PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Léčivý přípravek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kepivance 6,25 mg prášek pro přípravu injekčního roztoku.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 6,25 mg paliferminu.

Palifermin je lidský keratinocytový růstový faktor (KGF = keratinocyte growth factor), vyráběný technologií rekombinantní DNA prostřednictvím *Escherichia coli*.

Jakmile je roztok Kepivance připravený, obsahuje 5 mg paliferminu v 1 ml roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekčního roztoku (prášek pro injekci).

Bílý lyofilizovaný prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Kepivance je určen ke snížení incidence, délky trvání a závažnosti zánětů ústní sliznice u dospělých pacientů s maligním hematologickým onemocněním, kteří jsou léčeni myeloablativní radiochemoterapií, často doprovázenou těžkým zánětem ústní sliznice, a u kterých je nutná podpůrná léčba autologními krvetvornými kmenovými buňkami.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Kepivance by měla probíhat pod dozorem lékaře se zkušenostmi v podávání chemoterapie.

Dávkování

Dospělí
Doporučené dávkování Kepivance je 60 mikrogramů/kg/den formou nitrožilní bolusové injekce ve třech po sobě následujících dnech před zahájením a ve třech po sobě následujících dnech po ukončení myeoablativní radiochemoterapie, celkem tedy šest dávek. Doba mezi poslední dávkou Kepivance před myeoablativní radiochemoterapií a první dávkou Kepivance po myeoablativní radiochemoterapii musí být alespoň sedm dní.

Podání před myeloablativní radiochemoterapií:
První tři dávky by měly být podány před myeloablativní léčbou, přičemž třetí dávka by měla být podána 24 až 48 hodin před zahájením myeloablativní radiochemoterapie.

Podání po myeloablativní radiochemoterapii:
Poslední tři dávky by měly být podány po myeloablativní radiochemoterapii, přičemž první z těchto dávek by měla být podána po infuzi krvetvorných kmenových buněk, a to ve stejný den, jako tato infuze, a zároveň alespoň sedm dní po posledním podání Kepivance (viz bod 4.4).

Léčivý přípravek již není registrován

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost podávání Kepivance dětem ve věku od 0 do 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Pacienti s poruchou funkce ledvin
Dávkování přípravku u pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba upravovat (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater
Bezpečnost a účinnost u pacientů s poruchou funkce jater nebyla hodnocena (viz bod 5.2). U pacientů s poruchou funkce jater je potřeba dávkovat opatrně.

Pacienti v pokročilém věku
Bezpečnost a účinnost u pacientů v pokročilém věku nebyla hodnocena. Data, která jsou aktuálně k dispozici, jsou uvedena v bodě 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádné doporučení pro dávkování.

Způsob podání

Intravenózní podání.
Přípravek Kepivance není určen k podkožnímu podání, neboť je při lokálně špatně snášen.

Rekonstituovaný roztok Kepivance nesmí být vystaven pokojové teplotě déle než 1 hodinu a je třeba jej chránit před světlem. Roztok před podáním vizuálně zkontrolujte, zda nezměnil barvu nebo neobsahuje pevné částice, viz bod 6.6.

Návod k rekonstituci léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na proteiny pocházející z *Escherichia coli*.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Použití s chemoterapií

Kepivance by neměl být podáván v období 24 hodin před infuzí cytotoxických chemoterapeutik, během této infuze a 24 hodin po ní. V klinických studiích vedlo podání Kepivance v tomto období ke zhoršení projevů a prodloužení délky trvání zánětu ústní sliznice.

Současné použití s heparinem

V případě, že byl pro zajištění intravenózní kanyly použit heparin, je třeba před podáním a po podání Kepivance kanylu propláchnout fyziologickým roztokem (viz bod 6.2).

Ostrost vidění

Bylo zjištěno, že se receptory KGF (keratinocytový růstový faktor) vyskytují na oční čočce. Nelze vyloučit vliv paliferminu na vznik katarakty (viz bod 5.1). Dlouhodobé následky nejsou dosud známy.

Dlouhodobá bezpečnost

Dlouhodobá bezpečnost Kepivance nebyla dosud zcela zhodnocena ve vztahu k celkovému přežití, délce intervalu přežití bez známek progrese choroby a sekundárním malignitám.

