

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kepivance 6,25 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā flakonā ir 6,25 mg palifermin.

Palifermins ir cilvēka keratinocītu augšanas faktors (KGF), ko ražo, izmantojot DNS rekombinanto tehnoloģiju ar *Escherichia coli*.

Pagatavotais Kepivance šķīdums satur 5 mg/ml palifermina.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai (pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai).

Balts liofilizēts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Kepivance ir indicēts, lai mazinātu orālā mukoziņa biežumu, ilgumu un smagumu slimniekiem ar hematoloģiskām ļaundabīgām slimībām, un kuri saņem mieloablatīvu staru ķīmijterapiju, kas bieži ir saistīta ar smagu mukoziņu, un kuriem nepieciešama atbalsta terapija ar autologām hemato~~po~~ēzes cilmes šūnām.

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Kepivance jāveic ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze pretvēža terapijā.

Pieaugušajiem

Kepivance ieteiktā deva ir 60 mikrogrami/kg dienā, ko ievada intravenozi bolus injekcijā trīs secīgas dienas pirms un trīs secīgas dienas pēc mieloablatīvas terapijas, pavisam 6 devas (skatīt turpmāk). Kepivance nedrīkst ievadīt zem ādas, jo tam ir slikta lokālā panesamība.

Pagatavoto Kepivance šķīdumu nedrīkst atstāt istabas temperatūrā ilgāk par vienu stundu, un tas jāsargā no gaismas. Pirms ievadīšanas šķīdums vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav daļiņas un nav mainījusies krāsa (skatīt apakšpunktu 6.6).

Pre-mieloablatīvā terapija: pirmās trīs devas ievada pirms *mieloablatīvās* terapijas, trešo devu ievadot 24 - 48 stundas pirms *mieloablatīvās* terapijas.

Post- mieloablatīvā terapija: pēdējās trīs devas jāievada pēc *mieloablatīvās* terapijas; pirmo no šīm devām jāievada pēc hemopoēzes cilmes šūnu infūzijas, bet tajā pašā dienā un yairāk kā četras dienas pēc Kepivance pēdējās ievadīšanas reizes.

Skatīt apakšpunktu 4.4.

Deleted: ne ātrāk kā

Bērniem un pusaudžiem

Kepivance drošība un efektivitāte bērniem un pusaudžiem nav noskaidrota, tāpēc Kepivance nevajadzētu lietot bērniem un pusaudžiem, kamēr netiks iegūti papildus dati.

Nieru mazspēja

Devas pielāgošana slimniekiem ar nieru mazspēju nav nepieciešama (skatīt apakšpunktu 5.2).

Aknu mazspēja

Drošība un efektivitāte slimniekiem ar aknu mazspēju nav izvērtēta (skatīt apakšpunktu 5.2).

Vecākiem cilvēkiem

Drošība un efektivitāte vecākiem cilvēkiem nav izvērtēta (skatīt apakšpunktu 5.2).

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret palifermīnu un jebkuru no palīgvielām, vai no *Escherichia coli* iegūtiem proteīniem.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Kepivance nedrīkst lietot 24 stundas pirms citotoksiskās ķīmijterapijas, tās laikā, vai 24 stundas pēc tās. Klīniskā pētījumā, ja Kepivance ievadīja 24 stundu periodā pirms vai pēc ķīmijterapijas, mutes dobuma mukozīts pastiprinājās un paildzinājās.

Ja intravenozās sistēmas uzturēšanai lieto heparīnu, sistēmas skalošanai pirms un pēc Kepivance ievadīšanas jālieto nātrija hlorīda šķīdums (skatīt apakšpunktu 6.2.).

Zināms, ka KGF receptoru ekspresija izpaužas acs lēcā. Šobrīd nav pierādījumu, ka klīniskos pētījumos ar Kepivance ārstētiem pacientiem būtu novērota pastiprināta lēcas apduļķošanās. Ilgstoši efekti pagaidām nav zināmi.

Attiecībā uz kopējo dzīvildzi, dzīvildzi bez malignitātes progresēšanas un sekundāru malignitāti Kepivance drošība ilgstošā periodā nav pilnībā izpētīta.

Kepivance ir augšanas faktors, kas stimulē to epitēlija šūnu proliferāciju, kurās izpaužas KGF receptori. Kepivance drošība un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar nehematoloģisku malignitāti ar KGF receptoru ekspresiju.

Pāreģistrācijas pētījumā, kurā tika iekļauti pacienti ar multiplo mielomu un kas ārstēšanas shēmas ietvaros saņēma melfalānu 200 mg/m², palifermīna ievadīšana ar četrus dienu intervālu starp pēdējo devu pirms un pirmo devu pēc terapijas neuzrādīja terapeitisko ieguvumu attiecībā uz smaga orālā mukozīta biežumu un ilgumu salīdzinājumā ar placebo. Palefermīnu tādejādi nevajadzētu lietot mieloablātīvas ķīmijterapijas (tikai ķīmijterapijas), ārstēšanas shēmas ietvaros.

Formatted: Latvian

Formatted: Latvian, Not Highlight

Formatted: Latvian

Formatted: Latvian

Formatted: Latvian

Formatted: Latvian

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti mijiedarbības pētījumi ar Kepivance. Tā kā Kepivance ir proteīns, mijiedarbības potenciāls ar citām zālēm ir zems.

In vitro un *in vivo* iegūtie dati liecina, ka palifermīns saistās ar nefrakcionētu heparīnu, kā arī ar zemas molekulas heparīnu, kas ar piesardzību jālieto pacientiem, kuriem vienlaikus tiek lietots palifermīns. Klīniskā nozīme nav skaidra.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Nav adekvātu datu par Kepivance lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrādīja reprodukcijas un attīstības toksiskumu (skatīt apakšpunktu 5.3). Potenciālais risks kaitēt cilvēka embrijam vai auglim nav zināms. Kepivance nevajag lietot grūtniecības laikā, ja tikai tas nav absolūti nepieciešams.

Nav zināms, vai Kepivance tiek izdalīts mātes pienā, tāpēc Kepivance nedrīkst lietot sievietēm, kas zīda bērnu ar krūti.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi ar Kepivance, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Dati par drošību pamatoti pētījumos kuros iekļāva pacientus ar hematoloģiskām ļaundabīgām slimībām. Tie bija nejaušināti, placebo kontrolēti klīniskie pētījumi un viens farmakokinētikas pētījums.

Pacienti saņēma Kepivance vai placebo vai nu pirms, vai pirms un pēc mielotoksiskās ķīmijterapijas ar vai bez vispārējas ķermeņa apstarošanas un perifērisko asins cilmes šūnu (PBPC) atbalsta.

Nevēlamās blakusparādības bija atbilstīgas Kepivance farmakoloģiskai darbībai uz ādu un mutes epitēliju (skatīt 1. tabulu). Šīs reakcijas galvenokārt bija vieglas vai vidēja smaguma pakāpes un bija atgriezeniskas. Vidējais laiks līdz to iestāšanās bija aptuveni 6 dienas pēc Kepivance pirmās 3 secīgu dienu devas, un vidējais ilgums bija aptuveni 5 dienas. Sāpes un artralģijas kā blakusparādības ar Kepivance ārstētiem pacientiem, kuri saņēma mazāk analgēziju ar opioīdiem, bija līdzīgā mērā kā placebo saņēmušiem. (skatīt 2. tabulu).

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas reģistrētas klīniskajos pētījumos un spontānajos ziņojumos.

Zemāk minētā informācija izteikta šādās blakusparādību biežuma kategorijās: ļoti bieži sastopamas blakusparādības ($\geq 1/10$), bieži sastopamas blakusparādības ($>1/100$ līdz $< 1/10$), nezināms (pamatojoties uz pieejamajiem datiem, blakusparādību biežumu nevar noteikt).

Deleted: 3

Deleted: 650

Deleted: iem

Deleted: (n = 409)

Deleted: (n = 241)

Deleted: ko novēroja $\geq 5\%$ biežāk ar Kepivance nekā ar placebo.

<u>Orgānu sistēma</u>	<u>Biežums</u>	<u>Blakusparādība</u>	Formatted: Latvian
<u>Nervu sistēmas traucējumi</u>	<u>Loti bieži:</u> <u>Bieži:</u>	<u>Garšas pārmaiņas</u> <u>Mutes peristēzija</u>	Formatted: Latvian Formatted: Latvian
<u>Kunģa un zarnu trakta traucējumi</u>	<u>Loti bieži:</u> <u>Nezināms:</u>	<u>Paaugstināts lipāzes un amilāzes līmenis, mutes/mēles sabiezēšana vai krāsas pārmaiņas</u> <u>Mēles bojājumi (piemēram, apsārtums, pietūkums, tūska)</u>	Formatted: Latvian
<u>Ādas un zemādas audu bojājumi</u>	<u>Loti bieži:</u> <u>Bieži:</u> <u>Nezināms:</u>	<u>Izsitumi, nieze un eritēma</u> <u>Ādas hiperpigmentācija</u> <u>Palmāri-plantārās eritrodizestēzijas sindroms (plaukstu un pēdu dizestēzija, eritēma, tūska)</u>	Formatted: Latvian Formatted: Latvian
<u>Muskuļu, skeleta un saistaudu bojājumi</u>	<u>Loti bieži:</u>	<u>Artralģija</u>	Formatted: Latvian
<u>Imūnsistēmas traucējumi</u>	<u>Nezināms:</u>	<u>Anafilaktiskas/ alerģiskas reakcijas</u>	Formatted: Latvian
<u>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</u>	<u>Loti bieži:</u> <u>Bieži:</u> <u>Nezināms:</u>	<u>Tūska, perifēra tūska, sāpes un drudzis</u> <u>Lūpu pietūkums, plakstiņu tūska</u> <u>Sejas tūska, mutes dobuma gļotādas tūska</u>	Formatted: Latvian
<u>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūšu bojājumi</u>	<u>Nezināms:</u>	<u>Vagināla tūska un eritēma</u>	Formatted: Space Before: 3 pt, Keep with next

Kepivance daļai pacientu var izraisīt lipāzes un amilāzes paaugstināšanos ar vai bez abdominālu sāpju simptomiem vai sāpēm mugurā. Šajā populācijā nebija ziņojumu par acīmredzama pankreatīta gadījumiem. Amilāzes paaugstinātā līmeņa frakcionēta analīze atklāja, ka paaugstināšanās bija galvenokārt siekalu izcelsmes.

Hematoloģiska atveseļošanās pēc PBPC infūzijas pacientiem, kuri saņēma Kepivance vai placebo, norisinājās līdzīgi, un slimības progresēšanas vai dzīvildzes atšķirības nenovēroja.

Devu limitējošais toksiskums tika novērots 36% pacientu (5 no 14), kuri saņēma sešas 80 mikrogrami/kg dienā devas, kas tika ievadītas intravenozi 2 nedēļās (3 devas pirms un 3 devas pēc mieloablatīvās terapijas). Šie gadījumi atbilda tiem, ko novēroja pēc rekomendētām devām, bet parasti bija smagāki.

Deleted: *Orgānu sistēma* ... [1]

Formatted: Font: Italic

Deleted: ¶
Kepivance daļai pacientu var izraisīt lipāzes un amilāzes paaugstināšanos ar vai bez abdominālu sāpju simptomiem vai sāpēm mugurā. Šo pārmaiņu biežums Kepivance, salīdzinot ar placebo, bija sekojošs: lipāzei - 28% pret 23% un amilāzei - 62% pret 54%. Šajā populācijā nebija ziņojumu par acīmredzama pankreatīta gadījumiem. Amilāzes paaugstinātā līmeņa frakcionēta analīze atklāja, ka paaugstināšanās bija galvenokārt siekalu izcelsmes.¶

Deleted: Kepivance lietošanas laikā pēc reģistrācijas ir ziņots par sekojošajām nevēlamajām blakusparādībām: izmaiņas mēlē (t.i. apsārtums, piepampums, tūska); sejas tūska, un mutes dobuma gļotādas tūska; vagināla tūska un eritēma; ādas hiperpigmentācija; palmāri-plantārās eritrodizestēzijas sindroms (plaukstu un pēdu dizestēzija, eritēma un tūska) un anafilaktiskas/paaugstinātas jutības reakcijas.¶

4.9 Pārdozēšana

Nav pieredzes ar lielākām par 80 mikrogrami/kg Kepivance devām dienā, ievadītām intravenozi 2 nedēļās (3 devas pirms un 3 devas pēc mieloablatīvās terapijas).

Informāciju par devu limitējošo toksiskumu skatīt apakšpunktu 4.8.

Viena 250 mikrogrami/kg deva tika ievadīta intravenozi 8 veseliem brīvprātīgajiem, un rezultātā izteiktas vai nopietnas nevēlamas blakusparādības nenovēroja.

5. FARMAKOĻĪGĪSKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Detoksikācijas līdzeklis antineoplastiskai terapijai, ATĶ kods: V03A F08

Deleted: d

Palifermins ir 140 aminoskābju proteīns ar molekulas masu 16,3 kilodaltoni. Tas atšķiras no cilvēka endogēnā KGF ar to, ka tam N-terminālē ir izslēgtas pirmās 23 aminoskābes, lai uzlabotu proteīna stabilitāti.

Darbības mehānisms

KGF ir proteīns, kura mērķa orgāns ir epitēlija šūnas, un tas saistās pie specifiskiem šūnas virsmas receptoriem, tādējādi stimulējot proliferāciju, diferenciāciju un citoprotektīvo mehānismu noregulēšanos (piemēram, antioksidatīvo enzīmu indukciju). Endogēnais KGF ir epitēlija šūnu specifisks augšanas faktors, ko producē mezenhīmas šūnas, un tā produkcija dabiski tiek noregulēta kā atbildreakcija uz epitēliālo audu bojājumu.

Farmakoloģija

Epitēlija šūnu proliferāciju novērtēja ar imūnhistoķīmisko Ki67 krāsošanu veseliem indivīdiem. Trīskārt lielāku vai vēl lielāku krāsošanu ar Ki67 novēroja vaiga biopsijās 3 no 6 veseliem indivīdiem, kas bija saņēmuši paliferminu 40 mikrogrami/kg dienā intravenozi 3 dienas, veicot mērījumus 24 stundas pēc trešās devas. Devas atkarīgu epitēlija šūnu proliferāciju 48 stundas pēc dozēšanas novēroja veseliem indivīdiem, kas bija saņēmuši vienu intravenozu 120-250 mikrogrami/kg devu.

Klīniskie pētījumi

Palifermina klīniskā programmā mielo toksiskās terapijas apstākļos, kad nepieciešams atbalsta terapija ar hemopoēzes cilmes šūnām (HSC), 3 nejausinātos, placebo kontrolētos klīniskos pētījumos un farmakokinētikas pētījumā, bija iekļauti 650 pacienti ar hematoloģisku ļaundabīgu slimību.

Palifermina efektivitāte un drošība tika noskaidrota nejausinātā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā pacienti hematoloģiskas ļaundabīgas slimības ārstēšanai (ne-Hodžkina limfoma (NHL), Hodžkina slimība, akūta mieloīda leikēmija (AML), akūta limfocitāra leikēmija (ALL), hroniska mieloīda leikēmija (CML), hroniska limfocitāra leikēmija (CLL) vai multiplā mieloma) saņēma lielu devu citotoksisku terapiju, kas saturēja frakcionētu vispārēju ķermeņa apstarošanu (12 Gy kopējā deva), lielu devu etoposida (60 mg/kg) un lielu devu ciklofosfamīda (100 mg/kg) ar sekojošu PBPC atbalstu. Šajā pētījumā 212 pacienti bija nejausināti un saņēma vai nu paliferminu, vai placebo. Paliferminu ievadīja intravenozi injekcijā vienreiz dienā 60 mikrogrami/kg 3 secīgas dienas pirms citotoksiskās terapijas un 3 secīgas dienas pēc perifērisko asins cilmes šūnu infūzijas.

Galvenais efektivitātes vērtēšanas kritērijs pētījumā bija dienu skaits, kad pacientiem attīstījās izteiktis orālais mukozīts (3/4 pakāpe pēc Pasaules Veselības organizācijas (PVO) skalas). Citi vērtēšanas kritēriji bija orālā mukozīta biežums, ilgums un smagums, kā arī nepieciešamība veikt analgēziju ar

opioīdiem. Nenovēroja hemopoētisko atveseļošanas slimniekiem, kas saņēma palifermīnu, salīdzinot ar placebo. Efektivitātes dati atspoguļoti 2. tabulā.

2. tabula. Orālais mukozīts un ar to saistītās sekas - HSC Transplant pētījums

	Placebo n = 106	Palifermins (60 mikrogrami/kg/dienā) n = 106	p-vērtība*
Vidēji dienas (25., 75. procentīle) ar PVO 3/4 pakāpē orālu mukozītu**	9 (6, 13)	3 (0,6)	< 0,001
PVO 3/4 pakāpē orāla mukozīta biežums	98%	63%	< 0,001
Vidēji dienas (25., 75. procentīle) ar PVO 3/4 pakāpē orāla mukozīta skartiem pacientiem	9 (6, 13) (n = 104)	6 (3, 8) (n = 67)	
Pacientu biežums ar PVO 4. pakāpē orālu mukozītu	62%	20%	< 0,001
Vidēji dienas (25., 75. procentīle) ar PVO 2/3/4 pakāpes orālu mukozītu	14 (11, 19)	8 (4, 12)	< 0,001
Analģēzija ar opioīdiem orālā mukozīta dēļ:	11 (8, 14)	7 (1, 10)	< 0,001
Vidēji dienas (25., 75. procentīle)			
Vidējā (25., 75. procentīle) kimulatīvā deva (morfīna mg ekvivalents)	535 (269, 1429)	212 (3, 558)	< 0,001
Pacientu biežums ar totālu parenterālu barošanu (TPN)	55%	31%	< 0,001
Pacientu biežums ar neitropēnijas drudzi	92%	75%	< 0,001

* Izmantojot Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) testu, kas stratificēts pētniecības centram.

** PVO orālā mukozīta skala: 1. pakāpe = iekaisums/eritēma; 2. pakāpe = eritēma, čūlas, var būt cietu barību; 3. pakāpe = čūlas, nepieciešama tikai šķidra diēta; 4. pakāpe = ēšana nav iespējama

Šajā 3. fāzes klīniskā pētījumā ar palifermīnu ārstētie pacienti pašvērtējumā ziņoja par mutes un rīkles iekaisuma mazināšanos un tas labvēlīgi ietekmēja rīšanu, dzeršanu, ēšanu un runāšanu. Šis pašvērtējums ļoti labi korelēja ar orālā mukozīta klīnisko iedalījumu, atbilstoši PVO skalai.

Pēcregistrācijas periodā tika veikts nejausināts, placebo kontrolēts, dubultakls pētījums, lai noteiktu palifermīna efektivitāti, ja tas ievadīts vai nu pirms, vai pirms un pēc ķīmijterapijas (KT). Pētījumā bija trīs ārstēšanas grupas, bet pētījuma dizains tika izstrādāts tā, lai salīdzinātu katru šo palifermīna grupu (pirms-KT un pirms/pēc-KT) ar placebo. Šajā pētījumā (n=281) pacienti ar multiplo mielomu pirms autologo asinsrades cilmes šūnu transplantācijas saņēma ārstēšanu ar melfalānu (200 mg/m²).

Čūlainā orālā mukozīta sastopamība bija 57,9% placebo grupā, 68,7% pirms/pēc-KT grupā un 51,4% pirms-KT grupā. Neviens no diviem devu režīmiem neuzrādīja statistiski nozīmīgus rezultātus salīdzinājumā ar placebo. Smaga (3. un 4. pakāpe) orālā mukozīta sastopamība šajās 3 grupās bija 36,8% placebo grupā, 38,3% pirms/pēc-KT grupā un 23,9% pirms-KT grupā bez statistiski nozīmīgiem rezultātiem. Ārstēšanas laikā novēroto, ar infekcijām saistīto blakusparādību sastopamība bija šāda: 24,6% placebo grupā, 49,5% pirms/pēc-KT grupā un 46,8% pirms-KT grupā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Palifermīna farmakokinētika tika pētīta veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ar hematoloģisku ļaundabīgu slimību. Pēc atsevišķas intravenozas 20 - 250 mikrogrami/kg (veseliem brīvprātīgajiem) un 60 mikrogrami/kg (vēža slimniekiem) devas, palifermīnam novēroja strauju ekstravaskulāru izplatīšanos. Pacientiem ar hematoloģisku ļaundabīgu slimību vidējais V_{ss} bija 5 l/kg un vidējais

Formatted: Latvian

Formatted: Latvian

Formatted: Tab stops: Not at 1 cm

Formatted: Latvian

Formatted: Latvian

klīrenss apmēram 1300 ml/h/kg ar vidējo terminālo puseliminācijas periodu apmēram 4,5 stundas. Gandrīz lineāru farmakokinētiku novēroja pēc atsevišķām devām veseliem brīvprātīgajiem robežās līdz 250 mikrogrami/kg. Pēc 3 secīgām 20 un 40 mikrogrami/kg dienā (veseliem brīvprātīgajiem) vai 60 mikrogrami/kg dienā (vēža slimniekiem) devām palifermīna uzkrāšanos nenovēroja. Cl un V_{ss} individuālā variabilitāte ir augsta: CV% attiecīgi ir 50% un 60%.

Palifermīna farmakokinētikā nenovēroja dzimumatšķirības. Viegli vai mēreni nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss 30-80 ml/min) neietekmēja palifermīna farmakokinētiku. Pacientiem ar smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min), klīrenss samazinājās par 22% (n=5). Slimniekiem ar nieru terminālu slimību (nepieciešama dialīze) palifermīna klīrenss samazinājās par 10% (n=6). Farmakokinētikas raksturlielumi pediatrikiem, geriatrikiem (vecākiem par 70 gadiem) vai pacientiem ar aknu mazspēju nav vērtēti.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Ievērojamākās atrades toksikoloģiskajos pētījumos ar žurkām un pērtiķiem parasti bija saistībā ar palifermīna farmakoloģisko aktivitāti, sevišķi ar epiteliālo audu proliferāciju.

Fertilitātes /vispārējā reprodukcijas toksiskuma pētījumos žurkām, palifermīna lietošana bija saistīta ar sistēmisku toksiskumu (klīniskas pazīmes un /vai ķermeņa masas pārmaiņas) un nevēlamas ietekmes uz tēviņu un mātīšu reprodukcijas/fertilitātes parametriem 300 mikrogrami/kg dienā vai lielākās devās. Devās līdz 100 mikrogrami/kg dienā nenovēroja nevēlamās blakusparādības uz reprodukcijas/fertilitātes parametriem. Šo devu līmenis, kas neizraisa nevēlamās blakusparādības (NOAEL), rada sistēmisko iedarbi, kas 2,5 reizes vai vairāk pārsniedz klīnikā paredzamo.

Embrijo/fetālās attīstības toksicitātes pētījumos žurkām un trušiem palifermīna lietošana bija saistīta ar toksisku ietekmi uz attīstību (palielinājās pēcimplantācijas zudums, samazinājās metiena lielums, un /vai samazinājās embrija masa) devās attiecīgi 500 un 150 mikrogrami/kg dienā. Šīm devām bija ietekme uz mātes organismu (klīniskas pazīmes un/vai ķermeņa masas/ barības patēriņa pārmaiņas), kas norāda, ka palifermīnam nebija selektīva toksiska ietekme uz attīstību abās sugās. Nevēlamas iedarbes uz attīstību nenovēroja žurkām un trušiem devās atbilstoši līdz 300 un 60 mikrogrami/kg dienā. Šo bez nevēlamas iedarbes devu līmeņa (NOAEL) radītā sistēmiskā iedarbība (pamatoties uz LZL) attiecīgi bija 9,7 un 2,1 reizes lielāka par paredzamo klīnisko ietekmi. Peri- un postnatālā attīstība nav pētīta.

Palifermīns ir augšanas faktors, kas galvenokārt stimulē epitēlija šūnas, ietekmējot KGF receptorus. Hematoloģiskām ļaundabīgām slimībām nenovēro KGF receptoru ekspresiju. Tomēr pacientiem, kas saņem ķīmijterapiju un /vai staru terapiju, ir paaugstināts sekundāru tumoru, no kuriem daļai var būt KGF receptoru ekspresija, attīstības risks; teorētiski, tos var stimulēt KGF receptoru ligandi. Novērtējot kancerogēno potenciālu pētījumā ar starpgēnu rasH2 pelēm, netika novērota ar ārstēšanu saistīta neoplastisko bojājumu sastopamības palielināšanās.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

L-histidīns
Mannitols
Sukroze
Polisorbāts 20
Atšķaidīta sālsskābe

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem produktiem.

Ja intravenozās sistēmas uzturēšanai lieto heparīnu, sistēmas skalošanai pirms un pēc Kepivance ievadīšanas jālieto nātrija hlorīda šķīdums, jo *in vitro* ir pierādīts, ka palifermins saistās ar heparīnu.

6.3 Uzglabāšanas laiks

5 gadi

Pēc šķīdināšanas 24 stundas, uzglabājot 2°C - 8°C temperatūrā, sargājot no gaismas.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Flakonā (I klases stikls) ar gumijas aizbāzni, kas hermetizēts ar alumīnija un plastmasas vāciņu ir 6,25 mg pulvera.

Kartona kārbīnā ir 6 flakoni.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Kepivance ir sterils, bet tas nav konservēts produkts, un tas paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Kepivance drīkst šķīdināt tikai ūdenī injekcijām.

Kepivance jāšķīdina 1,2 ml ūdenī injekcijām. Šķīdinātāju lēni injicē Kepivance flakonā. Šķīdināšanas laikā saturam viegli jāgriežas. Flakonu nedrīkst enerģiski kratīt vai purināt.

Parasti Kepivance izšķīst ātrāk kā 5 minūtēs. Pirms ievadīšanas jāpārlicinās, vai šķīdums nav mainījis krāsu un vai tajā nav daļiņas. Kepivance nedrīkst ievadīt, ja novēro krāsas pārmaiņas vai ja tajā ir daļiņas.

Pirms injicēšanas drīkst uzgaidīt, lai Kepivance sasniedz istabas temperatūru, bet ne ilgāk kā 1 stundu un sargājot no gaismas. Kepivance, kas atstāts istabas temperatūrā ilgāk par 1 stundu, jāiznīcina.

Neizlietotās zāles vai citus izlietos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/05/314/001

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

25/10/2005

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā <http://www.emea.europa.eu/>

PIELIKUMS II

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS UN RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS UN RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja nosaukums un adrese

Amgen Inc
5550 Airport Boulevard
Boulder, Colorado 80301
ASV

Amgen Inc
4000 Nelson Road
Longmont, Colorado 80503
ASV

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Zviedrija

B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

- **NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLIKTI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

Ierobežotu recepšu zāles (Skatīt Pielikumu I: Zāļu apraksts, 4.2)

- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU**

Nav piemērojama.

- **CITI NOSACĪJUMI**

Farmakovigilances sistēma

RAĪ ir jānodrošina, lai pirms zāļu nonākšanas tirgū un zāļu tirdzniecības laikā būtu izstrādāta un darbotos farmakovigilances sistēma, kā tas aprakstīts Reģistrācijas pieteikuma 1.8.1. moduļa 1.0 versijā.

Riskvadības plāns

Reģistrācijas apliecības īpašnieks apņemas veikt pētījumus un Farmakovigilances plānā sīki aprakstītos papildu farmakovigilances pasākumus saskaņā ar Reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī aprakstītā riskvadības plāna (RVP) {ievietot atsauci uz versiju} versiju un jebkādos turpmākajos ar CHMP saskaņotajos RVP papildinājumos.

RAĪ apņemas veikt pētījumus un papildu farmakovigilances pasākumus, kas sīkāk aprakstīti farmakovigilances plānā saskaņā ar Reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī aprakstītā riska vadības plāna (RVP) 1.4. versiju un visiem turpmākajiem ar CHMP saskaņotajiem RVP papildinājumiem.

Saskaņā ar CHMP vadlīnijām attiecībā uz cilvēkiem paredzēto zāļu riska vadības sistēmām, papildināts RVP jāiesniedz vienlaicīgi ar nākamo periodiski atjaunojamo drošības ziņojumu (PADZ).

Bez tam, papildināts RVP jāiesniedz:

- ja saņemta jauna informācija, kas var ietekmēt esošo drošības specifikāciju, farmakovigilances plānu vai riska mazināšanas pasākumus,
- 60 dienu laikā pēc būtisku (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas,
- pēc EMEA pieprasījuma.

PIELIKUMS III
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kepivance 6,25 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Palifermin

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katrā flakonā ir 6,25 mg palifermīna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

L-histidīns, mannitols, saharoze, polisorbāts 20 un atšķaidīta sāļsskābe

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

6 flakoni, kas satur pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai
Tikai vienreizējai lietošanai
Pirms lietošanas izlasīt lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Pagatavotais šķīdums jāuzglabā ledusskapī un jāizlieto 24 stundu laikā.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI

IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/05/314/001

13. RAŽOŠANAS SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ETIĶETE UZ FLAKONA**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADIŠANAS VEIDS

Kepivance 6,25 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Palifermin

i.v.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6,25 mg

6. CITI

Biovitrum AB (publ)

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Kepivance 6,25 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai palifermin

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.

Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.

Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam, medicīnas mātai vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Kepivance un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Kepivance lietošanas
3. Kā lietot Kepivance
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Kepivance
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR KEPIVANCE UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Kepivance drīkst lietot tikai pieaugušiem pēc 18 gadu vecuma.

Kepivance satur aktīvu vielu palifermīnu, kurš ir proteīns; to ražo ar biotehnoloģijas metodi *Escherichia coli* baktērijās. Palifermīns ir līdzīgs proteīnam, ko sauc keratinocītu augšanas faktoru (KGF), un tas tiek izstrādāts dabiski nelielā daudzumā jūsu organismā. Palifermīns darbojas tāpat kā dabiskais KGF, stimulējot specifisku šūnu augšanu. Šīs šūnas sauc par epitēlija šūnām, un tās pārklāj mutes un gremošanas traktu, kā arī citus audus, piemēram, ādu.

Kepivance lieto, lai mazinātu orālā mukoziāta (sāpīguma, sausuma un iekaisuma mutē) sastopamību, ilgumu un smagumu un uzlabotu ar to saistītos simptomus slimniekiem ar hematoloģisku ļaundabīgu slimību (asins vēzi), kuri saņem noteikta veida ķīmijterapiju kombinācijā ar staru terapiju, kad nepieciešama atbalsta terapija ar autologām asinsrades cilmes šūnām (šūnas no Jūsu pašu organisma, kas producē asinis).

Deleted: un/vai

2. PIRMS KEPIVANCE LIETOŠANAS

Nelietojiet Kepivance šādos gadījumos

- Ja jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret palifermīnu, kādu citu Kepivance sastāvdaļu vai no *Escherichia coli* iegūtiem proteīniem.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Kepivance nav pārbaudīts grūtniecēm. Ir svarīgi informēt ārstu, ja Jums

- ir grūtniecība;
- jūs domājat, ka varētu būt grūtniecība, vai
- plānojat grūtniecību.

Nav zināms, vai Kepivance nonāk mātes pienā. Nelietojiet Kepivance, ja jūs zīdāt bērnu ar krūti.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Kepivance ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav zināma.

3. KĀ LIETOT KEPIVANCE

Kepivance ir pulveris, tāpēc pirms ievadīšanas vēnā to nepieciešams šķīdināt injekciju ūdenī.

