

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kepivance 6,25 mg polvere per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 6,25 mg di palifermin.

Palifermin è un fattore di crescita dei cheratinociti (KGF) umano, prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante in *Escherichia coli*.

Una volta ricostituito, Kepivance contiene 5 mg/ml di palifermin.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile (polvere per preparazione iniettabile).

Polvere liofilizzata bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Kepivance è indicato per ridurre l'incidenza, la durata e la severità della mucosite orale in pazienti adulti con neoplasie maligne ematologiche che ricevono una radiochemioterapia mieloablativa associata ad un'alta incidenza di mucosite severa per cui si rende necessario il supporto di cellule staminali ematopoietiche autologhe.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Kepivance deve essere seguito da un medico che abbia esperienza nell'utilizzo di farmaci antitumorali.

Posologia

Adulti

Il dosaggio di Kepivance raccomandato è pari a 60 microgrammi/kg/die, somministrati mediante iniezione endovenosa in bolo per tre giorni consecutivi prima della radiochemioterapia mieloablativa e tre giorni consecutivi dopo di essa, per un totale di sei dosi. La durata tra l'ultima dose di Kepivance prima della radiochemioterapia mieloablativa e la prima dose di Kepivance dopo la radiochemioterapia mieloablativa deve essere di almeno sette giorni.

Prima della radiochemioterapia mieloablativa:

le prime tre dosi devono essere somministrate prima della terapia mieloablativa, somministrando la terza dose 24 - 48 ore prima della radiochemioterapia mieloablativa.

Dopo la radiochemioterapia mieloablativa:

le ultime tre dosi devono essere somministrate dopo la radiochemioterapia mieloablativa; la prima di queste dosi deve essere somministrata nello stesso giorno dell'infusione di cellule staminali

ematopoietiche e almeno sette giorni dopo l'ultima somministrazione di Kepivance (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Kepivance nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state ancora stabilite. Kepivance non deve essere usato nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni. I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 5.1 e 5.2 ma non è possibile esprimere raccomandazioni sulla posologia.

Compromissione renale

Non sono richiesti aggiustamenti della dose nei pazienti affetti da compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica non sono state valutate la sicurezza e l'efficacia (vedere paragrafo 5.2). Prestare attenzione nel dosaggio di pazienti affetti da compromissione epatica.

Anziani

Nei pazienti anziani non sono state valutate la sicurezza e l'efficacia. I dati attualmente disponibili sono descritti nel paragrafo 5.2 ma non è possibile esprimere raccomandazioni sull'aggiustamento della dose.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Non somministrare Kepivance per via sottocutanea per la scarsa tollerabilità locale.

Kepivance ricostituito non deve essere lasciato a temperatura ambiente per più di un'ora e deve essere protetto dalla luce. Prima della somministrazione, ispezionare visivamente la soluzione per controllare l'eventuale presenza di particolato o cambiamento di colore, vedere paragrafo 6.6.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o alle proteine derivate da *Escherichia coli*.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Uso con chemioterapia

Kepivance non deve essere somministrato nelle 24 ore che precedono la somministrazione della chemioterapia citotossica, durante l'infusione della stessa e nelle 24 ore successive alla somministrazione della chemioterapia citotossica. In uno studio clinico la somministrazione di Kepivance entro 24 ore dalla chemioterapia ha aumentato la severità e la durata della mucosite orale.

Uso concomitante con eparina

Se si usa eparina per mantenere la pervietà del catetere endovenoso, è necessario usare una soluzione di cloruro di sodio per lavare il catetere prima e dopo la somministrazione di Kepivance, vedere paragrafo 6.2.

Acutezza visiva

È noto che i recettori per il KGF vengono espressi nel cristallino. Non possono essere esclusi effetti catarattogenici di palifermin (vedere paragrafo 5.1). Non sono ancora conosciuti gli effetti a lungo termine.

Sicurezza a lungo termine

La sicurezza a lungo termine di Kepivance non è stata ancora pienamente valutata in rapporto alla sopravvivenza complessiva, alla sopravvivenza libera da progressione e alle neoplasie maligne secondarie.

