

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Kepivance 6,25 mg prášok na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 6,25 mg palifermínu.

Palifermín je ľudský keratinocytový rastový faktor (KGF) produkovaný rekombinantnou DNA technológiou v *Escherichia coli*.

Zriedený Kepivance obsahuje 5 mg/ml palifermínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok (prášok na injekciu).

Biely lyofilizovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kepivance je indikovaný na zníženie výskytu, dĺžky trvania a závažnosti orálnej mukozitídy u dospelých pacientov s hematologickými malignitami, ktorí dostávajú myeloablatívnu rádiochemoterapiu spojenú s vysokým výskytom závažných mukozitíd a vyžadujúcu hematopoetickú podporu autológnych kmeňových buniek.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba prípravkom Kepivance by mala prebiehať pod dozorom lekára so skúsenosťami v oblasti onkologickej liečby.

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčané dávkovanie lieku Kepivance je 60 mikrogramov/kg/deň, podaného ako intravenózna bolusová injekcia počas troch po sebe nasledujúcich dní pred a troch po sebe nasledujúcich dní po myeloablatívnej rádiochemoterapii, celkovo šesť dávok. Odstup medzi poslednou dávkou lieku Kepivance a myeloablatívnou rádiochemoterapiou a medzi prvou dávkou lieku Kepivance po myeloablatívnej rádiochemoterapii má byť minimálne sedem dní.

Pre-myeloablatívna rádiochemoterapia:

Prvé tri dávky sa podávajú pred myeloablatívnou terapiou, pričom tretia dávka sa podáva 24 až 48 hodín pred myeloablatívnou rádiochemoterapiou.

Post-myeloablatívna rádiochemoterapia:

Posledné tri dávky sa podávajú po myeloablatívnej rádiochemoterapii; prvá z týchto dávok sa podáva po liečbe, ale zároveň v rovnaký deň ako infúzia s hematopoetickými kmeňovými bunkami a minimálne sedem dní po poslednom podaní lieku Kepivance (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Kepivance u detí vo veku (0 až 18) rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Poškodená funkcia obličiek

Úprava dávkovania u pacientov s poškodenou funkciou obličiek nie je potrebná (pozri časť 5.2).

Poškodená funkcia pečene

Bezpečnosť a účinnosť sa neskúmala u pacientov s poškodenou funkciou pečene (pozri časť 5.2). Pozor treba dávať u pacientov s poškodenou funkciou pečene.

Starší ľudia

Bezpečnosť a účinnosť sa neskúmala u starších ľudí. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podania

Intravenózne použitie

Kepivance sa nesmie podávať subkutánne v dôsledku slabej lokálnej tolerancie.

Rozriedený Kepivance sa nesmie uchovávať viac ako 1 hodinu pri izbovej teplote a musí sa chrániť pred svetlom. Pred podaním treba vizuálne skontrolovať roztok, či nie je sfarbený alebo neobsahuje častice, pozri časť 6.6.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na proteíny odvodené od *Escherichia coli*.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Používanie s chemoterapiou

Kepivance sa nesmie podávať 24 hodín pred infúziou, počas infúzie alebo 24 hodín po podaní cytotoxickej chemoterapie. V klinických štúdiách podávanie Kepivance do 24 hodín od chemoterapie spôsobilo zvýšenú závažnosť a dĺžku trvania orálnej mukozitídy.

Súbežné používanie heparínu

Ak sa podáva heparín na udržiavanie infúznej linky, roztok chloridu sodného sa musí podať na prepláchnutie linky pred a po podaní Kepivance (pozri časť 6.2).

Zraková ostrosť

O KGF receptoroch je známe, že majú vplyv na očné šošovky. Nemožno vylúčiť kataraktogénne účinky (pozri časť 5.1). Dlhodobé účinky zatiaľ nie sú známe.

Dlhodobá bezpečnosť

Dlhodobá bezpečnosť lieku Kepivance sa neskúmala úplne s ohľadom na celkové prežívanie, prežívanie bez progresie a sekundárne malignity.

Nehematologické malignity

Kepivance je rastový faktor, ktorý stimuluje proliferáciu epiteliálnych buniek exprimujúcich KGF receptor. Bezpečnosť a účinnosť lieku Kepivance sa neskúmali u pacientov s nehematologickými malignitami exprimujúcimi KGF receptor. Palifermín sa preto nemá podávať pacientom so známymi alebo suspektnými nehematologickými malignitami.

