

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

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Defitelio 80 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

mL wiehed ta' konċentrat fih defibrotide\* 80 mg 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 mukoza 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 ematopojetiči (HSCT - haematopoietic stem-cell transplantation).

Huwa indikat f'adulti u fl-adolesxenti, fit-tfal u fi trabi li għandhom aktar minn xahar.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

#### Pożoloġija

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

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

Il-kura għandha tingħata għal minimu ta' 21 jum u għandha titkompla sakemm is-sintomi u s-sinjali ta' VOD severa jkunu għadew.

*Indeboliment tal-kliewi*

Aġġustament tad-doża mhuwiex mehtieġ għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew li huma fuq emodijalisi 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 minghajr aġġustament tad-doża u minghajr kwistjonijiet tas-sigurtà identifikati. Għaldaqstant ma huwa rakkomandat ebda aġġustament tad-doża iżda 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-ġisem kull 6 sigħat.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' defibrotide fit-tfal li għandhom inqas minn xahar għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli. L-użu ta' Defitelio fit-tfal ta' inqas minn xahar mhuwiex irrakkomandat.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Defitelio huwa għal użu ġol-vini. Dan jingħata permezz ta' infużjoni ġo vina, fuq sagħtejn.

Defitelio għandu dejjem jithallat qabel l-użu. Dan 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 abbażi 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 istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata 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**

Sabiex titjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott mogħti għandhom jitniżzlu b' mod ċar fil-fajl tal-pazjent.

L-użu ta' prodotti mediċinali li jżidu r-riskju ta' emorraġja 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 ftuħ mill-ġdid ta' linja venuża ċentrali, jehtieġ 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, taħt superviżjoni medika mill-qrib, matul l-għoti ta' Defitelio.

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

L-għoti ta' defibrotide lil pazjenti li għandhom instabilità emodinamika, definita b'hala inabilità sabiex iżommu pressjoni arterjali medja b'appoġġ tal-pressor waħdieni, 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 'ħieles 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 saħħaħ l-effett antitrombotiku ta' defibrotide meta mogħti ġol-vini u b'hekk, l-għoti fl-istess ħin jista' jippreżenta riskju miżjud ta' emorraġija u huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

##### *Interazzjonijiet potenzjali ma' sustanzi fibrinolitiki antitrombotiċi*

Defibrotide għandu effett profibrinolitiku (ara sezzjoni 5.1) u dan jista' potenzjalment issaħħaħ l-attività ta' prodotti mediċinali antitrombotiċi/fibrinolitiki.

Fil-preżent ma hemm ebda esperjenza f'pazjenti fuq kura konkometanti ma' Eparini b'Piż Molekulari Baxx (LMWHs), warfarina jew il-kura konkometanti 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 antitrombotiċi/fibrinolitiki 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 treddigh**

##### Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

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

##### Tqala

M'hemmx studji dwar l-użu ta' defibrotide f'nisa tqal. Studji dwar effett tossiku fuq l-iżvilupp embrijo-fetali f'firien u fi fniek tqal ta' doži ta' defibrotide qrib id-doża umana terapewtika rakkomandata, urew rata għolja ta' abort emorraġiku (ara sezzjoni 5.3).

Defitelio m'għandux jingħata waqt it-tqala, ħlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament b'Defitelio minħabba l-kundizzjoni klinika tal-mara.

##### Treddigh

Mhux maghruf jekk defibrotide jgix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Meta wiehed jikkunsidra n-natura tal-prodott mediċinali, ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Defitelio jista jintuża waqt it-treddigh.

### Fertilità

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

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Defitelio m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu 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 bażi.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-Profil tas-Sigurtà

Fi studju pivotali tal-kura ta' Fażi 3 (Studju 2005-01), l-incidenta ġenerali tal-avvenimenti avversi kienet simili fil-grupp ta' kura ta' defibrotide u fil-grupp ta' kontroll (storiku). Il-lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi tinkorpora l-ADRs osservati fl-istudju 2005-01 [ADR = kull avveniment rapportat bħala possibilment relatat f' tal-inqas żewġ okkażjonijiet] u t-TEAEs osservati fl-istudju T-IND 2006-05 [TEAE = kull AE li beda jew li aggrava wara l-ewwel doża ta' defibrotide]. Għar-reazzjonijiet avversi rapportati fiż-żewġ studji, fit-tabella hawn taht intużat l-oghla frekwenza. Id-data ta' sigurtà mill-istudju pivotali hi appoġġjata u kkonfermata bid-data mill-istudju tal-Kura-IND komplet.

