

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kepivance 6,25 mg pulbere pentru soluție injectabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține palifermin 6,25 mg.

Paliferminul este un factor de creștere de keratinocite umane (KGF), produs prin tehnologie de recombinare ADN pe *Escherichia coli*.

După reconstituire, Kepivance conține palifermin 5 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă.

Pulbere albă liofilizată.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Kepivance este indicat pentru reducerea incidenței, duratei și severității mucozitei orale la pacienții adulți cu boli hematologice maligne la care se administrează radiochimioterapie mieloablativă, care se asociază cu o incidență crescută de forme severe de mucozită și care necesită tratament suportiv cu celule stem hematopoietice autologe.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Kepivance trebuie supravegheat de un medic cu experiență în folosirea terapiei antineoplazice.

Doze

Adulți

Doza recomandată de Kepivance este de 60 micrograme/kg și zi, administrată injectabil în bolus intravenos timp de trei zile consecutiv înainte și trei zile consecutiv după radiochimioterapia mieloablativă, până la un total de șase doze. Intervalul dintre ultima doză de Kepivance înainte de radiochimioterapia mieloablativă și prima doză de Kepivance după radiochimioterapia mieloablativă trebuie să fie de cel puțin șapte zile.

Radiochimioterapie pre-mieloablativă:

Primele trei doze trebuie administrate înaintea radiochimioterapiei mieloablative, iar cea de-a treia doză la 24-48 ore înaintea acesteia.

Radiochimioterapie post-mieloablativă:

Ultimele trei doze trebuie administrate după radiochimioterapia mieloablativă; prima dintre aceste doze se administrează după, dar în aceeași zi cu perfuzia de celule stem hematopoietice și la cel puțin șapte zile după cea mai recentă administrare de Kepivance (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Kepivance la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea Kepivance nu au fost stabilite la pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2). Administrarea dozelor la pacienți cu insuficiență hepatică trebuie realizată cu atenție.

Persoane vârstnice

Siguranța și eficacitatea Kepivance nu au fost stabilite la vârstnici. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele..

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă.

Kepivance nu trebuie administrat subcutanat, din cauza tolerabilității locale reduse.

Soluția reconstituită Kepivance nu trebuie lăsată la temperatura camerei mai mult de o oră și trebuie protejată de lumină. Înainte de administrare, se inspectează vizual soluția pentru a observa modificările de culoare sau prezența de particule, vezi pct. 6.6.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de utilizare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la proteine derivate de *Escherichia coli*.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea cu chimioterapice

Kepivance nu trebuie administrat cu 24 ore înainte, în timpul perfuziei, sau la mai puțin de 24 ore de la administrarea chimioterapiei citotoxice. Într-un studiu clinic, administrarea Kepivance la mai puțin de 24 ore de la chimioterapie a dus la creșterea severității și duratei mucozitei orale.

Utilizarea concomitentă a heparinei

Dacă se folosește heparina pentru menținerea unei linii venoase, trebuie folosită soluție salină izotonă pentru spălarea liniei înainte și după administrarea Kepivance, vezi pct. 6.2.

Acuitate vizuală

Se cunoaște că receptorii KGF sunt exprimați pe cristalin. Implicare paliferminului în etiologia cataractei nu poate fi exclusă (vezi pct. 5.1). Efectele pe termen lung nu sunt cunoscute încă.

Siguranța pe termen lung

Siguranța pe termen lung a Kepivance nu a fost deplin evaluată privind supraviețuirea globală, supraviețuirea fără progresia bolii și neoplaziile secundare.

Neoplazii non- hematologice

Kepivance este un factor de creștere care stimulează proliferarea celulelor epiteliale ce exprimă receptori KGF. Siguranța și eficacitatea Kepivance nu au fost stabilite la pacienții cu neoplazii non hematologice care exprimă receptori KGF. De aceea, nu trebuie administrat palifermin pacienților cu neoplazii non-hematologice diagnosticate sau suspectate.