Nedostatočná účinnosť a riziko infekcie pri prípravnej liečbe s vysokou dávkou melfalanu

V klinickom skúšaní prebiehajúcom po uvedení lieku na trh, v ktorom sa pacientom s mnohopočetným myelómom podával ako prípravná liečba melfalan v dávke 200 mg/m², podávanie paliferminu so 4-dňovým obdobím medzi posledným podaním tzv. „pre-dose“ a prvým podaním tzv. „post-dose“ nepreukázal zníženie frekvencie alebo trvania závažnej formy orálnej mukozitídy v porovnaní s placebom.

Okrem toho sa vyskytol vyšší výskyt infekcií u pacientov, ktorým bol podávaný palifermín pred chemoterapiou a po nej (49,5 %) v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo (24,6 %). V porovnaní so skupinou dostávajúcou placebo skupina pred chemoterapiou a po nej mala vyšší výskyt infekcie vírusu herpes (9 % v porovnaní s 0 %), hubovej infekcie ústnej dutiny (7 % v porovnaní s 2 %) a sepsy/septického šoku (12 % v porovnaní s 2 %).

Účinnosť a bezpečnosť paliferminu bola stanovená len v súvislosti s prípravnou liečbou na podporu pred autológnu transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek, ktorá pozostáva z ožiarenia celého tela a vysokej dávky chemoterapie (cyklofosamid a etopozid) (pozri časť 5.1). Palifermin sa nemá používať spolu s prípravnou myeloablatívnou chemoterapiou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Keďže ide o proteínovú terapiu, riziko interakcie Kepivance s inými liekmi je nízke.

In-vitro a *in-vivo* dáta ukazujú, že palifermín sa viaže na nefrakcionované ako i nízkomolekulárne heparíny. Vo dvoch štúdiách u zdravých dobrovoľníkov spoločné podávanie Kepivance s heparínom viedlo pre nižší distribučný objem približne k 5-násobne vyššej expozícii paliferminu. Farmakodynamický účinok paliferminu na základe meraní expresie Ki67 mal pri podávaní s heparínom tendenciu klesať, no klinický význam tohto zistenia je nejasný. Podávanie paliferminu však neovplyvnilo antikoagulačný účinok heparínu v experimentálnych podmienkach (jedna dávka, režim subterapeutického dávkovania). Vzhľadom na obmedzené údaje u pacientov sa heparíny u pacientov, ktorí dostávajú palifermín, majú používať opatrne a majú sa vykonávať vhodné testy zrážania krvi, aby sa monitorovala ich liečba.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití Kepivance u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú a vývojovú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko pre ľudské embryo alebo plod. Kepivance má byť užívaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Laktácia

Nie je známe, či sa Kepivance vylučuje do materského mlieka, preto sa Kepivance nesmie podávať dojčiacim ženám.

Fertilita

V štúdiách na potkanoch neboli pri dávkach do 100 mikrogramov/kg/deň pozorované žiadne nežiaduce účinky na parametre reprodukčnosti/ fertility. Systémová toxicita (klinické znaky a /alebo zmeny v telesnej hmotnosti) a nežiaduce účinky na parametre mužskej a ženskej fertility boli pozorované v dávkach ≥ 300 mikrogramov/kg/deň (5-násobne vyššie ako odporúčaná dávka pre človeka).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

Údaje o bezpečnosti sú získané od pacientov s hematologickými malignitami z randomizovaných klinických štúdií kontrolovaných placebom včítane jednej farmakokinetickej štúdie a skúseností po uvedení lieku na trh.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie lieku (hlásené u > 1/10 pacientov) sú reakcie v súlade s farmakologickým účinkom lieku Kepivance na kožu a orálny epitel napr. edém vrátane periférneho edému a hypertrofia orálnych štruktúr. Tieto reakcie boli primárne miernej až stredne závažnej intenzity a boli reverzibilné. Priemerný čas ich vzniku bol približne 6 dní po prvých dávkach lieku Kepivance podaných 3 po sebe nasledujúce dni, s priemernou dĺžkou trvania reakcií približne 5 dní. Bolesti a artralgia sú ďalšími nežiaducimi reakciami v súlade s tým, že pacienti liečení liekom Kepivance dostávali nižšiu opioidnú analgéziu než pacienti liečení placebom (pozri Tabuľku 2). Precitlivosť včítane anafylaktických reakcií bola s podávaním paliferminu tiež spojená. Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie z klinických skúšaní a spontánnych hlásení.