Neoplasie maligne non ematologiche

Kepivance è un fattore di crescita che stimola la proliferazione delle cellule epiteliali che esprimono il recettore per il KGF. Non sono state ancora determinate la sicurezza e l'efficacia di Kepivance in pazienti con neoplasie maligne non ematologiche che esprimono il recettore per il KGF. Non si deve somministrare palifermin a pazienti con neoplasie maligne non ematologiche note o sospette.

Mancanza di efficacia e rischio di infezione con melfalan a dosi elevate

In uno studio clinico post-marketing condotto su pazienti affetti da mieloma multiplo, trattati con melfalan 200 mg/m² come regime di condizionamento, la somministrazione di palifermin con quattro giorni di intervallo tra l'ultima somministrazione pre-dose e la prima somministrazione post-dose non ha mostrato un beneficio terapeutico nella frequenza o nella durata della mucosite orale severa rispetto al placebo.

Inoltre, si è verificata una maggiore incidenza di infezioni nei pazienti a cui è stato somministrato palifermin prima e dopo la chemioterapia (49,5%) rispetto ai pazienti trattati con placebo (24,6%). Ripetto al gruppo trattato con placebo, il gruppo trattato pre/post-chemioterapia ha evidenziato una maggiore incidenza di infezione da herpes virus (9% vs 0%), micosi orale (7% vs 2%) e sepsi/shock settico (12% vs 2%).

L'efficacia e la sicurezza del palifermin sono state accertate solo in associazione a regimi di condizionamento per il supporto di cellule staminali ematopoietiche autologhe che comprende l'irradiazione total body e la chemioterapia ad alte dosi (ciclofosfamide ed etoposide) (vedi sezione 5.1). Il palifermin non deve essere utilizzato in associazione a condizionamento con sola chemioterapia mieloablativa.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Dal momento che si tratta di un agente terapeutico a struttura proteica, il rischio che Kepivance interagisca con altri medicinali è basso. In due studi su volontari sani, la somministrazione contemporanea di Kepivance ed eparina ha determinato un'esposizione sistemica circa 5 volte superiore al palifermin a causa del minor volume di distribuzione. L'effetto farmacodinamico del palifermin, misurato dal cambiamento nell'espressione del Ki67, tendeva a essere inferiore in caso di somministrazione contemporanea con l'eparina ma la rilevanza clinica di questo risultato non è chiara. Tuttavia, la somministrazione di palifermin non ha influenzato l'effetto anticoagulante dell'eparina nelle condizioni sperimentali (dose singola, regime di dose subterapeutico). Data la presenza di dati limitati nei pazienti, l'eparina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti che assumono palifermin ed è necessario eseguire appropriati esami della coagulazione ematica per monitorare il trattamento.

Dati *in-vitro ed in-vivo* suggeriscono che palifermin si leghi sia all'eparina non frazionata che alle eparine a basso peso molecolare, che pertanto devono essere usate con attenzione nei pazienti ai quali viene somministrato contemporaneamente palifermin. La rilevanza clinica non è chiara.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso di Kepivance in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva e sullo sviluppo (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'embrione o il feto umano non è noto. Kepivance non deve essere usato durante la gravidanza se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Non è noto se Kepivance venga escreto nel latte materno, pertanto Kepivance non deve essere somministrato a donne che allattano con latte materno.

Fertilità

Negli studi condotti nel ratto, sono stati osservati effetti avversi sui parametri relativi alla funzione riproduttiva/alla fertilità fino a dosi di 100 microgrammi/kg/die. Dosi pari o superiori a 300 microgrammi/kg/die (5 volte superiori alla dose raccomandata nell'uomo) sono associate a tossicità sistemica (segni clinici e/o variazioni di peso corporeo) e a effetti avversi sui parametri relativi alla funzione riproduttiva e alla fertilità maschile o femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

I dati di sicurezza si riferiscono a pazienti affetti da neoplasie maligne ematologiche, arruolati in studi clinici randomizzati e controllati verso placebo, in uno studio di farmacocinetica e nell'esperienza post-marketing.

Le reazioni avverse riportate più frequentemente (in > 1/10 pazienti) erano compatibili con l'azione farmacologica di Kepivance sulla cute e sull'epitelio della cavità orale, es. edema, edema periferico e ipertrofia delle strutture orali. Queste reazioni erano di entità prevalentemente lieve e moderata ed erano reversibili. Il tempo mediano all'insorgenza era di circa 6 giorni dopo la prima delle 3 dosi consecutive giornaliere di Kepivance, con una durata mediana di circa 5 giorni. Dolore e artralgia erano altre reazioni avverse comuni, coerenti con il fatto che i pazienti trattati con Kepivance hanno ricevuto meno analgesici oppioidi dei pazienti trattati con placebo (vedere la Tabella 2). Ipersensibilità, comprese le reazioni anafilattiche, sono state associate a palifermin.

Tabella 1. Reazioni avverse raccolte da studi clinici e da segnalazioni spontanee.

La frequenza indicata di seguito è stata definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune (> 1/10), comune ($\geq 1/100$, < 1/10), non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Disturbi del sistema immunitario	Non nota:	reazione anafilattica/ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso	Molto comune: Comune:	disgeusia parestesia orale
Patologie gastrointestinali	Molto comune: Non nota:	ipertrofia della mucosa orale/ipertrofia delle papille della lingua, cambiamento di colore della mucosa orale/cambiamento di colore della lingua disturbi della lingua (ad es. arrossamento, pomfi, edema della lingua)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune: Comune: Non nota:	eruzione cutanea, prurito ed eritema iperpigmentazione della cute Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare (disestesia, eritema, edema sui palmi delle mani e sulle piante dei piedi)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune:	artralgia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non nota:	edema vaginale ed eritema vulvo-vaginale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune: Comune: Non nota:	edema, edema periferico e parestesia tumefazione delle labbra, edema delle palpebre edema della faccia, edema della bocca
Esami diagnostici	Molto comune:	amilasi ematica aumentata e lipasi aumentata ¹

¹ Kevivance può causare un aumento dei livelli di lipasi e amilasi in alcuni pazienti con o senza sintomi quali dolore addominale o lombalgia. Non sono stati segnalati casi di pancreatite conclamata in questa popolazione di pazienti. L'analisi delle frazioni di amilasi nei casi di aumento della sua concentrazione ha messo in luce un prevalente incremento dell'amilasi di origine salivare.

Il recupero ematopoietico in seguito all'infusione di cellule progenitrici del sangue periferico era simile nei pazienti che ricevevano Kevivance o placebo e non sono state osservate differenze riguardo la progressione della malattia o la sopravvivenza.

Tossicità dose-limitante è stata osservata nel 36% (5 su 14) dei pazienti che hanno ricevuto 6 dosi di 80 microgrammi/kg/die, somministrate per via endovenosa in un periodo di 2 settimane (3 dosi prima e 3 dosi dopo la terapia mieloablativa). Questi eventi erano corrispondenti a quelli osservati alla dose raccomandata, ma erano in genere di maggiore severità.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esistono esperienze con dosi di Kepivance superiori a 80 microgrammi/kg/die, somministrati per via endovenosa in pazienti in un periodo di 2 settimane (3 dosi prima e 3 dosi dopo la terapia mieloablativa).

Per informazioni sulla tossicità dose-limitante, vedere paragrafo 4.8.

Una dose singola di 250 microgrammi/kg è stata somministrata per via endovenosa a 8 volontari sani senza che si siano manifestati effetti avversi severi o seri.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze disintossicanti per trattamenti antineoplastici, codice ATC: V03A F08.

Palifermin è una proteina di 140 aminoacidi con un peso molecolare di 16,3 kilodalton. Differisce dal KGF endogeno umano per l'eliminazione dei primi 23 aminoacidi all'estremità N-terminale al fine di migliorare la stabilità della proteina.

Meccanismo d'azione

Il KGF è una proteina il cui bersaglio è costituito dalle cellule epiteliali, delle quali, attraverso il legame con specifici recettori sulla superficie della cellula, stimola la proliferazione e la differenziazione e aumenta i meccanismi citoprotettivi (ad es. l'induzione di enzimi antiossidanti). Il KGF endogeno è un fattore di crescita specifico per le cellule epiteliali, prodotto dalle cellule mesenchimali, la cui espressione viene aumentata naturalmente in risposta ad una lesione del tessuto epiteliale.

