

**ANNESS I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott medicijnali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonal. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġidha dwar is-sigurtà. Il-professionisti tal-kura tas-saħħha huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDICIJNALI

Defitelio 80 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

mL wieħed ta' konċentrat fih defibrotide\* 80 mg li jikkorrespondi għal kwantità ta' 200 mg f'2.5 mL fkunnett, u jikkorrespondi għal konċentrazzjoni fil-medda ta' 4 mg/mL sa 20 mg/mL wara d-dilwizzjoni.

\* prodott minn mukoža intestinali tal-majjali.

### Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kunjett fih 0.89 mmol (ekwivalenti għal 20.4 mg) sodium.

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

## 3. GHAMLA FARMAČEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni (konċentrat sterili).

Is-soluzzjoni hija čara, b'lewn safrani ħafif 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 sinusoidal (SOS - sinusoidal obstruction syndrome) fl'kura li tinvolvi trapjant taċ-ċelloli staminali ematopojetici (HSCT - haematopoietic stem-cell transplantation).

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

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

Defitelio għandu jingħata b'rċetta u għandu jiġi amministrat lil pazjenti minn tobba specjalizzati b'esperjenza fid-dianjozi u fil-kura ta' kumplikazzjonijiet ta' HSCT.

### Pożologija

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

Hemm tagħrif limitat dwar l-effikaċċja u s-sigurtà fuq doži oħla minn dan il-livell u konsegwentament, mħwiex 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-sinjal ta' VOD severa jkunu għaddew.

## *Indeboliment tal-kliewi*

Aġġustament tad-doża mhuwiex meħtieg għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew li huma fuq emodijalisti intermittenti (ara sezzjoni 5.2).

## *Indeboliment tal-fwied*

Ma sar l-ebda studju farmakokinetiku formali f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied, madankollu, il-prodott mediciinali intuża fi studji kliniči ta' pazjenti li żviluppaw indeboliment tal-fwied mingħajr aġġustament tad-doża u mingħajr kwistjonijiet tas-sigurtà identifikati. Għaldaqstant ma huwa rrakkomandat ebda aġġustament tad-doża iż-żda 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-effikaċċja 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 jiġi dilwit 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 konċentrazzjoni xierqa sabiex tkun tista' ssir infużjoni fuq sagħtejn. Il-volum totali tal-infużjoni għandu jiġi stabbilit abbaži tal-piż tal-pazjent individwali. Il-konċentrazzjoni 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 mediciinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Sensittività eċċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1
- Użu fl-istess ħin ta' terapija trombolitika (eż. t-PA) (ara sezzjoni 4.5).

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet ghall-użu**

### Traċċabilità

Sabiex titjieb it-traċċabilità tal-prodotti mediciinali bijologiċċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott mogħti għandhom jitniżżlu b'mod ċar.

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

L-użu fl-istess ħin 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 stuħ mill-ġdid ta' linja venuża centrali, jehtieġ monitoraġġ attent. Għandha tingħata kunsiderazzjoni għat-twaqqif ta' Defitelio matul l-użu ta' terapija bħal din.

Prodotti medicinali li jaffettaww l-aggregazzjoni tal-plejtlits (eż. sustanzi anti-infjammatorji mhux steroidali) għandhom jingħataw b'attenzjoni, taħt superviżjoni medika mill-qrib, matul l-ghoti ta' Defitelio.

F'pazjenti li għandhom jew li jiżviluppaw fsada akuta klinikament sinifikanti li tkun teħtieg trasfużjoni tad-demm, Defitelio mhuwiex rakkommandat jew għandu jitwaqqaf. Twaqqif temporanju ta' Defitelio huwa rrakkommandat f'pazjenti li jagħmlu kirurgija jew proċeduri invaživi b'riskju sinifikanti ta' fsada maġġuri.

L-ghoti ta' defibrotide lil pazjenti li għandhom instabilità emodinamika, definita bhala inabilità sabiex iżommu pressjoni arterjali medja b'appoġġ tal-pressor waħdieni, mhuwiex rakkommandat. Amministrazzjoni bolus ta' Defitelio tista' tikkawża fwawar jew sensazzjoni ta' "ħħana ġeneralizzata".

#### Eċċipjenti

Dan il-prodott medicinali fih 20.4 mg sodium f'kull kunjett, ekwivalenti għal 1.02% tal-ammont massimu rakkommandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittieħed kuljum minn adult.

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti medicinali 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-ghoti fl-istess hin ji sta' jippreżenta riskju miżjud ta' emorragja u huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).

