

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Kepivance 6.25 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 6.25 mg ta' palifermin.

Palifermin huwa fattur tat-tkabbir tal-keratinoċiti (KGF) uman, magħmul minn teknoloġija ta' DNA rikombinanti f'*Escherichia coli*.

Ġaladarba rikostitwit, Kepivance ikun fih 5 mg/ml ta' palifermin.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni (trab għall-injezzjoni).

Trab lajofilizzat abjad.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kepivance huwa indikat biex inaqqas l-inċidenza, it-tul u s-severità ta' mukosite orali f'pazjenti adulti b'tumuri ematoloġiċi malinni li qed jirċievu terapija mijeloablattiva assoċjata ma' inċidenza għolja ta' mukosite severa u li tehtieg appoġġ ta' ċelluli staminali emopojetici tal-pazjent innifsu.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Kura b'Kepivance għandha tigi ssorveljata minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' terapija kontra l-kanċer.

Pożoloġija

Adulti

Id-dożaġġ rakkomandat ta' Kepivance huwa ta' 60 mikrogramma/kg/kuljum, mogħti bhala injezzjoni bolus ġol-vini għal tlett ijiem konsekuttivi qabel u tlett ijiem konsekuttivi wara radjokemoterapija mijeloablattiva għal total ta' sitt doži. It-tul ta' żmien bejn l-aħħar doża ta' Kepivance qabel radjokemoterapija mijeloablattiva u l-ewwel doża ta' Kepivance wara radjomeoterapija mijeloablattiva għandu jkun mill-inqas sebat ijiem.

Radjokemoterapija pre- mijeloablattiva:

L-ewwel tliet doži għandhom jingħataw qabel it-terapija mijeloablattiva, bit-tielet doża 24 sa 48 siegħa qabel it-terapija radjokemomijeloablattiva.

Radjokemoterapija post- mijeloablattiva:

L-aħħar tliet doži għandhom jingħataw wara r-radjokemoterapija mijeloablattiva; l-ewwel wahda ta' dawn id-doži għandha tingħata wara, iżda fl-istess ġurnata tal-infużjoni taċ-ċelluli staminali ematopojetici u tal-inqas sebat ijiem wara l-ghoti l-aktar reċenti ta' Kepivance (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kepivance fit-tfal minn età ta' 0 sa 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta disponibbli attwalment hija deskritta fis-sezzjonijiet 5.1 u 5.2 iżda ma tista' ssir ebda rakkomandazzjoni fuq il-pożologija

Indeboliment renali

Mhux meħtieġ agġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment epatiku

Is-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx evalwati f'pazjenti b'indeboliment epatiku (ara sezzjoni 5.2). Għandha tintuża kawtela meta jingħata dożaġġ lil pazjenti b'indeboliment epatiku.

Persuni akbar fl-età

Is-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx evalwati f'persuni akbar fl-età. Dejta disponibbli attwalment hija deskritta fis-sezzjoni 5.2 iżda ma tista' ssir ebda rakkomandazzjoni fuq il-pożologija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għal ġol-vini.

Kepivance m'għandux jingħata taħt il-ġilda minhabba tollerabilità lokali batuta.

Kepivance rikostitwit m'għandux jithalla fit-temperatura tal-kamra għal iktar minn siegħa, u għandu jiġi protett mid-dawl. Qabel l-ghoti, eżamina viżwalment is-soluzzjoni għal tibdil fil-kulur u frak qabel l-ghoti, ara sezzjoni 6.6.

Għal struzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1, jew għal proteini ġejjin minn *Escherichia coli*.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

L-użu mal-kimoterapija

Kepivance m'għandux jingħata sa 24 siegħa qabel, waqt jew wara 24 siegħa mill-ghoti b'infużjoni ta' kimoterapija ċitotossika. Fi prova klinika, l-ghoti ta' Kepivance sa 24 siegħa mill-kimoterapija wasslet għal zieda fis-severità u t-tul tal-mukosite orali.

L-użu tal-eparina fl-istess hin

Jekk eparina tintuża biex jinżamm pajp ġol-vina, għandha tintuża soluzzjoni ta' sodium chloride biex jitlaha il-pajp qabel u wara l-ghoti ta' Kepivance (ara sezzjoni 6.2).

Ċarezza tal-vista

Hu magħruf li riċetturi għal KGF huma espressi fil-lenti tal-għajnej. Effetti katarattogeniċi ta' palifermin ma jistgħux jiġu esklużi (ara sezzjoni 5.1). Effetti fit-tul għadhom mhux magħrufa.

Sigurtà fit-tul

Is-sigurtà fit-tul ta' Kepivance għadha ma ġietx evalwata għal kolli f'dak li għandu x'jaqsam ma' sopravivenza totali, sopravivenza mingħajr progressjoni u tumuri malinni sekondarji.

Tumuri malinni mhux ematologiċi

Kepivance huwa fattur tat-tkabbir li jistimula l-proliferazzjoni ta' ċelluli tal-epitelju li jesprimu riċettur għal KGF. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kepivance ma ġewx stabbiliti f'pazjenti b'tumuri malinni mhux ematologiċi li jesprimu riċettur għal KGF. Għalhekk, palifermin m'għandux jingħata lil pazjenti b'tumuri malinni mhux ematologiċi magħrufa jew issuspettati.