Effetti farmacodinamici

La proliferazione delle cellule epiteliali è stata valutata mediante colorazione con metodo immunoistochimico con anticorpo Ki67 in volontari sani. Nelle biopsie buccali è stato osservato un aumento di 3 volte o più della colorazione Ki67 in 3 dei 6 volontari sani, ai quali era stato somministrato per 3 giorni palifermin alla dose di 40 microgrammi/kg/die per via endovenosa; la misurazione è stata effettuata 24 ore dopo la terza dose. In volontari sani è stata osservata una proliferazione dose dipendente delle cellule epiteliali 48 ore dopo il trattamento con una singola somministrazione endovenosa di una dose compresa fra 120 e 250 microgrammi/kg.

Efficacia e sicurezza clinica

Il programma clinico con palifermin in ambito di terapia mielotossica che richiede una terapia di supporto con cellule staminali ematopoietiche (HSC), ha incluso 650 pazienti affetti da neoplasie maligne ematologiche, arruolati in 3 studi clinici randomizzati e controllati verso placebo e in uno studio di farmacocinetica.

L'efficacia e la sicurezza di palifermin sono state determinate in uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo, in cui i pazienti hanno ricevuto una terapia citotossica ad alte dosi comprendente irradiazione totale del corpo frazionata (dose totale pari a 12 Gy; Giorni -8 - -5), etoposide ad alte dosi (60 mg/kg; Giorno -4) e ciclofosfamide ad alte dosi (100 mg/kg; Giorno -2), seguita da supporto con cellule progenitrici del sangue periferico (PBPC). La terapia citotossica era finalizzata al trattamento di neoplasie maligne ematologiche quali il linfoma non-Hodgkin (NHL), la malattia di Hodgkin, la leucemia mieloide acuta (AML), la leucemia linfocitica acuta (ALL), la leucemia mieloide cronica (CML), la leucemia linfocitica cronica (CLL) o il mieloma multiplo. In questo studio 212 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con palifermin o con placebo. Palifermin è stato somministrato come iniezione endovenosa giornaliera di 60 microgrammi/kg per 3 giorni consecutivi prima dell'inizio della terapia citotossica e per 3 giorni consecutivi dopo l'infusione di cellule progenitrici del sangue periferico con nove giorni tra l'ultima pre-dose e la prima post-dose.

L'endpoint primario di efficacia dello studio era il numero di giorni durante i quali i pazienti hanno manifestato mucosite orale severa [grado 3/4 della scala dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)]. Altri endpoint comprendevano l'incidenza, la durata e la severità della mucosite orale nonché la necessità di un ricorso a terapia analgesica con oppioidi. Non è stato evidenziato alcun ritardo nel il tempo di recupero ematopoietico nei pazienti trattati con palifermin rispetto ai pazienti che ricevevano il placebo. I risultati di efficacia vengono illustrati nella Tabella 2.

Tabella 2. Mucosite orale e conseguenze cliniche correlate - HSC Transplant Study

	Placebo n = 106	Palifermin (60 microgrammi/kg/die) n = 106	Valore P*
Numero mediano (25°, 75° percentile) di giorni con mucosite orale di grado ¾ secondo l'OMS**	9 (6, 13)	3 (0, 6)	< 0,001
Incidenza di mucosite orale di grado ¾ secondo l'OMS	98%	63%	< 0,001
Numero mediano (25°, 75° percentile) di giorni con mucosite orale di grado ¾ secondo l'OMS nei pazienti affetti	9 (6, 13) (n = 104)	6 (3, 8) (n = 67)	
Incidenza di mucosite orale di grado 4 secondo l'OMS	62%	20%	< 0,001
Numero di giorni mediano (25°, 75° percentile) di mucosite orale di grado 2/3/4 secondo l'OMS	14 (11, 19)	8 (4, 12)	< 0,001
Terapia analgesica con oppioidi per mucosite orale:			
numero di giorni mediano (25°, 75° percentile)	11 (8, 14)	7 (1, 10)	< 0,001
dose cumulativa mediana (25°, 75° percentile) in mg equivalenti di morfina	535 (269, 1429)	212 (3, 558)	< 0,001
Incidenza di nutrizione parenterale totale (NPT)	55%	31%	< 0,001
Incidenza di neutropenia febbrile	92%	75%	< 0,001

* Con l'uso del test Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratificato per centro dello studio.

** Scala della mucosite orale dell'OMS: grado 1 = dolore/eritema; grado 2 = eritema, ulcere, possibilità di mangiare alimenti solidi; grado 3 = ulcere, necessità di una dieta liquida; grado 4 = alimentazione impossibile

In questo studio clinico di fase 3, nei pazienti trattati con palifermin sono stati dimostrati benefici significativi in termini di dolore della bocca e della gola e impatto sulla capacità di deglutire, bere, mangiare e parlare. Queste misure di esito erano altamente correlate alla classificazione clinica della mucosite orale usando la scala OMS.

Dopo l'approvazione, è stato condotto uno studio randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, per valutare l'efficacia di palifermin somministrato prima o prima e dopo la chemioterapia. Lo studio comprendeva tre bracci di trattamento e il suo disegno prevedeva di confrontare con il placebo ciascuno dei bracci di trattamento con palifermin (prima della chemioterapia e prima e dopo la chemioterapia).

In questo studio (n = 281), i pazienti affetti da mieloma multiplo sono stati trattati con regime di condizionamento contenente melfalan (200 mg/m²) prima del trapianto di cellule staminali ematopoietiche autologhe.

L'incidenza di mucosite orale ulcerosa è stata del 57,9% nel braccio placebo, del 68,7% nel gruppo di trattamento prima e dopo la chemioterapia e del 51,4% nel gruppo di trattamento prima della chemioterapia. Nessuno dei due schemi terapeutici ha dimostrato risultati statisticamente significativi rispetto al placebo. L'incidenza di mucosite orale severa (grado 3 e 4) nei 3 gruppi è stata rispettivamente del 36,8%, del 38,3% e del 23,9% per i gruppi placebo, di trattamento prima e dopo la chemioterapia e di trattamento prima della chemioterapia, senza nessuna significatività statistica dimostrata.

A seguito dei risultati dell'esame oftalmologico in un sottoinsieme di pazienti (n = 66; 14 nel gruppo placebo, 52 nel gruppo palifermin) che sono stati seguiti per 12 mesi dopo la fase acuta del sopra indicato studio dopo l'approvazione, non si possono escludere effetti catarattogenici di palifermin. Per l'endpoint primario, che era l'incidenza di sviluppo o progressione di cataratta a 12 mesi (definito come un aumento $\geq 0,3$ nel punteggio LOCS III), in una maggior percentuale di pazienti si è riscontrato lo sviluppo di cataratta nel gruppo palifermin rispetto al gruppo placebo (28,6 % nel gruppo placebo vs 48,1% nel gruppo palifermin). Questa differenza non era statisticamente significativa. L'acuità visiva non ha subito modifiche a 6 o 12 mesi in entrambi i gruppi. Vi era uno squilibrio nella distribuzione dell'età con un maggior numero di pazienti anziani (> 65 anni) nel gruppo palifermin.

Popolazione pediatrica

È stato condotto uno studio con escalation della dose in pazienti pediatrici di età compresa tra gli 1 e i 16 anni. Un totale di 27 pazienti pediatrici sono stati assegnati su base randomizzata alla somministrazione di 40, 60 o microgrammi/kg/die di palifermin per 3 giorni prima e dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT). Il regime di condizionamento comprendeva irradiazione total body (TBI), etoposide e ciclofosfamide. È stata osservata un'incidenza inferiore di mucosite orale severa nei pazienti trattati con 80 microgrammi/kg/die ma nessun effetto sull'incidenza della graft-versus-host-disease acuta (GVHD). Benché il palifermin si sia dimostrato sicuro a tutte le dosi testate, l'incidenza di reazioni cutanee aumentava con la dose.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di palifermin è stata studiata in volontari sani e in pazienti con neoplasie maligne ematologiche. Dopo somministrazione endovenosa di dosi da 20 a 250 microgrammi/kg (volontari sani) e 60 microgrammi/kg (pazienti oncologici), palifermin ha mostrato una rapida distribuzione extravascolare. Nei pazienti con neoplasie maligne ematologiche il V_{ss} medio era di 5 l/kg e la clearance media di circa 1300 ml/h/kg, con una emivita terminale media di circa 4,5 ore. Nei volontari sani è stata osservata una farmacocinetica approssimativamente dose-lineare dopo somministrazione di una dose singola fino a 250 microgrammi/kg. Dopo la somministrazione di 3 dosi giornaliere consecutive pari a 20 e 40 microgrammi/kg di palifermin (in volontari sani) o 60 microgrammi/kg (pazienti adulti) o 40 – 80 microgrammi/kg (pazienti pediatrici). La variabilità tra soggetti è elevata con CV% di circa il 50% per CL e il 60% per V_{ss} .