Léčivý přípravek již není registrován

Nehematologické maligní onemocnění

Kepivance je růstový faktor, který stimuluje proliferaci epitelových buněk nesoucích KGF receptor. Bezpečnost a účinnost přípravku Kepivance nebyla stanovena pro pacienty s maligními onemocněními, která nejsou hematogenního původu a vykazují přítomnost KGF receptoru. Palifermin se proto nesmí podávat pacientům, u kterých je známo nebo se předpokládá nehematologické maligní onemocnění.

Nedostatečná účinnost a riziko infekce u přípravného režimu s podáváním vysokých dávek melfalanu

V postmarketingových klinických studiích, kterých se zúčastnili pacienti s mnohočetným myelomem léčení v rámci přípravného režimu melfalanem 200 mg/m^2, nebylo podání paliferminu se čtyřdenní pauzou podávání (palifermin byl vysazen jeden den před podáním melfalanu a jeho podávání znovu zahájeno jeden den po ukončení jeho podávání) při srovnání s placebem spojeno s léčebným přínosem při hodnocení výskytu nebo délky trvání těžké ústní mukositidy.

Dále se vyskytlo více infekcí u pacientů, kterým byl podáván palifermin před a po chemoterapii (49,5 %) v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo (24,6 %). V porovnání se skupinou s placebem měla skupina před/po chemoterapii vyšší výskyt infekce virem herpes (9 % vs. 0%), orální plísňové infekce (7 % vs. 2 %) a sepse/septického šoku (12 % vs. 2 %).

Účinnost a bezpečnost paliferminu byla určena pouze ve spojení s přípravnými režimy pro podpůrnou léčbu autologními krvetvornými kmenovými buňkami, která zahrnuje celotělové ozařování a chemoterapii ve vysokých dávkách (cyklofosfamid a etoposid) (viz bod 5.1). Palifermin nemá být používán spolu s přípravným režimem, pokud terapie zahrnuje pouze myeloablativní chemoterapii.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Vzhledem k tomu, že se jedná o léčivo bílkovinné povahy, je riziko interakce Kepivance s jinými léčivými přípravky nízké.

Údaje získané *in-vitro* a *in-vivo* naznačují, že se palifermin váže na nefrakcionované i nízkomolekulární hepariny. Ve dvou studiích na zdravých dobrovolnících došlo při současném podávání Kepivance a heparinu k přibližně 5krát vyšší systémové expozici paliferminu, a to kvůli nižšímu distribučnímu objemu. Farmakodynamický účinek paliferminu, měřený změnou exprese Ki67, se snižoval při současném podávání s heparinem, ale klinický význam tohoto nálezu není jasný. Nicméně podávání paliferminu v experimentálních podmínkách (jednorázová dávka, subterapeutické dávkovací schéma) neovlivnilo antikoagulační účinek heparinu. Vzhledem k omezeným údajům u pacientů by měl být heparin používán u pacientů léčených paliferminem opatrně a jejich léčba by měla být sledována prováděním vhodných testů krevní srážlivosti.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání Kepivance těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční a vývojovou toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro lidské embryo nebo lidský plod není známé. Kepivance by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

Není známo, zda se u člověka Kepivance vylučuje do lidského mateřského mléka, Kepivance by proto neměl být podáván kojícím matkám.

Fertilita

Léčivý přípravek již není registrován

Studie na potkanech neprokázaly žádné nežádoucí účinky na parametry reprodukce/fertility při dávkách až do 100 mikrogramů/kg/den. Systémová toxicita (klinické příznaky a/nebo změny tělesné hmotnosti) a nežádoucí účinky na parametry mužské nebo ženské fertility byly pozorovány u dávek ≥ 300 mikrogramů/kg/den (5x vyšší než doporučená dávka u člověka).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Údaje o bezpečnosti přípravku jsou založeny na výsledcích randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích, kterých se zúčastnili pacienti s maligním hematologickým onemocněním, včetně jedné studie farmakokinetiky a na zkušenostech po uvedení přípravku na trh.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky přípravku (hlášené u > 1/10 pacientů) odpovídaly farmakologickému působení přípravku Kepivance na kůži a epitel ústní sliznice, např. edém, včetně periferního edému a hypertrofie struktur ústní dutiny. Tyto účinky byly obvykle mírné až středně těžké a byly reverzibilní. Střední doba nástupu účinku byla přibližně 6 dní po podání první ze tří po sobě jdoucích dávek Kepivance, se střední dobou trvání přibližně 5 dní. Výskyt následujících nežádoucích účinků – Bolesti kloubů a jiné bolesti byly dalšími častými nežádoucími účinky, což odpovídalo tomu, že pacienti, kterým byl přípravek Kepivance podáván, dostávali méně opiátových analgetik, než pacienti léčení placebem (viz Tabulka 2). S paliferminem souvisel rovněž výskyt přecitlivělosti, včetně anafylaktických reakcí.
Tabulka 1. Nežádoucí účinky z klinických studií a spontánních hlášení

Níže uvedená četnost výskytu je definována následujícím způsobem: velmi časté (> 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), není známo (četnost nelze z dostupných údajů stanovit).