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti osservati matul il-kura ta' VOD epatika huma emorragija (inkluż iżda mhux limitat għal emorragija gastro-intestinali, emorragija pulmonari u epistassi) u pressjoni għolja.

Barra minn hekk, għalkemm fl-istudji ta' defibrotide fil-VOD ma kien hemm ebda rapport ta' sensitività eċċessiva, każijiet ta' sensitività eċċessiva inkluż anafilassi ġew irrapportati minn formulazzjoni kkummerċjalizzata preċedentament ta' defibrotide, konsegwentament, is-sensittività eċċessiva hija inkluża bħala 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 mniżżla f'ordni li tibda b'dak l-iżjed serju u tkompli sa dak l-inqas serju. Il-frekwenzi huma definiti bħala: 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 ( $< 1/10,000$ ).

<b><i>Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika</i></b>	
Komuni	Koagulopatija
<b><i>Disturbi fis-sistema immuni</i></b>	
Mhux komuni	Sensittività eċċessiva
	Reazzjoni anafilattika
<b><i>Disturbi fis-sistema nervuża</i></b>	
Komuni	Emorragija ċerebrali
Mhux komuni	Ematoma ċerebrali
<b><i>Disturbi fl-għajnejn</i></b>	
Mhux komuni	Emorragija konguntivali
<b><i>Disturbi vaskulari</i></b>	

Komuni ħafna	Pressjoni baxxa
Komuni	Emorraġija
<b><i>Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali</i></b>	
Komuni	Emorraġija pulmonari
	Epistassi
Mhux komuni	Emotorāċe
<b><i>Disturbi gastro-intestinali</i></b>	
Komuni	Emorraġija gastro-intestinali
	Rimettar
	Dijarrea
	Nawsea (dardir)
	Ematemeži
	Emorraġija fil-ħalq
Mhux komuni	Melaena
<b><i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i></b>	
Komuni	Raxx
	Ħakk
	Petechiae
Mhux komuni	Ekkimoži
<b><i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i></b>	
Komuni	Ematurja
<b><i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i></b>	
Komuni	Emorraġija fis-sit tal-katiter
	Deni
Mhux komuni	Emorraġija fis-sit tal-injezzjoni

#### 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 izda minħabba li bosta avvenimenti seħhew 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 rappurtati 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-professjonisti tal-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 jippromwovi protezzjoni ta' ċelluli endoteljali attivati. Defibrotide intwera wkoll li jipprotegi 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 ċelloli endoteljali.

Barra minn hekk, defibrotide intwera li jzid 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-patofizjoloġija ta' VOD hija multifattorjali u kumplessa. Kemm hsara f'ċelluli endoteljali kif ukoll stat protrombotiku-ipofibrinolitiku huma fatturi kritiċi fil-patofizjoloġija ta' din il-marda.

Filwaqt li l-mekkaniżmu 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' defibrotide fil-kura ta' VOD severa ġew studjati fi studju kkontrollat bil-istorja ta' Fazi-3 pivotali (2005-01). Erbgha u erbghin 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 shiħ definit bhala bilirubin totali ta' inqas minn 2 mg/dL u riżoluzzjoni ta' MOF (kollass ta' aktar minn organu wiehed); Rispons shiħ 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 tgiebet 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-istudju tal-Kura-IND b'Tikketta Mikxufa, kif ipprezentata fit-Tabella 1.

**Tabella 1: Riżultati tal-Istudju tal-Kura: Rispons Shiħ u Rata ta' Sopravivenza ta' VOD Severa f'Jum+100**

	Studji Individwali			
	Tfittxija tad-Doża (Fergħa 25 mg/kg/jum)	Kura IND b'Tikketta Mikxufa (25 mg/kg/jum)	Prova Kkontrollata Storikament (25 mg/kg/jum)	
			Grupp Ikkurat b'Defibrotide	Kontroll Storiku
Rispons Shiħ sa Jum+100	43% (32/75)	39.3% (201/512)	23.5% (24/102)	9.4% (3/32)
			$p=0.0131$	
Sopravivenza sa	43.9%*	49.5%*	38.2%*	25.0%*

Jum+100	Studji Individwali	
	Tfittxija tad-Doża (Fergħa)	Kura IND b'Tikketta
	Prova Kkontrollata Storikament (25 mg/kg/jum)	
		P=0.0341

\*=Stimi ta' Kaplan Meier għal analiżi hin sal-avveniment sa Jum+100

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-provi 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 qegħdin jagħmlu 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 qegħdin jagħmlu trapjanti alloġeneiċi, profilassi ta' Defitelio kienet assoċjata wkoll ma' inċidenza iktar baxxa u ma' inqas każijiet b' severità 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-analiżi 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' mortalità baqgħet kostanti għal bosta deċenni.

