Amministrazzjoni bolus ta' Defitelio tista' tikkawża fwawar jew sensazzjoni ta' "shana ġeneralizzata".

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri huwa essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet Potenzjali ma' t-PA rikombinanti

F'mudell fuq ġurdien ta' tromboemboliżmu, t-PA rikombinanti saħħah l-effett antitrombotiku ta' defibrotide meta mogħti ġol-vini u b'hekk, l-għoti fl-istess hin jista' jippreżenta riskju miżjud ta' emorragija u huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Interazzjonijiet Potenzjali ma' sustanzi fibrinolitici antitrombotici

Defibrotide għandu effett profibrinolitiku (ara sezzjoni 5.1) u dan jista' potenzjalment issaħħah l-attività ta' prodotti mediċinali antitrombotici/fibrinolitici.

Fil-preżent ma hemm ebda esperjenza f'pazjenti fuq kura konkormittanti ma' Eparini b'Piż Molekulari Baxx (LMWHs), warfarina jew il-kura konkormittanti b'inibituri ta' trombin diretti (eż. dabigatran) jew inibituri ta' Fattur Xa diretti (eż. rivaroxaban u apixaban). Għalhekk, l-użu ta' defibrotide ma' prodotti mediċinali antitrombotici/fibrinolitici mhuwiex rakkomandat.

Madankollu, jekk użat, f'każijiet eċċezzjonali, għandha tiġi eżerċitata l-kawtela b'monitoraġġ mill-qrib tal-parametri tal-koagulazzjoni (ara sezzjoni 4.4).

Interazzjonijiet Potenzjali ma' prodotti mediċinali oħrajn

Defitelio ma jinibixxix u lanqas ma jinduċi CYP450s (ara sezzjoni 5.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Tqala

Ma hemm ebda studju dwar l-użu ta' defibrotide f'nisa tqal. Studji tossikoloġici tal-iżvilupp embrijo-fetali ffirien u fi fniek tqal ta' doži ta' defibrotide qrib id-doża umana terapewtika rakkomandata, urew rata għolja ta' abort emorragiku (ara sezzjoni 5.3).

Defitelio ma għandux jintuża waqt it-tqala, sakemm il-kundizzjoni klinika tal-mara ma tkunx teħtieġ kura b'Defitelio.

Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Kontraċezzjoni effettiva hija meħtieġa għal pazjenti u sieħba ta' pazjenti matul l-espożizzjoni għal Defitelio u għal ġimġha wahda wara t-twaqqif.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk defibrotide jiġix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Meta wiehed jikkunsidra n-natura tal-prodott, mhuwiex mistenni riskju għat-trabi tat-twelid/tfal zġhar. Defitelio jista' jintuża waqt it-treddiġh.

Fertilità

Ma hemm ebda studju li jinwestiga l-effetti ta' defibrotide fuq il-fertilità tal-bniedem.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Defitelio m'ghandu l-ebda effett jew ftit li xejn ghandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, il-pazjenti mhumiex mistennija li jsuqu jew li jhaddmu makkinarju minhabba n-natura tal-marda bazi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-Profil tas-Sigurtà

Fi studju pivotali tal-kura ta' Fazi 3 (Studju 2005-01), l-inċidenza generali tal-avvenimenti avversi kienet simili fil-grupp ta' kura ta' defibrotide u fil-grupp ta' kontroll (storiku) Kwalkw avveniment irrapportat bhala possibbilment relatat f'ghallinqas żewġ okkażjonijiet gie definiti bhala ADRs u huwa inkluz fit-tabella ta' hawn taht.

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti osservati matul il-kura ta' VOD epatika fużu ta' qabel it-tqeghid fis-suq huma emorraġija (inkluz izda mhux limitat ghal emorraġija gastro-intestinali, emorraġija pulmonari u epistassi), pressjoni gholja u koagulopatija.

Barra minn hekk, għalkemm fl-istudji ta' defibrotide fil-VOD ma kien hemm ebda rapport ta' sensitività eċċessiva, każijiet ta' sensitività eċċessiva inkluz anafilassi ġew irrapportati minn formulazzjoni kkummerċjalizzata preċedentament ta' defibrotide, konsegwentament, is-sensitività eċċessiva hija inkluz bhala ADR.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi osservati huma elenkati taht, skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżzla f'ordni li tibda b'dak l-iżjed serju u tkompli sa dak l-inqas serju. Il-frekwenzi huma definiti bhala: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$).

