

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kepivance 6,25 mg polvere per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA:

Ogni flaconcino contiene 6,25 mg di palifermin.

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

Kepivance ricostituito contiene 5 mg/ml di palifermin.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile (polvere per preparazione iniettabile).

Polvere liofilizzata bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Kepivance è indicato per ridurre l'incidenza, la durata e la gravità della mucosite orale in pazienti con neoplasie ematologiche che ricevono una **radiochemio**terapia mieloablattiva associata ad un'alta incidenza di mucosite grave e richiedente supporto di cellule staminali ematopoietiche autologhe.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Adulti

Il dosaggio di Kepivance raccomandato è pari a 60 microgrammi/kg/die, somministrati mediante iniezione endovenosa in bolo per tre giorni consecutivi prima della terapia mieloablattiva e tre giorni consecutivi dopo di essa, per un totale di sei dosi (vedere sotto). Kepivance non deve essere somministrato per via sottocutanea a causa della scarsa tollerabilità locale.

Dopo ricostituzione Kepivance non deve essere lasciato a temperatura ambiente per più di un'ora e deve essere protetto dalla luce. Prima della somministrazione, controllare visivamente la soluzione per verificare l'assenza di alterazioni del colore e particelle visibili, vedere paragrafo 6.6.

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

Dopo la terapia mieloablattiva: le ultime tre dosi devono essere somministrate dopo la terapia mieloablattiva; la prima di queste dosi deve essere somministrata nello stesso giorno dell'infusione di cellule staminali ematopoietiche, ma successivamente ad essa e **più di** quattro giorni dopo l'ultima somministrazione di Kepivance.

Vedere paragrafo 4.4.

Bambini e adolescenti

La sicurezza e l'efficacia di Kepivance nei bambini e negli adolescenti non sono state ancora stabilite. Kepivance non deve essere usato in queste fasce d'età fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati.

Insufficienza renale

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

Insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica non sono state valutate la sicurezza e l'efficacia (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Nei pazienti anziani non sono state valutate la sicurezza e l'efficacia (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a palifermin o a uno qualsiasi degli eccipienti, oppure ipersensibilità alle proteine derivate da *Escherichia coli*.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

È noto che i recettori per il KGF vengono espressi nel cristallino. Non sono state finora raccolte evidenze di un aumento dell'opacità del cristallino in pazienti trattati con Kepivance negli studi clinici. Non sono ancora conosciuti gli effetti a lungo termine.

La sicurezza a lungo termine di Kepivance non è stata ancora pienamente valutata in rapporto alla sopravvivenza complessiva, alla sopravvivenza libera da progressione e alle neoplasie secondarie. Kepivance è un fattore di crescita che stimola la proliferazione delle cellule epiteliali che esprimono il recettore per il KGF. Non sono state ancora determinate la sicurezza e l'efficacia di Kepivance in pazienti con neoplasie non ematologiche che esprimono il recettore per il KGF.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione con Kepivance. Dal momento che si tratta di un agente terapeutico a struttura proteica, il rischio che Kepivance interagisca con altri medicinali è basso. Dati *in-vitro ed in-vivo* suggeriscono che palifermin si leghi sia all'eparina non frazionata che alle eparine a basso peso molecolare, che pertanto devono essere usate con attenzione nei pazienti ai quali viene somministrato contemporaneamente palifermin. La rilevanza clinica non è chiara.

4.6 Gravidanza e allattamento

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

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

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

I dati di sicurezza si riferiscono a pazienti con neoplasie ematologiche arruolati in studi clinici randomizzati e controllati verso placebo e in uno studio di farmacocinetica.

I pazienti hanno ricevuto Kepivance o placebo prima, oppure prima e dopo, la chemioterapia mielotossica con o senza irradiazione corporea totale e terapia di supporto con cellule progenitrici del sangue periferiche (PBPC).

Le reazioni avverse erano compatibili con l'azione farmacologica di Kepivance sulla cute e sull'epitelio della cavità orale (vedere Tabella 1). Queste reazioni erano di entità prevalentemente lieve e moderata ed erano reversibili. Il tempo mediano all'insorgenza era di circa 6 giorni dopo la prima delle 3 dosi consecutive giornaliere di Kepivance, con una durata mediana di circa 5 giorni. Le reazioni avverse di dolore e artralgia erano coerenti con il fatto che i pazienti trattati con Kepivance hanno ricevuto meno analgesici oppioidi dei pazienti trattati con placebo (vedere Tabella 2).

Tabella 1. Reazioni avverse [raccolte da studi clinici e da segnalazioni spontanee](#).

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

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
Patologie del sistema nervoso	Molto comune: Comune:	Alterazione del gusto Parestesia orale
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	Molto comune: Non nota:	Aumento dei livelli di lipasi e amilasi ¹ , sensazione di spessore o alterazione del colore a livello di bocca e/o lingua Disturbi della lingua (ad es. arrossamento, pomfi, edema)
Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune: Comune: Non nota:	Eruzione cutanea, prurito ed eritema Iperpigmentazione della cute Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare (disestesia, eritema, edema sui palmi delle mani e sulle piante dei piedi)
Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico e tessuto connettivo	Molto comune:	Artralgia
Disturbi del sistema immunitario	Non nota:	Reazioni anafilattiche/allergiche
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione	Molto comune: Comune: Non nota:	Edema, edema periferico, dolore e febbre Tumefazione delle labbra, edema delle palpebre Edema della faccia, edema della bocca
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non nota:	Edema ed eritema della vagina

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

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

Tossicità limitanti la dose sono state osservate nel 36% (5 su 14) dei pazienti che avevano ricevuto 6 dosi di 80 microgrammi/kg/die, somministrate per via endovenosa in un periodo di 2 settimane (3 dosi prima e 3 dosi dopo la terapia mieloablativa). Questi eventi erano corrispondenti a quelli osservati alla dose raccomandata, ma erano di maggiore gravità.

4.9 Sovradosaggio

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

Per informazioni sulle tossicità limitanti la dose, vedere paragrafo 4.8.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: [Sostanze disintossicanti per trattamenti citostatici](#), Codice ATC: V03A F08

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

Meccanismo d'azione

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

Farmacologia

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

Studi clinici

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

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

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

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

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

--	--	--	--

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

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

In questo studio clinico di fase 3, nei pazienti trattati con palifermin si sono dimostrati significativi benefici in termini di autovalutazione del dolore nel cavo orale e faringeo e del suo impatto sulla capacità di deglutire, bere, mangiare e parlare. Queste autovalutazioni dei pazienti presentavano un elevato grado di correlazione con la valutazione della mucosite orale fatta dai medici sulla base della scala OMS.

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

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

L'incidenza di mucosite orale ulcerosa è stata del 57,9% nel braccio placebo, del 68,7% nel gruppo di trattamento prima e dopo la chemioterapia e del 51,4% nel gruppo di trattamento prima della chemioterapia. Nessuno dei due schemi terapeutici ha dimostrato risultati statisticamente significativi rispetto al placebo. L'incidenza di mucosite orale grave (grado 3 e 4) nei 3 gruppi è stata rispettivamente del 36,8%, del 38,3% e del 23,9% per i gruppi placebo, di trattamento prima e dopo la chemioterapia e di trattamento prima della chemioterapia, senza nessuna significatività statistica dimostrata. Sono stati segnalati eventi avversi emergenti dal trattamento di tipo infettivo rispettivamente nel 24,6%, nel 49,5% e nel 46,8% dei pazienti dei gruppi placebo, di trattamento prima e dopo la chemioterapia e di trattamento prima della chemioterapia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

superiore a 70 anni), o in pazienti con insufficienza epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I risultati salienti degli studi tossicologici nel ratto e nella scimmia erano generalmente attribuibili all'attività farmacologica di palifermin e, più in particolare, alla proliferazione dei tessuti epiteliali. Negli studi di tossicità sulla fertilità e sulla funzione riproduttiva generale condotti nel ratto il trattamento con palifermin era associato a tossicità sistemica (segni clinici e/o variazioni di peso corporeo) e a effetti avversi sui parametri relativi alla funzione riproduttiva e alla fertilità maschile e femminile a dosi pari o superiori a 300 microgrammi/kg/die. Non sono stati osservati effetti avversi sui parametri relativi alla funzione riproduttiva e alla fertilità fino a dosi di 100 microgrammi/kg/die.

Questi livelli di dose senza effetti avversi osservati (NOAEL) erano associati a esposizioni sistemiche superiori fino a 2,5 volte all'esposizione clinica prevista.

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina
Mannitolo
Saccarosio
Polisorbato 20
Acido cloridrico diluito

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. Se si usa eparina per mantenere la pervietà del catetere endovenoso, è necessario utilizzare una soluzione di cloruro di sodio per lavare il catetere prima e dopo la somministrazione di Kepivance, poiché è stato osservato che palifermin lega l'eparina *in-vitro*.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare.

Conservare il medicinale nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Astuccio di cartone contenente 6 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Svezia

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

EU/1/05/314/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

25/10/2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

**A. PRODUTTORE(I) DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)
BIOLOGICO(I) E TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE(I)
ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO
DEI LOTTI**

**B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

A. PRODUTTORE(I) DEL (DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE(I) ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

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

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

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

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

Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Svezia

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

• **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

• **ALTRE CONDIZIONI**

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, come descritto nella versione 1.0 presente nel Modulo 1.8.1 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale

Piano di Gestione del Rischio (Risk Management Plan, RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritti nel piano di farmacovigilanza, come concordato nella versione 1.4 del RMP incluso nel Modulo 1.8.2 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*).

In accordo con la linea guida del CHMP sui sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano”, ogni aggiornamento del RMP deve essere presentato contemporaneamente alla presentazione del successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- su richiesta dell'Agenzia Europea dei Medicinali.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO
ASTUCCIO ESTERNO**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kepivance 6,25 mg di polvere per soluzione iniettabile
Palifermin

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

Ogni flaconcino contiene 6,25 mg di palifermin.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

6 flaconcini contenenti polvere per soluzione iniettabile

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso.
Monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare il medicinale nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.
Una volta ricostituito, conservare in frigorifero e usare entro 24 ore.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Svezia

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

EU/1/05/314/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI
ETICHETTA DEL FLACONCINO**

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

Kepivance 6,25 mg di polvere per soluzione iniettabile
Palifermin

e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6,25 mg

6. ALTRO

Biovitrum AB (publ)

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Kepivance 6,25 mg di polvere per soluzione iniettabile Palifermin

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.

Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.

Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.

Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi. Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Kepivance e a che cosa serve
2. Prima di usare Kepivance
3. Come usare Kepivance
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Kepivance
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È KEPIVANCE E A CHE COSA SERVE

Kepivance deve essere somministrato solo a soggetti adulti di età superiore a 18 anni.

Kepivance contiene il principio attivo palifermin, che è una proteina prodotta con tecniche di biotecnologia in batteri chiamati *Escherichia coli*. Palifermin è simile alla proteina chiamata fattore di crescita dei cheratinociti (KGF), prodotta naturalmente in piccole quantità dal corpo umano.

Palifermin agisce come il KGF prodotto naturalmente, ossia stimolando la crescita di cellule specifiche chiamate cellule epiteliali, le quali formano il tessuto che riveste la bocca e il tratto digerente nonché altri tessuti quali la pelle.

Kepivance viene usato per ridurre la frequenza, la durata e la gravità della mucosite orale (dolore, secchezza e infiammazione della bocca) e migliorare i sintomi ad essa associati in pazienti con neoplasie ematologiche (tumori del sangue), sottoposti a chemioterapia in associazione a radioterapia con supporto di cellule staminali ematopoietiche autologhe (cellule dal tuo corpo da cui derivano le cellule del sangue).

2. PRIMA DI USARE KEPIVANCE

Non usi Kepivance

- Se è allergico (ipersensibile) a palifermin, o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Kepivance o alle proteine derivate da *Escherichia coli*.

Assunzione di Kepivance con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro

medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Gravidanza e allattamento

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

- se è in stato di gravidanza;
- se pensa di poter essere in stato di gravidanza; o
- se ha pianificato una gravidanza.

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

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non è noto l'effetto di Kepivance sulla capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari.

3. COME USARE KEPIVANCE

Poiché Kepivance è una polvere, esso deve essere miscelato con acqua per preparazioni iniettabili prima di essere iniettato in vena.

La dose giornaliera comunemente usata è di 60 microgrammi di Kepivance per chilogrammo di peso corporeo. Questa dose viene somministrata mediante iniezione endovenosa (iniezione in una vena) per tre giorni consecutivi prima della chemioterapia e/o della radioterapia e per tre giorni consecutivi dopo la chemioterapia e/o la radioterapia, per un totale di sei dosi.

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

Kepivance non deve essere agitato.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

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

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

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

Effetti indesiderati comuni (meno di 1 paziente su 10) sono:

- formicolio della bocca;

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

Altri effetti indesiderati osservati nei pazienti sono:

- arrossamento, pomfi o gonfiore della lingua;
- gonfiore (edema) del viso o della bocca;
- gonfiore o arrossamento della vagina;
- reazioni della pelle del piede e della mano (i palmi della mano o le soles dei piedi formicolano, diventano insensibili, dolenti, gonfi o arrossati);
- reazioni allergiche.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE KEPIVANCE

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

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

Non congelare.

Conservare il prodotto nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Kepivance

Il principio attivo è palifermin. Ogni flaconcino contiene 6,25 mg di palifermin.

Gli eccipienti di Kepivance sono mannitolo, saccarosio, L-istidina, polisorbato 20 e acido cloridrico diluito.

Descrizione dell'aspetto di Kepivance e contenuto della confezione

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

Produttore:

Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Svezia

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Svezia

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai professionisti medici o operatori sanitari:

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

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

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