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

Il-mortalità 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 regjistru b'tikketta mikxufa u s-sugġetti ma ġewx randomizzati.

Informazzjoni addizzjonali tidher fit-Tabella 2 li ġejja

**Tabella 2: Dejta tar-Registrar tal-Istati Uniti**

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

#### Popolazzjoni pedjatrika

F'kull waħda mill-provi kliniċi mwettqa 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 għadhom ma ġewx determinati s'issa.

#### Elettrofizjoloġija kardijaka

Fuq il-baży tar-riżultati tal-istudju tal-QTc, imwettaq f'sugġetti b'saħħithom f'dozi terapewtiċi u supra-terapewtiċi, jista' jiġi konkluż li Defitelio ma għandu ebda potenzjal sinifikati jew li jtaħwal il-QTc li

huwa klinikament relevanti f'doži li huma sa 4 darbiet aktar milli indikat terapewtikament. Defitelio jista' jitqies hieles minn tossicità proaritmika relatata ma' tiddiliet fil-QT.

Dan il-prodott mediċinali ġie 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, ma kienx possibbli li tinkiseb informazzjoni shiha dwar dan il-prodott mediċinali.

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

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

### Assorbiment u Distribuzzjoni

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

**Tabella 3. 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-tmiem 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 doži u b'doži 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-ghoti tad-doża terapewtika (6.25 mg/kg) lil individwi b'saħħithom, medja ta' 9.48% tad-doża totali mogħtija titnehħa fl-awrina bhala defibrotide mhux mibdul f'24 siegħa, bil-maġġoranza tagħhu titnehħa matul l-ewwel intervall tal-ġbir ta' 0-4 sigħat (bejn wieħed u iehor 98%).

### Metaboliżmu

Defibrotide ma jinibixxix u lanqas ma jinduċi CYP450s.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Indeboliment tal-kliwi*

Sitt pazjenti b'rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari ta' <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (ikkalkulata bl-użu tal-ekwazzjoni tal-Modifika tad-Dieta fil-Mard tal-Kliwi - *Modification of Diet in Renal Disease*



*equation*) ma kinux fuq id-dijalisi tqabblu ma' 6 individwi b'saħħithom b' demografici ta' linja bazi simili. Defitelio 6.25 mg/kg ingħata fil-vina fuq firxa ta' saħtejn lil individwi kull 6 sigħat. Meta mqabbla ma' kontrolli b'saħħithom, l-individwi b'indeboliment tal-kliewi urew žieda 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 mneħhi 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.

Kwazi t-tneħhija mill-kliewi kollha sseħh fl-ewwel 4 sigħat. Ma nstabilitx akkumulazzjoni ta' defibrotide fuq 4 dozi. 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 ntweraw li l-emodijalisi ma neħhietx defibrotide (ara sezzjoni 4.2).

### *Indeboliment tal-fwied*

Ma sarux studji farmakokinetici formali f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Defitelio ilu jintuza fi provi klinici 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 dozi 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, kliewi u nodi limfatici 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 emorraġiku meta ġie infużjat ġol-vini fuq saħtejn f'kull livell tad-dozi ttestjati inkluż dozi 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 maġħruf li huwa regolat 'l fuq b'mod uniku fil-plaċenta.

### Tossiċità ġuvenili

Għoti ġol-vini ripetut ta' defibrotide, f'dozi 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 maġħrufa.

## **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 Inkompatibiltajiet**

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

#### Stabbilità waqt l-użu wara l-ewwel ftuħ u/jew dilwizzjoni

Minn lat mikrobijologiku, wara d-dilwizzjoni, il-prodott mediċinali rikostitwit għandu jintuża minnufih. Madankollu, l-istabbiltà kimika u fiżika 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-friza.

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

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih**

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

Daqs tal-pakkett ta' 10 kunjetti.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi 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 hin 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-baži 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 mhuwiex ċar, il-kunjett ma għandux jintuża.
3. Il-volum totali tal-infużjoni għandu jiġi stabbilit abbaži 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 jingħbed u jintrema, ugwali għall-volum totali tas-soluzzjoni ta' Defitelio li għandha tiżdied.
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 fraq. Soluzzjonijiet ċari mingħajr fraq 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 mġhammar b'0.2 µm filtri in-line.
9. Wara li ttitlesta 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-ligijiet 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/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta' Ottubru 2013  
Data tal-aħħar tiġdid: 26 Lulju 2018

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

26 Lulju 2018

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