La farmacocinetica di palifermin non ha mostrato differenze correlate al sesso. La farmacocinetica di palifermin non è stata influenzata da una lieve o moderata compromissione renale (clearance della creatinina 30-80 ml/min). In pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 ml/min), si è osservata una riduzione della clearance del 22% (n = 5). In pazienti con malattia renale allo stadio terminale (necessità di dialisi) la clearance di palifermin si è ridotta del 10% (n = 6). Non è stato ancora valutato il profilo farmacocinetico nelle con insufficienza epatica.

Anziani

In uno studio a dose singola la clearance del palifermin è risultata circa il 30% inferiore in 8 soggetti sani di età compresa tra 66 e 73 anni dopo una dose di 90 microgrammi/kg rispetto ai soggetti più giovani (≤ 65 anni) dopo una dose di 180 microgrammi/kg. In base a questi dati limitati non è possibile esprimere raccomandazioni sull'aggiustamento della dose.

Popolazione pediatrica

In un piccolo studio a dose multipla condotto sulla popolazione pediatrica (da 1 a 6 anni) trattati con 40, 60 o 80 microgrammi/kg/die per 3 giorni prima e dopo DSCT, non è stato osservato alcun effetto dell'età sulla farmacocinetica del palifermin, benché nei parametri stimati sia stata osservata una grande variabilità. Non è stato rilevato un aumento dell'esposizione sistemica all'aumentare della dose.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I risultati salienti degli studi tossicologici nel ratto e nella scimmia erano generalmente attribuibili all'attività farmacologica di palifermin e, in particolare, alla proliferazione dei tessuti epiteliali.

Negli studi di tossicità sulla fertilità e sulla funzione riproduttiva generale condotti nel ratto il trattamento con palifermin è stato associato a tossicità sistemica (segni clinici e/o variazioni di peso corporeo) e a effetti avversi sui parametri relativi alla funzione riproduttiva e alla fertilità maschile e femminile a dosi pari o superiori a 300 microgrammi/kg/die. Non sono stati osservati effetti avversi sui parametri relativi alla funzione riproduttiva e alla fertilità fino a dosi di 100 microgrammi/kg/die. Questi livelli di dose senza effetti avversi osservati (NOAEL) erano associati a esposizioni sistemiche superiori fino a 2,5 volte all'esposizione clinica prevista.

In studi di tossicità sullo sviluppo embrionale/fetale nel ratto e nel coniglio, il trattamento con palifermin è stato associato a tossicità sullo sviluppo (aumento delle perdite post-impianto, ridotte dimensioni della nidiata e/o ridotto peso fetale) rispettivamente a dosi di 500 e 150 microgrammi/kg/die. Il trattamento con queste dosi è stato associato anche a effetti sulla madre (segni clinici e/o variazioni del peso corporeo/assunzione di alimenti), suggerendo che in entrambe le specie il palifermin non abbia esercitato selettivi effetti tossici sullo sviluppo. Non sono stati osservati effetti avversi sullo sviluppo nel ratto e nel coniglio rispettivamente fino a dosi di 300 e di 60 microgrammi/kg/die. Questi livelli di dose senza effetti avversi osservati (NOAEL) sono stati associati a esposizioni sistemiche (in base all'AUC) rispettivamente fino a 9,7 e, fino a 2,1 volte l'esposizione clinica prevista. Non è stato studiato lo sviluppo perinatale e postnatale.

Palifermin è un fattore di crescita che stimola primariamente le cellule epiteliali tramite il recettore per il KGF. Le neoplasie maligne ematologiche non esprimono il recettore per il KGF. I pazienti trattati con chemioterapia e/o radioterapia hanno tuttavia un rischio più elevato di sviluppare tumori secondari, alcuni dei quali potrebbero esprimere i recettori per il KGF e, in teoria, potrebbero essere stimolati dai ligandi del recettore per il KGF. In uno studio condotto in topi transgenici di tipo rasH2 per valutare la potenziale carcinogenicità, non si è osservato nessun aumento di lesioni neoplastiche correlate al trattamento con palifermin.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina
Mannitolo
Saccarosio
Polisorbato 20
Acido cloridrico diluito

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

Se si usa eparina per mantenere la pervietà del catetere endovenoso, è necessario utilizzare una soluzione di cloruro di sodio per lavare il catetere prima e dopo la somministrazione di Kepivance, poiché è stato osservato che palifermin lega l'eparina *in-vitro*.