Frekvencia uvedená nižšie je definovaná na základe nasledovnej konvencie: veľmi časté (> 1/10), časté ($\geq 1/100$ až < 1/10), neznáme (frekvencia sa z dostupných údajov nedá určiť).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy imunitného systému	Neznáme	Anafylaktická reakcia/ precitlivosť
Poruchy nervového systému	Veľmi časté: Časté:	Dysgeúzia Parestézia orálna
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté: Neznáme:	Hypertrofia ústnej sliznice/ hypertrofia jazykových papíl, zmena farby sliznice úst /jazyka Ochorenie jazyka (napr. sčervenanie, zdureníe), edém jazyka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté: Časté: Neznáme:	Vyrážka, pruritus a erytém Hyperpigmentácia kože Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie (dyzestézia, erytém, edém na dlaniach a chodidlách)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté:	Artralgia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Neznáme:	Vaginálny edém a vulvovaginálny erytém
Celkové poruchy a reakcie v miesta podania	Veľmi časté: Časté: Neznáme:	Edém, periférny edém, bolesť a pyrexia Opuch pier, edém očného viečka Edém tváre, edém úst
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté:	Zvýšená hladina amylázy a lipázy v krvi ¹

¹ Kepivance môže spôsobiť zvýšenie hladiny lipázy a amylázy u niektorých pacientov so symptómami abdominálnej bolesti a bolesti chrbtice alebo bez nich. Žiadne zjavné prípady pankreatitídy sa v tejto populácii pacientov nezaznamenali. Pri rozdelení zvýšených hladín amylázy sa zvýšenie pripisovalo prevažne slinnému pôvodu.

Hematopoetické obnovenie po infúzii PBPC bolo podobné medzi pacientmi, ktorí dostávali Kepivance alebo placebo a nepozorovali sa rozdiely v progresii ochorenia alebo prežívaní.

Toxicita limitujúca dávku sa pozorovala u 36 % (5 zo 14) pacientov dostávajúcich 6 dávok po 80 mikrogramov/kg/deň podaných intravenózne počas 2 týždňov (3 dávky pred a tri dávky po myeloablatívnej terapii). Tieto udalosti boli zhodné s udalosťami pozorovanými pri odporúčanej dávke, ale vo všeobecnosti boli závažnejšie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie sú skúsenosti s podaním dávok Kepivance vyšších ako 80 mikrogramov /kg/deň podaných intravenózne počas 2 týždňov (3 dávky pred a tri dávky po myeloblatívnej terapii).

Informácie o toxicite limitujúcej dávku, pozri časť 4.8.

Jedna dávka 250 mikrogramov /kg bola podaná intravenózne 8 zdravým dobrovoľníkom bez ťažkých alebo závažných nežiaducich účinkov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: detoxikačné látky na antineoplastickú liečbu, ATC kód: V03AF08.

Palifermín je proteín s obsahom 140 aminokyselín s molekulovou hmotnosťou 16,3 kilodaltonov. Líši sa od endogénneho ľudského KGF tým, že prvých 23 N-terminálnych aminokyselín sa odstránilo, aby sa zlepšila proteínová stabilita proteínu.

Spôsob účinku

KGF je proteín, ktorý sa zameriava na epiteliálne bunky väzbou na povrch špecifických bunkových receptorov, čím sa stimuluje proliferácia, diferenciácia a zvýšená regulácia cytoprotektívnych mechanizmov (napr. indukcia antioxidantných enzýmov). Endogénny KGF je epiteliálny bunkový špecifický rastový faktor, ktorý je vytváraný mezenchymálnymi bunkami a je prirodzene produkováný v zvýšenom množstve v závislosti od poškodenia epiteliálneho tkaniva.

Farmakodynamický účinok

Proliferácia epiteliálnych buniek sa skúmala pomocou imunohistochemického sfarbenia faktora Ki67 u zdravých dobrovoľníkov. 3-násobné alebo väčšie zvýšenie farbenia Ki67 sa pozorovalo pri bukálnej biopsii u 3 zo 6 zdravých jedincov, ktorým sa podával palifermín v dávke 40 mikrogramov/kg/deň intravenózne počas 3 dní, kedy sa stanovenie robilo 24 hodín po tretej dávke. Proliferácia epiteliálnych buniek závislá od dávky bola pozorovaná u zdravých dobrovoľníkov 48 hodín po podaní jednej intravenózne dávky od 120 do 250 mikrogramov/kg.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinický program s palifermínom počas myelotoxickéj terapie vyžadoval podporu hematopoetických kmeňových buniek (HSC) a zahŕňal 650 pacientov s hematologickými malignitami v 3 randomizovaných klinických štúdiách kontrolovaných placebom a farmakokinetickej štúdií.