##### *Interazzjonijiet potenzjali ma' sustanzi fibrinolitiċi antitrombotici*

Defibrotide għandu effett profibrinolitiku (ara sezzjoni 5.1) u dan ji sta' potenzjalment issaħħaħ l-attività ta' prodotti medicinali antitrombotici/fibrinolitici.

Fil-preżent ma hemm ebda esperjenza rapportata f'pazjenti fuq kura konkomittanti ma' Eparini b'Piż Molekulari Baxx (LMWHs), warfarina jew il-kura konkomittanti b'inhibituri ta' trombin diretti (eż. dabigatran) jew inhibituri ta' Fattur Xa diretti (eż. rivaroxaban u apixaban). Għalhekk, l-użu ta' defibrotide ma' prodotti medicinali antitrombotici/fibrinolitici mhuwiex rakkommandat. Madankollu, jekk użat, fkazijiet eċċeżzjoni, għandha tiġi eż-żejt kawtela b'monitoraġġ mill-qrib tal-parametri tal-koagulazzjoni (ara sezzjoni 4.4).

##### *Interazzjonijiet potenzjali ma' prodotti medicinali oħrajn*

Defibrotide ma jinibixx u lanqas ma jinduci CYP450s (ara sezzjoni 5.2).

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddiġħ**

##### Kontraċċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Kontraċċezzjoni 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 embriofetali f'fīri u fi fnekk tqal ta' dożi ta' defibrotide qrib id-doża umana terapewtika rakkomandata, urew rata għolja ta' abort emorragiku (ara sezzjoni 5.3).

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

## Treddigh

Mhux magħruf jekk defibrotide jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Meta wieħed jikkunsidra n-natura tal-prodott medicinali, ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi mhux mistenni. Defitello jista jintuża waqt it-treddigh.

## Fertility

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

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

Defitello m'għandu l-ebda effett jew fiti li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, il-pazjenti mhumiex mistennija li jsuqu jew li jħaddmu makkinarju minħabba n-natura tal-marda bażi.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-evalwazzjoni tas-sigurtà ta' defibrotide hi bbażata fuq sett ta' dejta miġbura dwar is-sigurtà, li kienet tinkludi pazjenti li rċeveli 25 mg/kg/jum ta' defibrotide ghall-kura ta' VOD, minn 4 studji kliniči: L-istudju pivotali tal-kura ta' Faži 3 (2005-01), l-istudju tal-Kura-IND, l-istudju tat-tisjib tad-doża (99-118), u l-istudju ta' profilassi randomizzata kkontrollat (2004-000592-33). Fi studju pivotali tal-kura ta' Faži 3, l-inċidenza 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 fis-sett tad-dejta miġbura dwar is-sigurtà [ADR = kull avveniment rapportat bhala possibilment relatati f'tal-inqas żewġ okkażjonijiet] u t-TEAEs osservati fl-ahħar studju tal-Kura IND 2006-05 komplet [TEAE = kull AE li beda jew li aggrava wara l-ewwel doża ta' defibrotide]. Għar-reazzjonijiet avversi rapportati, fit-tabella hawn taħt intużat l-ogħla 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 emoragijsa (inkluż iż-żda mhux limitat għal emoragijsa gastro-intestinali, emoragijsa pulmonari u epistassi) u pressjoni baxxa.

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

#### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi osservati huma elenkti taħt, skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza. F'kull sejjjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla f'ordni li tibda b'dak l-iż-żejjed serju u tkompli sa dak l-inqas serju. Il-frekwenzi huma definiti bhala: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), 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 ħafna ( $< 1/10\,000$ ).

<i>Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika</i>	
Komuni	Koagulopatija
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	
Mhux komuni	Sensittività eċċessiva
	Reazzjoni anafilattika

<b><i>Disturbi fis-sistema nervuža</i></b>	
Komuni	Emorraġija cerebrali
Mhux komuni	Ematoma cerebrali
<b><i>Disturbi fl-ghajnejn</i></b>	
Mhux komuni	Emorraġija konġuntivali
<b><i>Disturbi vaskulari</i></b>	
Komuni ħafna	Pressjoni baxxa
Komuni	Emorraġija
<b><i>Disturbi respiratorji, toraċiči u medjastinali</i></b>	
Komuni	Emorraġija pulmonari Epistassi
Mhux komuni	Emotorače
<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' taħt il-ġilda</i></b>	
Komuni	Raxx Hakk Petechiae
Mhux komuni	Ekkimoži
<b><i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i></b>	
Komuni	Ematurja
<b><i>Disturbi generali 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 ogħla mid-doża rakkodata ta' 25 mg/kg/jum, kien hemm proporzjon ogħla ta' pazjenti b'avvenimenti ta' fsada fil-grupp tad-doża l-gholja iżda minħabba li bosta avvenimenti seħħew fil-perjodu ta' follow-up, relazzjoni ċara ma' kura b'defibrotide ma setgħetx tigi stabbilita. Fl-istudju ta' prevenzjoni pedjatrika b'25 mg/kg/jum, kien hemm incidenza miżjud ta' kwalunkwe episodju ta' fsada fil-grupp ta' defibrotide meta mqabbel mal-grupp tal-kura.