<i>Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika</i>	
Komuni	Koagulopatija
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	
Mhux komuni	Sensitività eċċessiva
	Reazzjoni alafilattika
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
Komuni	Emorraġija ċerebrali
Mhux komuni	Ematoma ċerebrali
<i>Disturbi fl-ghajnejn</i>	
Mhux komuni	Emorraġija konguntivali
<i>Disturbi vaskulari</i>	
Komuni	Pressjoni baxxa
	Emorraġija
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>	
Komuni	Emorraġija pulmonari
	Epistassi
Mhux komuni	Emotorace
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	
Komuni	Emorraġija gastro-intestinali
	Rimettar
Mhux komuni	Ematemezi
	Melaena

	Emorraġija fil-ħalq
	Dijarrea
	Nawsea (dardir)
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>	
Mhux komuni	Ekkimozi
	Petechiae
	Raxx
	Ħakk
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka</i>	
Komuni	Ematurja
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	
Komuni	Emorraġija fis-sit tal-katiter
Mhux komuni	Emorraġija fis-sit tal-injezzjoni
	Deni

Popolazzjoni pedjatrika

Fl-istudji tal-kura, aktar minn 50% tal-pazjenti kienu tfal. F'doži oghla mid-doża rakkomandata ta' 25 mg/kg/jum, kien hemm proporzjon oghla ta' pazjenti b'avvenimenti ta' fsada fil-grupp tad-doża l-gholja iżda minhabba li bosta avvenimenti sehhew fil-perjodu ta' follow-up, relazzjoni ċara ma' kura b'defibrotide ma setgħetx tiġi stabbilita. Fl-istudju ta' prevenzjoni pedjatrika b'25 mg/kg/jum, kien hemm inċidenza miżjuda ta' kwalunkwe episodju ta' fsada fil-grupp ta' defibrotide meta mqabbel mal-grupp tal-kura. Madankollu ma kien hemm ebda differenza fl-inċidenza ta' fsada serja jew ta' avvenimenti ta' fsada b'riżultat fatali.

Mill-bqija, in-natura u s-severità tal-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi fit-tfal huma l-istess bħal fl-adulti. Ma hemm indikat ebda prekawzjoni speċjali.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma hemm ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva u l-kura għandha tkun wahda sintomatika. Defibrotide ma jitneħhiex b'dijalizi (ara sezzjoni 5.2).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antitrombotiċi oħra; Kodiċi ATC: B01AX01.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

In vitro, defibrotide intwera li jehel ma' siti varji fuq endotelium vaskulari li huma involuti fir-regolazzjoni taċ-ċelloli, u jipprovdi stimulu li jipprovvovi protezzjoni ta' ċelluli endoteljali attivati. Defibrotide intwera wkoll li jipproteġi ċ-ċelluli endoteljali minn apoptozi medjata bi fludarabine, filwaqt li ma għandux impatt fuq l-effett anti-lewkemiku tiegħu. Defibrotide jinibixxi wkoll l-espressjoni ta' eparanase li jikkontribwixxi għall-integrità tal-matriċi ekstrasċellulari u b'hekk għall-omostażi tat-tessut. Huwa mistenni li dawn l-azzjonijiet jipproteġu ċelluli endoteljali.

Barra minn hekk, defibrotide intwera li jżid il-funzjoni tal-attivatur tal-plasminogen tat-tip tat-tessut (t-PA) u jnaqqas l-attività tal-inibitur-1 tal-attivatur tal-plasminogen (PAI-1) u dan jirriżulta fi tnaqqis fl-attività prokoagulanti u f'żieda fil-potenzjal fibrinolitika taċ-ċelloli endoteljali. Defibrotide intwera wkoll li jkollu attività in vitro profibrinolitika dgħajfa.