Účinnosť a bezpečnosť palifermínu sa skúmali v randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii kontrolovanej placebom u pacientov, ktorí dostávali vysokodávkovú cytotoxickú terapiu pozostávajúcu z frakcionovaného ožarovania celého tela (celková dávka 12 Gy, –8. až –5. deň), vysokej dávky etopozidu (60 mg/kg, –4. deň) a vysokej dávky cyklofosfamidu (100 mg/kg, –2. deň), za ktorou nasledovalo PBPC na liečbu hematologických malignít (non-Hodgkinov lymfóm /NHL/, Hodgkinova choroba, akútna myeloidná leukémia /AML/, akútna lymfocytová leukémia /ALL/, chronická myeloidná leukémia /CML/, chronická lymfocytová leukémia /CLL/ alebo mnohopočetný myelóm). V tejto štúdii bolo randomizovaných 212 pacientov a dostávalo buď palifermín alebo placebo. Palifermín sa podával v dennej intravenóznejskej injekcii v dávke 60 mikrogramov/kg počas 3 po sebe nasledujúcich dní pred zahájením cytotoxickéj liečby a 3 po sebe nasledujúcich dní po infúzii periférnych krvných progenitorových buniek s odstupom deväť dní medzi poslednou prípravnou dávkou a prvou následnou dávkou.

Hlavným koncovým ukazovateľom účinnosti štúdie bol počet dní, počas ktorých sa u pacientov vyskytla závažná orálna mukozitída (stupeň 3/4 podľa škály Svetovej zdravotníckej organizácie (SZO)). Ostatné koncové ukazovatele zahŕňali výskyt, dĺžku trvania a závažnosť orálnej mukozitídy a potrebu opioidnej analgézie. Nezaznamenalo sa predĺženie času potrebného pre hematopoetickú obnovu u pacientov, ktorí dostávali palifermín v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo. Výsledky účinnosti sú prezentované v tabuľke 2.

Tabuľka 2. Orálna mukozitída a súvisiace klinické dôsledky – štúdia HSC Transplant

	Placebo n = 106	Palifermín (60 mikrogramov/kg/deň) n = 106	p-hodnota
Medián (25., 75. percentil) dní orálnej mukozitídy stupňa 3/4 podľa SZO	9 (6, 13)	3 (0, 6)	< 0,001
Výskyt orálnej mukozitídy stupňa 3/4 podľa SZO	98 %	63 %	< 0,001
Medián (25., 75. percentil) dní orálnej mukozitídy stupňa 3/4 podľa SZO u postihnutých pacientov	9 (6, 13) (n = 104)	6 (3, 8) (n = 67)	
Výskyt orálnej mukozitídy stupňa 4 podľa SZO	62 %	20 %	< 0,001
Medián (25., 75. percentil) dní orálnej mukozitídy stupňa 2/3/4 podľa SZO u postihnutých pacientov	14 (11, 19)	8 (4, 12)	< 0,001
Opiooidná analgézia na orálnu mukozitídu:			
Medián (25., 75. percentil) dní	11 (8, 14)	7 (1, 10)	< 0,001
Medián (25., 75. percentil) kumulatívnej dávky (ekv. mg morfinu)	535 (269, 1429)	212 (3, 558)	< 0,001
Výskyt celkovej parenterálnej výživy (TPN)	55 %	31 %	< 0,001
Výskyt febrilnej neutropénie	92 %	75 %	< 0,001

* Použitie Cochran-Mantel-Haenszelovho (CMH) testu rozvrstvenia v centre štúdie

** Škála SZO orálnej mukozitídy: stupeň 1 = afty/začervenanie; stupeň 2 = erytém, vriedky, pacient môže jesť tuhú stravu; stupeň 3 = vriedky, vyžaduje sa len tekutá strava; stupeň 4 = výživa nie je možná

V tejto fáze 3 klinickej štúdie sa u pacientov liečených paliferminom dokázal signifikantný prínos u problémov uvádzaných pacientmi ako napr. bolestivosť v ústach a hrdle a vplyv na prehĺtanie, pitie, jedenie a rozprávanie. Títo pacienti vo vysokej miere korelovali s klinickým rozdelením stupňov orálnej mukozitídy pri použití škály SZO.

