

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V*.

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia ze stosowaniem produktu leczniczego Kepivance w dawkach większych niż 80 µg/kg mc./dobę podawanych pacjentom w ciągu 2 tygodni (3 dawki przed terapią mieloablacyjną i 3 dawki po niej).

Informacje na temat działań toksycznych zależnych od dawki, patrz punkt 4.8.

Podanie 8 zdrowym ochotnikom Kepivance dożylnie w dawce jednorazowej 250 µg/kg mc. nie powodowało ciężkich działań niepożądanych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Środki osłaniające stosowane w chemioterapii przeciwnowotworowej, kod ATC: V03A F08.

Palifermina jest białkiem złożonym ze 140 aminokwasów. Jej masa cząsteczkowa wynosi 16,3 kilodaltonów. Palifermina różni się od endogennego ludzkiego KGF tym, że w celu poprawy stabilności produktu usunięto z niego pierwsze 23 aminokwasy w pozycji N.

Mechanizm działania

KGF jest białkiem, które wiąże się ze specyficznymi receptorami na powierzchni komórek nabłonka i w ten sposób stymuluje procesy proliferacji i różnicowania oraz wzmacnia mechanizmy cytoprotekcyjne (tj. pobudzenie enzymów uczestniczących w procesach antyoksydacyjnych). Endogenny KGF jest czynnikiem wzrostu specyficznym dla komórek nabłonka produkowanym przez komórki mezenchymalne. Jest on naturalnie pobudzany w odpowiedzi na uszkodzenie nabłonka.

Działanie farmakodynamiczne

Proliferacja komórek nabłonka była oceniana u zdrowych osobników immunohistochemiczną metodą barwienia Ki67. Obserwowano trzykrotny wzrost intensywności barwienia w okresie 24 godzin po podaniu trzeciej dawki w preparatach biopsyjnych z błony śluzowej policzka u 3 z 6 zdrowych osób otrzymujących paliferminę dożylnie w dawce 40 µg/kg mc./dobę przez 3 dni. W okresie 48 godzin po podaniu leku zdrowym ochotnikom stwierdzono proliferację komórek nabłonka zależną od dawki. Otrzymali oni dożylnie paliferminę w dawce jednorazowej wynoszącej 120 -250 µg/kg mc.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Program kliniczny z zastosowaniem paliferminy dotyczący terapii mielotoksycznej wymagającej przeszczepu komórek macierzystych (HSC, ang. haematopoietic stem cell) dotyczył 650 pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego włączonych do trzech randomizowanych prób klinicznych z kontrolą placebo oraz badań farmakokinetycznych.

W randomizowanej, podwójnie ślepej próbie klinicznej z kontrolą placebo oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania paliferminy. Pacjenci z nowotworami układu krwiotwórczego (chłoniak niezwojnicy, choroba Hodgkina, ostra białaczka szpikowa, ostra białaczka limfoblastyczna, przewlekła białaczka szpikowa, przewlekła białaczka limfatyczna, szpiczak mnogi) poddawani byli

wysokodawkowej terapii cytotoksycznej polegającej na frakcjonowanym napromienianiu całego ciała (do łącznej dawki 12 Gy; Dzień 8. do 5.), wysokiej dawki etopozydu (60 mg/kg mc.; Dzień 4.) i cyklofosfamidu (100 mg/kg mc.; Dzień 2.) wspomaganej przeszczepieniem progenitorowych komórek krwi obwodowej. W badaniu tym 212 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grup otrzymujących paliferminę lub placebo. Palifermina była podawana dożylnie w dawce jednorazowej 60 µg/kg mc. przez 3 kolejne dni przed rozpoczęciem leczenia cytotoksycznego i 3 kolejne dni po infuzji progenitorowych komórek obwodowych krwi, przy czym od momentu podania ostatniej dawki przed leczeniem do pierwszej dawki po leczeniu minęło dziewięć dni.

Głównym parametrem końcowym skuteczności w tym badaniu była liczba dni, w których u pacjentów wystąpiło ciężkie zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (stopnia 3/4 wg skali Światowej Organizacji Zdrowia — WHO). Pozostałe parametry końcowe badania to: częstość występowania, czas trwania i nasilenie zapalenia błony śluzowej jamy ustnej oraz zapotrzebowanie na leki przeciwbólowe z grupy opioidów. Wśród pacjentów otrzymujących paliferminę nie stwierdzono opóźnienia powrotu prawidłowych wartości hematopoezy w porównaniu z grupą placebo. Wyniki badania skuteczności ukazane są w Tabeli 2.

Tabela 2. Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i jego kliniczne następstwa - badanie dotyczące przeszczepu HSC.

	Placebo n = 106	Palifermina (60 µg/kg mc./dobę) n = 106	Wartość p*
Mediana (centyl 25., 75.) czasu trwania (liczba dni) zapalenia błony śluzowej jamy ustnej stopnia 3/4 wg WHO**	9 (6, 13)	3 (0, 6)	< 0,001
Częstość występowania zapalenia błony śluzowej jamy ustnej stopnia 3/4 wg WHO	98%	63%	< 0,001
Mediana (centyl 25., 75.) czasu trwania (liczba dni) zapalenia błony śluzowej jamy ustnej stopnia 3/4 wg WHO u chorych pacjentów	9 (6, 13) (n = 104)	6 (3, 8) (n = 67)	
Częstość występowania zapalenia błony śluzowej jamy ustnej stopnia 4 wg WHO	62%	20%	< 0,001
Mediana (centyl 25., 75.) czasu trwania (liczba dni) zapalenia błony śluzowej jamy ustnej stopnia 2/3/4 wg WHO	14 (11, 19)	8 (4, 12)	< 0,001
Stosowanie opioidów z powodu zapalenia błony śluzowej jamy ustnej:			
Mediana (centyl 25., 75.) dni	11 (8, 14)	7 (1, 10)	< 0,001
Mediana (centyl 25., 75.) dawka łączna (odpowiedniki morfiny w mg)	535 (269, 1429)	212 (3, 558)	< 0,001
Częstość zastosowania całkowitego odżywiania pozajelitowego	55%	31%	< 0,001
Częstość występowania gorączki neutropeniczej	92%	75%	< 0,001

* przy użyciu testu Cochran-Mantel-Haenszela (CMH) stratyfikowanego wg ośrodka badawczego

** skala ciężkości zapalenia błony śluzowej jamy ustnej wg WHO:
Stopień 1 = bolesność/rumień; Stopień 2 = rumień, owrzodzenia, możliwość spożywania pokarmów stałych; Stopień 3 = owrzodzenia, wymagane stosowanie diety płynnej; Stopień 4 = niemożliwe odżywianie doustne

W tym badaniu klinicznym fazy III w grupie osób otrzymujących paliferminę stwierdzono istotną poprawę w zakresie ocenianych przez pacjentów wyników leczenia dotyczących bolesności w obrębie jamy ustnej i gardła oraz jej wpływu na możliwość połykania, picia, jedzenia i mówienia. Wyniki te

były ściśle skorelowane z oceną przez lekarza stopnia nasilenia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej wg skali WHO.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu przeprowadzono randomizowane badanie z kontrolą placebo z zastosowaniem podwójnie ślepej próby w celu oceny skuteczności działania paliferminy podawanej przed chemioterapią (CT) i po niej. W badaniu uwzględniono trzy ramiona leczenia i zaplanowano porównanie każdego z ramion leczenia paliferminą (przed oraz przed/po) z placebo. W badaniu tym (n = 281) pacjenci ze szpiczakiem mnogim stosowali w ramach terapii kondycjonującej melfalan (200 mg/m²) przed autologicznym przeszczepem komórek macierzystych układu krwiotwórczego.

Częstość występowania wrzodziejącego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej wynosiła 57,9% w grupie przyjmującej placebo, 68,7% w grupie przyjmującej lek przed/po CT oraz 51,4% w grupie przyjmującej lek przed CT. W przypadku żadnego z wymienionych dwóch schematów dawkowania nie wykazano wyników statystycznie istotnych w porównaniu z placebo. Częstość występowania ciężkiej postaci (stopnia 3 i 4) zapalenia błony śluzowej jamy ustnej w 3 grupach leczonych wyniosła 36,8% w grupie placebo, 38,3% w grupie leczonej przed/po CT oraz 23,9% w grupie leczonej przed CT, przy czym nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie.