Madankollu ma kien hemm ebda differenza fl-incidenza 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 specjalji.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanč bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

medicinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħha huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendici V](#).

#### 4.9 Doža eċċessiva

Ma hemm ebda antidotu speċifiku għal doža eċċessiva u l-kura għandha tkun waħda sintomatika. Defibrotide ma jitneħħiex b'dijaliżi (ara sejjoni 5.2).

### 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĞIĊI

#### 5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

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

##### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Defibrotide huwa taħlita ta' oligonukleotide b'azzjonijiet murija antitrombotiči, fibrinolitiċi, ta' kontra l-adeżjoni u anti-infjammatorji. Il-mekkaniżmu ta' azzjoni għandu għadd ta' fatturi. Jagixxi b'mod primarju billi jnaqqas l-attivazzjoni eċċessiva taċ-ċellula endoteljali (EC, endothelial cell) (disfunkzjoni endoteljali), billi jimmودula l-omeostażi endoteljali kif ukoll jerġa' jistabbilixxi l-bilanċ trombo-fibrinolitiku. Madankollu, il-mekkaniżmu ta' azzjoni eżatti ta' defibrotide mhux ikklarifikat għalkollox.

Defibrotide wera effetti antitrombotiči u fibrinolitiċi *in vitro* u *in vivo* billi: żied l-inhibitur tal-passaġġ tal-fattur tat-tessut (TFPI, tissue factor pathway inhibitor) sistemiku, l-attivatur tal-plasminoġen tat-tip tat-tessut (t-PA) u l-espressjoni ta' trombomodulin (TM, thrombomodulin); naqqas l-espressjoni tal-fattur von Willebrand (vWF, von Willebrand factor) u tal-inhibitur-1 tal-attivatur tal-plasminoġen (PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1); u tejjeb l-attività enzimatika tal-plasmin biex jidrolizza l-emboli tal-fibrin.

Studji *in vitro* u *in vivo* wrew li defibrotide jinibixxi l-adeżjoni tal-lewkoċti u l-plejtlits mal-endotelju billi: jissopprimi l-molekula ta' adeżjoni P-selectin u taċ-ċellula vaskulari-1 (VCAM-1, vascular cell adhesion molecule); jinterferixxi mat-trasmigrazzjoni tal-lewkoċti medjata mill-molekula tal-adeżjoni intercellulari-1 tal-antiġen b'funżjoni assoċjata mal-limfoċti (LFA-1-ICAM, lymphocyte function-associated antigen 1-intercell adhesion molecule); u jżid in-nitric oxide (NO), il-Prostaglandin I2 (PGI2) u l-Prostaglandin E2 (PGE2).

Defibrotide *in vitro* juri effetti anti-infjammatorji li jtaffu r-rilaxx u l-produzzjoni ta' speċi tal-ossiġnu reattivi u medjaturi infjammatorji bħal interleukin 6, thromboxane A2, leukotriene B4 u l-fattur- $\alpha$  tan-nekroži tat-tumur (TNF- $\alpha$ ).

Defibrotide jipproteġi č-ċelluli endoteljali mill-ħsara u jippromwovi l-omeostażi tat-tessut billi jnaqqas l-apoptożi medjata bi fludarabine taċ-ċellula endoteljali, filwaqt li jżomm l-effett anti-lewkemiku tiegħu u billi jinibixxi l-espressjoni ta' heparanase, kif muri fi studji *in vitro* u *in vivo* rispettivament.

##### Efficacia klinika u sigurtà

###### *Kura ta' VOD*

L-effikacija u s-sigurtà ta' defibrotide 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 gol-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 bħala bilirubin totali ta' inqas minn 2 mg/dL u riżoluzzjoni ta' MOF (kollass ta' aktar minn organu wieħed);

Rispons shiħ Jum+100 kien 23.5% (24/102) b'Defitelio meta mqabbel ma' 9.4% (3/32) fil-kontroll storiku ( $p=0.013$ ). Barra minn hekk, rata ta' sopravivenza ta' Jum+100 tjiebet fil-grupp ta' Defitelio bi 38.2% (39/102) tal-pazjenti jibqgħu jgħixu 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 ippreżentata fit-Tabella 1.