Po registrácii lieku bola vykonaná randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia kontrolovaná placebom na vyhodnotenie účinnosti paliferminu podávaného pred chemoterapiou (CT) alebo pred chemoterapiou a po nej. Štúdia zahŕňala tri liečebné skupiny a bola navrhnutá s cieľom porovnať každú zo skupín s paliferminom (pred alebo pred/po) oproti placebo.

V tejto štúdii (n = 281) sa pacientom s mnohopočetným myelómom podával melfalan (200 mg/m²) ako prípravná liečba pred autológou transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek.

Výskyt ulceróznej orálnej mukozitídy bol 57,9 % v skupine s placebom, 68,7 % v skupine pred/po CT a 51,4 % v skupine pred CT. Žiaden z dvoch dávkovacích režimov nepreukázal štatisticky významné výsledky oproti placebo. Výskyt závažnej formy orálnej mukozitídy (3. a 4. stupeň) v troch skupinách bol 36,8 % v skupine s placebom, 38,3 % v skupine pred/po CT a 23,9 % v skupine pred CT, a to bez dokázanej štatistickej významnosti.

Kataraktogénne účinky paliferminu nemožno na základe výsledkov očných vyšetrení vylúčiť v podskupine pacientov (n = 66; 14 v skupine s placebom, 52 v skupine s paliferminom), ktorí boli sledovaní počas 12 mesiacov po akútnej fáze štúdie uvedenej vyššie realizovanej po registrácii. Vo vzťahu k základnému koncovému ukazovateľu, ktorým bolo zaznamenanie vzniku alebo postupu kataraktu v priebehu 12 mesiacov (definovaný ako nárast hodnôt LOCS III na úrovni $\geq 0,3$), bol pomer pacientov s rozvojom kataraktu väčší u pacientov v skupine s paliferminom než v skupine s placebom (28,6 % v skupine s placebom v. 48,1 % v skupine s paliferminom). Tento rozdiel nebol štatisticky významný. Zraková ostrosť nebola ovplyvnená počas 6 ani 12 mesiacov ani v jednej skupine pacientov. Vekové rozdelenie pacientov bolo nevyrovnané, pričom v skupine s paliferminom prevládali starší pacienti (> 65 rokov).

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov vo veku 1 až 16 rokov bola vykonaná eskalačná štúdia dávkovania vo fáze I. Celkovo 27 pediatrických pacientov s leukémiou bolo randomizovaných na 40, 60 alebo 80 mikrogramov paliferminu/kg/deň počas 3 dní pred transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek (HSCT) a po nej. Prípravný režim sa skladal z ožarovania celého tela (TBI), etopozidu a cyklofosfamidu. U pacientov, ktorí dostávali 80 mikrogramov/kg/deň bol nižší výskyt závažnej orálnej mukozitídy, no nedochádzalo k žiadnemu vplyvu na výskyt reakcií štepu proti hostiteľovi (GVHD). Hoci palifermin bol bezpečný pri všetkých testovaných dávkach, výskyt kožných reakcií sa zvyšoval s dávkou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika paliferminu sa skúmala u zdravých dobrovoľníkov a u pacientov s hematologickými malignitami. Po jednej intravenózne dávke 20 až 250 mikrogramov /kg (u zdravých dobrovoľníkov) a 60 mikrogramov /kg (u pacientov s rakovinou), palifermin preukázal rýchlu extravaskulárnu distribúciu. U pacientov s hematologickými malignitami bol priemerný V_{ss} 5 l/kg a priemerný klírens približne 1 300 ml/hod/kg s priemerným terminálnym polčasom približne 4,5 hodiny.

Farmakokinetika zhruba závislá od dávky sa pozorovala u zdravých dobrovoľníkov po jednej dávke do 250 mikrogramov /kg. Po 3 po sebe nasledujúcich dňoch pri podaní dávok 20 a 40 mikrogramov /kg (u zdravých dobrovoľníkov) alebo 60 mikrogramov /kg (u dospelých pacientov) alebo 40 až 80 mikrogramov/kg (u pediatrických pacientov) sa nepozorovala žiadna akumulácia paliferminu. Inter-individuálna variabilita bola vysoká s CV % približne 50 % pre klírens a 60 % pre V_{ss} .

Pri farmakokinetike paliferminu sa nepozorovali rozdiely medzi pohlaviami. Mierne až stredne závažné zhoršenie funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 80 ml/min) farmakokinetiku paliferminu neovplyvnilo. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sa klírens znížil o 22 % (n = 5). U pacientov s poruchou funkcie obličiek v konečnom štádiu (pacienti na

dialýze) sa klírens paliferminu znížil o 10 % (n = 6). Farmakokinetický profil u pacientov s hepatálnou insuficienciou sa neskúmal.

Starší ľudia

V štúdií s jednorazovou dávkou bol klírens paliferminu u 8 zdravých účastníkov vo veku 66 – 73 rokov po dávke 90 mikrogramov/kg asi o 30 % nižší než u mladších jedincov (≤ 65 rokov) po dávke 180 mikrogramov/kg. Vzhľadom na tieto obmedzené údaje sa nemôže vykonať žiadne odporúčanie o úprave dávky.

Pediatrická populácia

V malej štúdií opakovaných dávok u pediatrických pacientov (vo veku 1 až 16 rokov), ktorí po 3 dni dostávali 40, 60 alebo 80 mikrogramov/kg/deň pred a po HSCT, nebol pozorovaný žiadny vplyv veku na farmakokinetiku paliferminu, hoci u odhadnutých parametrov bola pozorovaná veľká variabilita. Nezдалo sa, že by sa systémová expozícia zvyšovala s dávkou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Pozoruhodné výsledky toxikologických štúdií u potkanov a opíc sa vo všeobecnosti pripisovali farmakologickej aktivite paliferminu, zvlášť proliferácii epiteliálnych buniek.

V štúdiách fertility/reprodukčnej toxicity u potkanov sa liečba paliferminom spájala so systémovou toxicitou (klinické znaky a/alebo zmeny telesnej hmotnosti) a nežiaducimi účinkami na samčie a samičie reprodukčné parametre/parametre fertility pri dávkach vyšších alebo rovnakých ako 300 mikrogramov /kg/deň. Žiadne nežiaduce účinky na reprodukčné parametre/parametre fertility sa nepozorovali pri dávkach do 100 mikrogramov /kg/deň. Tieto hladiny, pri ktorých sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky (NOAEL) sa spájali so systémovou expozíciou až 2,5 krát vyššou ako je predpokladaná klinická expozícia.

V štúdiách toxicity sa embryonálny/fetálny vývin u potkanov a králikov pri liečbe paliferminom spájal s rozvojom vývojovej toxicity (zvýšenie potratov, znížený počet mláďat a/alebo znížená hmotnosť plodu) pri dávkach 500 resp. 150 mikrogramov /kg/deň. Liečba týmito dávkami sa tiež spájala s účinkami na matky (klinické znaky a/alebo zmeny telesnej hmotnosti/príjmu potravy), podľa čoho sa predpokladá, že palifermin nie je pri vývoji rôznych druhov selektívne toxický. Žiadne nežiaduce účinky na vývoj sa nepozorovali u potkanov a králikov pri dávkach do 300 resp. 60 mikrogramov /kg/deň. Tieto dávky NOAEL sa spájali so systémovými expozíciami (na základe AUC) do 9,7 resp. 2,1 násobku predpokladaného klinickej expozície. Peri- a postnatálny vývoj sa neskúmal.

Palifermin je rastový faktor, ktorý primárne stimuluje epiteliálne bunky cez receptor KGF. Hematologické malignity receptor KGF neexprimujú. Avšak pacienti liečení chemoterapiou a/alebo rádioterapiou sú vysoko rizikovní z hľadiska rozvoja sekundárnych tumorov, z ktorých niektoré môžu exprimovať receptory KGF a teoreticky môžu byť stimulované ligandmi receptorov KGF. V štúdií hodnotiacej možnú karcinogenicitu u transgénnych rasH2 myší nebolo v súvislosti s liečbou pozorované žiadne zvýšenie výskytu neoplastických lézií.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

L-histidín
Manitol
Sacharóza
Polysorbát 20
Zriedená kyselina chlorovodíková

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

Ak sa heparín používa na udržiavanie intravenózneho linky, roztok chloridu sodného je potrebné použiť na prepláchnutie pred aj po podaní lieku Kepivance, keďže palifermín sa viaže na heparín *in vitro*.