Nuqqas ta' effikaċja u r-riskju ta' infezzjoni b'doża qawwija tal-kors tal-ikkundizzjonar ta' melphalan

F'test kliniku li sar wara li l-prodott tqiegħed fis-suq li investiga pazjenti li jsofru minn mijeloma multipla u li jirċievu melfalan tal-200mg/m² bhala kors ta' kura, l-ghoti ta' palifermin b'perjodu ta' erbat ijiem bejn l-aħħar doża ta' qabel u l-ewwel doża ta' wara ma weriex benefiċċju terapewtiku fil-frekwenza jew fid-dewmien tal-infjammazzjoni gravi tal-mukoża orali meta mqabbla mal-plaċebo.

Barra minn hekk, kien hemm inċidenza oghla ta' infezzjonijiet f'pazjenti li ngħataw palifermin qabel u wara l-kimoterapija (49.5%) meta mqabbel ma' pazjenti li rċeview plaċebo (24.6%). Meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo, il-grupp ta' qabel/wara l-kimoterapija kellu inċidenza oghla ta' infezzjoni tal-virus tal-erpeta (9% vs 0%), infezzjoni fungali orali (7% vs 2%) u xokk sepsis/settiku (12% vs 2%).

L-effikaċja u s-sigurtà ta' palifermin ġew stabbiliti biss flimkien mal-korsijiet tal-ikkundizzjonar għal sostenn ta' ċelluli staminali ematopojetici awtologi li jinkludi l-irradjazzjoni totali tal-ġisem u kimoterapija b'doża qawwija (cyclophosphamide u etoposide) (ara sezzjoni 5.1). Palifermin m'għandux jintuża flimkien ma' kondizzjonament b'kemoterapija mijeloablattiva biss.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Bhala proteina terapewtika, ir-riskju li Kepivance ma jaqbilx ma' prodotti mediċinali ohra huwa baxx.

Dejta *in-vitro* u *in-vivo* tissuggerixxi li palifermin jehel ma' eparini shaħ kif ukoll ma' eparini b'piż molekulari baxx. F'żewġ studji fuq voluntiera b'saħħithom, l-ghoti fl-istess hin ta' Kepivance u l-eparina rriżulta f'espożizzjoni sistemika li hija bejn wiehed u iehor 5 darbiet oghla għal palifermin, minhabba volum ta' distribuzzjoni aktar baxx. L-effett farmakodinamiku ta' palifermin, kif imkejje mill-bidla fl-espressjoni Ki67, kellu t-tendenza li jkun iktar baxx meta mogħti mal-eparina iżda r-relevanza klinika ta' din is-sejba mhijiex ċara. Madankollu, l-amministrazzjoni ta' palifermin ma affettwatx l-effett antikoagulant tal-eparina fil-kundizzjonijiet sperimentali (doża waħdanija, reġimen tad-doża subterapewtiku). Minhabba dejta limitata f'pazjenti, l-eparini għandhom jintużaw b'attenzjoni f'pazjenti li jkunu qed jirċievu palifermin u għandhom isiru testijiet ta' koagulazzjoni tad-demmi xierqa sabiex il-kura tagħhom tigi mmonitorjata.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta biżżejjed dwar l-użu ta' Kepivance f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effetti tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali għall-embriju jew fetu uman. Kepivance m'għandux jintuża waqt it-tqala hlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament.

Treddigh

Mhux magħruf jekk Kepivance jgħix eliminat mill-halib tas-sider uman, għalhekk Kepivance m'għandux jingħata lill-nisa li qed iredgħu.

Fertilità

Fi studji fuq il-firien, ma kienu osservati l-ebda effetti avversi fuq ir-riproduttività/fertilità f'doži ta' sa 100 mikrogrammi/kg/kuljum. Tossiċità sistemika (sinjali kliniċi u/jew tibdil fil-piż tal-ġisem) u

effetti avversi fuq il-parametri tal-fertilità fl-irġiel u nisa kienu osservati f'dozi ta' ≥ 300 mikrogramma/kg/kuljum (5 darbiet oghla mid-doża rakkomandata fil-bniedem).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Mhux rilevanti.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Dejta dwar is-sigurtà hi bbażata fuq pazjenti b'tumuri malinni ematoloġiċi li kienu rreġistrati fi studji kliniċi li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollati bi placebo, li jinkludu studju farmakokinetiku wiehed, u esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq.

L-iktar reazzjonijiet avversi tal-medicina li kienu rrapportati b'mod komuni (irrapportati f $> 1/10$ pazjenti) huma reazzjonijiet konsistenti mal-azzjoni farmakoloġika ta' Kepivance fuq il-gilda u l-epitelju orali, eż. edema, li tinkludi edema periferali, u ipertrofija tal-istrutturi orali. Dawn ir-reazzjonijiet kienu primarjament hfief sa moderati fis-severità tagħhom u kienu reversibbli. Il-medjan taż-żmien tal-bidu tagħhom kien ta' madwar 6 ijiem wara l-ewwel 3 dozi konsekuttivi ta' kuljum ta' Kepivance, b'tul ta' żmien medjan ta' madwar 5 ijiem. Uġigh u artralġja huma reazzjonijiet avversi komuni ohra, li huma konsistenti ma' pazjenti kkurati b'Kepivance li jkunu rċiew inqas analġesija b'opjojdi minn pazjenti kkurati bi placebo (ara Tabella 2). Sensittività eċċessiva, li tinkludi reazzjonijiet anafilattiċi, kienet assoċjata wkoll ma' palifermin.