Třída orgánových systémů	**Četnost**	**Nežádoucí účinky**
Poruchy imunitního systému	Není známo:	Anafylaktická reakce/přecitlivělost
Poruchy nervového systému	Velmi časté: Časté:	Dysgeuzie Orální parestezie
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté: Není známo:	Hypertrofie ústní sliznice / jazykových papil, změna barvy ústní sliznice / jazyka Poruchy jazyka (např. zarudnutí, bulky), otok jazyka
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté: Časté: Není známo:	Vyrážka, svědění a erytém Kožní hyperpigmentace Syndrom palmárně plantární erytrodysestezie (dysestezie, erytém a edém dlaní a plosek nohou)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté:	Bolesti kloubů
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Není známo	Vaginální otok a vulvovaginální erytém
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté: Časté:	Edém, periferní edém, bolest a pyrexie Otoky rtů a víček

Léčivý přípravek již není registrován

	Není známo:	Otoky obličeje, otok úst
Vyšetření	Velmi časté:	Zvýšené hladiny sérové amylázy a lipázy [1]

[1] Kepivance může vyvolat vzestup hladin lipázy a amylázy u některých pacientů s bolestmi břicha nebo zad, případně i u těch pacientů, kteří žádné bolesti nemají. V tomto hodnoceném souboru pacientů nebyly hlášeny žádné zjevné případy pankreatitidy. Frakcionace zvýšené amylázy odhalila, že se jedná o amylázu pocházející ze slinných žláz.

Regenerace krvetvorby po infuzi periferních hematopoetických progenitorových buněk byla obdobná u pacientů léčených Kepivance i placebem, nebyl pozorován žádný rozdíl v progresi onemocnění a míře přežití.

Příznaky toxicity limitující dávku byly pozorovány u 36 % (5 ze 14) pacientů, kteří v průběhu 2 týdnů dostávali celkem 6 dávek 80 mikrogramů/kg/den nitrožilně (3 dávky před myeloablativní terapií a tři dávky po ní). Tyto účinky byly shodné s těmi, které byly pozorovány při podávání doporučených dávek, ale byly obecně závažnější.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním Kepivance pacientům v dávkách vyšších než 80 mikrogramů/kg/den nitrožilně v průběhu dvou týdnů (3 dávky před myeloablativní terapií a tři dávky po ní).

Informace o toxicitách limitujících dávku viz bod 4.8.

Podání jednorázové dávky 250 mikrogramů/kg nitrožilně 8 zdravým dobrovolníkům nevedlo ke vzniku těžkých nebo závažných nežádoucích účinků.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ke snížení toxicity protinádorové léčby, ATC kód: V03AF08.

Palifermin je bílkovina o 140 aminokyselinách s molekulovou hmotností 16,3 kilodaltonů.
Od endogenního lidského KGF se liší tím, že prvních 23 N-koncových aminokyselin bylo odštěpeno kvůli vylepšení stability bílkoviny.

Mechanismus účinku

KGF je bílkovina, která se prostřednictvím specifických povrchových buněčných receptorů váže na epitelové buňky a stimuluje je tak k proliferaci, diferenciaci a zesílení cytoprotektivních mechanizmů (např. indukci antioxidačních enzymů). Endogenní KGF je specifický růstový faktor epitelových buněk, který je tvořen mezenchymálními buňkami a který je přirozeným způsobem regulován směrem nahoru jako odpověď na poranění epitelové tkáně.

Léčivý přípravek již není registrován

Farmakodynamické účinky

Proliferace epitelových buněk byla posuzována imunohistochemickým stanovením Ki67 u zdravých subjektů. Ve vzorcích získaných biopsií bukální sliznice, odebraných 24 hodin po třetí dávce paliferminu, bylo zjištěno trojnásobné nebo vyšší zvýšení Ki67 u 3 ze 6 zdravých subjektů, kterým byl nitrožilně podáván palifermin v dávce 40 mikrogramů/kg/den po 3 dny. Proliferace epitelových buněk závisející na dávce byla zjištěna u zdravých subjektů 48 hodin po podání jednotlivé dávky 120 až 250 mikrogramů/kg.