Lipsa eficacității și riscul de infecții în tratamentul condiționat cu doză mare de melfalan

În cadrul unui studiu efectuat după punerea pe piață a medicamentului, la pacienți cu mielom multiplu care au fost tratați cu melfalan 200 mg/m² ca schemă de tratament condiționant, administrarea paliferminului cu patru zile între ultima predoză și prima postdoză nu a relevat un beneficiu terapeutic în ceea ce privește frecvența sau durata mucozitei orale severe în comparație cu placebo.

În plus, au existat mai multe cazuri de infecții în rândul pacienților cărora li s-a administrat palifermin pre și post-chimioterapie (49,5%) față de pacienții care au primit placebo (24,6%). Față de grupul care a primit placebo, grupul pre/post-chimioterapie a înregistrat mai multe cazuri de infecții cu virusul herpes (9% față de 0%), infecții fungice orale (7% față de 2%) și sepsis/șoc septic (12% față de 2%).

Eficacitatea și siguranța paliferminului au fost stabilite doar în asociere cu tratamente de condiționare suportive cu celule stem hematopoietice autologe care includ iradierea totală a corpului și chimioterapie în doză mare (ciclofosfamidă și etoposide) (vezi punctul 5.1). Palifermin nu trebuie utilizat în asociere cu tratamentul de condiționare doar cu chimioterapie meloablative.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ca terapie proteică, riscul pentru Kepivance de a interacționa cu alte medicamente este redus.

Datele *in-vitro* și *in-vivo* sugerează că paliferminul se leagă de heparina nefracționată, precum și de heparinele cu greutate moleculară mică. În două studii efectuate la voluntari sănătoși, administrarea simultană a Kepivance și heparină a determinat o expunere sistemică la palifermin de aproximativ 5 ori mai mare, din cauza volumului scăzut de distribuției. Efectul farmacodinamic al paliferminului, așa cum a fost măsurat prin modificarea expresiei Ki67, a avut tendința să fie mai scăzut în cazul administrării cu heparină, dar relevanța clinică a acestei constatări nu este clară. Totuși, administrarea paliferminului nu afectează efectul anticoagulant al heparinei în condițiile experimentale (doză unică, regim de doze subterapeutice). Din cauza datelor limitate obținute la pacienți, heparinele trebuie utilizate cu prudență la pacienții cărora li se administrează palifermin și trebuie efectuate teste adecvate privind coagularea sângelui pentru monitorizarea tratamentului acestora.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea Kepivance la femeile gravide.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere și dezvoltării (vezi pct. 5.3). Riscul potențial embrionar sau fetal pentru om nu este cunoscut. Kepivance nu trebuie folosit în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Kepivance se excretă în laptele matern, de aceea Kepivance nu trebuie administrat la femeile care alăptează.

Fertilitatea

În cadrul studiilor efectuate la șobolani, nu au fost observate efecte adverse care să influențeze parametrii de reproducere/fertilitate la doze de până la 100 micrograme/kg și zi. La doze ≥ 300 micrograme/kg și zi (de 5 ori mai mari decât doza recomandată la om) s-au observat toxicitate

sistemică (semne clinice și/sau modificări ale greutateii corporale) și efecte adverse asupra parametrilor fertilității la masculi și femele.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Datele despre siguranță s-au obținut din studii clinice randomizate, placebo-controlate, incluzând un studiu de farmacocinetică, efectuate la pacienți cu afecțiuni maligne hematologice, și din experiența de după punerea pe piață. Cele mai frecvent raportate reacții adverse la medicament (raportate la > 1/10 pacienți) au fost corespunzătoare acțiunii farmacologice a Kepivance asupra pielii și epiteliului oral, de exemplu edem, incluzând edem periferic și hipertrofie a țesuturilor orale. Aceste reacții au fost în principal ușoare până la moderate ca severitate și au fost reversibile. După primele 3 doze zilnice consecutive de Kepivance, timpul mediu până la instalare a fost de aproximativ 6 zile, cu o durată medie de aproximativ 5 zile. Durerea și artralgiiile sunt alte reacții adverse frecvente, care au apărut la pacienții tratați cu Kepivance la care s-a administrat mai puțină analgezie opioidă decât la pacienții la care s-a administrat placebo (vezi Tabelul 2). De asemenea, hipersensibilitatea, incluzând reacțiile anafilactice, a fost asociată cu paliferminul.

Tabelul 1. Reacții adverse raportate din studii clinice și raportări spontane

Frecvențele prezentate mai jos sunt definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente (> 1/10), frecvente ($\geq 1/100$ și < 1/10), cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacție adversă
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută:	Reacții anafilactice/hipersensibilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente: Frecvente:	Disgeuzie Parestezii la nivel oral
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente: Cu frecvență necunoscută:	Hipertrofie a mucoasei orale / hipertrofie a papilelor gustative, modificări de culoare ale mucoasei orale / modificări de culoare ale limbii Modificări la nivelul limbii (de exemplu înroșire, papule), edem al limbii
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente: Frecvente: Cu frecvență necunoscută:	Erupții cutanate tranzitorii, prurit și eritem Hiperpigmentare cutanată Sindrom eritrodisestezic palmo-plantar (disestezie, eritem, edem al palmelor și plantelor)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente:	Artralgie
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Cu frecvență necunoscută:	Edem vaginal și eritem vulvovaginal
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente: Frecvente:	Edem, edem periferic, durere și febră Edem al buzelor, edem palpebral

	Cu frecvență necunoscută:	Edem facial, edem al cavității bucale
Investigații diagnostice	Foarte frecvente:	Amilazemie crescută și lipaze crescute ¹

¹ Kepivance poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale lipazei și amilazei la unii pacienți însoțită sau nu de simptome ca durere abdominală sau lombalgie. Nu s-au raportat cazuri manifeste de pancreatită la această populație de pacienți. Fraționarea concentrațiilor crescute de amilază a evidențiat creșterea predominant a componentei cu origine salivară.

Recuperarea hematopoietică după perfuzia cu PBPC a fost similară la bolnavii la care s-a administrat Kepivance sau placebo, fără a se observa diferențe în progresia bolii sau supraviețuire.

Toxicitatea limitantă a dozei s-a observat la 36% (5 din 14) pacienți la care s-au administrat intravenos 6 doze de 80 micrograme/kg și zi timp de 2 săptămâni (3 doze înainte și 3 doze după tratamentul mieloablative). Aceste evenimente au fost similare cu cele apărute la doza recomandată, dar au fost în general mai severe.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu există experiență cu doze de Kepivance mai mari de 80 micrograme/kg și zi administrate intravenos la pacienți timp de 2 săptămâni (3 doze înainte și 3 doze după terapia mieloablative).

Pentru informații despre toxicitatea limitantă a dozei vezi pct. 4.8.

O doză unică de 250 micrograme/kg s-a administrat intravenos la 8 voluntari sănătoși fără apariția de reacții adverse severe sau grave.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antitoxice în tratamentul citostatic, codul ATC: V03AF08.

Paliferminul este o proteină cu 140 aminoacizi și cu o greutate moleculară de 16,3 kdaltoni. Diferă de KGF endogenă umană prin primii 23 aminoacizi N-terminali care au fost înlăturați pentru creșterea stabilității proteinei.

Mecanism de acțiune

KGF este o proteină cu acțiune asupra celulelor epiteliate prin legare de receptori specifici de suprafață și stimulând astfel proliferarea, diferențierea și suprareglarea mecanismelor citoprotectoare (de exemplu inducția enzimelor antioxidante). KGF endogen este un factor de creștere specific al celulelor epiteliale produs de celule mezenchimale și este suprareglat natural ca răspuns la leziunea tisulară epitelială.

Efecte farmacodinamice

Proliferarea celulelor epiteliale a fost evaluată prin colorarea imunohistochimică cu Ki67 la subiecți sănătoși. O creștere de cel puțin 3 ori a colorării Ki67 s-a observat la biopsiile bucale de

la 3 din 6 subiecți sănătoși la care s-a administrat intravenos palifermin în doză de 40 micrograme/kg și zi timp de 3 zile, prin determinarea la 24 ore după cea de-a treia doză. Proliferarea celulelor epiteliale dependentă de doză s-a observat la 48 ore după administrarea la subiecții sănătoși la care s-au administrat intravenos doze unice de 120 – 250 micrograme/kg.

Eficacitate și siguranță clinică

Programul clinic pentru palifermin în cadrul terapiei mielotoxice care necesită tratament suportiv cu celule stem hematopoietice (HSC) a inclus 650 pacienți cu boli maligne hematologice înrolați în 3 studii clinice randomizate placebo-controlate și într-un studiu de farmacocinetică.

Eficacitatea și siguranța paliferminului s-au stabilit într-un studiu randomizat, placebo-controlat, dublu-orb în care la pacienți s-au administrat doze mari de terapie citotoxică prin iradiere fracționată a întregului corp (doză totală 12 Gy; zilele de la -8 la -5), doze mari de etopozidă (60 mg/kg; ziua -4) și doze mari de ciclofosamidă (100 mg/kg; ziua -2) urmată de tratament suportiv cu PBPC pentru tratamentul bolilor maligne hematologice [limfom non-Hodgkin (NHL), boală Hodgkin, leucemie acută mieloblastică (AML), leucemie limfoblastică acută (ALL), leucemie mieloidă cronică (CML), leucemie limfocitară cronică (CLL) sau mielom multiplu]. În acest studiu, au fost randomizați 212 pacienți la care s-a administrat palifermin sau placebo. Paliferminul s-a administrat prin injecție intravenoasă zilnică în doză de 60 micrograme/kg timp de 3 zile consecutive înainte de inițierea terapiei citotoxice și pentru 3 zile consecutive după perfuzia de celule precursorare din sângele periferic, cu nouă zile între ultima doză înaintea terapiei și prima doză după perfuzie

Obiectivul final principal de eficacitate al studiului a fost numărul de zile în care pacienții au prezentat mucozită orală severă (grad 3/4 conform scalei Organizației Mondiale a Sănătății OMS). Alte obiective finale au fost incidența, durata și severitatea mucozitei orale și necesitatea analgeziei opioide. Nu s-au evidențiat întârzieri în regenerarea hematopoietică la pacienții la care s-a administrat palifermin comparativ cu cei la care s-a administrat placebo. Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2. Mucozită orală și sechele clinice – studiul HSC transplant

	Placebo n = 106	Palifermin (60 micrograme/kg și zi) n = 106	Valoare p*
Mediana (percentila 25-a, 75-a) zilelor de mucozită orală OMS Grad 3/4**	9 (6, 13)	3 (0, 6)	< 0,001
Incidența mucozitei orale OMS Grad 3/4	98%	63%	< 0,001
Mediana (percentila 25-a, 75-a) zilelor de mucozită orală OMS Grad 3/4 la pacienți afectați	9 (6, 13) (n = 104)	6 (3, 8) (n = 67)	
Incidența mucozitei orale OMS Grad 4	62%	20%	< 0,001
Mediana (percentila 25-a, 75-a) zilelor de mucozită orală OMS Grad 2/3/4	14 (11, 19)	8 (4, 12)	< 0,001
Analgezie opioidă pentru mucozita orală			
Mediana (percentila 25-a, 75-a)	11 (8, 14)	7 (1, 10)	< 0,001
Zile			
Mediana (percentila 25-a, 75-a)	535	212	< 0,001
Doză cumulată (echivalent mg morfină)	(269, 1429)	(3, 558)	
Incidența nutriției parenterale totale (TPN)	55%	31%	< 0,001
Incidența neutropeniei febrile	92%	75%	< 0,001

* Folosind testul Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratificat pentru studiul centric.

** Scala mucozitei orale OMS: Grad 1 = durere/eritem; Grad 2 = eritem, ulcere, alimentație solidă posibilă; Grad 3 = ulcere, necesită numai dietă lichidiană; Grad 4 = alimentație imposibilă

În acest studiu de fază 3, pacienții tratați cu palifermin au prezentat beneficii semnificative în evoluția durerilor de la nivelul cavității bucale și gâtului și asupra deglutiției, ingestiei de lichide, alimentației solide și vorbitului. Această evoluție a fost corelată semnificativ cu clasificarea medicală a mucozitei orale conform scalei OMS.

Un studiu clinic randomizat, placebo controlat, dublu-orb a fost efectuat după punerea pe piață a medicamentului pentru a evalua eficacitatea paliferminului administrat înainte sau înainte și după chimioterapie (CT). Studiul a inclus trei brațe de tratament și a comparat fiecare dintre brațele cu palifermin (înainte sau înainte și după) cu placebo.

În acest studiu ($n = 281$), pacienții cu mielom multiplu au fost tratați cu schema de tratament condiționant cu melfalan (200 mg/m^2) înaintea transplantului autolog de celule stem hematopoietice.

Incidența mucozitei orale ulcerative a fost de 57,9% la brațul placebo, 68,7% la grupul de tratament pre/post CT și 51,4% la grupul pre CT. Niciuna dintre cele două scheme de administrare nu a demonstrat rezultate semnificative statistic comparative cu placebo. Incidența mucozitei orale severe (gradele 3 și 4) în cadrul celor 3 grupuri a fost 36,8%, 38,3% și 23,9% pentru placebo, respectiv grupurilor pre/post CT și pre CT, fără a fi demonstrată semnificativ statistic.

Implicarea paliferminului în etiologia cataractei nu poate fi exclusă ca urmare a rezultatelor examinărilor oftalmologice efectuate pe un subset de pacienți ($n = 66$; 14 din grupul placebo, 52 din grupul cu palifermin) care au fost urmăriți timp de 12 luni după faza acută a studiului de mai sus efectuat după punerea pe piață. Evaluând obiectiv final principal, reprezentat de incidența apariției sau agravării cataractei la 12 luni (definită ca o creștere cu $\geq 0,3$ a scorului LOCS III), s-a constatat că mai mulți pacienți din grupul cu palifermin au dezvoltat cataractă, în comparație cu grupul placebo (28,6 % în grupul placebo comparativ cu 48,1% în grupul cu palifermin). Această diferență nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic. Acuitatea vizuală nu a fost afectată la 6 sau la 12 luni în niciunul dintre grupurile de tratament. A existat un dezechilibru în distribuția pe vârste, în grupul cu palifermin fiind mai mulți pacienți vârstnici (> 65 ani).

Copii și adolescenți

Un studiu de fază I de escaladare a dozei a fost întreprins la pacienți copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 1 și 16 ani. La un total de 27 de pacienți copii și adolescenți cu leucemie s-a realizat un studiu randomizat cu 40, 60 sau 80 micrograme/kg și zi de palifermin, timp de 3 zile, înaintea și după transplantul de celule stem hematopoietice (HTSC). Tratamentul de pregătire a constat din iradierea totală a corpului (TBI), etoposid și ciclofosamidă. A existat o incidență mai mică de mucozită orală la pacienții cărora li s-au administrat 80 micrograme/kg și zi, dar nu s-a constatat niciun efect asupra reacției grefă contra gazdă (RGCG) acută. Cu toate că administrarea de palifermin a fost sigură în toate dozele testate, frecvența reacțiilor cutanate a crescut o dată cu doza.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica paliferminului a fost studiată la voluntari sănătoși și la pacienți cu boli neoplazice hematologice. După administrarea intravenoasă de doze unice de 20-250 micrograme/kg (voluntari sănătoși) și de 60 micrograme/kg (pacienți neoplazici), paliferminul a prezentat o distribuție extravasculară rapidă. La pacienții cu neoplazii hematologice, media V_{ss} a fost de 51 l/kg iar clearance-ul mediu a fost de aproximativ $1300 \text{ ml/oră și kg}$ cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică terminal de aproximativ 4,5 ore. La voluntarii sănătoși, după o administrare în doză unică de până la 250 micrograme/kg s-a observat o farmacocinetică aproximativ liniară în funcție. Nu s-a observat acumularea de palifermin după administrarea timp de 3 zile consecutiv în doze zilnice de 20 și 40 micrograme/kg (voluntari sănătoși) sau de 60 micrograme/kg (pacienți adulți) sau între 40 și 80 micrograme/kg (pacienți copii și adolescenți). Variabilitatea individuală este mare cu un CV% de aproximativ 50% pentru CL și 60% pentru V_{ss} .

Nu s-au observat diferențe legate de sex în farmacocinetica paliferminului. Insuficiența renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei $30\text{-}80 \text{ ml/min}$) nu a influențat farmacocinetica paliferminului. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei $< 30 \text{ ml/min}$), clearance-ul paliferminului a scăzut cu 22% ($n = 5$). La pacienții cu boală renală în stadiu terminal (care

necesită dializă) clearance-ul paliferminului a scăzut cu 10% (n = 6). Nu s-a evaluat profilul farmacocinetic la bolnavii cu insuficiență hepatică.

Persoane vârstnice

Într-un studiu cu doză unică, clearance-ul paliferminului a fost cu aproximativ 30% mai scăzut la 8 subiecți sănătoși cu vârste cuprinse între 66 și 73 de ani după administrarea unei doze de 90 micrograme/kg decât la subiecții mai tineri (≤ 65 de ani) după administrarea unei doze de 180 micrograme/kg. Pe baza acestor date limitate nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Copii și adolescenți

Într-un mic studiu cu doze multiple la pacienți copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 1 și 16 ani) cărora li s-au administrat 40, 60 sau 80 micrograme/kg și zi, timp de 3 zile, înainte și după HSCT, nu s-a constatat un efect legat de vârstă asupra farmacocineticii paliferminului, deși s-a observat o mare variabilitate a parametrilor estimați. Expunerea sistemică nu pare să crească odată cu doza.

5.3 Date preclinice de siguranță

Principalele observații din studiile de toxicitate la șobolan și maimuță au fost atribuibile în general activității farmacologice a paliferminului, în special proliferării celulelor epiteliale.

În studiile de toxicitate asupra fertilității/funcției de reproducere la șobolan, tratamentul cu palifermin s-a asociat cu toxicitate sistemică (semne clinice și/sau modificări de greutate corporală) și cu reacții adverse asupra parametrilor de reproducere/fertilitate de la femele și masculi la doze mai mari sau egale cu 300 micrograme/kg și zi. Nu s-au observat reacții adverse asupra parametrilor de reproducere/fertilitate la doze de până la 100 micrograme/kg și zi. Aceste doze fără reacții adverse observate (NOAEL) s-au asociat cu expuneri sistemice de până la 2,5 ori mai mari decât expunerea anticipată clinic.

În studiile de toxicitate asupra dezvoltării embrionare/fetale la șobolan și iepure, tratamentul cu palifermin s-a asociat cu toxicitate asupra dezvoltării (creșterea pierderilor embrionilor post-implantare, reducerea numărului de pui și/sau scăderea greutății fetale) la doze de 500 și respectiv 150 micrograme/kg și zi. Tratamentul cu aceste doze s-a asociat și cu efecte materne (semne clinice și/sau modificări ale greutății corporale/aport alimentar), sugerând că paliferminul nu este toxic selectiv asupra dezvoltării la nici una dintre specii. Nu s-au observat reacții adverse asupra dezvoltării la șobolan și iepure la doze de până la 300 și respectiv 60 micrograme/kg și zi. Aceste doze NOAEL s-au asociat cu expuneri sistemice (pe baza AUC) de până la 9,7 și respectiv 2,1 ori mai mari față de expunerea clinică anticipată. Dezvoltarea peri- și postnatală nu au fost studiate.

Paliferminul este un factor de creștere care stimulează în principal celulele epiteliale prin acțiune asupra receptorului KGF. Bolile neoplazice hematologice nu exprimă receptorul KGF. Cu toate acestea, pacienții tratați cu chimioterapie și/sau radioterapie prezintă un risc mai mare de a dezvolta tumori secundare, dintre care unele pot exprima receptori KGF și care, teoretic, pot fi stimulate de liganzii receptorilor KGF. Într-un studiu pentru evaluarea potențialului carcinogen la șoareci transgenici rasH2, nu s-au observat creșteri ale incidenței leziunilor neoplazice asociate tratamentului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-histidină
Manitol
Zaharoză
Polisorbat 20
Acid clorhidric diluat

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Dacă se folosește heparina pentru menținerea unei linii venoase, trebuie utilizată soluție salină izotonă pentru spălarea liniei înainte și după administrarea de Kepivance, deoarece s-a demonstrat că paliferminul se leagă *in vitro* de heparină.

6.3 Perioada de valabilitate

6 ani.

După reconstituire: 24 ore la 2 °C – 8 °C, ferit de lumină.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

6,25 mg pulbere într-un flacon (sticlă tip I) cu un dop de cauciuc, sigiliu de aluminiu și un capac de plastic.

Cutie cu 6 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Kepivance este un medicament steril dar fără conservanți și este destinat unei singure utilizări.

Kepivance trebuie reconstituit cu 1,2 ml apă pentru preparate injectabile. Solventul trebuie injectat încet în flaconul cu Kepivance. Conținutul trebuie rotit ușor în timpul dizolvării. Nu agitați și nu scuturați flaconul cu putere.

În general, dizolvarea Kepivance necesită mai puțin de 5 minute. Înainte de administrare inspectați vizual soluția pentru a observa prezența decolorării și a particulelor. Kepivance nu trebuie administrat dacă soluția prezintă decolorare sau dacă se observă particule.

Înainte de injectare, Kepivance poate fi lăsat să atingă temperatura camerei timp de maxim o oră, dar trebuie protejat de lumină. Kepivance trebuie aruncat dacă se lasă la temperatura camerei timp de peste o oră.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/05/314/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 25 octombrie 2005

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 septembrie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorilor substanței biologice active

Amgen Inc
5550 Airport Boulevard
Boulder, Colorado 80301
Statele Unite ale Americii

Amgen Inc
4000 Nelson Road
Longmont, Colorado 80503
Statele Unite ale Americii

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kepivance 6,25 mg pulbere pentru soluție injectabilă
Palifermin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține palifermin 6,25 mg
Soluția reconstituită Kepivance conține palifermin 5 mg/ml

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

L-histidină, manitol, zahăr, polisorbit 20 și acid clorhidric diluat

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

6 flacoane conținând pulbere pentru soluție injectabilă

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare unică
A se citi prospectul înainte de utilizare
Pentru administrare intravenoasă

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ ESTE NECESAR**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
După reconstituire, a se păstra la frigider și a se folosi în 24 ore.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/05/314/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Kepivance 6,25 mg pulbere pentru soluție injectabilă
Palifermin
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6,25 mg

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Kepivance 6,25 mg, pulbere pentru soluție injectabilă palifermin

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi punctul 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Kepivance și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Kepivance
3. Cum să utilizați Kepivance
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Kepivance
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Kepivance și pentru ce se utilizează

Kepivance conține ca substanță activă palifermin, care este o proteină produsă prin biotehnologie pe o bacterie numită *Escherichia coli*. Paliferminul stimulează creșterea unor anumitor celule numite celule epiteliale care alcătuiesc țesutul ce căptușește gura și tractul digestiv, ca și alte țesuturi cum este pielea. Paliferminul funcționează în același mod precum factorul de creștere al keratinocitelor (KGF) care este produs de corp în mod natural în cantități mici.

Kepivance este utilizat pentru tratamentul mucozitei orale (durere, uscăciune și inflamație la nivelul gurii) care a apărut ca reacție adversă a tratamentului cancerului dumneavoastră de sânge.

Pentru tratamentul cancerului de sânge este posibil să vi se administreze chimioterapie, radioterapie și transplanturi de celule stem hematopoietice autologe (celule din propriul dumneavoastră corp, care produc celulele din sânge). Una dintre reacțiile adverse ale acestui tratament este mucozita orală. Kepivance este utilizat pentru reducerea frecvenței, duratei și severității simptomelor asociate cu mucozita orală.

Kepivance trebuie administrat numai adulților cu vârsta peste 18 ani.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Kepivance

Nu utilizați Kepivance:

- dacă sunteți alergic la palifermin, proteine derivate de *Escherichia coli* sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).

Copii și adolescenți

Kepivance nu este recomandat pentru copii și adolescenți (cu vârsta între 0 și 18 ani).

Kepivance împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Kepivance poate să interacționeze cu medicamentul numit heparină. Vă rugăm să vă informați doctorul dacă vi se administrează sau vi s-a administrat recent heparină.

Sarcina și alăptarea

Kepivance nu a fost studiat la gravide. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă:

- sunteți gravidă;
- credeți că puteți fi gravidă; sau
- planificați să aveți un copil.

Dacă sunteți însărcinată nu trebuie să folosiți Kepivance decât dacă este absolut necesar.

Nu se cunoaște dacă Kepivance se excretă în laptele matern. Nu folosiți Kepivance dacă alăptați.

Întrebați-vă medicul sau farmacistul înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să utilizați Kepivance

Kepivance vă va fi administrat de un medic sau asistentă cu experiență în terapia antineoplazică.

Doza uzuală de Kepivance este de 60 micrograme pe kilogram și zi. Această doză vă va fi administrată prin injectare intravenoasă (într-o venă).

Când vi se va administra Kepivance

Kepivance vi se va administra timp de trei zile consecutiv **înainte** de chimioterapie și radioterapie și de trei zile consecutiv **după** chimioterapie și radioterapie pentru un total de șase doze.

Ultima dintre cele trei doze administrate înainte de chimioterapie și radioterapie trebuie administrată cu cel puțin 24-48 de ore înainte de începerea chimioterapiei și radioterapiei. Prima dintre cele trei doze administrate după chimioterapie și radioterapie trebuie administrată la cel puțin 7 zile de la cea mai recentă administrare a Kepivance.

Pentru informații legate de pregătirea și administrarea Kepivance, vă rugăm să citiți informațiile pentru personalul medical de la sfârșitul acestui prospect

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse foarte frecvente (afectează mai mult de 1 utilizator din 10) sunt:

- erupții cutanate, mâncărimi și roșeață (prurit și eritem);
- creșterea grosimii epiteliului de la nivelul gurii sau limbii;
- modificări de culoare la nivelul gurii sau limbii;
- umflare generalizată (edem);
- umflare a mâinilor, gleznelor sau picioarelor;
- durere;
- febră;
- dureri articulare (artralgii);
- alterare a gustului.
- creșterea concentrațiilor lipazei și amilazei (enzime digestive) în sânge (care nu necesită tratament și care, în general, revin la valori normale după încetarea tratamentului cu Kepivance)

Reacții adverse frecvente (afectează 1 până la 10 utilizatori din 100):

- furnicături la nivelul gurii
- închidere la culoare a unor porțiuni ale pielii (hiperpigmentare)
- umflare a pleoapelor
- umflare a buzelor

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- roșeață, umflături sau tumefacție a limbii;
- umflare (edem) la nivelul feței sau gurii;
- umflare sau roșeață la nivelul vaginului
- reacție a pielii mâinilor și picioarelor (furnicături la nivelul palmelor sau tălpilor, amorțeală, durere, umflare sau roșeață)
- reacții alergice.

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament

5. Cum se păstrează Kepivance

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Kepivance

- Substanța activă este paliferminul. Fiecare flacon conține palifermin 6,25 mg.
- Celelalte componente sunt manitol, zahăr, L-histidină, polisorbata 20 și acid clorhidric diluat.

Cum arată Kepivance și conținutul ambalajului

Kepivance este o pulbere albă livrată în flacoane. Fiecare cutie conține 6 flacoane.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Kepivance este un medicament steril, dar fără conservanți, destinat unei singure utilizări.

Kepivance trebuie reconstituit cu 1,2 ml apă pentru preparate injectabile. Solventul trebuie injectat încet în flaconul cu Kepivance. Conținutul trebuie rotit ușor în timpul dizolvării. Nu agitați și nu scuturați flaconul cu putere.

În general, dizolvarea Kepivance necesită mai puțin de 5 minute. Înainte de administrare, inspectați vizual soluția pentru a observa modificările de culoare și prezența particulelor. Kepivance nu trebuie administrat dacă soluția prezintă modificări de culoare sau dacă se observă particule.

Înainte de injectare, Kepivance poate fi lăsat să atingă temperatura camerei timp de maxim o oră, dar trebuie protejat de lumină. Kepivance trebuie aruncat dacă se lasă la temperatura camerei timp de peste o oră.

Orice produs neutilizat sau materiale reziduale trebuie înlăturate în conformitate cu cerințele locale.