Tabella 1. Reazzjonijiet avversi minn provi kliniċi u rappurtagġ spontanju.

Il-frekwenza elenkata hawn taht hija definita premezz tal-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ($> 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux magħruf:	Reazzjoni anafilattiċi/Sensittività eċċessiva
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna: Komuni:	Indeboliment fis-sens tat-togħma Parestesija orali
Disturbi gastro-intestinali	Komuni hafna: Mhux magħruf:	Ipertrofija mukuża orali/Ipertrofija tal-papilli tal-ilsien, Tibdil fil-kulur tal-mukuża orali/tibdil fil-kulur tal-ilsien Disturbi li jinvolvu l-ilsien (bħal ħmura, boċċi), Edema fl-ilsien
Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda	Komuni hafna: Komuni: Mhux magħruf:	Raxx, ħakk u eritema Pigmentazzjoni żejda tal-gilda Sindromu tal-eritrosesestisija palmo-plantari (disestesija, eritema, nefha tal-keffa tal-id u tal-qiegh tas-sieq)
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni hafna:	Artralġija
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux magħruf	Edema vaġinali u eritema vulvovaġinali
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna: Komuni:	Nefha, nefha periferali, uġigh u deni Nefha tax-xofftejn, nefha tal-kappell tal-ghajn

	Mhux maghruf:	Nefha fil-wieċ, nefha fil-halq
Investigazzjonijiet	Komuni hafna:	Żieda ta' amylase fid-demm u żieda f'Lipase ¹

¹ Kepivance jista' jikkawża livelli oġhla ta' lipase u amylase f'ċerti pazjenti b'sintomi jew minghajr ta' wġiġh addominali jew fid-dahar. Ma kienx hemm każijiet ta' pankreatite f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti. Il-frazzjonazzjoni ta' livelli oġhla ta' amylase wriet li ż-żieda kienet ġejja l-aktar mill-bżieq.

L-irkupru ematopojetiku wara infużjoni b'PBPC kien simili bejn pazjenti li rċievew Kepivance jew placebo, u ma kienet osservata l-ebda differenza fil-progressjoni tal-marda jew fis-sopravivenza.

Tossiċitajiet li jillimitaw id-doża kienu osservati f'36% (5 minn 14) tal-pazjenti li rċievew 6 doži ta' 80 mikrogramma/kg/kuljum mogħtija ġol-vini fuq medda ta' ġimagħtejn (3 doži qabel u 3 doži wara terapija mijeloablattiva). Dawn l-avvenimenti kienu konsistenti ma' daww osservati bid-doża rakkomandata iżda ġeneralment kienu aktar severi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma hemmx esperjenza b'doži ta' Kepivance ta' aktar minn 80 mikrogramma/kg/kuljum mogħti ġol-vini f'pazjenti fuq perjodu ta' ġimagħtejn (3 doži qabel u 3 doži wara t-terapija mijeloablattiva).

Għal tagħrif dwar tossiċitajiet li jillimitaw id-doża ara sezzjoni 4.8.

Doża wahda ta' 250 mikrogramma/kg ingħatat ġol-vini lil 8 voluntiera b'saħħithom minghajr effetti avversi severi jew serji.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi detossifikanti għall-kura antineoplastika, Kodiċi ATC: V03A F08.

Palifermin huwa proteina b'140 amino aċidi b'piż molekolari ta' 16.3 kilodaltons. Huwa differenti minn KGF uman endoġenu minhabba li l-ewwel 23 amino aċidi fit-tarf tat-terminali N kienu mneħħija biex itejjbu l-istabilità tal-proteina.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

KGF huwa proteina li għandu bħala mira ċ-ċelluli tal-epitilju billi jehel ma' riċetturi speċifiċi fil-wieċ taċ-ċelluli u b'hekk jistimula l-proliferazzjoni, id-divrenzjar, u jżid il-mekkaniżmi ċitoprotettivi (eż., l-indużzjoni ta' enżimi anti-ossidanti). KGF endoġenu huwa fattur tat-tkabbir speċifiku taċ-ċelluli tal-epitilju li huwa magħmul minn ċelluli mesenkimali, u l-helsien tiegħu jgħodd b'mod naturali b'rispons għall-ħsara fit-tessut tal-epitilju.

Effetti farmakodinamiċi

Proliferazzjoni taċ-ċelluli tal-epitilju kienet studjata permezz ta' kolorazzjoni immunoistokimika Ki67 f'persuni b'saħħithom. F'bijopsiji mill-halq kienet osservata żieda ta' 3 darbiet jew aktar fil-

kolorazzjoni Ki67 f'3 minn 6 persuni b'saħħithom li ngħataw 40 mikrogramma/kg/kuljum ta' palifermin minn ġol-vini għal tlett ijiem, meta mkejje 24 siegħa wara t-tielet doża. Proliferazzjoni taċ-ċelluli tal-epitilju dipendenti mid-doża kienet osservata 48 siegħa wara d-dożaġġ f'persuni b'saħħithom li ngħataw doži wahidom ta' 120 sa 250 mikrogramma/kg minn ġol-vini.

Effikaċja klinika u sigurtà

Il-programm kliniku ta' palifermin fl-ambjent ta' terapija mijelotossika li teħtieġ appoġġ ta' ċelluli staminali ematopojetiki (HSC) kien jinkludi 650 pazjent b'tumuri malinni ematoloġiċi li ddaħħlu fi 3 studji kliniċi, randomised, ikkontrollati bil-plaċebo u fi studju farmakokinetiku.

L-effikaċja u s-sigurtà ta' palifermin kienu stabbiliti fi studju randomised, double-blind u kkontrollat bil-plaċebo fejn il-pazjenti rċewu terapija ċitotossika ta' doża għolja li kienet tikkonsisti f'irradjazzjoni frazzjonata tal-ġisem kollu (doża totali ta' 12 Gy; Jum -8 sa -5), doża għolja ta' etoposide (60 mg/kg; Jum -4), u doża għolja ta' cyclophosphamide (100 mg/kg; Jum -2) segwita minn appoġġ b'PBPC għall-kura ta' tumuri malinni ematoloġiċi (Limfoma Mhux ta' Hodgkin (NHL), marda ta' Hodgkin, Lewkimja Mijeloida Akuta (AML), Lewkimja Limfoċitika Akuta (ALL), Lewkimja Mijeloida Kronika (CML), Lewkimja Limfoċitika Kronika (CLL), jew mijeloma multipla). F'dan l-istudju, 212-il pazjent kienu randomised u rċewu palifermin jew plaċebo. Palifermin ingħata kuljum bħala injezzjoni 60 mikrogramma/kg ġol-vini ta' għal tlett ijiem konsekuttivi qabel il-bidu ta' terapija ċitotossika u għal tlett ijiem konsekuttivi wara infużjoni ta' ċelluli periferali proġenituri tad-dem b'disat ijiem bejn l-aħħar doża ta' qabel u l-ewwel doża ta' wara.

Il-mira prinċipali tal-effikaċja tal-istudju kienet in-numru ta' ġranet li waqthom il-pazjenti esperjenzaw mukosite orali severa (grad 3/4 fuq l-iskala tal-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa (WHO)). Miri oħra kienu jinkludu l-inċidenza, it-tul u s-severità tal-mukosite orali u l-ħtieġa ta' analġesja opjoda. Ma kienx hemm evidenza ta' dewmien fil-hin sal-irkupru ematopojetiku f'pazjenti li rċewu palifermin meta mqabbel ma' pazjenti li rċewu plaċebo. Ir-risultati tal-effikaċja huma mnizzla f'Tabella 2.

Tabella 2. Mukosite orali u konsegwenzi kliniċi relatati – Studju ta' trapjant ta' HSC

	Plaċebo n = 106	Palifermin (60 mikrogramma/kg/kuljum) n = 106	Valur-p*
Medjan (25 th , 75 th percentile) ta' ġranet ta' mukosite orali ta' Grad 3/4 skont id-WHO**	9 (6, 13)	3 (0, 6)	< 0.001
Inċidenza ta' pazjenti b' mukosite orali ta' Grad 3/4 skont id-WHO	98%	63%	< 0.001
Medjan (25 th , 75 th percentile) ta' ġranet ta' mukosite orali ta' Grad 3/4 skont id-WHO f'pazjenti affettwati	9 (6, 13) (n = 104)	6 (3, 8) (n = 67)	
Inċidenza ta' pazjenti b' mukosite orali ta' Grad 4 skont id-WHO	62%	20%	< 0.001
Medjan (25 th , 75 th percentile) ta' ġranet ta' mukosite orali ta' Grad 2/3/4 skont id-WHO	14 (11, 19)	8 (4, 12)	< 0.001
Analġesja Opjoda għall-mukosite orali:			
Medjan (25 th , 75 th percentile) Ġranet	11 (8, 14)	7 (1, 10)	< 0.001
Medjan (25 th , 75 th percentile) Doża Kumulattiva (ekwivalenti għal morphine mg)	535 (269, 1429)	212 (3, 558)	< 0.001
Inċidenza ta' Pazjenti b' Nutrizzjoni Parenterali Totali (TPN)	55%	31%	< 0.001

	Plaċebo n = 106	Palifermin (60 mikrogramma/kg/kuljum) n = 106	Valur-p*
Inċidenza ta' Pazjenti b'Newtropa bid-Deni	92%	75%	< 0.001

* Bl-użu tat-test Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifikat għaċ-ċentru tal-istudju.

** Skala tal-Mukosite Orali skont id-WHO: Grad 1 = uġiġh/eritema; Grad 2 = eritema, ulċeri, hila li tiekol ikel solidu; Grad 3 = ulċeri, tehtieg dieta ta' likwidi biss; Grad 4 = mhux possibli li tiekol

F'dan l-istudju kliniku ta' Fażi 3, pazjenti kkurati b'palifermin urew benefiċċji sinifikanti fir-riżultati irrappurtati mill-pazjenti ta' wġiġh tal-halq u tal-griżmejn u l-effett tiegħu fuq il-hila biex tibra', tixrob, tiekol u titkellem. Dawn ir-riżultati irrappurtati mill-pazjenti kienu korrelati hafna mal-gradazzjoni tal-mukosite orali bl-użu tal-iskala tad-WHO.

Studju randomizzat u bl-għama doppju kkontrollat minn placebo sar wara l-approvazzjoni sabiex tiġi evalwata l-effikaċja tal-palifermin mogħti qabel jew qabel u wara l-kimoterapija (KT). L-istudju kien jinkludi tlett metodi ta' trattament u kien iddisinjat biex jiġu mqabbla kull wieħed mill-metodi ta' trattament bil-palifermin (ta' qabel u ta' qabel/wara) mal-placebo.

F'dan l-istudju (n = 281), pazjenti li jbagħtu minn mijeloma multipla rċewew trattament bil-melfalan (200 mg/m²) qabel it-trapjant taċ-ċelluli staminali ematopojetici awtologi.

L-inċidenza ta' infjammazzjoni tal-mukoza orali ulċerattiva hija ta' 57.9% fit-trattament bil-placebo, 68.7% fil-grupp ta' qabel/wara il-KT u 51.4% fil-grupp ta' qabel il-KT. L-ebda wieħed miż-żewġ regimi ta' dożaġġ ma wrew riżultati li kienu statistikament sinifikanti mqabbla mal-placebo. L-inċidenza ta' infjammazzjoni gravi (livelli 3 u 4) tal-mukoza orali fit-3 gruppi kienet ta' 36.8%, 38.3% u 23.9% għall-gruppi tal-placebo, ta' qabel/wara il-KT u ta' qabel il-KT rispettivament, u ma' għet dimostrata l'ebda sinjifikanza statistika.

Effetti katarattoġeniċi ta' palifermin ma jistgħux jiġu esklużi wara r-riżultati ta' eżamijiet oftalmoloġiċi f'sottosett ta' pazjenti (n = 66; 14 fil-grupp tal-placebo, 52 fil-grupp ta' palifermin) li ġew segwiti 12-il xahar wara l-fażi akuta tal-istudju ta' wara l-approvazzjoni imsemmi hawn fuq. Għall-punt aħħari primarju, li kienet l-inċidenza tal-iżvilupp jew progressjoni ta' katarretti wara 12-il xahar (definiti bħala žieda ta' ≥ 0.3 fil-punteġġ ta' LOCS III), proporzjon akbar ta' persuni kellhom żvilupp ta' katarretti fil-grupp ta' palifermin meta mqabbel mal-grupp tal-placebo (28.6 % fil-grupp tal-placebo vs 48.1% fil-grupp ta' palifermin). Din id-differenza ma kinitx statistikament sinifikanti. Iċ-ċarezza tal-vista ma kinitx affettwata wara 6 jew 12-il xahar fl-ebda grupp ta' xhur fi jew grupp tal-kura. Kien hemm żbilanċ fid-distribuzzjoni tal-età b'aktar persuni anzjani (> 65 sena) fil-grupp ta' palifermin.

Popolazzjoni pedjatrika

Studju ta' eskalazzjoni tad-doża ta' fażi I twettaq f'pazjenti pedjatriċi li għandhom bejn sena u 16-il sena. Total ta' 27 pazjent pedjatriku b'lewkimja ġew randomizzati għal 40, 60 jew 80 mikrogramma/kg/jum ta' palifermin għal 3 ijiem qabel u wara trapjant taċ-ċelloli staminali ematopoietici (HSCT - hematopoietic stem cell transplantation). Ir-regimen ta' kundizzjonament kien jikkonsisti mill-irradjazzjoni tal-ġisem kollu (TBI - total body irradiation), etoposide u cyclophosphamide. Kien hemm inċidenza iktar baxxa ta' mukożite orali severa f'pazjenti li kienu qed jirċievu 80 mikrogramma/kg/jum iżda ma kien hemm ebda effett fuq l-inċidenza tal-marda akuta 'graft-versus-host' (GVHD). Għalkemm palifermin kien bla periklu fid-doži kollha ttestjati, l-inċidenza tar-reazzjonijiet għall-ġilda żdiedet mad-doża.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' palifermin kienet studjata f'voluntiera b'saħħithom u pazjenti b'tumuri malinni ematoloġiċi. Wara doži singolari ġol-vini ta' 20 sa 250 mikrogramma/kg (voluntiera b'saħħithom) u 60 mikrogramma/kg (pazjenti bil-kanċer), palifermin wera distribuzzjoni ekstrasvaskulari mghaġla.

F'pazjenti b'tumuri malinni ematoloġiċi, il-medja ta' V_{ss} kien 5 l/kg u t-tnehhija medja kienet madwar 1300 ml/siegha/kg b' medja tal-*half-life* terminali ta' madwar 4.5 sigħat. Kienet osservata ftit jew wisq farmakokinetika lineari mad-doża f'voluntiera b'saħħithom wara għoti ta' doża waħda sa 250 mikrogramma/kg. Ma dehret l-ebda akkumulazzjoni ta' palifermin wara 3 doži konsekuttivi ta' kuljum ta' 20 u 40 mikrogramma/kg (voluntiera b'saħħithom) jew 60 mikrogramma/kg (pazjenti adulti) jew 40 sa 80 mikrogramma/kg (pazjenti pedjatriċi). Il-varjabilità bejn il-persuni kienet għolja b'CV% ta' madwar 50% għal CL u 60% għal V_{ss} .

Ma kienet osservata l-ebda differenza relatata mas-sess tal-persuna fil-farmakokinetika ta' palifermin. Indeboliment renali hafif sa moderat (tnehhija ta' kreatinina ta' 30-80 ml/min) ma influwenzax il-farmakokinetika ta' palifermin. F'pazjenti b'indeboliment renali sever (tnehhija ta' kreatinina < 30 ml/min), it-tnehhija kienet mnaqqa b'22% (n = 5). F'pazjenti b'marda renali fl-aħħar stadju (li teħtieġ id-dijalisi), it-tnehhija ta' palifermin kienet mnaqqa b'10% (n = 6). Il-profil farmakokinetiku f'pazjenti b'insuffiċjenza epatika, ma giex evalwat.

Persuni akbar fl-età

Fi studju ta' doża waħda, l-eliminazzjoni ta' palifermin kien bejn wieħed u ieħor 30% iktar baxx fi 8 suġġetti b'saħħithom li kellhom bejn 66 u 73 sena wara doża ta' 90 mikrogramma/kg milli f'individwi iżgħar fl-età (≤ 65 sena) wara doża ta' 180 mikrogramma/kg. Fuq il-bażi ta' din id-dejta limitata, ma tista' ssir ebda rakkomandazzjoni fuq l-aġġustament għad-doża.

Popolazzjoni pedjatrika

Fi studju żgħir b'aktar minn doża waħda f'pazjenti pedjatriċi (1 sa 16-il sena) li rċievew 40, 60 jew 80 mikrogramma/kg/jum għal 3 ijiem qabel u wara HSCT, ma kien hemm ebda effett tal-età fuq il-farmakokinetiċi ta' palifermin għalkemm giet osservata varjabilità kbira fil-parametri stimati. L-espożizzjoni sistemika ma dehrizx li tiżdied mad-doża.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Is-sejbiet prinċipali tal-istudji tossikoloġiċi fil-firien u fix-xadini kienu generalment attribwiti għall-attività farmakoloġika ta' palifermin, speċifikament, il-proliferazzjoni tat-tessuti tal-epitilju.

Fi studji dwar it-tossicità fuq il-fertilità u l-funzjoni riproduttiva ġenerali fil-firien, kura b'palifermin kienet assoċjata ma' tossicità sistemika (sinjali kliniċi u/jew tibdil fil-piż tal-ġisem) u effetti avversi fuq il-parametri tar-riproduzzjoni u tal-fertilità maskili u femminili f'doži akbar minn jew uguali għal 300 mikrogramma/kg/kuljum. Ma kienu osservati l-ebda effetti avversi fuq il-parametri tar-riproduzzjoni u tal-fertilità f'doži ta' mhux aktar minn 100 mikrogramma/kg/kuljum. Dawn il-livelli ta' doża mingħajr l-ebda effetti avversi osservati (NOAEL) kienu assoċjati ma' espożizzjonijiet sistemiċi sa 2.5 darbiet aktar mill-espożizzjoni klinika mistennija.

Fi studji dwar it-tossicità fuq l-embriju u fuq l-iżvilupp tal-fetu fil-firien u fniek, kura b'palifermin kienet assoċjata ma' tossicità fuq l-iżvilupp (żieda fit-telf wara l-impjantazzjoni, boton ta' daqs imnaqqas, u/jew tnaqqis fil-piż tal-fetu) f'doži ta' 500 u 150 mikrogramma/kg/kuljum, rispettivament. Kura b'dawn id-doži kienet assoċjata wkoll ma' effetti fuq l-omm (sinjali kliniċi u/jew bidliet fil-piż tal-ġisem/konsum tal-ikel), li jissuġġerixxi li palifermin ma kienx tossiku b'mod selettiv għall-iżvilupp fiż-żewġ speċi. Ma kienu osservati l-ebda effetti avversi fuq l-iżvilupp fil-firien u fniek f'doži sa 300 u 60 mikrogramma/kg/kuljum, rispettivament. Dawn id-doži NOAEL kienu assoċjati ma' espożizzjonijiet sistemiċi (ibbażati fuq l-AUC) sa 9.7 u 2.1 darbiet, rispettivament, l-espożizzjoni klinika mistennija. Żvilupp waqt u wara t-twelid ma giex studjat.

Palifermin huwa fattur ta' tkabbir li primarjament jistimula ċ-ċelluli tal-epitilju permezz tar-riċettur għal KGF. Tumor malinni ma jkollomx ir-riċettur għal KGF. Iżda, pazjenti kkurati b'kimoterapija u/jew radjuterapija huma f'riskju akbar li jiżviluppaw tumuri sekondarji li wħud minnhom jista' jkollhom riċetturi għal KGF, u teoretikament, jiġu stimolati mill-ligandi tar-riċetturi ta' KGF. Fi studju biex jevalwa l-karċinoġenicità potenzjali fi ġrieden transġeniċi rasH2, ma kienu osservati l-ebda żiediet relatati mal-kura fl-inċidenza ta' leżjonijiet neoplastiċi.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

L-histidine
Mannitol
Sucrose
Polysorbate 20
Hydrochloric acid dilwit

6.2 Inkompatabbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

Jekk eparina tintuża biex jinżamm pajp gol-vina, għandha tintuża soluzzjoni ta' sodium chloride biex jitlallha il-pajp qabel u wara l-ghoti ta' Kepivance, minhabba li palifermin intwera li jehel mal-eparina *in vitro*.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

6 snin.

Wara r-rikostituzzjoni: 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C – 8 °C, protett mid-dawl.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).
Tagħmlux fil-frizja.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostruzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

6.25 mg trab f'kunjett (ħgieġ tat-Tip I) b'tapp tal-lasktu, sigill tal-aluminju u għatu flip-off tal-plastik.

Kartuna fiha 6 kunjetti.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Kepivance huwa prodott sterili iżda mingħajr preservattivi u huwa mahsub għall-użu ta' darba biss.

Kepivance għandu jiġi rikostitwit b'1.2 ml ilma għall-injezzjonijiet. Id-dilwent għandu jiġi injettat bil-mod fil-kunjett ta' Kepivance. Il-kontenut għandu jiddawwar bil-mod waqt id-dissoluzzjoni. Thawwadx jew thallatx il-kunjett bis-saħħa.

Ġeneralment, id-dissoluzzjoni ta' Kepivance tieħu inqas minn 5 minuti. Ispezzjoni b'mod viżwali is-soluzzjoni għal bidliet fil-kulur jew frak li jidher qabel l-ghoti. Kepivance m'għandux jingħata jekk tkun osservata bidla fil-kulur jew jekk ikun frak li jidher.

Qabel l-injezzjoni, Kepivance jista' jithalla jilhaq it-temperatura tal-kamra għal massimu ta' siegħa iżda għandu jiġi protett mid-dawl. Kepivance li jithalla fit-temperatura tal-kamra għal aktar minn siegħa għandu jintrema.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/05/314/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25 ta' Ottubru 2005
Data tal-aħħar tiġdid: 23 ta' Settembru 2010

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

- A. MANIFATTURTAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

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

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Amgen Inc
5550 Airport Boulevard
Boulder, Colorado 80301
L-Istati Uniti

Amgen Inc
4000 Nelson Road
Longmont, Colorado 80503
L-Istati Uniti

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott.

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

B KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET DWAR IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I : Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-medicini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-agġornament ta' RMP jikkoincidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess hin.

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Kepivance 6.25 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni
Palifermin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 6.25 mg ta' palifermin.
Kepivance rikostitwit fiha 5 mg/ml ta' palifermin

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

L-histidine, mannitol, sucrose, polysorbate 20 u hydrochloric acid dilwit

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

6 kunjetti li fihom trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu ta' darba biss
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).
Tagħmlux fil-frیža.
Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
Ladarba jiġi rikostitwit, ahžen fi frigġ u uża fi żmien 24 siegħa.

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/05/314/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Kepivance 6.25 mg trab għall-injezzjoni
Palifermin
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM JEW PARTI INDIVIDWALI

6.25 mg

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Kepivance 6.25 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni palifermin

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Kepivance u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Kepivance
3. Kif għandek tuża Kepivance
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Kepivance
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Kepivance u għalxiex jintuża

Kepivance fih is-sustanza attiva palifermin li hija proteina magħmula minn bioteknoloġija f' batterja msejha *Escherichia coli*. Palifermin jistimula t-tkabbir ta' ċelluli speċifiċi msejha ċelluli tal-epitilju li jiffurmaw it-tessut tal-kisja f'halqek u fl-apparat gastro-intestinali tiegħek, kif ukoll f'tessuti oħra bħal ġilda. Palifermin jahdem bl-istess mod bħall-fattur tat-tkabbir tal-keratinoċit (KGF) li huwa magħmul b'mod naturali mill-ġisem tiegħek fi kwantitajiet żgħir.

Kepivance jintuża għall-kura ta' mukożite orali (uġiġħ, nixfa u infjammazzjoni tal-halq) li ssehh bħala effett sekondarju ta' kuri għall-kanċer tad-demmm tiegħek.

Għall-kura tal-kanċer fid-demmm tiegħek, inti tista' tkun qed tirċievi kimoterapija, radjuterapija u trapjant ta' ċelluli staminali ematopoietici awtologi (ċelluli minn ġismek stess li jipproduċu ċelluli tad-demmm). Wiehed mill-effetti sekondarji ta' dawn il-kuri hi mukożite orali. Kepivance jintuża biex inaqqas il-frekwenza, it-tul u-severità tas-sintomi ta' mukożite orali.

Kepivance għandu jintuża biss f'persuni adulti li għandhom iktar minn 18-il sena.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Kepivance

Tużax Kepivance:

- jekk inti allergiku/a għal palifermin, proteini ġejjin minn *Escherichia coli* jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).

Tfal

Kepivance mhuwiex rakkomandat fit-tfal (minn 0 sa 18-il sena).

Mediċini oħra u Kepivance

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina oħra. Kepivance jista' jinteraġixxi ma' medicina msejha eparina. Jekk joghġbok informa lit-tabib tiegħek jekk qed tirċievi jew jekk dan l-aħħar irċivejt l-eparina.

Tqala u treddigh

Kepivance ma giex ittestjat f'nisa tqal. Huwa importanti li tghid lit-tabib tieghek jekk:

- inti tqila;
- tahseb li tista' tkun tqila; jew
- qed tippjana li jkollok tarbija.

Jekk inti tqila m'ghandekx tuza Kepivance hlief jekk ikun hemm bzonn b'mod car.

Mhux maghruf jekk Kepivance jinstabx fil-halib uman. Tuzax Kepivance jekk qed tredda'.

Itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tieghek qabel tiehu din il-medicina.

3. Kif ghandek tuza Kepivance

Abraxane ser jinghatalek minn tabib jew infermiera b'esperjenza fil-kura tal-kancer.

Id-doza tas-soltu ta' Kepivance hija 60 mikrogramma ta' Kepivance kull kilogramma ta' pis tal-gisem kuljum. Din id-doza ser tinghatalek bhala injezzjoni gol-vini (go vina).

Meta tinghata Kepivance

Ser tinghata Kepivance ghal tlett ijiem wara xulxin **qabel** kimoterapija u radjuterapija u ghal tlett ijiem wara xulxin **wara** kimoterapija uradjuterapija ghal total ta' sitt dozi.

L-ahhar minn tliet dozi li jinghataw qabel il-kimoterapija u radjuterapija, trid tinghata mill-inqas 24 sa 48 siegha qabel tibda l-kimoterapija u radjuterapija. L-ewwel tliet dozi moghtija wara l-kimoterapija u radjuterapija jridu jinghataw minn tal-inqas 7 ijiem wara l-iktar doza ricenti ta' Kepivance

Ghal informazzjoni dwar il-preparazzjoni u l-ghoti ta' Kepivance, jekk joghgbok ara informazzjoni ghal professjonisti fil-qasam tal-kura tas-sahha fl-ahhar ta' dan il-fuljett.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji komuni hafna (jaffettwaw iktar minn utent 1 minn kull 10) huma:

- raxx fil-gilda;
- hakk u hmura (hakk u eritema);
- zieda fil-hxuna tal-halq jew tal-ilsien;
- bidla fil-kulur tal-halq jew tal-ilsien;
- nefha generalizzata (edema);
- nefha tal-idejn, l-ghekiesi jew tas-saqajn;
- ugigh;
- deni;
- ugigh fil-gogi (artralgiya);
- bidla fit-toghma
- zieda fil-livelli ta lipase u amylase (enzimi digestivi) fid-demm (li ma jehtigux kura u generalment jirritornaw ghan-normal wara li titwaqqaf il-kura b'Kepivance)

Effetti komuni (jaffettwaw minn 1 sa 10 utenti minn kull 100) sekondarji huma:

- tingiż tal-ħalq
- skurar ta' zona tal-ġilda (iperpigmentazzjoni)
- nefha fil-kappell tal-ġhajnejn
- nefha fix-xufftejn

Mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tkun stmata mid-data disponibbli)

- ħmura, ponot jew nefha fl-ilsien;
- nefha (edema) tal-wieċ jew ħalq;
- nefha jew ħmura tal-vagina
- reazzjoni fil-ġilda tal-idejn u s-saqajn (tnemnin fil-kefef tal-idejn jew fil-qiegh tas-saqajn, ma thosshomx, thoss uġiġh, jintefhu jew jihmaru)
- reazzjonijiet allergiċi.

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Kepivance

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

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett, wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-friza.

Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**X'fih Kepivance:**

- Is-sustanza attiva hi palifermin. Kull kunjett fih 6.25 mg ta' palifermin.
- Is-sustanzi l-ohra huma mannitol, sucrose, L-histidine, polysorbate 20 u hydrochloric acid dilwit.

Kif jidher Kepivance u l-kontenut tal-pakkett

Kepivance huwa trab abjad disponibbli f'kunjetti. Kull pakkett fih 6 kunjetti.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Kepivance hu prodott sterili iżda mhuwiex ippreservat u hu intenzjonat biex jintuża darba biss.

Kepivance għandu jiġi rikostitwit b'1.2 ml ilma għall-injezzjonijiet. Id-dilwent għandu jiġi injettat bil-mod fil-kunjett ta' Kepivance. Il-kontenuti għandhom jiddawru bil-mod waqt id-dissoluzzjoni. Thawwadx jew iċċaqlaqx bis-saħħa il-kunjett.

Ġeneralment, id-dissoluzzjoni ta' Kepivance tiehu inqas minn 5 minuti. Ispezzjona b'mod vizwali id-dissoluzzjoni għal bidla fil-kulur jew frak li jidher qabel l-ġoti. Kepivance m'għandux jingħata jekk tkun osservata bidla fil-kulur jew ikun hemm frak li jidher.

Qabel l-injezzjoni, Kepivance jista' jithalla jilhaq it-temperatura tal-kamra għal massimu ta' siegħa iżda għandu jiġi protett mid-dawl. Kepivance li jithalla fit-temperatura tal-kamra għal aktar minn siegħa għandu jintrema.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.