

DODATAK I

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Kepivance 6,25 mg prašak za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica sadrži 6,25 mg palifermina.

Palifermin je humani čimbenik rasta keratinocita (od engl. *Keratinocyte growth factor* - KGF) koji se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNK u stanicama *Escherichia coli*.

Nakon pripreme za primjenu Kepivance sadrži 5 mg/ml palifermina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju (prašak za injekciju).

Bijeli liofilizirani prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kepivance je indiciran za smanjenje incidencije, trajanja i težine oralnog mukozitisa u odraslih bolesnika s hematološkim malignim bolestima koji primaju mijeloablativnu radiokemoterapiju povezanu s visokom stopom incidencije teškog mukozitisa i kojima je potrebna terapija autolognim krvotvornim matičnim stanicama.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Kepivanceom treba nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni onkološkog liječenja.

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza Kepivancea iznosi 60 mikrograma/kg/dan, primijenjena u obliku intravenske bolus injekcije kroz 3 uzastopna dana prije i 3 uzastopna dana nakon mijeloablativne radiokemoterapije, ukupno 6 doza. Razmak između posljednje doze Kepivancea prije mijeloablativne radiokemoterapije i prve doze Kepivancea nakon mijeloablativne radiokemoterapije treba iznositi najmanje sedam dana.

Prije mijeloablativne radiokemoterapije:

Prve 3 doze treba primijeniti prije mijeloablativnog liječenja, tako da se 3. doza primijeni 24 do 48 sati prije mijeloablativne radiokemoterapije.

Nakon mijeloablativne radiokemoterapije:

Posljednje 3 doze treba primijeniti nakon mijeloablativne radiokemoterapije. Prvu od posljednje 3 doze treba primijeniti nakon liječenja, ali isti dan kao i infuziju krvotvornih matičnih stanica i najmanje sedam dana nakon zadnje primjenjene doze Kepivancea (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Kepivancea u djece u dobi od 0 do 18 godina nije ustanovljena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Sigurnost i djelotvornost u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre nije procijenjena (vidjeti dio 5.2). Pri doziranju u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre potreban je oprez.

Starije osobe

Sigurnost i djelotvornost u starijih osoba nije procijenjena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Intravenska primjena.

Kepivance se ne smije primjenjivati supkutano zbog loše lokalne podnošljivosti lijeka.

Kepivance se nakon pripreme ne smije čuvati dulje od sat vremena na sobnoj temperaturi te ga je potrebno zaštititi od svjetla. Prije primjene vizualno provjerite ima li u otopini promjena boje i prisutnih čestica. Vidjeti dio 6.6.

Za uputu o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na proteine dobivene iz *Escherichie coli*.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primjena pri kemoterapiji

Kepivance se ne smije primjenjivati unutar 24 sata prije, tijekom ili unutar 24 sata nakon primjene citotoksične kemoterapije. U kliničkom je ispitivanju primjena Kepivancea unutar 24 sata nakon kemoterapije uzrokovala teži oblik i dulje trajanje oralnog mukozitisa.

Istovremena primjena heparina

Ako se heparin primjenjuje za održavanje venskog puta, potrebno je prije i nakon primjene Kepivancea venski put isprati otopinom natrijeva klorida (vidjeti dio 6.2).

Oštrina vida

Poznato je da su receptori za čimbenike rasta keratinocita izraženi na stanicama očne leće. Kataraktogeni učinci palifermina ne mogu se isključiti (vidjeti dio 5.1). Dugoročni učinci nisu još poznati.

Dugoročna sigurnost

Dugoročna sigurnost Kepivancea s obzirom na ukupno preživljenje, preživljenje bez progresije bolesti i sekundarne maligne bolesti još nije u potpunosti istražena.

Nehematološke maligne bolesti

Kepivance je čimbenik rasta koji potiče proliferaciju epitelnih stanica koje izražavaju receptore za čimbenike rasta keratinocita. Sigurnost i djelotvornost Kepivancea nije utvrđena u bolesnika s nehematološkim malignim bolestima koje izražavaju receptore za čimbenike rasta keratinocita. Palifermin se stoga ne smije primjenjivati u bolesnika u kojih se je potvrđena ili postoji sumnja na nehematološku malignu bolest.