Na podstawie wyników badań okulistycznych trwających przez 12 miesięcy po fazie szpitalnej wyżej wymienionego badania po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu przeprowadzonych w grupie 66 pacjentów (14 osób w grupie otrzymującej placebo, 52 osoby w grupie otrzymującej paliferminę) nie można wykluczyć kataraktogennego działania paliferminy. Dla pierwszorzędnego punktu końcowego, którym była częstość występowania rozwoju lub postępowania zaćmy po 12 miesiącach (definiowana jako wzrost o $\geq 0,3$ według klasyfikacji LOCS III), częściej obserwowano rozwój zaćmy u badanych w grupie otrzymującej paliferminę niż w grupie otrzymującej placebo (28,6% w grupie otrzymującej placebo, a 48,1% w grupie otrzymującej paliferminę). Ta różnica nie była istotna statystycznie. Badanie nie wykazało zmian ostrości wzroku po 6 i 12 miesiącach w żadnej z grup. W grupie otrzymującej paliferminę było więcej starszych osób (powyżej 65 roku życia) niż w grupie otrzymującej placebo.

Dzieci i młodzież

Badanie fazy I z eskalacją dawki przeprowadzono u dzieci i młodzieży w wieku 1-16 lat. Łączna liczba 27 młodocianych pacjentów z białaczką została zrandomizowana do grup otrzymujących 40, 60 lub 80 $\mu\text{g/kg/dobę}$ paliferminy przez 3 dni przed i po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT). Leczenie przygotowawcze obejmowało naświetlanie całego ciała (TBI), podanie etopozydu i cyklofosfamidu. U pacjentów otrzymujących dawkę 80 $\mu\text{g/kg/dobę}$ częstość występowania ciężkiego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej była mniejsza, jednakże nie zaobserwowano wpływu na częstość występowania ostrej choroby – przeszczepu przeciw gospodarzowi (GVHD). Mimo iż stosowanie paliferminy było bezpieczne we wszystkich badanych dawkach, częstość reakcji skórnych zwiększała się ze zwiększeniem dawki.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne paliferminy badano u zdrowych ochotników i u pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego. Po podaniu dożylnie jednorazowej dawki wynoszącej od 20 do 250 $\mu\text{g/kg mc.}$ (zdrowi ochotnicy) oraz 60 $\mu\text{g/kg mc.}$ (pacjenci z chorobą nowotworową) stwierdzono szybką dystrybucję paliferminy poza naczynia krwionośne. U pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego średnia wartość V_{ss} wynosiła 5 l/kg mc., a średni klirens wynosił około 1300 ml/godzinę/kg mc. przy średnim okresie biologicznego półtrwania leku 4,5 godziny. U zdrowych ochotników obserwowano prawie liniowo zależne od dawki parametry farmakokinetyki po podaniu pojedynczej dawki w wysokości do 250 $\mu\text{g/kg mc.}$ Nie obserwowano gromadzenia się paliferminy po podaniu 3 kolejnych dawek dobowych wielkości 20 i 40 $\mu\text{g/kg mc.}$ (zdrowi ochotnicy) lub 60 $\mu\text{g/kg mc.}$ (pacjenci dorośli) lub 40 do 80 $\mu\text{g/kg mc.}$ (dzieci i młodzież). Stwierdzono dużą zmienność osobniczą — CV% rzędu 50% dla CL i 60% dla V_{ss} .

We właściwościach farmakokinetycznych paliferminy nie obserwowano różnic zależnych od płci. Łagodnie do umiarkowanych zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny 30–80 ml/min) nie wpływały na farmakokinetykę paliferminy. U pacjentów (n = 5) z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) klirens paliferminy był zmniejszony o 22%. U pacjentów (n = 6) ze schyłkową niewydolnością nerek (wymagających dializy) klirens był zmniejszony o 10%. Nie oceniano profilu farmakokinetycznego u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Osoby w wieku podeszłym

W badaniu z zastosowaniem pojedynczej dawki klirens paliferminy był o około 30% niższy u 8 zdrowych pacjentów w wieku 66-73 lata po podaniu dawki 90 µg/kg niż u pacjentów młodszych (≤ 65 lat) po podaniu dawki 180 µg/kg. Na podstawie tych ograniczonych danych nie można sformułować zaleceń dotyczących modyfikacji dawki.

Dzieci i młodzież

W niewielkim badaniu z dawką wielokrotną u dzieci i młodzieży (w wieku od 1 do 16 lat), którym podawano 40, 60 lub 80 µg/kg/doba przez 3 dni przed i po HSCT, nie zaobserwowano wpływu wieku na farmakokinetykę paliferminy, mimo iż zaobserwowano dużą zmienność szacowanych parametrów. Nie zaobserwowano zwiększenia ekspozycji ustrojowej ze zwiększającą się dawką.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Istotne wyniki badań toksykologicznych u szczurów i małp były związane głównie z działaniem farmakologicznym paliferminy, zwłaszcza z proliferacją komórek nabłonka.

W badaniach wpływu toksycznego paliferminy na płodność i funkcje rozrodcze u szczurów stosowanie produktu leczniczego w dawkach równych lub większych niż 300 µg/kg mc./dobę wiązało się z wystąpieniem ogólnych działań toksycznych [oznaki kliniczne i (lub) zmiany masy ciała] oraz działań niepożądanych w zakresie parametrów płodności i czynności rozrodczych u samic i samców. Nie obserwowano występowania działań niepożądanych dotyczących parametrów płodności i czynności rozrodczych podczas stosowania paliferminy w dawkach nieprzekraczających 100 µg/kg mc./dobę. Przy takich dawkach niewywołujących działań niepożądanych ekspozycja ogólna 2,5-krotnie przekraczała przewidywaną ekspozycję kliniczną.

W badaniach nad wpływem toksycznym paliferminy na rozwój zarodka i płodu u szczurów i królików stosowanie produktu leczniczego wiązało się z wystąpieniem działań toksycznych [większa liczba poronień po implantacji zarodka, mniej liczny miot i (lub) zmniejszenie masy ciała płodu] przy dawkach wynoszących odpowiednio 500 i 150 µg/kg mc./dobę. Stosowanie takich dawek wiązało się także z wpływem na matkę [oznaki kliniczne i (lub) zmiany masy ciała/odżywiania], co sugeruje, że palifermina nie działa toksycznie w sposób wybiórczy na rozwój żadnego z gatunków. Nie obserwowano działań niepożądanych związanych z rozwojem zarodka i płodu u szczurów i królików przy dawkach nieprzekraczających odpowiednio 300 i 60 µg/kg mc./dobę. Przy takich dawkach niewywołujących działań niepożądanych ekspozycja ogólna (na podstawie pola pod krzywą, AUC) przekraczała odpowiednio do 9,7 oraz 2,1 razy przewidywaną ekspozycję kliniczną. Nie badano wpływu na rozwój płodu w okresie około i poporodowym.

Palifermina jest czynnikiem wzrostu, który stymuluje głównie komórki nabłonka poprzez receptor KGF. Nowotwory układu krwiotwórczego nie wykazują ekspresji receptora KGF. Jednak u pacjentów leczonych chemioterapią i (lub) radioterapią jest wyższe ryzyko rozwoju nowotworów wtórnych, w których może występować ekspresja receptora KGF i teoretycznie mogą one być stymulowane przez ligandy receptora KGF. W badaniu mającym ocenić możliwą karcynogenność paliferminy, przeprowadzonym na transgenicznym myszom rasH2 nie zaobserwowano zwiększonej liczby przypadków zmian nowotworowych związanych z leczeniem.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna
Mannitol
Sacharoza
Polisorbat 20
Rozcieńczony kwas solny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

W przypadku stosowania heparyny, w celu utrzymania drożności dostępu dożylnego należy przed podaniem Kepivance i po nim przepłukać dostęp roztworem soli fizjologicznej, ponieważ wykazano, że palifermina wiąże się z heparyną *in vitro*.

6.3 Okres ważności

6 lat.

Po rekonstytucji: 24 godziny w temperaturze 2°C–8°C; chronić przed światłem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

6,25 mg proszku w fiolce (szkło typu I) z gumowym korkiem, aluminiowym uszczelnieniem i plastikowym kapslem typu „flip-off”.

Opakowanie zawiera 6 fiolek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Kepivance jest jałowym proszkiem bez dodatku środków konserwujących. Przeznaczony jest do jednorazowego użycia.

Do rekonstytucji Kepivance należy użyć w 1,2 ml wody do wstrzykiwań. Rozpuszczalnik należy wstrzykiwać do fiolki powoli. Zawartość należy delikatnie mieszać podczas rozpuszczania. Nie wolno potrząsać fiolką.

Na ogół produkt Kepivance rozpuszcza się krócej niż 5 minut. Przed podaniem należy sprawdzić, czy roztwór ma prawidłowe zabarwienie i czy nie znajdują się w nim nierozpuszczone cząsteczki. Jeśli roztwór jest nieprawidłowo zabarwiony lub obecne są w nim nierozpuszczone cząsteczki, nie należy stosować produktu leczniczego.

Przed wstrzyknięciem Kepivance można pozostawić w celu ogrzania w temperaturze pokojowej nie dłużej niż 1 godzinę, ale należy chronić go przed światłem. Produkt pozostawiony w temperaturze pokojowej dłużej niż 1 godzinę należy wyrzucić.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/314/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 października 2005
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 września 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

Amgen Inc
5550 Airport Boulevard
Boulder, Colorado 80301
Stany Zjednoczone Ameryki Północnej

Amgen Inc
4000 Nelson Road
Longmont, Colorado 80503
Stany Zjednoczone Ameryki Północnej

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Kepivance 6,25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Palifermina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 6,25 mg paliferminy
Po rekonstytucji lek Kepivance zawiera 5mg/ml paliferminy

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

L-histydyna, mannitol, sacharoza, polisorbit 20 i rozcieńczony kwas solny

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

6 fiolek zawierających proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Tylko do użytku jednorazowego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podawania dożylnego

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Po rozpuszczeniu przechowywać w lodówce i użyć w ciągu 24 godzin.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/314/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Kepivance 6,25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Palifermina
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6,25 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Kepivance 6,25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań palifermina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Kepivance i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem Kepivance
3. Jak stosować Kepivance
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Kepivance
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Kepivance i w jakim celu się go stosuje

Kepivance zawiera substancję czynną - paliferminę, która jest białkiem wytwarzanym w procesie biotechnologicznym przez bakterie szczepu *Escherichia coli*. Palifermina pobudza wzrost komórek nabłonka wyściełających wewnątrz jamy ustnej i przewodu pokarmowego, a także komórek znajdujących się w innych tkankach, takich jak skóra. Palifermina działa tak samo jak czynnik wzrostu keratynocytów (KGF), który jest w niewielkich ilościach wytwarzany w organizmie człowieka w warunkach naturalnych.

Kepivance jest stosowany w celu leczenia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej (ból, suchość, stan zapalny jamy ustnej), które jest działaniem niepożądanym leczenia nowotworu krwi.

W leczeniu nowotworu krwi pacjent otrzymuje chemioterapię i radioterapię, a następnie dokonuje się przeszczepienia autologicznych komórek macierzystych (komórki z organizmu danego pacjenta, które wytwarzają krwinki). Jednym z działań niepożądanych leczenia jest zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Kepivance jest stosowany w celu zmniejszenia częstości występowania, skrócenia czasu trwania i złagodzenia objawów zapalenia błony śluzowej jamy ustnej.

Kepivance powinien być stosowany wyłącznie u osób dorosłych w wieku powyżej 18 lat.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem Kepivance

Kiedy nie stosować leku Kepivance:

- jeśli pacjent ma uczulenie na paliferminę, białka produkowane przez bakterie *Escherichia coli* lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).

Dzieci

Nie należy stosować Kepivance u dzieci (od 0 do 18 lat).

Lek Kepivance a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Kepivance może

oddziaływać z heparyną. Jeśli pacjent przyjmuje lub ostatnio przyjmował heparynę, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.

Ciąża i karmienie piersią

Działanie leku Kepivance nie było badane u kobiet w ciąży. Ważne jest, aby pacjentka poinformowała lekarza jeśli:

- jest w ciąży;
- przypuszcza, że może być w ciąży;
- planuje mieć dziecko.

Leku Kepivance nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Nie wiadomo, czy Kepivance przenika do mleka ludzkiego. Nie należy stosować leku Kepivance podczas karmienia piersią.

Przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

3. Jak stosować Kepivance

Lek Kepivance zostanie podany przez lekarza lub pielęgniarkę z doświadczeniem w leczeniu nowotworów.

Dawka leku Kepivance wynosi zwykle 60 mikrogramów na kilogram masy ciała na dobę. Lek będzie podawany dożylnie.

Kiedy będzie podawany lek Kepivance

Lek Kepivance będzie podawany przez 3 kolejne dni **przed** chemioterapią i radioterapią oraz przez 3 kolejne dni **po** chemioterapii i radioterapii. Całkowita liczba dawek wynosi 6.

Ostatnia z trzech dawek podanych przed chemioterapią i radioterapią powinna być podana nie wcześniej niż 24 do 48 godzin przed rozpoczęciem chemioterapii i radioterapii. Pierwsza z trzech dawek po chemioterapii i radioterapii powinna być podana po co najmniej 7 dniach od podania ostatniej dawki leku Kepivance.

Więcej informacji na temat przygotowywania i podawania leku Kepivance, patrz informacje przeznaczone dla fachowego personelu medycznego na końcu tej ulotki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo częstymi objawami niepożądanymi (częściej niż u 1 na 10 pacjentów) są:

- wysypka na skórze, swędzenie i zaczerwienienie (świąd i rumień);
- wzrost grubości warstwy wyściełającej jamę ustną lub język;
- zmiana koloru błony śluzowej jamy ustnej lub języka;
- uogólniony obrzęk (opuchnięcie);
- obrzęki dłoni, kostek lub stóp;
- ból;
- gorączka;
- bóle stawów (artralgia);
- zmiana smaku;
- podwyższenie poziomu lipazy i amylazy (enzymów trawiennych) we krwi (które nie wymaga leczenia i zwykle powraca do normy po odstawieniu leku Kepivance).

Częste (występujące u od 1 do 10 na 100 pacjentów) objawy niepożądane to:

- uczucie mrowienia w obrębie jamy ustnej;
- przebarwienie skóry na ciemniejszy kolor w pewnych okolicach (hiperpigmentacja);
- obrzęk powiek;
- obrzęk warg.

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zaczerwienienie, nierówności i obrzęk języka;
- obrzęk twarzy i jamy ustnej;
- obrzęk lub zaczerwienienie pochwy;
- zespół ręka-stopa (mrowienie, drętwienie, ból, obrzęk lub zaczerwienienie dłoni lub podeszwy stóp);
- reakcje uczuleniowe.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#)*. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Kepivance

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz etykiecie fiołki po: „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6. Zawartość opakowania i inne informacje**Co zawiera Kepivance**

- Substancją czynną leku jest palifermina. Każda fiołka zawiera 6,25 mg paliferminy.
- Pozostałe składniki to: mannitol, sacharoza, L-histydyna, polisorbata 20 i rozcieńczony kwas solny.

Jak wygląda lek Kepivance i co zawiera opakowanie

Kepivance jest białym proszkiem umieszczonym w fiołkach. Każde opakowanie zawiera 6 fiołek.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Kepivance jest jałowym proszkiem bez dodatku środków konserwujących. Przeznaczony jest do jednorazowego użycia.

Do rekonstrukcji Kepivance należy użyć 1,2 ml wody do wstrzykiwań. Rozpuszczalnik należy wstrzykiwać do fiolki powoli. Zawartość należy delikatnie mieszać podczas rozpuszczania. Nie wolno potrząsać fiolką.

Na ogół Kepivance rozpuszcza się krócej niż 5 minut. Przed podaniem należy sprawdzić, czy roztwór ma prawidłowe zabarwienie i czy nie znajdują się w nim nierozpuszczone cząsteczki. Jeśli roztwór jest nieprawidłowo zabarwiony lub obecne są w nim nierozpuszczone cząsteczki, nie należy stosować leku.

Przed wstrzyknięciem Kepivance można pozostawić w celu ogrzania w temperaturze pokojowej nie dłużej niż 1 godzinę, ale należy chronić go przed światłem. Lek pozostawiony w temperaturze pokojowej dłużej niż 1 godzinę należy wyrzucić.

Pozostałości niez użytogo leku należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.