Il-patofizjologija ta' VOD hija multifattorjali u kumplessa. Kemm hsara f'ċelluli endoteljali kif ukoll stat protrombotiku-ipofibrinolitiku huma fatturi kritiċi fil-patofizjologija ta' din il-marda. Filwaqt li l-mekkanizmu ta' azzjoni ta' defibrotide ma ġiex iċċarat għal kollox, dejta in vitro tappoġġa rwol għal defibrotide kemm fi protezzjoni ta' ċelloli endoteljali u fir-restawr tal-bilanċ trombo-fibrinolitiku. Madankollu ebda farmakodinamika minn defibrotide ma ġiet identifikata in vivo.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Defitelio fil-kura ta' VOD severa ġew studjati fi studju kkontrollat bl-istorja ta' Fażi-3 pivotali (2005-01). Erbgħa u erbgħin tifel/tifla u 58 pazjent adult b'VOD severa wara HSCT, ġew ikkurati b'Defitelio 25 mg/kg/jum ġol-vini b'infużjoni, u mqabbla ma' 32 pazjent b'kontroll storiku. It-tul medju tal-kura f'dawk ikkurati b'Defitelio kien ta' 22 jum.

Proporzjon ferm akbar ta' pazjenti fil-grupp ikkurat b'Defitelio kiseb rispons shih definit bhala bilirubin totali ta' inqas minn 2 mg/dL u riżoluzzjoni ta' MOF (kollass ta' aktar minn organu wiehed); Rispons shih Jum+100 kien 23.5% (24/102) b'Defitelio mqabbel ma' 9.4% (3/32) fil-kontroll storiku (p=0.013). Barra minn hekk, rata ta' sopravivenza ta' Jum+100 tjebet fil-grupp ta' Defitelio bi 38.2% (39/102) tal-pazjenti jibqgħu jghixu meta mqabbel ma' 25.0% (8/32) fil-grupp ta' kontroll storiku (p=0.034).

Id-dejta tal-effikaċja minn dan l-istudju pivotali hija appoġġata u kkonfermata mid-dejta minn studju tat-tisjib tad-doża (fergħa ta' 25 mg/kg) u l-analizi interim ta' studju tal-Kura IND kontinwu (subsett VOD severa), kif ipprezentata fit-Tabella 1 u 2.

Tabella 1: Riżultati tal-Istudju tal-Kura: Rispons Shih ta' VOD Severa f'Jum+100

	Studji Individwali			
	Tfittxija tad-Doża (Fergħa 25mg/kg/jum)	Kura IND b'Tikketta Mikxufa (25mg/kg/jum)	Prova Kkontrollata Storikament (25mg/kg/jum)	
			Grupp Ikkurat b'Defibrotide	Kontroll Storiku
Rispons Shih sa Jum+100	43% (32/75)	25.9% (57/220)	23.5% (24/102)	9.4% (3/32)
p= 0.0131				

Tabella 2: Riżultati tal-Istudju tal-Kura: Sopravvivenza Jum+100

	Studji Individwali			
	Tfittxija tad-Doża (Fergħa 25mg/kg/jum)	Kura b'Tikketta Mikxufa IND (25mg/kg/jum)	Prova Kkontrollata Storikament (25mg/kg/jum)	
			Grupp Ikkurat b'Defibrotide	Kontroll Storiku
Sopravvivenza sa Jum+100	43.9%*	44.8%*	38.2%*	25.0%*
p=0.0341				

*=Stimi ta' Kaplan Meier għal analizi hin sal-avveniment sa Jum100

Dejta li rriżultat, disponibbli minn 611-il pazjent ikkurati b'Defitelio fuq bażi ta' użu b'kumpassjoni għal VOD wara t-trapjant, mhux severa u severa, hija konsistenti mal-istudji kliniċi kkontrollati, b'rata ta' rispons komplet 24% (51/212) u 37% sopravivenza (78/212) fis-subsett ta' pazjenti b'VOD severa.

Studju ta' profilassi randomizzata kkontrollat (Studju 2004-000592-33) twettaq fuq pazjenti pedjatriċi li kienu qeghdin jaghmlu HSCT. Il-pazjenti (n=356) ġew randomizzati sabiex jirċievu 25 mg/kg/jum mill-bidu tal-kondizzjonament jew ġew randomizzati sabiex ma jirċievu ebda profilassi. Intwera tnaqqis ta' 40% fl-inċidenza totali ta' VOD fil-fergħa tal-profilassi ta' Defitelio (minn 19.9% fil-fergħa ta' kontroll għal 12.2% fil-fergħa ta' Defitelio). L-użu tal-kura ta' salvataġġ ta' Defitelio għall-pazjenti kollha li żviluppaw VOD fisser li l-istudju ma kienx imfassal sabiex jivvaluta kwalunkwe vantaġġ fis-sopravivenza u ebda wiehed ma deher f'dan l-istudju. F'analizi sekondarja fuq is-subsett ta' pazjenti li kienu qeghdin jaghmlu trapjanti alloġeneiċi, profilassi ta' Defitelio kienet assoċjata wkoll ma' inċidenza iktar baxxa u ma' severita' inqas ta' Grad 2 sa 4 ta' marda akuta ta' graft versus host (aGvHD) sa Jum+100.

Coppell et al fl-2010 irrapporta dejta minn meta-analizi kbira ta' 235 pazjent b'VOD severa u dan juri rata ta' mortalità fl-isfond ta' VOD severa ta' 84.3% u li din ir-rata ta' mortalita' baqgħet kostanti għal bosta deċenni.

Dejta miksuba minn reġistru indipendenti tal-US uriet effett ta' benefiċċju ta' Defitelio fil-prattika klinika ta' rutina. F'analizi interim tar-reġistru kontinwu, kien hemm dejta minn 96 pazjent b'VOD severa.

Il-mortalita' b'kull kawża sa Jum+100 f'pazjenti b'VOD severa li ma ġewx ikkurati b'defibrotide kienet 69%, u 61% f'dawk il-pazjenti li rċievew defibrotide. Din id-dejta ġejja minn reġistru b'tikketta mikxufa u s-suġġetti ma ġewx randomizzati.

Informazzjoni addizzjonali tidher fit-Tabella 3 li ġejja

Tabella 3: Dejta tar-Reġistrar tal-Istati Uniti

	Ikkurati mhux b'defibrotide	Ikkurati b'defibrotide
	55	41
Hajjin f'Jum +100	17 (31%)	16 (39%)
VOD għaddiet sa Jum +100	16 (29%)	21 (51%)

Popolazzjoni pedjatrika

F'kull wiehed mill-istudji kliniċi mwettaq fil-kura ta' VOD, aktar minn 50% tal-pazjenti kellhom inqas minn 18-il sena. Informazzjoni dwar is-sikurezza fit-tfal hija disponibbli mill-istudju tal-prevenzjoni mwettaq biss fit-tfal. Is-sigurtà u l-effikaċja fit-tfal ta' inqas minn xahar ma ġewx stabbiliti s'issa.

Elettrofizjoloġija kardijaka

Fuq il-bażi tar-riżultati tal-istudju tal-QTc, imwettaq f'suġġetti b'saħħithom f'dozi terapewtiċi u supra-terapewtiċi, jista' jiġi konkluż li Defitelio ma għandu ebda potenzjal sinifikati jew li jtawwal il-QTc li huwa klinikament relevanti f'dozi li huma sa 4 darbiet aktar milli indikat terapewtikament. Defitelio jista' jitqies hieles minn tossiċità proaritmika relatata ma' tibdiliet fil-QT.

Dan il-prodott mediċinali kien awtorizzat taħt 'ċirkustanzi eċċezzjonali'. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari u għal raġunijiet ta' etika li impedixxew milli jsir studju kkontrollat bi placebo, kien impossibbli li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida li toħroġ kull sena u ser taġġorna dan is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, skont il-bżonn.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment u Distribuzzjoni

Fi 52 voluntier b'saħħtu, wara doża wahda ta' 6.25 mg/kg ta' Defitelio mogħtija bhala infużjoni fuq saġhtejn, il-parametri farmakokinetiċi kienu kif ġejjin:

Tabella 4. Il-parametri farmakokinetiċi ta' Defitelio wara infużjoni ġol-vini ta' 6.25 mg/kg f'suġġetti b'saħħithom.

Parametru	Parametri PK ta' Defitelio Medja ± 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

medjan (min-max)

Koncentrazzjonijiet massimi fil-plasma laħqu massimu fit-tmien tal-perjodu ta' infużjoni u naqsu wara b'eliminazzjoni rapida u ħafna mill-kampjuni ma baqgħux jiġu rilevati 3.5 sigħat wara l-bidu tal-infużjoni.

L-analiżi tas-simulazzjoni tal-mudellar farmakokinetiku uriet li l-koncentrazzjonijiet ta' Defitelio fil-plasma ma jakkumulawx wara amministrazzjoni ta' diversi dożi u b'dożi li huma sa 4 darbiet id-doża terapewtika.

Il-volum tad-distribuzzjoni huwa madwar 10 L. Studji *in vitro* juru li 93% ta' Defitelio jehel mal-proteini tal-plasma.

Eliminazzjoni

Wara l-ġħoti tad-doża terapewtika (6.25 mg/kg) lil individwi b'saħħithom, medja ta' 9.48% tad-doża totali mogħtija titneħħa fl-awrina bħala defibrotide mhux mibdul f'24 siegħa, bil-maġġoranza tagħhu titneħħa matul l-ewwel intervall tal-ġbir ta' 0-4 sigħat (bejn wieħed u iehor 98%).

Metaboliżmu

Defitelio ma jinibixxix u lanqas ma jinduci CYP450s.

Popolazzjonijiet Speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Sitt pazjenti b'rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari ta' <30 mL/min/1.73 m² (ikkalkulata bl-użu tal-ekwazzjoni tal-Modifika tad-Dieta fil-Mard tal-Kliewi - *Modification of Diet in Renal Disease equation*) ma kinux fuq id-dijalisi tqabblu ma' 6 individwi b'saħħithom b' demografiċi ta' linja bażi simili. Defitelio 6.25 mg/kg ingħata fil-vina fuq firxa ta' sagħtejn lil individwi kull 6 sigħat. Meta mqabbla ma' kontrolli b'saħħithom, l-individwi b'indeboliment tal-kliewi urew żieda ta' 1.6 u 1.4 drabi f'AUC u C_{max} , rispettivament u *half life* ta' madwar darbtejn dik tal-individwi b'saħħithom.

L-ammont ta' defibrotide mneħħi fl-awrina fuq firxa ta' 24 siegħa kien madwar 5% tad-doża totali mogħtija f'dawk b'indeboliment tal-kliewi meta mqabbel ma' madwar 12% f'individwi b'saħħithom.

Kważi t-tneħħija mill-kliewi kollha sseħħ fl-ewwel 4 sigħat. Ma nstabitx akkumulazzjoni ta' defibrotide fuq 4 dożi. Id-differenza fl-esponiment mhijiex meqjusa klinikament rilevanti u għalhekk l-aġġustament tad-doża mhuwiex rakkomandat għal persuni b'indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2).

F'sottostudju ntweru li l-emodijalisi ma neħħietx defibrotide (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Ma sarux studji farmakokinetiċi formali f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Defitelio ilu jintuza fi provi kliniċi f'pazjenti b'indeboliment epatiku mingħajr aġġustament tad-doża mingħajr kwistjonijiet maġġuri relatati mas-sigurtà identifikati (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni jew riskju ta' kanċer ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Fiz-żewġ speċi, is-sejbiet prinċipali kienu l-akkumulazzjoni ta' makrofagi vakwulati fil-fwied tal-klieb u fil-fwied, kliwi u nodi limfatiċi tal-firien. Il-makrofagi huma meqjusin bhala l-organu prinċipali fil-mira.

Żvilupp embriju-fetali

Fl-istudji riproduttivi tas-Segment II fil-firien u l-fniek, defibrotide wera tossiċità materna billi induċa rata għolja ta' abort emorragiku meta gie infużjat gol-vini fuq sagħtejn f'kull livell tad-doži ttestjati inkluż doži qrib id-doża umana. Minhabba din it-tossiċità maternali, ma tista' tinstilet ebda konklużjoni dwar l-effetti ta' defibrotide fuq l-iżvilupp embriju-fetali. PAI-2 huwa magħruf li huwa regolat tajjeb b'mod uniku fil-plaċenta.

Tossiċità Ġuvenili

Għoti gol-vini ripetut ta' defibrotide, f'doži inqas u qrib id-doża terapewtika umana, għal firien ġuvenili rriżulta f'dewmien fl-età medja tas-separazzjoni preputjali, u dan jissuġġerixxi dewmien fil-bidu tal-pubertà maskili fil-firien. Madankollu, ir-relevanza klinika ta' dawn is-sejbiet għadha mhijiex magħrufa.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium citrate, dihydrate
Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)
Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibilitajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hliet daww imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjetti mhux miftuħin: 3 snin

Stabbiltà waqt l-użu wara l-ewwel ftuħ u/jew dilwizzjoni: minn lat mikrobijoloġiku, wara d-dilwizzjoni, il-prodott mediċinali rikostitwit għandu jintuża minnufih. Madankollu, l-istabbiltà kimika u fizika waqt l-użu ntweriet għal 72 siegħa f'15-25°C għal medda ta' konċentrazzjoni ta' 4 mg/mL sa 20 mg/mL f'sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għal infużjoni jew 5% glucose soluzzjoni għal infużjoni fi 15-25°C għal 72 siegħa.

Jekk ma jintużax minnufih, il-hinijiet u l-kundizzjonijiet ta' hażna qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux mistennija li jkunu aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' bejn 2 u 8°C.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

Tagħmlux fil-frیża.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

2.5 mL kunjetti (Ph. Eur. Tip I ġieġ ċar), magħluq b'tapp (gomma butyl) u b'sigill (aluminju).

Daqs tal-pakkett ta' 10 kunjetti.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Defitelio għandu jintuża darba biss.

Is-soluzzjoni ta' konċentrat għal infużjoni għandha tiġi dilwita permezz ta' teknika asettika. Defitelio għandu jiġi dilwit ma' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għal infużjoni jew 5% glucose soluzzjoni għal infużjoni (ara sezzjoni 6.3 għal medda ta' konċentrazzjoni u stabbiltà tas-soluzzjoni dilwita) għal konċentrazzjoni stabbli sabiex ikun hemm ħin ta' infużjoni ta' saġhtejn (ara sezzjoni 4.2).

Preparazzjoni ta' Defitelio (uża teknika asettika):

1. In-numru ta' kunjetti li għandhom jiġu dilwiti għandu jiġi stabbilit fuq il-bażi tal-piż tal-pazjent individwali (ara sezzjoni 4.2).
2. Qabel id-dilwizzjoni, kull kunjett għandu jiġi spezzjonat għal frak. Jekk jiġi osservat xi frak u/jew il-likwidu fil-kunjett mhux iġer, il-kunjett ma għandux jintuża.
3. Il-volum totali tal-infużjoni għandu jiġi stabbilit abbażi tal-piż tal-pazjent individwali. Il-konċentrazzjoni finali ta' Defitelio għandha tkun il-medda tal-konċentrazzjoni ta' 4 mg/mL – 20 mg/mL (ara sezzjoni 6.3).
4. Volum tas-sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għal infużjoni jew glucose 5% soluzzjoni għal infużjoni mill-borża tal-infużjoni għandu jingibed u jintrema, ugwali għall-volum totali tas-soluzzjoni ta' Defitelio li għandha tizzied.
5. Il-volum meħtieġ mill-kunjetti ta' Defitelio għandu jinstilet u jiġi kkombinat.
6. Il-volumi kkombinati ta' Defitelio għandhom jiżdiedu mas-soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għal infużjoni jew glucose 5% soluzzjoni għal infużjoni.
7. Is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tithallat bil-mod.
8. Qabel l-użu, is-soluzzjoni għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal frak. Soluzzjonijiet ċari mingħajr frak jidhru biss għandhom jintużaw. Jiddependi mit-tip u l-ammont ta' dilwent, il-kulur tas-soluzzjoni dilwita jista' jvarja minn bla kulur għal safrani ċar. Huwa rakkomandat li s-soluzzjoni ta' Defitelio dilwita tingħata lil pazjenti li jużaw sett ta' infużjoni mgħammar b'0.2 µm filtri in-line.
9. Wara li titlesta l-infużjoni, il-linja intravenuża għandha tiġi flaxxjata b'sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għal infużjoni jew bi glucose 5% soluzzjoni għal infużjoni.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-lijijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gentium S.r.l.
Piazza XX Settembre 2,
Villa Guardia,
22079 L-Italja
Telefown: +39 031 5373200
Fax: +39 031 5373241
info@gentium.it

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/878/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI / TAT-TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 Ottubru 2013

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

26 Meju 2016
Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.