Klinická účinnost a bezpečnost

Programu klinického hodnocení paliferminu v rámci myelotoxické terapie, která vyžadovala podání krvetvorných kmenových buněk (HSC - haematopoietic stem cell), se zúčastnilo 650 pacientů s maligním hematologickým onemocněním. Tito pacienti byli hodnoceni ve 3 randomizovaných a placebem kontrolovaných klinických studiích a studii farmakokinetiky.

Účinnost a bezpečnost paliferminu byla stanovena v randomizovaném, dvojitě zaslepeném, placebem-kontrolovaném klinickém hodnocení, ve kterém byli pacienti léčeni vysokými dávkami cytotoxických přípravků. Léčba maligních onkologických onemocnění (non-Hodgkinský lymfom /NHL/, Hodgkinova choroba, akutní myeloidní leukémie/AML/, akutní lymfoblastová leukémie /ALL/, chronická myelocytová leukémie /CML/, chronická lymfocytová leukémie /CLL/ nebo mnohočetný myelom) se skládala z frakcionovaného celotělového ozáření (celková dávka 12 Gy, den -8 až -5), vysokých dávek etoposidu (60 mg/kg, den -4) a vysokých dávek cyklofosfamidu (100 mg/kg, den -2) následovaných infuzí periferních hematopoetických progenitorových buněk. V tomto klinickém hodnocení bylo randomizováno 212 pacientů, kteří dostávali buď palifermin, nebo placebo. Palifermin byl podáván ve formě každodenní nitrožilní injekce v dávce 60 mikrogramů/kg/den v průběhu 3 po sobě následujících dní před zahájením cytotoxické léčby a v průběhu 3 po sobě následujících dní po infuzi periferních hematopoetických progenitorových buněk, s devíti dny mezi poslední dávkou před a první dávkou po.

Hlavním cílovým ukazatelem účinnosti v klinickém hodnocení byla délka trvání (v počtu dní) těžké orální mukositidy – těžkého zánětu ústní sliznice (stupeň 3/4 podle stupnice Světové zdravotnické organizace – WHO). Další cílové ukazatele zahrnovaly incidenci, délku trvání a stupeň závažnosti zánětu ústní sliznice a potřebu opiátové analgezie. Nebyl podán žádný důkaz o opoždění regenerace krvetvorby u pacientů, kteří byli léčeni paliferminem ve srovnání s pacienty léčenými placebem. Výsledky hodnocení účinnosti jsou uvedeny v Tabulce 2.

Tabulka 2. Zánět ústní sliznice (orální mukositida) a související klinické následky - Transplantační studie HSC

	Placebo n = 106	**Palifermin (60 mikrogramů/kg/den) n = 106**	**Hodnota P***
Medián (25., 75. percentil) doby trvání zánětu ústní sliznice stupně 3/4 podle WHO (ve dnech)**	9 (6, 13)	3 (0, 6)	< 0,001
Incidence pacientů se zánětem ústní sliznice. stupně 3/4 podle WHO	98 %	63 %	< 0,001
Medián (25., 75. percentil) doby trvání zánětu ústní sliznice stupně 3/4 podle WHO (ve dnech) u postižených pacientů	9 (6, 13) (n = 104)	6 (3, 8) (n = 67)	
Incidence pacientů se zánětem ústní sliznice stupně 4 podle WHO	62 %	20 %	< 0,001

Léčivý přípravek již není registrován

	Placebo n = 106	**Palifermin (60 mikrogramů/kg/den) n = 106**	**Hodnota P***
Medián (25., 75. percentil) doby trvání zánětu ústní sliznice stupně 2/3/4 podle WHO (ve dnech)	14 (11, 19)	8 (4, 12)	< 0,001
Analgezie opiáty pro zánět ústní sliznice:			
Medián (25., 75. percentil) počtu dní	11 (8, 14)	7 (1, 10)	< 0,001
Medián (25., 75. percentil) kumulativní dávky (ekvivalent mg morfinu)	535 (269, 1429)	212 (3, 558)	< 0,001
Incidence pacientů s úplnou parenterální výživou (TPN)	55 %	31 %	< 0,001
Incidence pacientů s febrilní neutropenií	92 %	75 %	< 0,001

* S použitím testu Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) se stratifikací pro centrum klinického hodnocení.

** Stupnice WHO pro zánět ústní sliznice (orální mukositida): Stupeň 1 = bolest/erytém; Stupeň 2 = erytém, vředy, je možné jíst tuhou stravu; Stupeň 3 = vředy, vyžaduje pouze tekutou dietu; Stupeň 4 = perorální příjem stravy není možný

V této 3. fázi klinického hodnocení vykazovali pacienti léčení paliferminem signifikantní zlepšení, sami popisovali ústup bolestivosti úst a hrdla s následným zlepšením polykání, příjmu tekutin, potravy a řeči. Tyto výsledky uváděné samotnými pacienty vysoce korelovaly s klinickou klasifikací zánětu ústní sliznice podle stupnice WHO.

Jedna randomizovaná, dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná klinická studie, která byla provedena po registraci léčiva, hodnotila účinnost paliferminu podávaného před chemoterapií a před chemoterapií i po ní (CHT). Ve studii byly tři léčebné skupiny a uspořádání hodnotilo každou ze skupin léčených paliferminem (před CHT a před/po CHT) proti placebu.
V této studii (n = 281) byl pacientům s mnohočetným myelomem podáván melfalan (200 mg/m^2) jako přípravná léčba před autologní transplantací hematopoetických kmenových buněk.

Incidence ulcerativní orální mukositidy byla 57,9 % v placebové skupině, 68,7 % ve skupině léčené před/po CHT a 51,4 % ve skupině léčené před CHT. V žádné z léčebných skupin nebyl prokázán statisticky významný rozdíl proti placebu. Incidence těžké orální mukositidy (stupeň 3 a 4) v uvedených třech skupinách byl u placeba 36,8 %, ve skupině léčené před/po CHT 38,3 % a ve skupině léčené před CHT 23,9 %, bez průkazu statisticky významného rozdílu.

Podle výsledků očních vyšetření u podskupiny pacientů (n = 66; 14 ve skupině s placebem, 52 ve skupině s paliferminem), kteří byli sledováni po dobu 12 měsíců po akutní fázi výše uvedené studie po schválení tohoto léčiva, nelze vyloučit vliv paliferminu na vznik katarakty. Pokud jde o primární koncový ukazatel, kterým byla incidence vzniku katarakty nebo její progrese do 12 měsíců (definovaná jako zvýšení ≥ 0,3 dle skóre LOCS III), větší poměr subjektů se zaznamenaným rozvojem katarakty byl ve skupině s paliferminem ve srovnání se skupinou s placebem (28,6 % ve skupině s placebem oproti 48,1 % ve skupině s paliferminem). Tento rozdíl nebyl statisticky významný. Zraková ostrost nebyla ovlivněna v léčených skupinách za 6 ani za 12 měsíců. Existovala nerovnováha ve věkové distribuci u starších pacientů (> 65 let) ve skupině s paliferminem.

Pediatrická populace
Studie zvýšování dávky fáze I byla provedena u dětských pacientů ve věku 1 až 16 roků. Celkem bylo randomizováno 27 pediatrických pacientů s leukémií pro dávky 40, 60 nebo 80 mikrogramů/kg/den paliferminu po dobu 3 dnů před transplantací a 3 dnů po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT). Přípravný režim sestával z celkového tělesného ozáření (TBI), etoposidu a

Léčivý přípravek již není registrován

cyklofosfamidu. Výskyt závažného zánětu ústní sliznice u pacientů léčených 80 mikrogramů/kg/den byl nižší, ale nebyl pozorován žádný vliv na výskyt akutní reakce štěpu proti hostiteli (GVHD). Ačkoli byl palifermin bezpečný při všech testovaných dávkách, výskyt kožních reakcí se s dávkou zvyšoval.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika paliferminu byla studována u zdravých dobrovolníků a u pacientů s maligními hematologickými onemocněními. Po jednorázové nitrožilní dávce 20 až 250 mikrogramů/kg (zdravým dobrovolníkům) a 60 mikrogramů/kg (pacientům s maligním onemocněním) vykazoval palifermin rychlou extravaskulární distribuci. Střední V_{ss} u pacientů s maligním hematologickým onemocněním byl 5 l/kg a střední clearance okolo 1300 ml/hod/kg s průměrným terminálním poločasem přibližně 4,5 hodiny. Po podání jednotlivé dávky až 250 mikrogramů/kg byla zjištěna u zdravých dobrovolníků přibližně lineární farmakokinetika. Po podání tří po sobě následujících denních dávek 20 a 40 mikrogramů/kg paliferminu (zdravým dobrovolníkům), nebo 60 mikrogramů/kg (dospělým pacientům) nebo 40 až 80 mikrogramů/kg (dětským pacientům), se neobjevila žádná akumulace. Variabilita mezi subjekty je vysoká, s CV% okolo 50 % pro CL a 60 % pro V_{ss}.