**Tabella 1: Rizultati tal-istudju tal-kura: Rispons shiħ u rata ta' sopravivenza ta' VOD severa f'jum+100**

	Studji individwali			
	Tfittxija tad-doża (Fergha 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 Jum+100	43.9%*	49.5%*	38.2%*	25.0%*
			$P=0.0341$	

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

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

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' mortalità baqgħet kostanti għal bosta deċenni.

Dejta miksuba minn reġistru indipendenti tal-Istati Uniti uriet effett ta' beneficiċju ta' Defitelio fil-prattika klinika ta' rutina. F'analizi interim tar-ġegħi kollha, 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% fdawk 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 2 li ġejja.

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

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

#### *Profilassi*

Studju ta' profilassi randomizzata kkontrollat (Studju 2004-000592-33) twettaq fuq pazjenti pedjatriċi li kienu qiegħdin 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 žviluppaw VOD fisser li l-istudju ma kienx imfassal sabiex jivvaluta kwalunkwe vantaġġ fis-sopravivenza u ebda wieħed ma deher f'dan l-istudju.

F'analizi sekondarja fuq is-subsett ta' pazjenti li kienu qeqħdin jagħmlu trapjanti all-ġeneiċi, profilassi ta' Defitelio kienet assoċjata wkoll ma' incidenza iktar baxxa u ma' inqas każijiet b'severità ta' Grad 2 sa 4 ta' marda akuta ta' graft versus host (aGVHD) sa Jum+100.

Studju ta' profilassi separat (Studju 15-007) bl-użu tal-istess doža ta' Defitelio 25 mg/kg/jum permezz ta' infużjoni ġol-vini ġie mwettaq fuq pazjenti pedjatriċi (n=198) kif ukoll fuq l-adulti (n=174) wara HSCT. L-aktar mard primarju komuni tal-pazjenti kien lewkimja limfoblastika akuta (n=100) 26.9%, lewkimja mijelogenuża akuta (n=96) 25.8%, jew newroblastoma (n=57) 15.3%. Il-pazjenti gew randomizzati sabiex jirċievu Defitelio flimkien mal-aqwa kura ta' appoġġ (BSC - best supportive care) jew BSC biss.

Il-punt aħħari primarju ta' sopravivenza ħielsa minn VOD sa Jum +30 wara HSCT ma ntlahaqx; ma kien hemm l-ebda differenza meta Defitelio flimkien ma' BSC kien imqabbel ma' BSC biss. L-istimi Kaplan-Meier (CIs ta' 95%) ta' sopravivenza ħielsa minn VOD sa Jum +30 wara HSCT kienu 66.8% fi profilassi ta' Defitelio flimkien ma' BSC (57.8%, 74.4%) u 72.5% (62.3%, 80.4%) f'BSC biss. Il-valur p minn log rank test stratifikat li qabbel is-sopravivenza ħielsa minn VOD maż-żmien bejn iż-żeġw fergħat ta' kura kien 0.8504. Sa Jum +30 wara HSCT, kien hemm 10/190 jew 5.7% imwiet f'Defitelio flimkien ma' BSC u 5/182 jew 2.9% imwiet f'BSC biss.

Proporzjonijiet simili ta' parteċipanti f'Defitelio flimkien ma' BSC kontra dawk li rċevew BSC biss esperjenzaw TEAEs (99.4% kontra 100%, rispettivament) u TEAEs serji (40.9% kontra 35.1%, rispettivament).

### Popolazzjoni pedjatrika

Fl-istudji kliniči mwettaq fil-kura ta' VOD, aktar minn 55% (780 pazjent) kellhom inqas minn 18-il sena. Informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja fit-tfal hija disponibbli minn tliet studji kliniči għall-kura ta' VOD: l-istudju pivotali tal-kura ta' Fazi 3 (2005-01), l-istudju tal-Kura-IND (2006-05) u l-istudju tat-tisjib tad-doža (99-118). Is-sigurtà fil-pazjenti pedjatriċi kienet ukoll investigata f'żewġ studji addizzjonali ta' profilassi (Studju 2004-000592-33 u 15-007) deskritti fis-sezzjoni 'Profilassi' hawn fuq.

Is-sigurtà u l-effikaċja fit-tfal ta' inqas minn xahar għadhom ma ġewx determinati s'issa.