6.3 Periodo di validità

6 anni.

Dopo la ricostituzione: 24 ore a 2 °C - 8 °C, al riparo dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).
Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

6,25 mg di polvere in flaconcino (vetro di Tipo I) con tappo di gomma, chiusura di alluminio e capsula a strappo di plastica.

Astuccio di cartone contenente 6 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Kepivance è un prodotto sterile, ma senza conservanti ed è monouso.

Kepivance deve essere ricostituito con 1,2 ml di acqua per preparazioni iniettabili. Il diluente deve essere iniettato lentamente nel flaconcino di Kepivance. La polvere deve essere sciolta ruotando delicatamente il flaconcino. Non scuotere o agitare energicamente il flaconcino.

La dissoluzione di Kepivance richiede in genere meno di 5 minuti. Prima della somministrazione, controllare visivamente la soluzione per verificare l'assenza di alterazioni del colore e particelle visibili. Kepivance non deve essere somministrato nel caso in cui si osservino cambiamento del colore o particelle visibili.

Prima dell'iniezione, Kepivance può essere tenuto a temperatura ambiente per non più di 1 ora, ma deve essere protetto dalla luce. Kepivance lasciato a temperatura ambiente per più di 1 ora deve essere smaltito.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/314/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 ottobre 2005
Data del rinnovo più recente: 23 settembre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) E RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI RIGUARDANTI L'USO SICURO D EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del (dei) produttore(i) del (dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Amgen Inc
5550 Airport Boulevard
Boulder, Colorado 80301
Stati Uniti d'America

Amgen Inc
4000 Nelson Road
Longmont, Colorado 80503
Stati Uniti d'America

Nome e indirizzo del (dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica speciale e limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.>

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del

profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Kepivance 6,25 mg di polvere per soluzione iniettabile
Palifermin

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 6,25 mg di palifermin.
Kepivance ricostituito contiene 5 mg/ml di palifermin

3 ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

L-istidina, mannitolo, saccarosio, polisorbato 20 e acido cloridrico diluito

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

6 flaconcini contenenti polvere per soluzione iniettabile

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Esclusivamente monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso endovenoso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Una volta ricostituito, conservare in frigorifero e usare entro 24 ore.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/314/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Kepivance 6,25 mg di polvere per soluzione iniettabile
Palifermin
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6,25 mg

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Kepivance 6,25 mg di polvere per soluzione iniettabile Palifermin

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perchè contiene importanti informazioni per lei

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, comparsi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Kepivance e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Kepivance
3. Come usare Kepivance
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Kepivance
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Kepivance e a che cosa serve

Kepivance contiene il principio attivo palifermin, che è una proteina prodotta con tecniche di biotecnologia in batteri chiamati *Escherichia coli*. Palifermin stimola la crescita di cellule specifiche, chiamate cellule epiteliali, che formano il tessuto che riveste la bocca e il tratto digerente nonché altri tessuti, quali la pelle. Palifermin agisce come il fattore di crescita dei cheratinociti (KGF), che viene prodotto naturalmente dal corpo umano in piccole quantità.

Kepivance è utilizzato per il trattamento della mucosite orale (dolore, secchezza e infiammazione della bocca), che è un effetto indesiderato dei trattamenti dei tumori del sangue.

Per il trattamento del tumore del sangue può essere in cura con chemioterapia, radioterapia e trapianto di cellule staminali ematopoietiche autologhe (cellule del suo corpo che producono a loro volta cellule del sangue). Uno degli effetti indesiderati di questi trattamenti è la mucosite orale. Kepivance viene usato per ridurre la frequenza, la durata e la gravità dei sintomi della mucosite orale.

Kepivance deve essere somministrato soltanto ad adulti di età superiore a 18 anni.

2. Cosa deve sapere prima di usare Kepivance

Non usi Kepivance

- se è allergico a palifermin, a proteine derivate da *Escherichia coli* o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Bambini

Kepivance non è raccomandato nei bambini (da 0 a 18 anni).