Ve farmakokinetice paliferminu nebyly zjištěny žádné rozdíly ve vztahu k pohlaví. Lehké až středně těžké poškození funkce ledvin (clearance kreatininu 30 – 80 ml/min) farmakokinetiku paliferminu neovlivnilo. U pacientů se závažným poškozením funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) byla clearance nižší o 22 % (n = 5). Pacienti s pokročilým postižením ledvin (vyžadujícím dialýzu) byla clearance paliferminu nižší o 10 % (n = 6). Farmakokinetický profil u pacientů s jaterní insuficiencí nebyl stanoven.

Pacienti v pokročilém věku
Clearance paliferminu ve studii jednorázové dávky byla přibližně o 30% nižší u 8 zdravých jedinců ve věku 66 až 73 let po dávce 90 mikrogramů/kg než u mladších jedinců (≤ 65 let) po dávce 180 mikrogramů/kg. Na základě těchto omezených údajů nelze provést žádná doporučení ohledně úpravy dávky.

Pediatrická populace
V malé studii s více dávkami u dětských pacientů (1 až 16 let), kteří dostávali 40, 60 nebo 80 mikrogramů/kg/den po dobu 3 dnů před HSCT a 3 dnů po HSCT, nebyl pozorován žádný vliv věku na farmakokinetiku paliferminu, ačkoli byla pozorována velká variabilita v odhadovaných parametrech. Nezdá se, že by systémová expozice rostla s dávkou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Výraznější nálezy, získané na podkladě toxikologických studií u potkanů a opic, zpravidla odpovídaly farmakologické aktivitě paliferminu tj. proliferaci epitelových tkání.

Ve studiích obecné reprodukční toxicity a toxického vlivu na fertilitu u potkanů bylo podávání paliferminu spojeno s projevy systémové toxicity (klinické příznaky a/nebo změny tělesné hmotnosti) a s nežádoucím ovlivněním parametrů reprodukce/fertility u samců a samic při dávkách 300 mikrogramů/kg/den a vyšších. Při dávkách až 100 mikrogramů/kg/den nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na parametry reprodukce/fertility. Tyto tzv. NOAEL dávky (no observed adverse effect level – hladina, při které nebyl pozorován negativní účinek) byly spojeny se systémovou expozicí dávkami až 2,5krát vyššími než je předpokládaná klinická expozice.

Ve studiích toxického vlivu na embryonální/fetální vývoj u potkanů a králíků byla léčba paliferminem spojena s vývojovou toxicitou (zvýšené ztráty oplodněných vajíček, snížený počet narozených mláďat a/nebo nízká váha plodu) při dávkách 500, respektive 150, mikrogramů/kg/den. Léčba těmito dávkami byla také spojena s účinky na mateřský organizmus (klinické příznaky a/nebo změny tělesné hmotnosti/příjmu potravy) nasvědčujícími tomu, že palifermin nemá selektivně toxický účinek na vývoj ani u jednoho z obou živočišných druhů. Při podávání dávek až 300, respektive 60,

Léčivý přípravek již není registrován

mikrogramů/kg/den potkanům a králíkům nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky na vývoj. Tyto NOAEL dávky byly spojeny se systémovou expozicí (podle AUC) dávkami až 9,7krát, respektive 2,1krát, vyššími než je předpokládaná klinická expozice. Perinatální a postnatální vývoj nebyl studován.

Palifermin je růstový faktor, který primárně stimuluje epitelové buňky prostřednictvím KGF receptoru. Hematologická maligní onemocnění nejsou nositeli KGF receptorů. Nicméně, pacienti léčení chemoterapií a/nebo radioterapií jsou zvýšenou měrou ohroženi druhotnými nádory, z nichž některé mohou mít KGF receptory a proto i mohou být teoreticky stimulovány ligandy receptorů KGF. Ve studii potenciální kancerogenity na transgenních rasH2 myších nebyla zjištěna léčbou způsobená zvýšená incidence neoplastických lézí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

L-histidin
Mannitol
Sacharóza
Polysorbát 20
Zředěná kyselina chlorovodíková

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

V případě, že byl pro zajištění intravenózní kanyly použit heparin, je třeba kanylu propláchnout fyziologickým roztokem před podáním a po podání Kepivance, neboť byla prokázána schopnost paliferminu vytvářet *in vitro* vazbu s heparinem.

6.3 Doba použitelnosti

6 let.

Po rozpuštění: 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, chránit před světlem

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

6,25 mg prášku v injekční lahvičce (sklo typu I) s gumovou zátkou, hliníkovým pertlem a plastovým víčkem.

Krabička se 6 injekčními lahvičkami.

Léčivý přípravek již není registrován

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Kepivance je sterilní přípravek bez konzervačních látek, určený výhradně k jednorázovému použití.

Roztok Kepivance se připravuje přidáním 1,2 ml vody na injekci. Voda na injekci, určená k rozpuštění přípravku, se aplikuje pomalu injekční stříkačkou do injekční lahvičky obsahující Kepivance. Lehkým krouživým pohybem lahvičkou zamíchejte její obsah do úplného rozpuštění prášku. Lahvičkou netřepejte.

Rozpuštění Kepivance trvá obvykle méně než 5 minut. Roztok před podáním vizuálně zkontrolujte, zda nezměnil barvu nebo neobsahuje pevné částice. V případě barevných změn nebo pevných částic nelze roztok podat.

Kepivance lze před podáním ponechat při pokojové teplotě maximálně 1 hodinu, ale je třeba jej chránit před světlem. Kepivance ponechaný při pokojové teplotě déle než 1 hodinu musí být zlikvidován.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/05/314/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. října 2005
Datum posledního prodloužení registrace: 23. září 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese http://www.ema.europa.eu

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Léčivý přípravek již není registrován

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Amgen Inc
5550 Airport Boulevard
Boulder, Colorado 80301
USA

Amgen Inc
4000 Nelson Road
Longmont, Colorado 80503
USA

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Švédsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ TOHOTO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kepivance 6,25 mg prášek pro přípravu injekčního roztoku.
Paliferminum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna injekční lahvička obsahuje 6,25 mg paliferminu.
Po rekonstituci obsahuje Kepivance 5 mg paliferminu v 1 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:L-histidin, mannitol, sacharóza, polysorbát 20, zředěná kyselina chlorovodíková

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

6 injekčních lahviček obsahujících prášek pro přípravu injekčního roztoku

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Léčivý přípravek již není registrován

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Po rekonstituci uchovávejte v chladničce a použijte do 24 hodin.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/05/314/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

Kepivance 6,25 mg prášek pro přípravu injekčního roztoku
Paliferminum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6,25 mg

6. JINÉ

Léčivý přípravek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

Příbalová informace: informace pro uživatele

Kepivance 6,25 mg prášek pro přípravu injekčního roztoku
paliferminum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Kepivance a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Kepivance používat
3. Jak se přípravek Kepivance používá
4. Možné nežádoucí účinky
5 Jak přípravek Kepivance uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Kepivance a k čemu se používá

Kepivance obsahuje léčivou látku palifermin, což je bílkovina vyrobená biotechnologicky pomocí bakterie zvané *Escherichia coli*. Palifermin povzbuzuje růst zvláštních buněk nazývaných epitelové buňky, které tvoří výstelku ústní dutiny a trávicího ústrojí a jsou součástí i jiných tkání, například kůže. Palifermin účinkuje stejným způsobem jako keratinocytový růstový faktor (KGF), který Vaše tělo přirozeně tvoří ve velmi malém množství.

Přípravek Kepivance se používá k léčbě orální mukositidy (bolest, sucho a zánět v ústech), která se objevuje jako nežádoucí účinek při léčbě rakoviny krve.

Při léčbě rakoviny krve můžete být léčeni chemoterapií, radioterapií a transplantací autologních krvetvorných kmenových buněk (buňky z vašeho vlastního těla, které slouží k produkci krvinek). Jedním z nežádoucích účinků této léčby je orální mukositida. Přípravek Kepivance se používá ke snížení četnosti výskytu, délky trvání a ke zmírnění závažnosti příznaků orální mukositidy.

Přípravek Kepivance má být podáván pouze dospělým pacientům starším 18 let.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Kepivance používat

Nepoužívejte Kepivance:
- jestliže jste alergický/á na palifermin, nebo na proteiny (bílkoviny) pocházející z *Escherichia coli* nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Děti
Přípravek Kepivance se nedoporučuje u dětí (ve věku od 0 do 18 let).

Další léčivé přípravky a přípravek Kepivance
Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval/a nebo které možná budete užívat. Kepivance může reagovat s lékem zvaným heparin.

Léčivý přípravek již není registrován

Informujte svého lékaře, pokud Vám je v současné době, nebo v nedávné době Vám byl, heparin podáván.

Těhotenství a kojení
Podávání Kepivance nebylo hodnoceno u těhotných žen. Je důležité, abyste informovala svého lékaře v případě, že:
- jste těhotná;
- domníváte se, že můžete být těhotná; nebo
- plánujete mít dítě.

Jste-li těhotná, neměl by Vám být přípravek Kepivance podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Není známo, zda se u člověka Kepivance vylučuje do lidského mateřského mléka. Kepivance nepoužívejte, jestliže kojíte.

Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat tento lék.

3. Jak se Kepivance používá

Přípravek Kepivance vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra se zkušenostmi v léčbě rakoviny.

Obvyklá denní dávka Kepivance je 60 mikrogramů na kilogram tělesné hmotnosti. Tuto dávku dostanete ve formě intravenózní (nitrožilní) injekce.

Kdy dostanete Kepivance
Přípravek Kepivance budete dostávat ve třech po sobě následujících dnech **před** zahájením chemoterapie a radioterapie a ve třech po sobě následujících dnech **po** ukončení chemoterapie a radioterapie. Celkově se tedy podává 6 dávek.

Poslední ze tří dávek podaná před chemoterapií a radioterapií musí být podána minimálně 24 až 48 hodin před začátkem chemoterapie a radioterapie. První ze tří dávek po chemoterapii a radioterapii musí být podána alespoň 7 dní po posledním podání přípravku Kepivance.

Informace o přípravě a podání přípravku Kepivance najdete v informacích pro zdravotnické pracovníky na konci této příbalové informace.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi častými (projevujícími se u více než 1 z 10 uživatelů) nežádoucími účinky jsou:
- kožní vyrážky, svědění a zarudnutí kůže (pruritus a erytém);
- ztluštění sliznice úst a jazyka;
- barevné změny sliznice úst a jazyka;
- celkové otoky (edém);
- otoky rukou, kotníků nebo nohou;
- bolesti;
- horečka;
- bolesti kloubů (artralgie);
- změny chuti;
- zvýšené hodnoty lipázy a amylázy (trávicí enzymy) v krvi (což nevyžaduje léčbu a k normalizaci obvykle dochází po vysazení přípravku Kepivance).

Léčivý přípravek již není registrován

Častými (projevujícími se u 1 až 10 uživatelů ze 100) nežádoucími účinky jsou:
- brnění kolem úst;
- ztmavnutí oblasti kůže (hyperpigmentace);
- otoky víček;
- otoky rtů.

Není známo (četnost nelze na základě dostupných údajů určit):
- zčervenání jazyka, hrbolky na jeho povrchu nebo otok jazyka;
- otok obličeje nebo úst;
- otok nebo zčervenání vaginy;
- kožní reakce na dlaních a chodidlech (brnění, znecitlivění, bolestivost, otok nebo zarudnutí dlaní rukou nebo chodidel nohou);
- alergické reakce.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Kepivance uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku lahvičky jako EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6. Obsah balení a další informace

Co Kepivance obsahuje
- Léčivou látkou je palifermin. Jedna injekční lahvička obsahuje 6,25 mg paliferminu.
- Pomocné látky jsou mannitol, sacharóza, L-histidin, polysorbát 20 a zředěná kyselina chlorovodíková

Jak Kepivance vypadá a co obsahuje toto balení
Kepivance je bílý prášek v injekční lahvičce. Každé balení obsahuje 6 injekčních lahviček.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Švédsko

Léčivý přípravek již není registrován

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: http://www.ema.europa.eu

---

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Kepivance je sterilní přípravek bez konzervačních látek, určený výhradně k jednorázovému podání.

Roztok Kepivance se připravuje přidáním 1,2 ml vody na injekci. Voda na injekci, určená k rozpuštění přípravku, se aplikuje pomalu injekční stříkačkou do injekční lahvičky obsahující Kepivance. Lehkým krouživým pohybem lahvičkou zamíchejte její obsah do úplného rozpuštění prášku. Lahvičkou netřepejte.

Rozpuštění Kepivance trvá obvykle méně než 5 minut. Roztok před podáním vizuálně zkontrolujte, zda nezměnil barvu nebo neobsahuje pevné částice. V případě barevných změn nebo pevných částic nelze roztok podat.

Kepivance lze před podáním ponechat při pokojové teplotě maximálně 1 hodinu, ale je třeba jej chránit před světlem. Kepivance ponechaný při pokojové teplotě déle než 1 hodinu musí být zlikvidován.

Všechen nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Léčivý přípravek již není registrován