### Elettrofizjologija kardijaka

Fuq il-baži tar-riżultati tal-istudju tal-QTc, imwettaq f-suġġetti b'saħħithom f'doži terapewtiċi u supratерapewtiċi, jista' jiġi konkluż li Defitelio ma għandu ebda potenzjal sinifikati jew li huwa klinikament relevanti li jtawwal il-QTc f'doži li huma sa 2.4 darbiet aktar milli indikat terapewtikament. Defitelio jista' jitqies ħieles minn tosxicità proarritmika relatata ma' tibdiliet fil-QT.

Dan il-prodott mediciinali ġie awtorizzat taħt 'ċirkustanzi eċċeżzjonali'. Dan ifisser li minħabba li l-marda hija rari u għal raġunijiet ta' etika li impedixxew milli jsir studju kkontrollat bi placebo, ma kienx possibbli li tinkiseb informazzjoni shiħa dwar dan il-prodott mediciinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġidida li toħrog 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 doža waħda ta' 6.25 mg/kg ta' Defitelio mogħtija bħala infużjoni fuq sagħtejn, il-parametri farmakokinetiċi kienu kif ġejjin:

**Tabella 3: Il-parametri farmakokinetici 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) <sup>#</sup>	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)

Konċentrazzjonijiet 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 sighat wara l-bidu tal-infuzjoni.

L-analizi tas-simulazzjoni tal-mudellar farmakokinetiku wriet li l-konċentrazzjonijiet ta' Defitelio fil-plasma ma jakkumulawx wara amministrazzjoni ta' diversi doži u b'doži li huma sa 4 darbiet id-doža terapewtika.

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

### Eliminazzjoni

Wara l-għoti tad-doža terapewtika (6.25 mg/kg) lil individwi b'saħħithom, medja ta' 9.48% tad-doža totali mogħtija titneħha fl-awrina bhala defibrotide mhux mibdul f'24 siegħa, bil-maġgoranza tagħha titneħha matul l-ewwel intervall tal-ġbir ta' 0-4 sighat (bejn wieħed u ieħor 98%).

### Metabolizmu

Defibrotide ma jinibixx u lanqas ma jinduci CYP450s.

### Popolazzjonijiet specjalji

#### *Indeboliment tal-kliewi*

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-Kliewi - *Modification of Diet in Renal Disease equation*) u li ma kinux fuq id-dijalisi tqabblu ma' 6 individwi b'saħħithom b'demografici ta' linja bażi simili. Defitelio 6.25 mg/kg ingħata fil-vina fuq firxa ta' sagħtejn lil individwi kull 6 sighat. Meta mqabbla ma' kontrolli b'saħħithom, l-individwi b'indeboliment tal-kliewi wrew 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 mnejħi fl-awrina fuq firxa ta' 24 siegħa kien madwar 5% tad-doža totali mogħtija f'dawk b'indeboliment tal-kliewi meta mqabbel ma' madwar 12% f'individwi b'saħħithom.

Kważi t-tnejħħija mill-kliewi kollha sseħħi fl-ewwel 4 sighat. Ma nstabix akkumulazzjoni ta' defibrotide fuq 4 doži. Id-differenza fl-esponenti mhijiex meqjusa klinikament rilevanti u għalhekk l-aġġustament tad-doža muwiex rakkommandat għal pazjenti 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 farmakokinetici formali fpazjenti b'indeboliment tal-fwied. Defitelio ilu jantuża fi studji kliniči fpazjenti 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.

Fiż-żewġ speċi, is-sejbiet prinċipali kienu l-akkumulazzjoni ta' makrofaġi vakwulati fil-fwied tal-klieb u fil-fwied, kiewi u nodi limfatiċi tal-firien. Il-makrofaġi huma meqjusin bħala l-organu prinċipali fil-mira.

#### Żvilupp embriju-fetali

Fl-istudji riproduttivi tas-Segment II fil-firien u l-fniek, defibrotide wera tħalli tħalli induċa rata għolja ta' abort emorraġiku meta ġie infużjat ġol-vini fuq sagħtejn f'kull livell tad-doži t-testjati inkluż doži qrib id-doża umana. Minħabba din it-tħalli maternali, ma tista' tinstilet ebda konklużjoni dwar l-effetti ta' defibrotide fuq l-iż-żvilupp embriju-fetali. PAI-2 huwa magħruf li huwa regolat 'l fuq b'mod uniku fil-plaċenta.

#### Tħalli tħalli

Għoti ġol-vini ripetut ta' defibrotide, f'doži inqas u qrib id-doża terapewtika umana, għal firien ġuvenili rriżulta f'dewmien fl-eti 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. TAGħrif Farmaċewtiku**

### **6.1 Lista ta' eċċepjenti**

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

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Dan il-prodott medicinali m'għandux jithallat ma' prodotti medicinali oħra jn-hi kien hawn imsemmija f'sezzjoni 6.6.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott medicinali**

#### Kunjetti mhux miftuħin

3 snin

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

Minn lat mikrobijoloġiku, wara d-dilwizzjoni, il-prodott medicinali rikostitwit għandu jantużza minnufi. 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.

Jekk ma jintużax minnufih, il-ħinijiet u l-kundizzjonijiet ta' hażna qabel l-užu 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**

Aħżeen f'temperatura taħt 25 °C. Tagħmlux fil-friża.

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

#### **6.5 In-natura tal-kontenit u ta' dak li hemm ġo fi**

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

Daqs tal-pakkett ta' 10 kunjetti.

#### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġgar iehor**

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 stabilita' tas-soluzzjoni dilwita) għal konċentrazzjoni xierqa sabiex ikun hemm ħin ta' infużjoni ta' sagħtejn (ara sezzjoni 4.2).

Preparazzjoni ta' Defitelio (uża teknika asettika):

1. In-numru ta' kunjetti li għandhom jiġu dilwiti għandu jiġi stabilit 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 mħuwiex ċar, il-kunjett ma għandux jintuża.
3. Il-volum totali tal-infużjoni għandu jiġi stabilit abbażi tal-piż tal-pazjent individwali. Il-konċentrazzjoni finali ta' Defitelio għandha tkun fil-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 jingħibed u jintrema, ugħalli għall-volum totali tas-soluzzjoni ta' Defitelio li għandha tiżid.
5. Il-volum meħtieg mill-kunjetti ta' Defitelio għandu jinstilet u jiġi kkombinat.
6. Il-volumi kkombinati ta' Defitelio għandhom jiżiddu 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 titħallat bil-mod.
8. Qabel l-užu, is-soluzzjoni għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal frak. Soluzzjonijiet cari mingħajr frak jidhru biss għandhom jintużaw. Jiddependi mit-tip u l-ammont ta' dilwent, il-kulur tas-soluzzjoni dilwita jiġi minn bla kulur għal safrani ċar. Huwa rrakkommandat li s-soluzzjoni ta' Defitelio dilwita tingħata lil pazjenti li jużaw sett ta' infużjoni mgħammar b'0.2 µm filtru 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 medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-užu tal-prodott għandu jintrema kif jitħolbu l-ligjiet lokali.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEKGHD FIS-SUQ**

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

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

EU/1/13/878/001

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĞDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta' Ottubru 2013  
Data tal-ahħar tiġid: 26 ta' Mejju 2023

**10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

12/2023

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediciinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Ägenzija Ewropea ghall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

## ANNESS II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOGIKA ATTIVA U  
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĞ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJET JEW RESTRIZZJONIJET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJET JEW RESTRIZZJONIJET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAČI TAL-PRODOTT  
MEDIĆINALI**
- E. OBBLIGU SPEĆIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARΑ L-  
AWTORIZZAZZJONI JIĞU KOMPLUTI GHALL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT  
ČIRKUSTANZI EČCEZZJONALI**

**A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOGIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĞ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijologika attiva

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

Isem u indirizz tal-manifattur responsabblī għall-ħruġ tal-lott

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

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŽU**

Prodotti medicinali li jingħataw b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2)

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott medicinali huma mniżzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŽU SIGUR U EFFIKAČI TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġidha li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoincidu, dawn jistgħu jiġi pprezentati fl-istess hin.

**E. OBBLIGU SPEĆIFIKU BIEX MIŽURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĞU  
KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT  
CIRKUSTANZI ECCEZZJONALI**

Peress li din hi approvazzjoni taht cirkustanzi eccezzjonali u skont l-Artikolu 14(8) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jwettaq, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

<b>Deskrizzjoni</b>	<b>Data mistennija</b>
<u>Miżura 1</u>  Sabiex l-effikaċja u s-sigurtà ta' Defitelio jiġu kkaratterizzati aktar fit-trattament ta' veno-okklussiva epatika severa, l-MAH għandu jipprovdi aġġornamenti ta' kull sena dwar kwalunkwe informazzjoni gdida rigward is-sigurtà u l-effikaċja ta' Defitelio.	Ir-rapporti annwali għandhom jiġu sottomessi bħala parti mill-evalwazzjonijiet mill-ġdid li jsiru ta' kull sena

**ANNESS III**  
**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGħrif li Ghandu Jidher Fuq il-Pakkett ta' Barra****KAXXA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Defitelio 80 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni defibrotide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

mL wieħed ta' konċentrat fih 80 mg defibrotide. Kull kunjett ta' 2.5 mL fih 200 mg defibrotide.  
200 mg/2.5 mL

**3. LISTA TA' EČCIPJENTI**

Fih ukoll: sodium citrate dihydrate, hydrochloric acid u sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH), ilma għall-injezzjonijiet

**4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni  
10 kunjetti

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-faż-za ta' tagħrif qabel l-użu.  
Għal użu ġol-vini

**6. TWISIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA****8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżeen f'temperatura taħt 25 °C. Tagħmlux fil-friža.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŽONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

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

EU/1/13/878/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija accettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**

**KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Defitelio 80 mg/mL konċentrat sterili  
defibrotide  
IV

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

2.5 mL

**6. OHRAJN**

200 mg/2.5 mL  
Gentium S.r.l

**B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

### Defitelio 80 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni defibrotide

Dan il-prodott medicinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġidha dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Defitelio u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Defitelio
3. Kif se jingħatalekk Defitelio
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżeen Defitelio
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Defitelio u għalxiex jintuża

Defitelio huwa mediċina li fiha s-sustanza attiva defibrotide.

Jintuża biex jikkura kundizzjoni msejħa marda veno-okklussiva tal-fwied, li fiha, il-važi tad-demm fil-fwied tiżviluppālhom hsara u jiġu mblukkati b' mboli tad-demm. Dan jista' jiġi kkawżat minn mediċini li huma mogħtija qabel it-trapjant taċ-ċelluli staminali.

Defibrotide jaħdem billi jipprotegi ċ-ċelluli tal-važi tad-demm u jimpedixxi jew ikisser l-emboli tad-demm.

Din il-mediċina tista' tintuża f'adulti u fl-adolexxenti, fit-tfal u fi trabi li għandhom aktar minn xahar.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Defitelio

##### Tużaxx Defitelio

- jekk inti allergiku għal defibrotide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6)
- jekk qed tuża mediċini oħrajn li jkissru l-emboli tad-demm bħal attivatur tal-plasminoġen tat-tessut.

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża Defitelio:

- jekk qed tieħu mediċina li żżid ir-riskju ta' ħruġ ta' demm.
- jekk għandek ħruġ ta' demm qawwi u teħtieġ trasfużjoni tad-demm.
- jekk qed tagħmel kirurġja.
- jekk għandek xi problema biċ-ċirkolazzjoni tad-demm minħabba li għismek ma jistax iżomm pressjoni tad-demm kostanti.

## **Tfal u adolexxenti**

Defitelio mhuwiex rakkomandat fi tfal li għandhom inqas minn xahar.

## **Mediċini oħra u Defitelio**

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu mediċini sabiex jimpedixxu għaqid tad-demm bħal acetylsalicylic acid, heparini, warfarin, dabigatran, rivaroxaban jew apixaban jew jekk qed tieħu mediċini anti-infjammatorji (eż., ibuprofen, naproxen, diclofenac u mediċini anti-infjammatorji mhux steroidal).

## **Tqala u treddiġ**

Tużax Defitelio jekk inti tqila sakemm il-marda tiegħek ma tkunx teħtieg kura b'efitelio.

Jekk inti sesswalment attiv/a u inti jew is-sieħba tiegħek tistgħu toħorġu tqal, intom it-tnejn għandkom tużaw kontraċċejjoni effettiva matul il-kura b'efitelio u għal ġimgħa 1 wara li twaqqfu l-kura.

## **Sewqan u thaddim ta' magni**

Mhuwiex mistenni li Defitelio sejjer jaffettwa l-ħila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

## **Defitelio fih sodju**

Din il-mediċina fiha 20.4 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f'kull kunjett. Dan huwa ekwivalenti għal 1.02% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittieħed kuljum mad-dieta minn adult.

## **3. Kif se jingħatalek Defitelio**

Il-kura b'efitelio tista' tinbeda u għandha tiġi ssorveljata kontinwament biss minn tabib esperjenzat fi sptar jew f'entru speċjalizzat għal trapjant ta'ċelloli staminali.

Jiġi injettat bil-mod (fuq perjodu ta'sagħtejn) f'aħda mill-vini tiegħek. Dan jissejjah "nfużjoni intravenuża" jew dripp.

Inti ser tirċievi din il-kura erba'd darbiet kuljum għal mill-inqas 21 jum u sakemm is-sintomi tiegħek jgħibbu.

Id-doża rakkomandata fit-tfal ta'xahar sa 18-il sena hija l-istess bħal dik fl-adulti.