Nedostatna djelotvornost i rizik od infekcije u slučaju protokola kondicioniranja visokom dozom melfalana

U kliničkom ispitivanju nakon stavljanja lijeka u promet koje je uključivalo bolesnike s multiplim mijelomom koji su u sklopu protokola kondicioniranja primali melfalan u dozi od 200 mg/m² ustanovljeno je da, u usporedbi s placebom, primjena palifermina s četiri dana razmaka između posljednje doze prije i prve doze nakon liječenja ne pokazuje terapijsku korist po pitanju učestalosti ili trajanja teškog oralnog mukozitisa.

Osim toga, incidencija infekcija bila je veća u bolesnika koji su palifermin primili prije i poslije kemoterapije (49,5%) u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (24,6%). U usporedbi sa skupinom koja je primala placebo, u skupini koja je lijek primila prije i poslije kemoterapije bila je viša incidencija infekcija virusom herpesa (9% naspram 0%), oralnih gljivičnih infekcija (7% naspram 2%) i sepse/septičkog šoka (12% naspram 2%).

Djelotvornost i sigurnost palifermina utvrđena je samo za režime kondicioniranja za terapiju autolognim krvotvornim matičnim stanicama koji uključuju ozračivanje cijelog tijela i visoke doze kemoterapije (ciklofosamid i etopozid) (vidjeti dio 5.1). Palifermin se ne smije upotrebljavati pri kondicioniranju samo mijeloablativnom kemoterapijom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da se radi o terapijskom proteinu, rizik od interakcije Kepivancea s drugim lijekovima je nizak.

In vitro i *in vivo* podaci pokazuju da se palifermin veže za nefrakcionirani heparin kao i za heparine niske molekularne mase. U dva ispitivanja provedena na zdravim dobrovoljcima, istovremena primjena Kepivancea i heparina dovela je do približno 5 puta većeg sustavnog izlaganja paliferminu zbog smanjenog volumena raspodjele. Farmakodinamički učinak palifermina, mjereno promjenama u ekspresiji antigena Ki67, bio je manji kada se primjenjivao s heparinom, no klinički značaj ove pojave nije jasan. Međutim, primjena palifermina nije utjecala na antikoagulacijski učinak heparina u eksperimentalnim uvjetima (jednokratna doza, primjena supertapijske doze). Zbog ograničenih podataka u bolesnika, heparine treba upotrebljavati oprezno u bolesnika koji primaju palifermin te treba provoditi odgovarajuće testove zgrušavanja krvi radi praćenja liječenja.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni Kepivancea u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu i razvojnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizici za ljudski embrij ili fetus nisu poznati. Kepivance se ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako je to neophodno.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Kepivance u majčino mlijeko te se stoga ne preporučuje primjena Kepivancea u žena koje doje.

Plodnost

U istraživanjima na štakorima nisu utvrđeni štetni učinci na reproduktivni sustav/plodnost pri dozama do 100 mikrograma/kg/dan. Sistemska toksičnost (klinički znakovi i/ili promjene tjelesne težine) i štetni učinci na muške i ženske parametre plodnosti primijećeni su pri dozama ≥ 300 mikrograma/kg/dan (peterostruko viša doza od preporučene doze za ljude).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

Podaci o sigurnosti temelje se na bolesnicima s hematološkim malignim bolestima koji su bili uključeni u randomizirana, placebom kontrolirana klinička ispitivanja, uključujući jedno farmakokinetičko ispitivanje te na iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet.

Najčešće nuspojave na lijek (u $>1/10$ bolesnika) su reakcije koje odgovaraju farmakološkom djelovanju Kepivancea na kožu i oralni epitel, npr. edem, uključujući periferni edem i hipertrofiju oralnih struktura. Te reakcije bile su uglavnom blage do umjerene i reverzibilne. Medijan vremena do pojave bio je oko 6 dana nakon prve od 3 uzastopne dnevne doze Kepivancea s medijanom trajanja od oko 5 dana. Bol i artralgijska su česte nuspojave u bolesnika liječenih Kepivanceom koji su primili manje opioidnih analgetika od bolesnika liječenih placebom (vidjeti Tablicu 2.). Preosjetljivost, uključujući anafilaktičke reakcije, također se povezuje s paliferminom.

Tablica 1. Nuspojave iz kliničkih ispitivanja i spontanog prijavljivanja

Kategorije učestalosti navedene u nastavku definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji imunološkog sustava	Nepoznato:	Anafilaktička reakcija/preosjetljivost
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često: Često:	Dizgeuzija Oralne parestezije
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često: Nepoznato:	Hipertrofija oralne sluznice /hipertrofija jezičnih papila, promjena boje oralne sluznice/promjena boje jezika, Poremećaj jezika (npr. crvenilo, kvržice), Edem jezika
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često: Često: Nepoznato:	Osip, svrbež i crvenilo kože Hiperpigmentacija kože Palmarno-plantarna eritrodizestezijska (dizestezijska, eritem, edem na dlanovima i tabanima)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često:	Artralgijska
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Nepoznato:	Vaginalni edem i vulvovaginalni eritem
Opći poremećaji i reakcije na mjestu	Vrlo često:	Edem, periferni edem, bol i vrućica

primjene	Često: Nepoznato:	Oticanje usana, otok vjeđa Edem lica, edem usne šupljine
Pretrage	Vrlo često:	Povišena amilaza u krvi i povišena lipaza ¹

¹ Kepivance može uzrokovati povišene razine lipaze i amilaze u nekih bolesnika s ili bez simptoma boli u trbuhu ili leđima. U ovoj populaciji bolesnika nisu prijavljeni očiti slučajevi pankreatitisa. Frakcioniranjem povišenih razina amilaze utvrđeno je da se uglavnom radi o amilazi iz sline.

Hematopoetski oporavak nakon infuzije progenitornih stanica iz periferne krvi bio je sličan u bolesnika koji su primili Kepivance i onih koji su primili placebo te nisu ustanovljene razlike u napredovanju bolesti ili preživljenju.

Toksičnost ovisna o dozi primijećena je u 36% (5 od 14) bolesnika koji su u razdoblju od 2 tjedna intravenski primili 6 doza od 80 mikrograma/kg/dan (3 doze prije i 3 doze nakon mijeloablativnog liječenja). Te nuspojave odgovaraju onima primijećenim pri preporučenoj dozi, ali su općenito bile ozbiljnije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Nema iskustva u primjeni doza Kepivancea većih od 80 mikrograma/kg/dan primijenjenih intravenski u bolesnika u razdoblju od 2 tjedna (3 doze prije i 3 doze nakon mijeloablativnog liječenja).

Za informacije o toksičnosti ovisnoj o dozi vidjeti dio 4.8.

Jednokratna doza od 250 mikrograma/kg primijenjena je intravenski u 8 zdravih dobrovoljaca bez teških ili ozbiljnih nuspojava.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Detoksikacijsko sredstvo pri liječenju antineoplastičnim lijekovima, ATK oznaka: V03A F08.

Palifermin je protein koji se sastoji od 140 aminokiselina i ima molekularnu težinu od 16,3 kilodaltona. Od endogenog humanog čimbenika rasta keratinocita razlikuje se po tome što su prve 23 N-terminalne aminokiseline izbrisane kako bi se povećala stabilnost proteina.

Mehanizam djelovanja

Čimbenik rasta keratinocita je protein koji se ciljano veže na epitelne stanice putem specifičnih receptora na površini stanica i tako potiče proliferaciju, diferencijaciju i aktivaciju zaštitnih staničnih mehanizama (npr. indukciju antioksidativnih enzima). Endogeni čimbenik rasta keratinocita je specifičani čimbenik rasta epitelnih stanica kojeg proizvode mezenhimalne stanice, a prirodno se aktivira pri ozljedi epitelnog tkiva.

Farmakodinamički učinci

Proliferacija epitelnih stanica procjenjivana je imunohistokemijskim bojenjem na Ki67 u zdravih ispitanika. U 3 od 6 zdravih ispitanika koji su 3 dana intravenski primali 40 mikrograma/kg/dan palifermina biopsijom bukalne sluznice 24 sata nakon 3. doze primijećeno je trostruko ili veće povećanje bojenja na Ki67. U zdravih ispitanika koji su primili jednokratne intravenske doze od 120 do 250 mikrograma/kg proliferacija epitelnih stanica ovisna o dozi primijećena je 48 sati nakon primjene doze.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U klinički program primjene palifermina u ustanovama za mijelotoksičnu terapiju s potpornom primjenom krvotvornih matičnih stanica bilo je uključeno 650 bolesnika s hematološkim malignim bolestima koji su sudjelovali u 3 randomizirana, placebo kontrolirana klinička ispitivanja te jedno farmakokinetičko ispitivanje.

Djelotvornost i sigurnost palifermina utvrđena je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u kojem su bolesnici primali visoke doze citotoksične terapije koja se sastojala od frakcioniranog ozračivanja cijeloga tijela (ukupnom dozom od 12 Gy; dan -8 do -5), visoke doze etopozida (60 mg/kg; dan -4) i visoke doze ciklofosfamida (100 mg/kg; dan -2), nakon čega je primijenjena infuzija progenitornih stanica iz periferne krvi za liječenje hematoloških malignih bolesti (ne-Hodgkinovog limfoma (NHL), Hodgkinove bolesti, akutne mijeloične leukemije (AML), akutne limfocitne leukemije (ALL), kronične mijeloične leukemije (KML), kronične limfocitne leukemije (KLL) ili multiplog mijeloma). U ovom ispitivanju 212 bolesnika je randomizirano i primilo ili palifermin, ili placebo. Palifermin je primijenjen u obliku dnevne intravenske injekcije od 60 mikrograma/kg kroz 3 uzastopna dana prije početka citotoksične terapije i kroz 3 uzastopna dana nakon infuzije progenitornih stanica iz periferne krvi s devet dana razmaka između posljednje doze prije i prve doze nakon terapije.

Primarni ishod ispitivanja bio je broj dana tijekom kojih su bolesnici imali težak oblik oralnog mukozitisa (stupnja 3/4 prema ljestvici Svjetske zdravstvene organizacije (SZO)). Drugi ciljevi bili su incidencija, trajanje i težina oralnog mukozitisa i potreba za opioidnom analgezijom. Nije dokazan odgođeni hematopoetski oporavak u bolesnika koji su primali palifermin u usporedbi s ispitanicima koji su primali placebo. Rezultati ispitivanja djelotvornosti prikazani su u Tablici 2.

Tablica 2. Oralni mukozitis i povezane kliničke posljedice - ispitivanje transplantacije krvotvornih matičnih stanica

	Placebo n = 106	Palifermin (60 mikrograma/kg/dan) n = 106	p- vrijednost*
Medijan (25., 75. percentila) dana oralnog mukozitisa stupnja 3/4 prema ljestvici SZO**	9 (6, 13)	3 (0, 6)	< 0,001
Incidencija oralnog mukozitisa stupnja 3/4 prema ljestvici SZO-a u bolesnika	98%	63%	< 0,001
Medijan (25., 75. percentila) dana oralnog mukozitisa stupnja 3/4 prema ljestvici SZO u pogođenih bolesnika	9 (6, 13) (n = 104)	6 (3, 8) (n = 67)	
Incidencija oralnog mukozitisa stupnja 4 prema ljestvici SZO u bolesnika	62%	20%	< 0,001
Medijan (25., 75. percentila) dana oralnog mukozitisa stupnja 2/3/4 prema ljestvici SZO	14 (11, 19)	8 (4, 12)	< 0,001

	Placebo n = 106	Palifermin (60 mikrograma/kg/dan) n = 106	p- vrijednost*
Opioidna analgezija za oralni mukozitis:			
Medijan (25., 75. percentila) dana	11 (8, 14)	7 (1, 10)	< 0,001
Medijan (25., 75. percentila)	535	212 (3, 558)	< 0,001
Kumulativna doza (ekvivalent morfija u mg)	(269, 1429)		
Incidencija bolesnika na totalnoj parenteralnoj prehrani	55%	31%	< 0,001
Incidencija febrilne neutropenije u bolesnika	92%	75%	< 0,001

* Primjena testa Cochran-Mantel-Haenszel stratificiranog prema ispitivačkom centru.

** Ljestvica SZO-a za oralni mukozitis: stupanj 1 = osjetljivost/crvenilo; stupanj 2 = crvenilo, ulkusi, može jesti krutu hranu; stupanj 3 = ulkusi, samo tekuća hrana; stupanj 4 = nije moguće uzimanje hrane

U ovom kliničkom ispitivanju faze 3 bolesnici liječeni paliferminom prijavili su značajno poboljšanje po pitanju nadraženosti usne šupljine i grla i njenog utjecaja na gutanje, pijenje, jedenje i pričanje. Ovi ishodi koje su prijavili ispitanici u velikoj mjeri odgovaraju kliničkom stupnjevanju oralnog mukozitisa prema ljestvici SZO-a.