Altri medicinali e Kepivance

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Kepivance può interagire con un medicinale chiamato eparina. Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto eparina.

Gravidanza e allattamento

Kepivance non è stato studiato nelle donne in gravidanza. È importante che lei comunichi al medico:

- se è in corso una gravidanza;
- se sospetta una gravidanza o
- se sta pianificando una gravidanza.

Se è in gravidanza non deve usare Kepivance se non strettamente necessario.

Non è noto se Kepivance venga escreto nel latte materno. Non usi Kepivance durante l'allattamento con latte materno.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

3. Come usare Kepivance

Kepivance verrà somministrato da un medico o un infermiere esperto in terapie antitumorali.

La dose giornaliera comunemente usata di Kepivance è di 60 microgrammi di Kepivance per chilogrammo di peso corporeo. Questa dose verrà somministrata mediante iniezione endovenosa (iniezione in una vena).

Quando riceverà Kepivance

Riceverà Kepivance per tre giorni consecutivi **prima** della chemioterapia e della radioterapia e per tre giorni consecutivi **dopo** la chemioterapia e la radioterapia, per un totale di sei dosi.

L'ultima delle tre dosi prima della chemioterapia e radioterapia deve essere somministrata almeno da 24 a 48 ore prima dell'inizio della chemioterapia e radioterapia. La prima delle tre dosi somministrate dopo la chemioterapia e radioterapia deve essere somministrata almeno 7 giorni dopo la più recente somministrazione di Kepivance.

Per informazioni sulla preparazione e somministrazione di Kepivance, vedere le informazioni destinate agli operatori sanitari alla fine di questo foglio.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati molto comuni (colpiscono più di 1 paziente su 10) sono:

- eruzioni cutanee, prurito ed arrossamento (prurito ed eritema);
- sensazione di spessore a livello di bocca o lingua;
- cambiamento del colore della bocca o della lingua;
- gonfiore generalizzato (edema);
- gonfiore delle mani, delle caviglie o dei piedi;
- dolore;
- febbre;
- dolore articolare (artralgia);
- alterazione del gusto;
- aumento dei livelli di lipasi e amilasi (enzimi digestivi) nel sangue (che non richiedono trattamento e in genere ritornano alla normalità dopo l'interruzione del trattamento con Kepivance).

Effetti indesiderati comuni (colpiscono meno di 1 paziente su 100) sono:

- formicolio della bocca;
- scurimento di un'area della pelle (iperpigmentazione);
- gonfiore delle palpebre;
- gonfiore delle labbra.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- arrossamento, pomfi o gonfiore della lingua;
- gonfiore (edema) del viso o della bocca;
- gonfiore o arrossamento della vagina;
- reazioni della pelle del piede e della mano (il palmo della mano o la pianta dei piedi formicolano, diventano insensibili, dolenti, gonfi o arrossati);
- reazioni allergiche.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, comparsi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Kepivance

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sull'etichetta del flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Kepivance

- Il principio attivo è palifermin. Ogni flaconcino contiene 6,25 mg di palifermin.
- Gli eccipienti sono mannitolo, saccarosio, L-istidina, polisorbato 20 e acido cloridrico diluito.

Descrizione dell'aspetto di Kepivance e contenuto della confezione

Kepivance è una polvere bianca contenuta in flaconcini. Ogni confezione contiene 6 flaconcini.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Kepivance è un prodotto sterile privo di conservanti ed è esclusivamente monouso.

Kepivance deve essere ricostituito con 1,2 ml di acqua per preparazioni iniettabili. Il diluente deve essere iniettato lentamente nel flaconcino di Kepivance. La polvere deve essere sciolta ruotando delicatamente il flaconcino. Non scuotere o agitare energicamente il flaconcino.

La dissoluzione di Kepivance richiede in genere meno di 5 minuti. Prima della somministrazione, controllare visivamente la soluzione per verificare l'assenza di cambiamento del colore e particelle visibili. Kepivance non deve essere somministrato nel caso in cui si osservino cambiamenti del colore o particelle visibili.

Prima dell'iniezione Kepivance può essere tenuto a temperatura ambiente per non più di 1 ora, ma deve essere protetto dalla luce. Kepivance lasciato a temperatura ambiente per più di 1 ora deve essere smaltito.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.