6.3 Čas použiteľnosti

6 rokov

Po rekonštitúcii: 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, chránené pred svetlom.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C.
Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

6,25 mg prášku v jednej injekčnej liekovke (sklo typ I) s gumovým uzáverom, hliníkovým krytom a plastovým vyklápacím viečkom.

Balenie obsahuje 6 liekoviek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Kepivance je sterilný liek bez konzervačných látok a určený je len na jedno použitie.

Kepivance sa musí riediť s 1,2 ml vody na injekciu. Rozpúšťadlo sa pomaly pridáva do liekovky Kepivance. Obsah sa musí počas rozpúšťania dokonale premiešať. Netraste, ani liekovkou silno netrepte.

Vo všeobecnosti sa Kepivance rozpustí za menej ako 5 minút. Roztok pred podaním vizuálne skontrolujte, či nemá zmenenú farbu, alebo neobsahuje častice. Kepivance sa nesmie podať, ak má zmenenú farbu, alebo obsahuje častice.

Pred podaním injekcie sa Kepivance môže nechať stáť, aby dosiahol izbovú teplotu, maximálne 1 hodinu, ale je potrebné chrániť ho pred svetlom. Kepivance, ktorý sa uchováva pri teplote miestnosti viac ako 1 hodinu, sa musí zlikvidovať.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/05/314/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. októbra 2005

Dátum posledného predĺženia: 23. septembra 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA ALEBO POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Amgen Inc
5550 Airport Boulevard
Boulder, Colorado 80301
USA

Amgen Inc
4000 Nelson Road
Longmont, Colorado 80503
USA

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA ALEBO POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**PAPIEROVÁ SKLADAČKA****1. NÁZOV LIEKU**

Kepivance 6,25 mg prášok na injekčný roztok
Palifermin

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 6,25 mg palifermínu
Zriedený Kepivance obsahuje 5 mg/ml palifermínu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

L-histidín, manitol, sacharóza, polysorbát 20 a zriedená kyselina chlorovodíková

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

6 injekčných liekoviek obsahujúcich prášok na injekčný roztok

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Len na jedno použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE <UPOZORNENIE> <UPOZORNENIA>, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
Po nariadení roztok uchovávajte v chladničke a spotrebujte do 24 hodín.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ (ČÍSLO) (ČÍSLA)

EU/1/05/314/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODANIA

Kepivance 6,25 mg prášok na injekčný roztok
Palifermin
i.v.

2. SPÔSOB PODANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

6,25 mg

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Kepivance 6,25 mg prášok na injekčný roztok palifermín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Kepivance a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako použijete Kepivance
3. Ako používať Kepivance
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Kepivance
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Kepivance a na čo sa používa

Kepivance obsahuje liečivo palifermín, čo je proteín vyrobený biotechnológiou v baktérii nazývanej *Escherichia coli*. Palifermín stimuluje rast špecifických buniek nazývaných epiteliálne bunky, ktoré tvoria výstelku tkaniva úst a zažívacieho traktu, ako aj ostatných tkanív, ako je koža. Palifermín pôsobí rovnako ako keratinocytový rastový faktor (KGF), ktorý sa v malom množstve prirodzene nachádza v tele.

Kepivance sa používa na liečbu orálnej mukozitídy (bolestivosť, sucho a zápal v ústnej dutine), ktorá vznikla ako vedľajší účinok pri liečbe rakoviny krvi.

Pri liečbe rakoviny krvi môžete dostávať chemoterapiu, rádioterapiu a transplantáciu autológnych hematopoetických kmeňových buniek (bunky Vášho vlastného tela, ktoré produkujú krvinky). Jedným z vedľajších účinkov tejto liečby je orálna mukozitída. Kepivance sa používa na zníženie frekvencie, dĺžky trvania a závažnosti príznakov orálnej mukozitídy.

Kepivance sa môže podávať len u dospelých nad 18 rokov.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako použijete Kepivance

Nepoužívajte Kepivance

- ak ste alergický na palifermín, proteíny pripravené z *Escherichia coli* alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Deti

Kepivance sa neodporúča používať u detí (0 až 18) rokov.

Iné lieky a Kepivance

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Kepivance by mohol vzájomne reagovať s liekom zvaným heparín. Oznámte, prosím, svojmu lekárovi, ak heparín dostávate, alebo ste nedávno dostávali.

Tehotenstvo a dojčenie

Kepivance sa neskúmal u tehotných žien. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak:

- ste tehotná
- si myslíte, že by ste mohli byť tehotná, alebo
- plánujete otehotnieť,

Ak ste tehotná, mali by ste Kepivance používať len, ak je to výslovne nutné.

Nie je známe, či sa Kepivance vylučuje do materského mlieka. Nepoužívajte Kepivance, ak dojčíte.

Skôr ako začnete užívať tento liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

3. Ako používať Kepivance

Lekár so skúsenosťami v liečbe rakoviny má dohliadať na liečbu liekom Kepivance. Kepivance vám podá lekár alebo zdravotná sestra so skúsenosťami v liečbe rakoviny.

Obvyklá dávka Kepivance je 60 mikrogramov Kepivance na jeden kilogram telesnej hmotnosti na deň. Túto dávku budete dostávať ako intravenóznú injekciu (do žily).

Kedy budete dostávať Kepivance

Kepivance budete dostávať počas 3 dní po sebe **pred** chemoterapiou a rádioterapiou a počas 3 dní po sebe **po** chemoterapii a rádioterapii, takže celkovo sa podá 6 dávok.

Posledná z týchto troch dávok podávaných pred chemoterapiou/ rádioterapiou sa musí podávať najmenej 24 až 48 hodín pred začatím chemoterapie a rádioterapie. Prvá z týchto troch dávok podávaná po chemoterapii a rádioterapii sa musí podávať minimálne 7 dní po poslednom podávaní Kepivance.

Informácie o príprave a podávaní lieku Kepivance nájdete v informáciách pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov na konci tohto letáku.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Veľmi časté (postihujú viac ako 1 z každých 10 používateľov) vedľajšie účinky sú:

- kožné vyrážky, svrbenie alebo sčervenanie (pruritus a erytém);
- zhrubnutie v ústach alebo na jazyku;
- zmeny sfarbenia úst alebo jazyka;
- generalizovaný opuch (edém);
- opuchy rúk, členkov alebo chodidiel;
- bolesť;
- horúčka;
- bolesti kĺbov (artralgia);
- zmeny chuti;
- zvýšenie hladín lipázy a amylázy (tráviace enzýmy) v krvi (čo si nevyžaduje liečbu a obvykle sa znormalizuje po skončení liečby liekom Kepivance).

Častými vedľajšími účinkami (postihujú 1 až 10 zo 100 používateľov) sú:

- trpnutie úst;
- stmavnutie časti kože (hyperpigmentácia);
- opuch očného viečka;
- opuch pier.

Neznáme (frekvencia sa z dostupných údajov nedá určiť):

- začervenanie, hrče alebo opuch jazyka;
- opuch (edém) tváre alebo úst;
- opuch alebo začervenanie vagíny;
- kožná reakcia dlaní a chodidiel (koža na dlaniach alebo chodidlách znecitlivie, je stuhnutá, bolestivá, napuchnutá, alebo začervenaná);
- alergické reakcie.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Kepivance

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a štítku liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C).

Nezmrazujte.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie**Čo Kepivance obsahuje**

- Liečivo je palifermin. Každá injekčná liekovka obsahuje 6,25 mg paliferminu.
- Ďalšie zložky sú manitol, sacharóza, L-histidín, polysorbát 20 a zriedená kyselina chlorovodíková.

Ako vyzerá Kepivance a obsah balenia

Kepivance je biely prášok a dodáva sa v injekčných liekovkách. Každé balenie obsahuje 6 injekčných liekoviek.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Kepivance je sterilný liek bez konzervačných látok a určený je len na jedno použitie. Kepivance sa musí riediť s 1,2 ml vody na injekciu. Rozpúšťadlo sa pomaly pridáva do liekovky Kepivance. Obsah sa musí počas rozpúšťania dokonale premiešať. Netrepte, ani liekovku silno nemiešajte.

Vo všeobecnosti sa Kepivance rozpustí za menej ako 5 minút. Roztok pred podaním vizuálne skontrolujte, či nemá zmenu sfarbenia, alebo neobsahuje častice. Kepivance sa nesmie podať, ak spozorujete zmenu farby alebo častice.

Pred podaním injekcie sa Kepivance môže nechať stáť, aby dosiahol izbovú teplotu, maximálne 1 hodinu, ale je potrebné chrániť ho pred svetlom. Kepivance, ktorý sa uchováva pri teplote miestnosti viac ako 1 hodinu, sa musí zlikvidovať.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie