

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Kepivance 6,25 mg prašek za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 6,25 mg palifermina.

Palifermin je humani keratinocitni rastni faktor (KGF - keratinocyte growth factor), pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA iz *Escherichia coli*.

Zdravilo Kepivance po pripravi vsebuje 5 mg/ml palifermina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje (prašek za injekcijo)

bel liofiliziran prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kepivance je indicirano za zmanjšanje incidence, trajanja in izrazitosti oralnega mukozitisa pri odraslih bolnikih s hematološkimi malignomi, zdravljenih z mieloablacijsko radiokemoterapijo, ki je povezana z veliko incidenco hudega mukozitisa, in ki potrebujejo podporo z avtolognimi hematopoetskimi matičnimi celicami.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Kepivance lahko izvaja samo zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju raka.

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek zdravila Kepivance je 60 mikrogramov/kg/dan v intravenski bolusni injekciji, in sicer tri dni zapored pred mieloablacijsko radiokemoterapijo in tri dni zapored po njej, tako da dobi bolnik skupaj šest odmerkov. Med zadnjim odmerkom zdravila Kepivance pred mieloablacijsko radiokemoterapijo in prvim odmerkom zdravila Kepivance po mieloablacijski radiokemoterapiji mora preteči najmanj sedem dni.

Pred mieloablacijsko radiokemoterapijo:

Prve tri odmerke je treba uporabiti pred mieloablacijsko terapijo, in sicer tako, da bolnik dobi tretji odmerek v 24 do 48 urah pred mieloablacijsko radiokemoterapijo.

Po mieloablacijski radiokemoterapiji:

Zadnje tri odmerke je treba uporabiti po mieloablacijski radiokemoterapiji. Prvega od njih je treba aplicirati po infundiranju hematopoetskih matičnih celic, vendar še isti dan in obenem najmanj sedem dni po zadnji prejšnji aplikaciji zdravila Kepivance (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Kepivance pri otrocih, starih od 0 do 18 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Okvara ledvic

Prilagoditev odmerka pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Varnost in učinkovitost pri bolnikih z okvaro jeter nista bili ovrednoteni (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z okvaro jeter bodite previdni pri odmerjanju.

Starejše osebe

Varnost in učinkovitost pri starejših osebah nista bili ovrednoteni. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar priporočil o prilagajanju odmerka ni mogoče dati.

Način uporabe

Intravenska uporaba.

Zaradi slabega lokalnega prenašanja zdravila Kepivance ne smete dajati subkutano.

Pripravljenega zdravila Kepivance ne smete pustiti na sobni temperaturi več kot eno uro in ga morate zaščititi pred svetlobo. Pred aplikacijo morate pregledati, da raztopina ni obarvana in ne vsebuje delcev, glejte poglavje 6.6.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali beljakovine, pridobljene iz bakterije *Escherichia coli*.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba pri kemoterapiji

Zdravila Kepivance ne smete uporabiti v 24 urah pred, med ali v 24 urah po apliciranju citotoksične kemoterapije. V kliničnem preskušanju je uporaba zdravila Kepivance v 24 urah pred ali po kemoterapiji povečala izrazitost oralnega mukozitisa in podaljšala njegovo trajanje.

Sočasna uporaba heparina

Če za vzdrževanje intravenske linije uporabljate heparin, je treba linijo pred aplikacijo zdravila Kepivance in po njej izprati z raztopino natrijevega klorida, glejte poglavje 6.2.

Ostrina vida

Znano je, da so receptorji KGF eksprimirani v očesni leči. Kataraktogenih učinkov palifermina ni mogoče izključiti (glejte poglavje 5.1). Dolgoročni učinki še niso znani.

Dolgoročna varnost

Dolgoročna varnost zdravila Kepivance ni povsem ugotovljena, kar zadeva celotno preživetje, preživetje brez napredovanja in sekundarne malignome.

Nehematološki malignomi

V zdravilu Kepivance je rastni faktor, ki spodbuja proliferacijo epitelijskih celic z eksprimiranimi receptorji KGF. Varnost in učinkovitost zdravila Kepivance nista ugotovljeni pri bolnikih z nehematološkimi malignomi, ki imajo eksprimirane receptorje KGF. Palifermina zato ne smete dajati bolnikom z znanimi ali domnevnimi nehematološkimi malignostmi.

Pomanjkanje učinkovitosti in tveganje za okužbo ob pripravljalnem režimu z visokimi odmerki melfalana

V kliničnem preskušanju v obdobju trženja pri bolnikih z multiplim mielomom, ki so za pripravljalno zdravljenje prejeli melfalan v odmerku 200 mg/m², uporaba palifermina s 4-dnevnim presledkom med zadnjim odmerkom pred terapijo in prvim odmerkom po njej ni pokazala nobene terapevtske prednosti v primerjavi s placebom, kar zadeva pogostnost ali trajanje hudega oralnega mukozitisa.

Poleg tega so pri bolnikih, ki so prejeli palifermin pred in po kemoterapiji, opazili večjo incidenco okužb (49,5 %), kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (24,6 %). V primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, je imela skupina, ki je prejela palifermin pred in po kemoterapiji, večjo incidenco okužbe z virusom herpesa (9 % v primerjavi z 0 %), glivične okužbe ust (7 % v primerjavi z 2 %) in sepse/septičnega šoka (12 % v primerjavi z 2 %).

Učinkovitost in varnost palifermina sta bili ugotovljeni le v povezavi s pripravljalnimi režimi za podporo avtolognih hematopoetskih matičnih celic, sestavljenimi iz obsevanja celega telesa in kemoterapije z visokimi odmerki (ciklofosfamida in etopozida) (glejte poglavje 5.1). Palifermina se ne sme uporabljati v povezavi s pripravljalnim zdravljenjem, ki obsega zgolj mieloablacijsko kemoterapijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ker je zdravilo Kepivance beljakovinsko zdravilo, je tveganje za medsebojno delovanje z drugimi zdravili majhno.

Podatki *in vitro* in *in vivo* kažejo, da se palifermin veže tako na nefrakcionirane kot na nizkomolekularne heparine. V dveh študijah z zdravimi prostovoljci je sočasno dajanje zdravila Kepivance in heparina povzročilo približno petkrat večjo sistemsko izpostavljenost paliferminu zaradi manjšega volumna porazdelitve. Farmakodinamični učinek palifermina, izmerjen s spremembo izraženosti Ki67, je bil nižji ob dajanju s heparinom, vendar pa klinični pomen te ugotovitve ni jasen. Dajanje palifermina pa ni vplivalo na antikoagulacijski učinek heparina v eksperimentalnih pogojih (enkratni odmerki, subterapevtski režim odmerjanja). Zaradi omejenih podatkov pri bolnikih je treba heparine uporabljati previdno pri bolnikih, ki prejema palifermin in opraviti ustrezne teste koagulacije krvi za spremljanje njihovega zdravljenja.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi zdravila Kepivance pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študije na živalih so pokazale toksične učinke na sposobnost razmnoževanja in razvoj (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeški zarodek in plod ni znano. Zdravila Kepivance med nosečnostjo ne smete uporabljati, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Kepivance izloča v materinem mleku, zato ženske, ki dojijo, ne smejo dobiti zdravila Kepivance.

Plodnost

Študije na podganah pri odmerkih do 100 mikrogramov/kg/dan niso pokazale neželenih učinkov na parametre razmnoževanja/plodnosti. Sistemsko toksičnost (klinične znake in/ali spremembe telesne

mase) in neželene učinke na parametre plodnosti pri samcih in samičkah so opazili pri odmerkih ≥ 200 mikrogramov/kg/dan (petkrat več, kot je priporočeni odmerek za ljudi).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Podatki o varnosti temeljijo na izsledkih, dobljenih pri bolnikih s hematološkimi malignomi, vključenih v randomizirane, s placebom kontrolirane klinične študije, vključno s študijo farmakokinetike, in na podlagi izkušenj v obdobju trženja.

Najpogostejši neželeni učinki zdravila (opaženi pri > 1 bolniku od 10) so bili učinki, ki so se skladali s farmakološkim delovanjem zdravila Kepivance na kožo in ustni epitel, npr. edem, vključno s perifernim edemom, in hipertrofija struktur v ustih. Učinki so bili predvsem blagi do zmerni in so bili reverzibilni. Mediani čas do pojava je bil približno 6 dni po prvih 3 zaporednih dnevni odmerkih zdravila Kepivance; mediano so trajali približno 5 dni. Bolečina in artralgijska sta druga pogosta neželena učinka, ki se ujemata z dejstvom, da so bolniki, zdravljeni z zdravilom Kepivance, dobili manj opioidne analgezije kot bolniki, ki so dobivali placebo (glejte preglednico 2). S paliferminom je povezana tudi preobčutljivost, vključno z anafilaktičnimi reakcijami.

Preglednica 1. Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj in spontanega poročanja

Spodaj navedena pogostnost je opredeljena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($> 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), ni znano (pogostosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni imunskega sistema	ni znano:	anafilaktične reakcije/preobčutljivost
Bolezni živčevja	zelo pogosti: pogosti:	disgevizija parestezije v ustih
Bolezni prebavil	zelo pogosti: ni znano:	hipertrofija ustne sluznice/hipertrofija papil na jeziku, obarvanje ustne sluznice/obarvanje jezika nepravilnosti jezika (npr. pordelost, bule), edem jezika
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti: pogosti: ni znano:	izpuščaji, srbenje in eritem hiperpigmentacija kože sindrom eritrodisestezijske dlani in stopal (disestezijska, eritem in edem na dlaneh in stopalih)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti:	artralgijska
Motnje reprodukcije in dojk	ni znano:	vaginalni edem in vulvovaginalni eritem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti: pogosti: ni znano:	edem, periferni edem, bolečina in pireksija oteklota ustnic, edem vek edem obraza, edem ust

Preiskave	zelo pogosti:	zvišani amilaza in lipaza v krvi ¹
-----------	---------------	---

¹ Zdravilo Kepivance lahko pri nekaterih bolnikih zviša raven lipaze in amilaze. Ob tem se lahko pojavijo bolečine v trebuhu ali hrbtu ali pa tudi ne. V tej populaciji bolnikov ni bilo manifestnih primerov pankreatitisa. Frakcioniranje zvišane amilaze je pokazalo, da izvira pretežno iz slin.

Hematopoetsko okrevanje po infuziji matičnih celic v periferno kri je bilo pri prejemnikih zdravila Kepivance in placeba podobno; razlik v napredovanju bolezni ali preživetju niso ugotovili.

Toksične učinke, ki so omejevali odmerek, so zabeležili pri 36 % (5 od 14) bolnikov, ki so dobili 6 odmerkov po 80 mikrogramov/kg/dan intravensko v 2 tednih (3 odmerke pred in 3 odmerke po mieloablacijski terapiji). Ti dogodki so se skladali z dogodki, zabeleženimi ob priporočenih odmerkih, a so bili na splošno hujši.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Z zdravilom Kepivance ni izkušenj v odmerkih, večjih od 80 mikrogramov/kg/dan, apliciranih intravensko v obdobju 2 tednov (3 odmerki pred in 3 odmerki po mieloablacijski terapiji).

Za informacije o toksičnih učinkih, ki omejujejo odmerek, glejte poglavje 4.8.

Pri posamičnem odmerku 250 mikrogramov/kg, ki so ga aplicirali intravensko 8 zdravim prostovoljcem, niso ugotovili nobenih hudih ali resnih učinkov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaščito organizma pred toksičnostjo citostatikov, oznaka ATC: V03AF08.

Palifermin je beljakovina s 140 aminokislinami. Njena molekulska masa je 16,3 kilodaltonov. Od endogenega humanega KGF se razlikuje po tem, da ima za izboljšanje stabilnosti odstranjenih prvih 23 N-terminalnih aminokislin.

Mehanizem delovanja

KGF je na epitelijske celice usmerjena beljakovina. Na te celice se veže prek specifičnih receptorjev na celični površini in tako spodbudi proliferacijo, diferenciacijo in povečanje mehanizmov za zaščito celice (npr. indukcijo antioksidantnih encimov). Endogeni KGF je za epitelijske celice specifičen rastni faktor, ki nastaja v mezenhimskih celicah. Njegovo nastajanje se naravno poveča v odziv na poškodbo epitelijskega tkiva.

Farmakodinamični učinki

Proliferacijo epitelijskih celic so ugotavljali z imunohistokemičnim barvanjem Ki67 pri zdravih preiskovancih. Pri 3 od 6 zdravih preiskovancev, ki so 3 dni dobivali palifermin v odmerku 40 mikrogramov/kg/dan, so z meritvijo 24 ur po 3. odmerku v bukalnih biopsijskih vzorcih ugotovili 3- ali večkratni porast obarvanja Ki67. Pri zdravih preiskovancih, ki so dobili en sam

intravenski odmerek od 120 do 250 mikrogramov/kg, so 48 ur po odmerku zabeležili od odmerka odvisno proliferacijo epitelijskih celic.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinični program s paliferminom ob mielotoksični terapiji s potrebo po podpori s hematopoetskimi matičnimi celicami (HSC) je zajel 650 bolnikov s hematološkimi malignomi; vključeni so bili v 3 randomizirane, s placebom kontrolirane klinične študije in študijo farmakokinetike.

Učinkovitost in varnost palifermina so ugotavljali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji bolnikov s hematološkimi malignomi (ne-Hodgkinov limfom (NHL), Hodgkinova bolezen, akutna mieloična levkemija (AML), akutna limfatična levkemija (ALL), kronična mieloična levkemija (KML), kronična limfatična levkemija (KLL) ali multipli mielom). Bolniki so v študiji dobivali visokoodmerno citotoksično terapijo, ki je obsegala frakcionirano obsevanje celotnega telesa (celotni odmerek 12 Gy; od dneva -8 do dneva -5), visokoodmerni etopozid (60 mg/kg; dan -4) in visokoodmerni ciklofosamid (100 mg/kg; dan -2); sledila je podpora z matičnimi celicami v periferni krvi. V študiji je bilo randomiziranih 212 bolnikov, ki so dobivali palifermin ali placebo. Palifermin je bil uporabljen v dnevni intravenski injekciji 60 mikrogramov/kg 3 dni zapored pred začetkom citotoksične terapije in 3 dni zapored po infundiranju matičnih celic v periferno kri, pri čemer je med zadnjim odmerkom pred terapijo in prvim odmerkom po terapiji minilo devet dni.

Glavna končna točka glede učinkovitosti v študiji je bilo število dni, ko so bolniki imeli hud oralni mukozitis (3./4. stopnja po lestvici Svetovne zdravstvene organizacije [SZO]). Med drugimi končnimi točkami so bile incidenca, trajanje in izrazitost oralnega mukozitisa in potreba po opioidni analgeziji. Hematopoetsko okrevanje pri prejemnikih palifermina se v primerjavi s prejemniki placeba ni izkazalo za počasnejše. Rezultate o učinkovitosti prikazuje preglednica 2.

Preglednica 2. Oralni mukozitis in sorodne klinične posledice – študija HSC Transplant

	placebo n = 106	Palifermin (60 mikrogramov/kg/dan) n = 106	vrednost p*
Mediana (25., 75. percentil) dni z oralnim mukozitisom 3./4. stopnje po SZO**	9 (6, 13)	3 (0, 6)	< 0,001
Incidenca bolnikov z oralnim mukozitisom 3./4. stopnje po SZO	98 %	63 %	< 0,001
Mediana (25., 75. percentil) dni z oralnim mukozitisom 3./4. stopnje po SZO pri prizadetih bolnikih	9 (6, 13) (n = 104)	6 (3, 8) (n = 67)	
Incidenca bolnikov z oralnim mukozitisom 4. stopnje	62 %	20 %	< 0,001
Mediana (25., 75. percentil) dni z oralnim mukozitisom 2./3./4. stopnje po SZO	14 (11, 19)	8 (4, 12)	< 0,001
Opioidna analgezija za oralni mukozitis:			
mediana (25., 75. percentil) dni	11 (8, 14)	7 (1, 10)	< 0,001
mediani (25., 75. percentila)	535	212	< 0,001
kumulativni odmerek (ekvivalent mg morfina)	(269, 1429)	(3, 558)	
Incidenca bolnikov s popolno parenteralno prehrano (PPP)	55 %	31 %	< 0,001
Incidenca bolnikov s febrilno nevtropenijo	92 %	75 %	< 0,001

* Z uporabo Cochran-Mantel-Haenszelovega (CMH) testa, stratificirano po študijskem centru.

- ** Lestvica oralnega mukozitisa po SZO:** 1. stopnja = bolečina/eritem, 2. stopnja = eritem, razjede, bolnik lahko uživa čvrsto hrano, 3. stopnja = razjede, potrebna je zgolj tekoča hrana, 4. stopnja = hranjenje ni mogoče

V klinični študiji 3. faze so bolniki, ki so dobivali palifermin, doživeli pomembne koristi v zvezi s samoopisanim izidom bolečin v ustih in žrelu ter njihovim vplivom na požiranje, pitje, hranjenje in govorjenje. Ti samoopisani izidi so močno korelirali s klinično razvrstitvijo oralnega mukozitisa po lestvici SZO.

Randomizirana, s placebom kontrolirana, dvojno slepa študija za oceno učinkovitosti palifermina, uporabljenega pred ali pred in po kemoterapiji (KT) je bila opravljena po odobritvi zdravila. Študija je vključevala 3 terapevtske skupine, njen namen pa je bil primerjati vsako od skupin, ki sta prejemali palifermin (pred in pred/po), s placebom.

V študiji (n = 281) so bili bolniki z multiplim mielomom pred avtologno presaditvijo krvotvornih matičnih celic deležni pripravljalne terapije z melfalanom (200 mg/m²).

Pojavnost ulcerativnega oralnega mukozitisa je bila 57,9-% v skupini s placebom, 68,7-% v skupini, ki je palifermin prejemala pred/po KT, in 51,4-% v skupini, ki je palifermin prejemala pred KT. Nobena od zgornjih dveh shem odmerjanja ni pokazala statistično značilnih rezultatov v primerjavi s placebom. Pojavnost hudega (3. in 4. stopnje) oralnega mukozitisa v treh skupinah je bila 36,8-% v skupini s placebom, 38,3-% v skupini, ki je palifermin prejemala pred/po KT, in 23,9-% v skupini, ki je palifermin prejemala pred KT, pri tem pa ni bilo statistično značilnih razlik.

Glede na rezultate oftalmološkega pregleda podskupine bolnikov (n = 66; 14 v kontrolni skupini, 52 v skupini, zdravljeni s paliferminom), ki so jih spremljali 12 mesecev po akutni fazi navedene študije po pridobitvi dovoljenja za promet, kataraktogenih učinkov palifermina ni mogoče izključiti. Kar se tiče primarnega cilja raziskave, ki je bil pojavnost razvoja katarakte ali njeno napredovanje po 12 mesecih (opredeljeno kot povečanje ocene po lestvici LOCS III za $\geq 0,3$), je v skupini, zdravljeni s paliferminom, prišlo do razvoja katarakte pri večjem deležu preiskovancev kot v kontrolni skupini (28,6 % v kontrolni skupini v primerjavi z 48,1 % v skupini, zdravljeni s paliferminom). Ta razlika ni bila statistično značilna. Ostrina vida po 6 ali 12 mesecih v nobeni skupini ni bila prizadeta. Starostna porazdelitev v obeh skupinah ni bila enakomerna, ker je bilo v skupini, zdravljeni s paliferminom, več starejših (> 65 let) bolnikov.

Pediatrična populacija

Pri pediatrični populaciji v starosti od 1 do 16 let je bila opravljena študija 1. faze s povečevanjem odmerka. Skupno 27 pediatričnih bolnikov z levkemijo so randomizirali v skupine s po 40, 60 in 80 mikrogrami/kg/dan palifermina v obdobju 3 dni pred in po presaditvi hematopoetskih matičnih celic. Pripravljalni režim je bil sestavljen iz obsevanja celotnega telesa, etopozida in ciklofosfamida. Pri bolnikih, ki so prejemali 80 mikrogramov/kg/dan, so opazili nižjo incidenco hudega oralnega mukozitisa, ni pa bilo nikakršnega učinka na incidenco akutne reakcije presadka proti gostitelju. Čeprav je bil palifermin varen pri vseh testiranih odmerkih, je incidenca kožnih reakcij naraščala z odmerkom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko palifermina so raziskali pri zdravih prostovoljcih in bolnikih s hematološkimi malignomi. Po posamičnem intravenskem odmerku od 20 do 250 mikrogramov/kg (zdravi prostovoljci) in 60 mikrogramov/kg (bolniki z rakom) se je palifermin hitro porazdelil v zunajžilnem prostoru. Pri bolnikih s hematološkimi malignomi je bil povprečni V_{ss} 5 l/kg, povprečni očistek okrog 1300 ml/uro/kg in povprečni terminalni razpolovni čas približno 4,5 ure. Pri zdravih prostovoljcih so po uporabi posamičnega odmerka do 250 mikrogramov/kg ugotovili približno z odmerkom linearno farmakokinetiko. Po 3 zaporednih dnevni odmerkih 20 in 40 mikrogramov/kg (zdravi prostovoljci) oz. 60 mikrogramov/kg (odrasli bolniki) ali 40 do 80 mikrogramov/kg (pediatrični bolniki) ni prišlo do kopičenja palifermina. Variabilnost med preiskovanci je velika: KV (koeficient variabilnosti) za očistek znaša približno 50 % in KV za V_{ss} približno 60 %.

Farmakokinetika palifermina se med spoloma ni razlikovala. Blaga do zmerna okvara ledvic (očistek kreatinina od 30 do 80 ml/min) ni vplivala na farmakokinetiko palifermina. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je bil očistek manjši za 22 % (n = 5). Pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic (ki potrebujejo dializo) je bil očistek palifermina manjši za 10 % (n = 6). Farmakokinetične značilnosti pri bolnikih z insuficienco jeter niso raziskane.

Starejše osebe

V študiji enkratnega odmerka je bil očistek palifermina približno 30 % nižji pri 8 zdravih prostovoljcih v starosti od 66 do 73 let po odmerku 90 mikrogramov/kg kot pri mlajših preiskovancih (≤ 65 let) po odmerku 180 mikrogramov/kg. Na podlagi teh omejenih podatkov ni mogoče dati priporočil o prilagajanju odmerka.

Pediatrična populacija

V majhni študiji večkratnih odmerkov pri pediatričnih bolnikih (starih od 1 leta do 16 let), ki so prejeli 40, 60 ali 80 mikrogramov/kg/dan v obdobju 3 dni pred in po presaditvi hematopoetskih matičnih celic, niso opazili učinka starosti na farmakokinetiko palifermina, čeprav so opazili velike razlike v ocenjenih parametrih. Prav tako ni bilo videti, da bi se sistemska izpostavljenost povečevala z odmerkom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Glavni izsledki toksikoloških študij pri podganah in opicah so šli na splošno na račun farmakološkega delovanja palifermina, specifično na račun proliferacije epitelijskih celic.

V študijah toksičnih učinkov na plodnost/splošno sposobnost razmnoževanja pri podganah so zdravljenje s paliferminom v odmerkih, ki so bili enaki ali večji od 300 mikrogramov/kg/dan, spremljali sistemski toksični učinki (klinični znaki in/ali spremembe telesne mase) ter neželeni učinki na reproduktivne parametre/parametre plodnosti samcev in samic. Pri odmerkih do 100 mikrogramov/kg/dan niso opazili neželenih učinkov na reproduktivne parametre/parametre plodnosti. Ti odmerki brez opaženih neželenih učinkov (t. i. odmerki NOAEL - no observed adverse effect level) so bili povezani s sistemsko izpostavljenostjo, ki je bila do 2,5-krat večja od predvidene klinične izpostavljenosti.

V študijah razvojnih toksičnih učinkov pri zarodkih in plodovih podgan in kuncev, je bilo zdravljenje s paliferminom v odmerkih 500 mikrogramov/kg/dan (podgane) oz. 150 mikrogramov/kg/dan (kunci) povezano s toksičnimi učinki na razvoj (večja poimplantacijska izguba, manjša velikost legla in/ali manjša teža ploda). Zdravljenje s takšnimi odmerki so spremljali tudi učinki pri samicah-materah (klinični znaki in/ali spremembe telesne mase/uživanja hrane), kar kaže, da palifermin ne pri eni ne pri drugi živalski vrsti ni bil selektivno toksičen za razvoj. Pri podganah niso opazili nobenih neugodnih učinkov na razvoj ob odmerkih do 300 mikrogramov/kg/dan, pri kuncih pa do 60 mikrogramov/kg/dan. Ti NOAEL odmerki so bili (glede na AUC) povezani s sistemsko izpostavljenostjo, ki je bila pri podganah 9,7-krat večja, pri kuncih pa 2,1-krat večja od predvidene klinične izpostavljenosti. Peri- in postnatalnega razvoja niso proučevali.

Palifermin je rastni faktor, ki v prvi vrsti spodbuja epitelijske celice prek receptorjev KGF. Hematološki malignomi nimajo eksprimiranih receptorjev KGF, toda bolnike, zdravljene s kemoterapijo in/ali radioterapijo, bolj ogrožajo sekundarni tumorji. Nekateri od teh bi lahko imeli eksprimirane receptorje KGF in bi jih teoretično lahko spodbujali ligandi receptorjev KGF. V študiji za presojo potencialne kancerogenosti na transgenskih rasH miših niso opazili, da bi se incidence neoplastičnih lezij povečale v zvezi z zdravljenjem.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-histidin
manitol
saharoza
polisorbat 20
razredčena klorovodikova kislina

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij o kompatibilnosti zdravila ne smete mešati z drugimi zdravili.

Če za vzdrževanje intravenske linije uporabljate heparin, je treba linijo pred aplikacijo zdravila Kepivance in po njej izprati z raztopino natrijevega klorida, kajti za palifermin je *in vitro* dokazano, da se veže na heparin.

6.3 Rok uporabnosti

6 let

Po pripravi: 24 ur pri temperaturi med 2 °C in 8 °C, zaščiteno pred svetlobo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi med 2 °C in 8 °C (v hladilniku).
Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

6,25 mg praška v viali (steklo tipa I) z gumijastim zamaškom, aluminjsko zaporo in plastično snemno zaporko.

Škatla s 6 vialami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Kepivance je sterilno, vendar ne vsebuje konzervansov in je namenjeno samo za enkratno uporabo.

Zdravilo Kepivance pripravite z 1,2 ml vode za injekcije. Vehikel počasi injicirajte v vialo zdravila Kepivance. Vsebino med raztapljanjem previdno vrtite. Viale ne stresajte in ne mešajte s silo.

Praviloma traja raztapljanje zdravila Kepivance manj kot 5 minut. Pred aplikacijo raztopino preglejte, da ni obarvana in ne vsebuje delcev. Če opazite obarvanje ali delce, Kepivance ne smete aplicirati.

Pred injiciranjem lahko zdravilo Kepivance največ eno uro pustite, da doseže sobno temperaturo, vendar ga morate zaščititi pred svetlobo. Zdravilo Kepivance, ki je bilo na sobni temperaturi več kot 1 uro, morate zavreči.

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/05/314/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. oktober 2005
Datum zadnjega podaljšanja: 23. september 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE
IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE
SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca biološke zdravilne učinkovine(učinkovin)

Amgen Inc
5550 Airport Boulevard
Boulder, Colorado 80301
ZDA

Amgen Inc
4000 Nelson Road
Longmont, Colorado 80503
ZDA

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na poseben recept in le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med

koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Kepivance 6,25 mg prašek za raztopino za injiciranje
palifermin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 6,25 mg palifermina.
Pripravljeno zdravilo Kepivance vsebuje 5 mg/ml palifermina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

L-histidin, manitol, saharoza, polisorbit 20 in razredčena klorovodikova kislina

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

6 vial s praškom za raztopino za injiciranje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za enkratno uporabo.
Pred uporabo natančno preberite priloženo navodilo!
Za intravensko uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Upor. do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Za zagotovitev zaščite pred svetlobo shranjujte v originalni ovojni.
Ko je zdravilo pripravljeno, ga shranjujte v hladilniku in porabite v 24 urah.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/05/314/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Kepivance 6,25 mg prašek za raztopino za injiciranje
palifermin
i. v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6,25 mg

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Kepivance 6,25 mg prašek za raztopino za injiciranje palifermin

Pred uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte zdravniku ali s farmacevtom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Kepivance in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Kepivance
3. Kako uporabljati zdravilo Kepivance
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Kepivance
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Kepivance in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Kepivance vsebuje zdravilno učinkovino palifermin: beljakovino, biotehnološko pridobljeno iz bakterij *Escherichia coli*. Palifermin spodbuja rast posebnih celic, t. i. epiteljskih celic. Epiteljske celice tvorijo tkivno prevleko v ustih, prebavilih in tudi drugod, npr. na koži. Palifermin deluje enako kot keratinocitni rastni dejavnik (KGF), ki v majhni količini naravno nastaja v človeškem telesu.

Zdravilo Kepivance uporabljamo za zdravljenje oralnega mukozitisa (bolečin, suhosti in vnetja v ustih), ki se pojavi kot neželeni učinek zdravljenja vašega krvnega raka.

Za zdravljenje vašega krvnega raka morda dobivate kemoterapijo, radioterapijo in presaditev avtolognih hematopoetskih matičnih celic (krvotvornih celic iz vašega lastnega organizma). Eden od neželenih učinkov tega zdravljenja je oralni mukozitis. Zdravilo Kepivance uporabljamo za zmanjšanje pogostosti, trajanja in izrazitosti simptomov oralnega mukozitisa.

Zdravilo Kepivance smejo dobivati le odrasli, starejši od 18 let.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Kepivance

Ne uporabljajte zdravila Kepivance:

- če ste alergični na palifermin, beljakovine, pridobljene iz bakterije *Escherichia coli* ali katerokoli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Otroci

Pri otrocih, starih od 0 do 18 let, zdravila Kepivance ne priporočamo.

Druga zdravila in zdravilo Kepivance

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Kepivance lahko vpliva na zdravilno učinkovino, imenovano heparin. Obvestite svojega zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali heparin.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Kepivance ni preizkušeno pri nosečnicah. Zdravniku morate povedati, če:

- ste noseči,
- mislite, da ste morda noseči, ali
- nameravate spočeti otroka.

Če ste noseči, zdravila Kepivance ne uporabljajte, razen če je to nujno potrebno.

Ni znano, ali se zdravilo Kepivance pojavi v materinem mleku. Če dojite, ne uporabljajte tega zdravila.

Preden začnete jemati to zdravilo, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

3. Kako uporabljati zdravilo Kepivance

Zdravilo Kepivance vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Običajni odmerek zdravila Kepivance je 60 mikrogramov na kilogram telesne mase na dan. Tak odmerek boste dobili v intravenski injekciji (injekciji v veno).

Kdaj boste dobili zdravilo Kepivance

Zdravilo Kepivance boste dobivali tri dni zapored **pred** kemoterapijo in radioterapijo ter tri dni zapored **po** kemoterapiji in radioterapiji, tako da skupaj dobite šest odmerkov.

Zadnje tri odmerke pred kemoterapijo in radioterapijo morate dobiti vsaj 24 do 48 ur pred začetkom kemoterapije in radioterapije. Prve tri odmerke po kemoterapiji in radioterapiji morate dobiti najmanj 7 dni po zadnjem dajanju zdravila Kepivance.

Za informacije o pripravi in dajanju zdravila Kepivance glejte informacije za zdravstveno osebje na koncu teh navodil.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to Kepivance neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti (prizadenejo več kot 1 od 10 bolnikov) neželeni učinki so:

- izpuščaj na koži, srbenje in pordelost (pruritus in eritem);
- zadebelitev ust ali jezika,
- spremenjena barva ust ali jezika,
- splošna oteklost (edemi),
- otekanje rok, gležnjev ali stopal,
- bolečine,
- vročina,
- boleči sklepi (artralgija),
- motnje okušanja in
- zvišana raven lipaze in amilaze (prebavnih encimov) v krvi (ki ne zahteva zdravljenja in se običajno povrne na normalno raven po prenehanju zdravljenja z zdravilom Kepivance).

Pogosti (prizadenejo 1 do 10 bolnikov od 100 bolnikov) neželeni učinki so:

- marvljinčavost ust,
- temneje obarvani predeli kože (hiperpigmentacija),
- oteklost vek,
- oteklost ustnic.

Neznana (pogostosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- pordelost, bule ali oteklost jezika,
- oteklost (edem) obraza ali ust,
- otekanje ali rdečina vagine
- reakcija na koži dlani in stopal (na dlane ali stopalih se pojavi mravljinčavost/srbečica, odrevenelost, bolečine, otekline ali rdečina)
- alergijske reakcije.

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Kepivance

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki na viali, z oznako "Upor. do:". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi med 2 °C in 8 °C (v hladilniku).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni škatli, da bo zdravilo zaščiteno pred svetlobo.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**Kaj vsebuje zdravilo Kepivance**

- Zdravilna učinkovina je palifermin. Ena viala vsebuje 6,25 mg palifermina.
- Pomožne snovi so manitol, saharoza, L-histidin, polisorbit 20 in razredčena klorovodikova kislina.

Izgled zdravila Kepivance in vsebina pakiranja

Zdravilo Kepivance je bel prašek v vialah. Eno pakiranje vsebuje 6 vial.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu/>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravilo Kepivance je sterilno, vendar ne vsebuje konzervansov in je namenjeno samo za enkratno uporabo.

Zdravilo Kepivance je treba pripraviti z 1,2 ml vode za injekcije. Vehikel morate počasi injicirati v vialo zdravila Kepivance. Vsebino morate med raztapljanjem previdno vrteti. Vialo ne stresajte in ne mešajte s silo.

Praviloma traja raztapljanje zdravila Kepivance manj kot 5 minut. Pred aplikacijo raztopino preglejte, da ni obarvana in ne vsebuje delcev. Če opazite obarvanje ali delce, zdravila Kepivance ne smete uporabiti.

Pred injiciranjem lahko zdravilo Kepivance največ 1 uro pustite, da doseže sobno temperaturo, vendar ga morate zaščititi pred svetlobo. Zdravilo Kepivance, ki je bilo na sobni temperaturi več kot 1 uro, morate zavreči.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet