

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ 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 mukoża intestinali tal-majjali.

Eċċipjent b'effett magħruf

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni (konċentrat sterili).

Is-soluzzjoni hija ċara, b'lewn safrani ħafif għal kannella, ħielsa 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-adolexxenti, 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-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 oġġla minn dan il-livell u konsegwentament, mhuwiex 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 meħtieġ 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 studji 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 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 għandhom 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 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 ħin ta' terapija trombolitika (eż. t-PA) (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Tracċabilità

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

L-użu ta' prodotti mediċinali li jżidu r-riskju ta' emorraġja fi żmien 24 siegħa mill-ġhoti 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 ftuħ mill-ġdid ta' linja venuża ċentrali, jeħtieġ monitoraġġ attent. Għandha tingħata kunsiderazzjoni għat-twaqqif ta' Defitelio matul l-użu ta' terapija bħal din.

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

F'pazjenti li għandhom 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-ghoti ta' defibrotide lil pazjenti li għandhom instabilità emodinamika, definita bħala inabilità sabiex iżommu pressjoni arterjali medja b'appoġġ tal-pressor waħdieni, mhuwiex rakkomandat. Amministrazzjoni bolus ta' Defitelio tista' tikkawża fwawar jew sensazzjoni ta' "shana generalizzata".

Eċċipjenti

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

4.5 Interazzjoni ma' prodotti medicinali ohra u forom ohra 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 jista' jippreżenta riskju miżjud ta' emorraġija 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 issaħħaħ l-attività ta' prodotti medicinali antitrombotici/fibrinolitici.

Fil-preżent ma hemm ebda esperjenza rapportata 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 medicinali 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 medicinali ohrajn

Defibrotide 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 ġimgħa 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.

Treddiġh

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

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

L-evalwazzjoni tas-sigurtà ta' defibrotide hi bbażata fuq sett ta' dejta miġbura dwar is-sigurtà, li kienet tinkludi pazjenti li rċevew 25 mg/kg/jum ta' defibrotide għall-kura ta' VOD, minn 4 studji kliniċi: L-istudju pivotali tal-kura ta' Fażi 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' Fażi 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 bħala possibilmnt relatat f'tal-inqas żewġ okkażjonijiet] u t-TEAEs osservati fl-aħħar 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 taht 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 emorraġija (inkluż iżda mhux limitat għal emorraġija gastro-intestinali, emorraġija pulmonari u epistassi) u pressjoni baxxa.

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 (≥1/10), komuni (≥1/100 sa <1/10), mhux komuni (≥1/1 000 sa <1/100), rari (≥1/10 000 sa <1/1 000), rari ħafna (<1/10 000).

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

| | |
|--|-----------------------------------|
| <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 hafna | Pressjoni baxxa |
| Komuni | Emorraġija |
| <i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i> | |
| Komuni | Emorraġija pulmonari |
| | Epistassi |
| Mhux komuni | Emotoraċe |
| <i>Disturbi gastro-intestinali</i> | |
| Komuni | Emorraġija gastro-intestinali |
| | Rimettar |
| | Djarrea |
| | Nawsea (dardir) |
| | Ematemeži |
| | Emorraġija fil-ħalq |
| Mhux komuni | Melaena |
| <i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i> | |
| Komuni | Raxx |
| | Ħakk |
| | Petechiae |
| Mhux komuni | Ekkimoži |
| <i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i> | |
| Komuni | Ematurja |
| <i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i> | |
| 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 oġġla mid-doża rakkomandata ta' 25 mg/kg/jum, kien hemm proporzjon oġġla 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 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

medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla 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

Defibrotide huwa taħlita ta' oligonukleotide b'azzjonijiet murija antitrombotiċi, fibrinolitiki, ta' kontra l-adeżjoni u anti-infjammatorji. Il-mekkaniżmu ta' azzjoni għandu għadd ta' fatturi. Jaġixxi b'mod primarju billi jnaqqas l-attivazzjoni eċċessiva ta' ċellula endoteljali (EC, endothelial cell) (disfunzjoni endoteljali), billi jimmodula l-omeostażi endoteljali kif ukoll jerga' jistabbilixxi l-bilanċ trombo-fibrinolitiku. Madankollu, il-mekkaniżmu ta' azzjoni eżatti ta' defibrotide mhux ikklarifikat għalkollox.

Defibrotide wera effetti antitrombotiċi u fibrinolitiki *in vitro* u *in vivo* billi: zied l-inibitur tal-passaġġ tal-fattur tat-tessut (TFPI, tissue factor pathway inhibitor) sistemiku, l-attivatur tal-plasminogen 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-inibitur-1 tal-attivatur tal-plasminogen (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-lewkoċiti u l-plejtlits mal-endotelju billi: jissopprimi l-molekula ta' adeżjoni P-selectin u ta' ċellula vaskulari-1 (VCAM-1, vascular cell adhesion molecule); jinterferixxi mat-trasmigrazzjoni tal-lewkoċiti medjata mill-molekula tal-adeżjoni interċellulari-1 tal-antiġen b'funzjoni assoċjata mal-limfoċiti (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-ossigenu reattivi u medjaturi infjammatorji bħal interleukin 6, thromboxane A₂, leukotriene B₄ u l-fattur- α tan-nekrozi tat-tumur (TNF- α).

Defibrotide jipprotegi ċ-ċelluli endoteljali mill-ħsara u jipromwovi l-omeostażi tat-tessut billi jnaqqas l-apoptozi medjata bi fludarabine ta' 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.

Effikaċja klinika u sigurtà

Kura ta' VOD

L-effikaċja 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 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 sħiħ definit bħala 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 meta mqabbel ma' 9.4% (3/32) fil-kontroll storiku (p=0.013). Barra minn hekk, rata ta' sopravivenza ta' Jum+100 tjobbet 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 ipprezentata fit-Tabella 1.

Tabella 1: Rizultati tal-istudju tal-kura: Rispons shih 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 shih 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 analizi ħin sal-avveniment sa Jum+100

Dejta li rrizultat, 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.

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 registru indipendenti tal-Istati Uniti uriet effett ta' benefiċċju ta' Defitelio fil-prattika klinika ta' rutina. F'analizi interim tar-registru 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 registru 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 |
| Ħajjin f'Jum +100 | 17 (31%) | 16 (39%) |
| VOD għaddiet sa Jum +100 | 16 (29%) | 21 (51%) |

Profilassi

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-incidenza 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'analisi sekondarja fuq is-subsett ta' pazjenti li kienu qeghdin jaghmlu 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.

Studju ta' profilassi separat (Studju 15-007) bl-użu tal-istess doża 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 mijeloġenuża akuta (n=96) 25.8%, jew newroblastoma (n=57) 15.3%. Il-pazjenti ġew randomizzati sabiex jirċievu Defitelio flimkien mal-aqwa kura ta' appoġġ (BSC - best supportive care) jew BSC biss.

Il-punt aħhari primarju ta' sopravivenza hielsa 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 hielsa 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 hielsa minn VOD maż-żmien bejn iż-żewġ 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 rċewew BSC biss esperjenzaw TEAEs (99.4% kontra 100%, rispettivament) u TEAEs serji (40.9% kontra 35.1%, rispettivament).

Popolazzjoni pedjatrika

Fl-istudji kliniċi mwettqa 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 kliniċi għall-kura ta' VOD: l-istudju pivotali tal-kura ta' Fażi 3 (2005-01), l-istudju tal-Kura-IND (2006-05) u l-istudju tat-tisjib tad-doża (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.

Elettrofizjoloġija kardijaka

Fuq il-baži 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 huwa klinikament relevanti li jtaqwal il-QTc f'dozi li huma sa 2.4 darbiet aktar milli indikat terapewtikament. Defitelio jista' jitqies hieles minn tossiċità proaritmika relatata ma' tibdiliet 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 sħiħa 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 waħda ta' 6.25 mg/kg ta' Defitelio mogħtija bħala 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)

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

L-analiżi tas-simulazzjoni tal-mudellar farmakokinetiku wriet li l-konċentrazzjonijiet ta' Defitelio fil-plasma ma jakkumulawx wara amministrazzjoni ta' diversi dozi u b'dozi 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-ġhoti 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 tagħha titneħħa matul l-ewwel intervall tal-ġbir ta' 0-4 sigħat (bejn wieħed u iehor 98%).

Metabolizmu

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 m² (ikkalkulata bl-użu tal-ekwazzjoni tal-Modifika tad-Dieta fil-Mard tal-Kliwi - *Modification of Diet in Renal Disease equation*) u li 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-kliwi 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 mneħħi fl-awrina fuq firxa ta' 24 siegħa kien madwar 5% tad-doża totali mogħtija f'dawk b'indeboliment tal-kliwi meta mqabbel ma' madwar 12% f'individwi b'saħħithom.

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

F'sottostudju ntwera 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 jintuża fi studji 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' makrofaġi vakwulati fil-fwied tal-klieb u fil-fwied, kliewi u nodi limfatiċi tal-firien. Il-makrofaġi 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 saġhtejn 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 'l fuq b'mod uniku fil-plaċenta.

Tossiċità ġuvenili

Għoti ġol-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 jissuggerixxi 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 Inkompatibbiltajiet

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 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.

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

Aħżen f'temperatura taħt 25 °C. 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 ġo 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 xierqa sabiex ikun hemm hin 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 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 mhuwiex ċar, 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 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 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 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 rrakkomandat 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 mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

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

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

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-aħhar tiġdid: 26 ta' Mejju 2023

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPEĊIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

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

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli 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-UŻU

Prodotti mediċinali 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 ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla 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-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

Jekk il-preżentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess hin.

**E. OBBLIGU SPEĊIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU
KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT
ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI**

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

| Deskrizzjoni | Data mistennija |
|---|--|
| <p><u>Miżura 1</u></p> <p>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 ġdida rigward is-sigurtà u l-effikaċja ta' Defitelio.</p> | <p>Ir-rapporti annwali għandhom jiġu sottomessi bħala parti mill-evalwazzjonijiet mill-ġdid li jsiru ta' kull sena</p> |

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni
10 kunjetti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħžen f' temperatura taht 25 °C. Tagħmlux fil-frizza.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

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 ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

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 MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Defitelio 80 mg/mL koncentrat 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' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Defitelio 80 mg/mL koncentrat għal soluzzjoni għal infużjoni defibrotide

Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida 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 tinghata Defitelio
3. Kif se jinghatalek Defitelio
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen 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 msejha marda veno-okklussiva tal-fwied, li fiha, il-važi tad-demmm fil-fwied tiżviluppallhom ħsara u jiġu mblukkati b'mboli tad-demmm. Dan jista' jiġi kkawżat minn mediċini li huma mogħtija qabel it-trapjant taċ-ċelluli staminali.

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

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 tinghata Defitelio

Tużax 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-demmm bħal attivatur tal-plasminogen tat-tessut.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża Defitelio:

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

Tfal u adolexxenti

Defitelio mhuwiex rakkomandat fi tfal li għandhom inqas minn xahar.

Mediċini oħra u Defitelio

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

Tqala u treddigh

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

Jekk inti sesswalment attiv/a u inti jew is-sieħba tiegħek tistgħu toħorġu tqal, intom it-tnejn għandkom tużaw kontraċezzjoni 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 jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

3. Kif se jinghatalek 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.

Jigi injettat bil-mod (fuq perjodu ta' sagħtejn) f'aħda mill-vini tiegħek. Dan jissejjaħ "nfuzjoni intravenuża" jew dripp.

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

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

Jekk doża ta' Defitelio tintnesa

Minhabba 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-professjonista tal-kura tas-saħħa jekk taħseb li nqabżet doża. M'għandekx tiegħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiegħu.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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 wiehed minn dawn l-effetti sekondarji, għandek **tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament**.

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

- pressjoni tad-demem baxxa

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

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

- ħruġ ta' demm fil-moħħ
- ħruġ ta' demm fl-imsaren
- rimettar ta' demm
- ħruġ ta' demm fil-pulmuni
- ħruġ ta' demm mil-linja ta' infużjoni
- demm fl-awrina
- ħruġ ta' demm mill-ħalq
- ħruġ ta' demm fil-ġilda
- koagulopatija (disturbi fl-għaqid tad-demm)
- dardir
- rimettar
- dijarrea
- raxx
- ħakk
- deni

Mhux komuni (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 100)

- ħruġ ta' demm mill-għajnejn
- demm fl-ippurgar
- ħruġ ta' demm fis-sit tal-injezzjoni
- ġbir ta' demm lokalizzat barra mill-vażi (ematoma) fil-moħħ
- ematoraċe (akkumulazzjoni ta' demm fiż-żona ta' bejn il-qalb u l-pulmun)
- tbenġil
- reazzjonijiet allergiċi (tista' tesperjenza reazzjonijiet tal-ġilda bħal raxx)
- reazzjoni allergiċa severa (tista' tesperjenza nefha fl-idejn, fil-wieċ, 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 prekawżjoni speċjali oħra.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Defitelio

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx 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.

Aħzen f'temperatura taħt 25 °C. Tagħmlux fil-friza.

Ladarba tiġi dilwita għall-użu, il-ħżin tal-infużjoni ma għandux jaqbeż 24 siegħa f'2 °C - 8 °C sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx sehħet f'kundizzjonijiet asettici kkontrollati u vvalidati.

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

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini 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-infużjoni ċar (konċentrat sterili), b'lewn safrani ħafif għal kannella, hieles minn materja bi frak jew turbidità.

Kartuna waħda fiha 10 kunjetti tal-ħġieġ 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-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur 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 – UK(NI)**

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 h̄las ta' telefonata internazzjonali)

Email: <mailto:medinfo-int@jazzpharma.com>

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f':

Din il-medicina kienet awtorizzata taħt 'ċirkustanzi eċċezzjonali'. Dan ifisser li minħabba li l-marda hija rari u għal raġunijiet ta' etika kien impossibbli li jsiru studji kliniċi kkontrollati bi placebo u li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida dwar din il-medicina kull sena u dan il-fuljett ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

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

<----->