## **Jekk doża ta' Defitelio tintnsea**

Minħabba li inti se tirċievi din il-mediċina minn tabib jew infermier, mhuwiex probabbli li se taqbeż id-doża. Madankollu, għid lit-tabib tiegħek jew lill-professionista tal-kura tas-saħħha jekk taħseb li nqabżet doża. M'għandek tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbi**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Għal pazjenti kkurati b'Defitelio, ġew irrapportati l-effetti sekondarji li ġejjin.

Jekk tesperjenza wieħed minn dawn l-effetti sekondarji, għandek **tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatamente.**

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- pressjoni tad-demm baxxa

**Komuni** (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10)

- ħruġ ta'demm b'od ġenerali
- ħruġ ta'demm mill-imnieħer

- hruġ ta"demm fil-moħħ
- hruġ ta"demm fl-imsaren
- rimettar ta' demm
- hruġ ta"demm fil-pulmuni
- hruġ ta"demm mil-linja ta"infużjoni
- demm fl-awrina
- hruġ ta' demm mill-ħalq
- hruġ ta' demm fil-gilda
- koagulopatija (disturbi fl-ghaqid tad-demmm)
- dardir
- rimettar
- dijarrea
- raxx
- ħakk
- deni

#### **Mhux komuni** (tista"taffettwa sa persuna 1 minn kull 100)

- hruġ ta"demm mill-ħajnejn
- demm fl-ippurgar
- hruġ ta"demm fis-sit tal-injezzjoni
- ġbir ta"demm lokalizzat barra mill-važi (ematoma) fil-moħħ
- ematorače (akkumulazzjoni ta"demm fiż-żona ta"bejn il-qalb u l-pulmun)
- tbenġil
- reazzjonijiet allergiči (tista' tesperjenza reazzjonijiet tal-ġilda bħal raxx)
- reazzjoni allergika severa (tista"tesperjenza nefha fl-idejn, fil-wiċċ, fix-xofftejn, fl-ilsien jew fil-gerżuma, diffikultà fit-teħid tan-nifs).

#### **Tfal u adolexxenti**

Effetti sekondarji fit-tfal (xahar sa 18-il sena) huma mistennija li jkunu simili fit-tip, severità u frekwenza u ma hemm bżonn ta"ebda prekawzjoni speċjali oħra.

#### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendici V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tigi pprovdu aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħżeen Defitelio**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidħirx u ma tintlaħhaqx mit-tfal.

Tużax Defitelio wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżeen f'temperatura taħt 25 °C. Tagħmlux fil-friża.

Ladarba tiġi dilwita għall-użu, il-ħażin tal-infużjoni ma għandux jaqbeż 24 siegħa f'2 °C - 8 °C sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx seħħet fkundizzjonijiet asettiċi kkontrollati u vvalidati.

Defitelio ma għandux jintuża jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra jew jekk ikun fiha frak.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-draġa. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Defitelio**

- Is-sustanza attiva hi defibrotide. Kull kunjett ta' 2.5 mL fih 200 mg defibrotide u kull mL soluzzjoni fiha 80 mg defibrotide.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma sodium citrate dihydrate, hydrochloric acid u sodium hydroxide (it-tnejn li huma għall-aġġustament tal-pH) u ilma għall-injezzjonijiet (ara sezzjoni 2 “Defitelio fih sodju”).

### **Kif jidher Defitelio u l-kontenut tal-pakkett**

Defitelio huwa konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni ċar (konċentrat sterili), b'lewn safrani ħafif għal kannella, ġieles minn materja bi frak jew turbidità.

Kartuna waħda fiha 10 kunjetti tal-ħġieg b'2.5 mL ta' konċentrat kull wieħed.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur**

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżtant lokali tad-Dtentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

**AT – BE – BG – CY – CZ – DE – DK – EE – EL – ES – FI – FR – HR – HU – IE – IS  
– IT – LT – LU – LV – MT – NL – NO – PL – PT – RO – SE – SK – SL**

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited  
Tel: +353 1 968 1631  
(numru tat-telefon lokali fir-Repubblika tal-Irlanda)  
(jekk iċċempel minn barra mir-Repubblika tal-Irlanda dan jista' jinkludi ħlas ta' telefonata internazzjonali)  
Email: mailto:medinfo-int@jazzpharma.com

### **Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f': 07/2024**

Din il-mediċina kienet awtorizzata taħt ‘ċirkustanzi ecċeżżjonali’. Dan ifisser li minħabba li l-marda hija rari u għal raġunijiet ta’ etika kien impossibbli li jsiru studji kliniči kkontrollati bi plaċebo u li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar din il-mediċina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta’ informazzjoni gdida dwar din il-mediċina kull sena u dan il-fuljett ser jiġi aġġornat kif meħtieg.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettroniċi oħra dwar mard rari u kura.

<----->