Nakon stavljanja lijeka u promet provedeno je randomizirano, placebo kontrolirano, dvostruko slijepo ispitivanje radi ocjenjivanja djelotvornosti palifermina primijenjenog prije ili i prije i nakon kemoterapije. Ispitivanje je uključivalo 3 terapijske skupine s ciljem uspoređivanja skupina koje su primale palifermin (prije i prije/nakon kemoterapije) sa skupinom koja je primala placebo. U sklopu ispitivanja (n = 281) bolesnici s multiplim mijelomom kondicionirani su melfalanom (200 mg/m²) prije autologne transplantacije krvotvornih matičnih stanica.

Incidencija ulcerativnog oralnog mukozitisa iznosila je 57,9% u placebo skupini, 68,7% u skupini koja je lijek primala prije i nakon kemoterapije te 51,4% u skupini koja je lijek primila prije kemoterapije. U niti jednom od dva protokola doziranja nisu utvrđeni statistički značajni rezultati u usporedbi s placebo. Incidencija teškog (stupnjevi 3 i 4) oralnog mukozitisa u te 3 skupine iznosila je 36,8% za placebo skupinu, 38,3% u skupini koja je lijek primila prije i nakon kemoterapije te 23,9% u skupini koja je lijek primila prije kemoterapije, bez statističke značajnosti.

Prema rezultatima oftalmoloških pregleda u podskupini ispitanika (n = 66; 14 u skupini koja je primala placebo, 52 u skupini koja je primala palifermin) koja je praćena tijekom 12 mjeseci nakon akutne faze spomenutog ispitivanja provedenog nakon registracije lijeka, ne mogu se isključiti kataraktogeni učinci palifermina. Primarni ishod, tj. incidencija razvoja ili progresije katarakte tijekom 12 mjeseci (definirana kao povećanje $\geq 0,3$ prema ljestvici LOCS III), razmjerno je bila veća u skupini koja je primala palifermin (48,1%) nego u placebo skupini (28,6%). Razlika nije bila statistički značajna. Oštrina vida nije se u 6 ili 12 mjeseci pogoršala niti u jednoj od skupina. Skupine su bile dobro neuravnotežene, s više starijih ispitanika (> 65 godina) u skupini koja je primala palifermin.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanje faze I s povišenjem doze provedeno je u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 do 16 godina. Ukupno 27 pedijatrijskih bolesnika s leukemijom nasumično je raspoređeno u skupine koje su primale palifermin u dozi od 40, 60 ili 80 mikrograma/kg/dan 3 dana prije i nakon transplantacije krvotvornih matičnih stanica. Režim kondicioniranja sastojao se od ozračivanja cijelog tijela te primjene etopozida i ciklofosfamida. U bolesnika koji su primali dozu od 80 mikrograma/kg/dan bila je niža incidencija teškog oralnog mukozitisa, ali nije bilo učinka na incidenciju akutne reakcije presatka protiv primatelja (GVHD). Iako je palifermin bio siguran pri svim ispitivanim dozama, incidencija kožnih reakcija povećavala se s dozom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva palifermina ispitivana su u zdravih dobrovoljaca i bolesnika s hematološkim malignim bolestima. Nakon primjene jednokratne intravenske doze od 20 do 250 mikrograma/kg (zdravi dobrovoljci) i 60 mikrograma/kg (oboljeli od malignih bolesti), ekstravaskularna distribucija palifermina bila je brza. U bolesnika s hematološkim malignim bolestima prosječni V_{ss} iznosio je 5 l/kg, dok je prosječni klirens iznosio oko 1300 ml/sat/kg s prosječnim poluvijekom od oko 4,5 sati. Nakon primjene jednokratne doze do 250 mikrograma/kg u zdravih je dobrovoljaca primijećena skoro linearna farmakokinetika proporcionalna dozi. Nije došlo do nakupljanja palifermina nakon uzimanja dnevnih doza od 20 do 40 mikrograma/kg (zdravi dobrovoljci) ili 60 mikrograma/kg (odrasli bolesnici) ili 40 do 80 mikrograma/kg (pedijatrijski bolesnici) kroz 3 uzastopna dana. Varijabilnost među ispitanicima bila je visoka, s koeficijentom varijacije od oko 50% za klirens i 60% za volumen V_{ss} .

U farmakokinetici palifermina nisu primijećene razlike s obzirom na spol. Blago do umjereno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-80 ml/min) nije utjecalo na farmakokinetiku palifermina. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) klirens je bio smanjen za 22% (n = 5). U bolesnika u terminalnoj fazi bolesti bubrega (koja zahtijeva dijalizu), klirens palifermina bio je manji za 10% (n = 6). Farmakokinetički profil u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre nije procijenjivan.

Starije osobe

U ispitivanju jednokratne doze klirens palifermina bio je približno 30% niži u 8 zdravih ispitanika u dobi od 66 do 73 godine koji su primili dozu od 90 mikrograma/kg u odnosu na mlađe ispitanike (≤ 65 godina) koji su primili dozu od 180 mikrograma/kg. Na temelju ovih ograničenih podataka nije moguće dati preporuku za prilagodbu doze.

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju višestrukih doza provedenom na malom broju pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 1 do 16 godina) koji su primali 40, 60 ili 80 mikrograma/kg/dan 3 dana prije i nakon transplantacije krvotvornih matičnih stanica, dob nije utjecala na farmakokinetiku palifermina iako su primijećene velike razlike u procijenjenim parametrima. Sustavno izlaganje nije se povećalo s dozom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Glavni rezultati toksikoloških ispitivanja na štakorima i majmunima uglavnom su bili u skladu s farmakološkom aktivnošću palifermina, osobito proliferacijom epitelnog tkiva.

U ispitivanjima toksičnosti za plodnost i opće reproduktivne toksičnosti na štakorima pri dozama višim ili jednakim 300 mikrograma/kg/dan liječenje paliferminom bilo je povezano sa sistemskom toksičnošću (klinički pokazatelji i/ili promjene u tjelesnoj težini) i štetnim učincima na muške i ženske parametre reprodukcije/plodnosti. Nisu utvrđeni štetni učinci na parametre reprodukcije/plodnosti pri dozama do 100 mikrograma/kg/dan. Te doze pri kojima nisu uočeni štetni učinci povezane su sa sustavnim izlaganjima do 2,5 puta većim od očekivane kliničke izloženosti.

U ispitivanjima toksičnosti za razvoj embrija/fetusa provedenim na štakorima i kunićima pri dozama od 500 mikrograma/kg/dan za štakore i 150 mikrograma/kg/dan za kuniće liječenje paliferminom bilo je povezano s razvojnom toksičnošću (povećani postimplantacijski mortalitet, smanjena veličina legla i/ili smanjena težina fetusa). Liječenje ovim dozama također je bilo povezano s učincima na majku (klinički pokazatelji i/ili promjene tjelesne težine/uzimanja hrane), što znači da u tim vrstama palifermin nije bio selektivno toksičan za razvoj. Pri dozama do 300 mikrograma/kg/dan za štakore i do 60 mikrograma/kg/dan za kuniće nisu primijećeni štetni učinci na razvoj. Te doze pri kojima nisu uočeni štetni učinci bile su povezane sa sustavnim izlaganjem (na temelju AUC-a) do 9,7 puta većim za štakore i 2,1 puta većim za kuniće od predviđenog kliničkog izlaganja. Nisu provedena ispitivanja peri- i postnatalnog razvoja.

Palifermin je čimbenik rasta koji prvenstveno stimulira epitelne stanice putem receptora za čimbenike rasta keratinocita. Hematološke maligne stanice ne izražavaju receptor za čimbenike rasta keratinocita. Međutim, u bolesnika liječenih kemoterapijom i/ili radioterapijom postoji veći rizik od razvoja sekundarnih tumora od kojih neki mogu izražavati receptore za čimbenike rasta keratinocita i teoretski mogu biti stimulirani ligandima receptora za čimbenike rasta keratinocita. U ispitivanju provedenom radi procjene potencijalne kancerogenosti u transgeničnih rasH2 miševa nije došlo do povećanja incidencije neoplastičnih lezija povezanih s liječenjem.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

L-histidin
manitol
saharoza
polisorbat 20
kloridna kiselina, razrijeđena

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

Ako se heparin primjenjuje za održavanje venskog puta, venski put je prije i nakon primjene lijeka Kepivance potrebno isprati otopinom natrijeva klorida, budući da je utvrđeno da se u *in vitro* uvjetima palifermin veže za heparin.

6.3 Rok valjanosti

6 godina.

Nakon pripreme za primjenu: 24 sata na temperaturi 2°C-8°C, zaštićen od svjetlosti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).
Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon pripreme lijeka za primjenu vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

6,25 mg praška u bočici (staklo tipa I) s gumenim čepom, aluminijskim prstenom i plastičnom „flip-off” kapicom.

Kutija koja sadrži 6 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kepivance je sterilan lijek, ali ne sadrži konzervanse te je namijenjen za jednokratnu uporabu.

Kepivance treba pripremiti za primjenu pomoću 1,2 ml vode za injekcije. Otapalo treba polako injicirati u bočicu s lijekom Kepivance. Sadržaj je tijekom otapanja potrebno lagano miješati. Bočicu ne tresti niti snažno mućkati.

U pravilu, otapanje lijeka Kepivance traje manje od 5 minuta. Prije primjene vizualno pregledajte otopinu na promjenu boje i prisutnost čestica. Kepivance se ne smije primijeniti ako uočite promjenu boje ili čestice.

Prije injiciranja, Kepivance se može ostaviti maksimalno 1 sat da postigne sobnu temperaturu, ali ga je potrebno zaštititi od svjetlosti. Ako Kepivance ostane na sobnoj temperaturi dulje od 1 sata, treba ga baciti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

EU/1/05/314/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. listopada 2005.
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. rujna 2010.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE
GOTOVOG LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Amgen Inc.
5550 Airport Boulevard
Boulder, Colorado 80301
Sjedinjene Američke Države

Amgen Inc.
4000 Nelson Road
Longmont, Colorado 80503
Sjedinjene Američke Države

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKO PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

Kepivance 6,25 mg prašak za otopinu za injekciju
palifermin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaka bočica sadrži 6,25 mg palifermina
Nakon pripreme za primjenu, Kepivance sadrži 5 mg/ml palifermina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

L-histidin, manitol, saharoza, polisorbat 20 i razrijeđena kloridna kiselina

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

6 bočica s praškom za otopinu za injekciju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu uporabu
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Za primjenu u venu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku

Ne zamrzavati

Čuvati u originalnom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti.

Nakon pripreme za primjenu, čuvati u hladnjaku i primijeniti unutar 24 sata.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/314/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kepivance 6,25 mg prašak za injekciju
palifermin
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

6,25 mg

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Kepivance 6,25 mg prašak za otopinu za injekciju palifermin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Kepivance i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Kepivance
3. Kako primjenjivati Kepivance
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Kepivance
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Kepivance i za što se koristi

Kepivance sadrži djelatnu tvar palifermin, protein proizveden biotehnologijom u bakteriji *Escherichia coli*. Palifermin potiče rast posebnih stanica koje se nazivaju epitelne stanice, a oblikuju tkivo kojim su obložena Vaša usta i probavna cijev, kao i druga tkiva poput kože. Palifermin djeluje na isti način kao i čimbenik rasta keratinocita koji Vaše tijelo prirodno stvara u malim količinama.

Kepivance se koristi za liječenje oralnog mukozitisa (bol, suhoća i upala usta) koji nastaje kao nuspojava u liječenju raka krvi.

Za liječenje raka krvi možete primati kemoterapiju, zračenje ili presađivanje vlastitih krvotvornih matičnih stanica (stanice iz Vašeg tijela koje proizvode druge krvne stanice). Jedna od nuspojava tih liječenja je oralni mukozitis. Kepivance se koristi za smanjenje učestalosti, trajanja i težine simptoma oralnog mukozitisa.

Kepivance smiju uzimati samo odrasle osobe starije od 18 godina.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Kepivance

Nemojte primjenjivati Kepivance:

- ako ste alergični na palifermin, proteine dobivene iz *Escherichie coli* ili druge sastojke ovog lijeka (navedene u dijelu 6).

Djeca

Kepivance se ne preporučuje za djecu (0 do 18 godina).

Drugi lijekovi i Kepivance

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Može doći do interakcije lijeka Kepivance s lijekom koji se zove heparin. Obavijestite svog liječnika akoimate ili ste nedavno primali heparin.

Trudnoća i dojenje

Kepivance nije ispitivan na trudnicama. Važno je da obavijestite svog liječnika ako:

- ste trudni
- mislite da biste mogli biti trudni ili
- planirate imati dijete.

Ako ste trudni, ne smijete primiti Kepivance, osim ako je to neophodno.

Nije poznato izlučuje li se Kepivance u majčino mlijeko. Nemojte primjenjivati Kepivance ako dojite.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

3. Kako primjenjivati Kepivance

Kepivance će Vam dati liječnik ili medicinska sestra s iskustvom u liječenju raka.

Uobičajena doza Kepivancea je 60 mikrograma po kilogramu tjelesne težine dnevno. Tu ćete dozu primiti injekcijom u venu.

Kada ćete dobivati Kepivance

Kepivance ćete dobivati tri dana zaredom **prije** kemoterapije i zračenja i tri dana zaredom **nakon** kemoterapije i zračenja, ukupno šest doza.

Posljednja od tri doze koja se daje prije kemoterapije i zračenja mora se dati najmanje 24 do 48 sati prije početka kemoterapije i zračenja. Prva od tri doze koja se daje nakon kemoterapije i zračenja mora se dati najmanje 7 dana nakon posljednje doze Kepivancea.

Za informacije o pripremi i primjeni Kepivancea pročitajte informacije za zdravstvene djelatnike na kraju ove upute.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 od 10 osoba):

- osip, svrbež i crvenilo kože (pruritus ili eritem);
- zadebljanje usne šupljine ili jezika;
- promjena boje usne šupljine ili jezika;
- opće oticanje (edem);
- oticanje ruku, zglobova ili stopala;
- bolovi;
- vrućica;
- bolni zglobovi (artralgija);
- promijenjeni osjet okusa;
- povišene razine lipaze i amilaze (probavnih enzima) u krvi (koje ne zahtijevaju liječenje i obično se vrate na normalnu razinu po završetku liječenja Kepivanceom).

Često (mogu se javiti u 1 do 10 osoba na 100 osoba):

- trnci u usnoj šupljini;
- tamnjenje dijela kože (hiperpigmentacija);
- oticanje očnih kapaka;
- oticanje usana.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- crvenilo, kvržice ili oticanje jezika;
- oticanje (edem) lica ili usta;
- oticanje ili crvenilo rodnice;
- kožne promjene na rukama i stopalima (trnci u dlanovima ili tabanima, utrnulost, bolnost, otečenost ili crvenilo dlanova i tabana);
- alergijske reakcije.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Kepivance

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju i naljepnici bočice iza Rok valjanosti/EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**Što Kepivance sadrži**

- Djelatna tvar je palifermin. Svaka bočica sadrži 6,25 mg palifermina.
- Ostali sastojci su manitol, saharoza, L-histidin, polisorbit 20 i razrijeđena kloridna kiselina.

Kako Kepivance izgleda i sadržaj pakiranja

Kepivance je bijeli prašak koji se isporučuje u bočicama. Svako pakiranje sadrži 6 bočica.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove.
<http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim djelatnicima:

Kepivance je sterilan lijek, ali ne sadrži konzervanse te je namijenjen za jednokratnu uporabu.

Kepivance treba pripremiti za primjenu pomoću 1,2 ml vode za injekcije. Otapalo treba polako injicirati u bočicu s lijekom Kepivance. Sadržaj je tijekom otapanja potrebno lagano miješati. Bočicu ne tresti niti snažno mućkati.

U pravilu, otapanje lijeka Kepivance traje manje od 5 minuta. Prije primjene vizualno pregledajte otopinu na promjenu boje i prisutnost čestica. Kepivance se ne smije primijeniti ako uočite promjenu boje ili čestice.

Prije injiciranja, Kepivance se može ostaviti maksimalno 1 sat da postigne sobnu temperaturu, ali ga je potrebno zaštititi od svjetlosti. Ako Kepivance ostane na sobnoj temperaturi dulje od 1 sata, treba ga baciti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Lijek koji više nije odobren