Kepivance parastā dienas deva ir 60 mikrogrami uz kilogramu ķermeņa masas. To ievada, injicējot vēnā trīs secīgas dienas pirms ķīmijterapijas un/vai staru terapijas un trīs secīgas dienas pēc ķīmijterapijas un/vai staru terapijas, kopā sešas devas.

Pirms injicēšanas drīkst uzgaidīt, lai Kepivance sasniedz istabas temperatūru, bet ne ilgāk kā 1 stundu un sargājot no gaismas. Kepivance, kas atstāts istabas temperatūrā ilgāk par 1 stundu, jāiznīcina.

Kepivance nedrīkst krafit.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, arī Kepivance var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti biežas (vairāk nekā vienam no 10 slimniekiem) blakusparādības ir

- izsitumi uz ādas, nieze un apsārtums (*pruritus* un eritēma);
- mutes un mēles audu pastiprināta sabiezināšanās;
- mutes gļotādas un mēles krāsa izmaiņas;
- vispārējs pietūkums (tūska);
- roku, potīšu un vai pēdu pietūkums;
- sāpes;
- drudzis;
- sāpīgas locītavas (artralģija); un
- garšas pārmaiņas;
- lipāzes un amilāzes (gremošanas enzīmi) līmeņa paaugstināšanās asinīs (tādēļ nav nepieciešama ārstēšana un normalizēšanās notiek parasti pēc Kepivance pārtraukšanas).

Bieži sastopamas (mazāk nekā 1 no 10 slimniekiem) blakusparādības ir:

- tirpšanas sajūta mutē
- tumšāki ādas laukumi (hiperpigmentācija)
- plakstiņu pietūkums
- lūpu pietūkums

Deleted: .

Formatted: Latvian

Formatted: Latvian

Formatted: Bulleted + Level: 1 + Aligned at: 0 cm + Tab after: 1 cm + Indent at: 1 cm

Formatted: Indent: Left: 1 cm

Citas blakusparādības, kas novērotas pacientiem, ir:

- mēles apsārtums, piepampums vai tūska;
- sejas vai mutes pietūkums (tūska);
- maksts pietūkums vai apsārtums;
- plauktu un pēdu ādas reakcija (roku plauktas vai kāju pēdas tirpst, kļūst nejutīgas, sāpīgas, pietūkušas vai apsārtušas);
- alerģiskas reakcijas.

Ja novērojat kādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT KEPIVANCE

Uzglabāt zāles bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Kepivance pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes (EXP). Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Kepivance satur

Aktīvā viela ir palifermīns. Katrā flakonā ir 6,25 mg palifermīna.

Citas sastāvdaļas ir mannitols, sukroze, L-histidīns, polisorbāts 20 un atšķaidīta sālsskābe.

Kepivance ārējais izskats un iepakojums

Kepivance ir balts pulveris, kas tiek piegādāts flakonos. Katrs iepakojums satur 6 flakonus.

Ražotājs:

Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Zviedrija

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Zviedrija

Šī lietošanas instrukcija ir akceptēta

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) tinklalapyje: <http://www.emea.europa.eu/>

Deleted: <#>tumšāki ādas laukumi (hiperpigmentācija); un¶

Deleted: Kepivance var daļai pacientu izraisīt lipāzes un amilāzes (gremošanas enzīmi) paaugstināšanos asinīs, tādēļ nav nepieciešama ārstēšana un normalizēšanās notiek parasti pēc Kepivance pārtraukšanas.

Deleted: ¶

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes profesionāļiem:

Kepivance jāšķīdina 1,2 ml ūdenī injekcijām. Šķīdinātāju lēni injicē Kepivance flakonā. Šķīdināšanas laikā saturam viegli jāgriežas. Flakonu nedrīkst enerģiski kratīt vai purināt.

Parasti Kepivance izšķīst ātrāk kā 5 minūtēs. Pirms ievadīšanas jāpārlicinās, vai šķīdums nav mainījis krāsu un vai tajā nav daļiņas. Kepivance nedrīkst ievadīt, ja novēro krāsas pārmaiņas vai ja tajā ir daļiņas.

Pirms injicēšanas drīkst uzgaidīt, lai Kepivance sasniedz istabas temperatūru, bet ne ilgāk kā 1 stundu un sargājot no gaismas. Kepivance, kas atstāts istabas temperatūrā ilgāk par 1 stundu, jāiznīcina.

<i>Orgānu sistēma</i>	<i>Blakusparādības</i>
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži (> 1/10) Garšas pārmaiņas
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Mutes/mēles sabiezēšana vai krāsas pārmaiņas
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi, nieze un eritēma
Muskuļu, skeleta un saistaudu bojājumi	Artralģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Tūska, sāpes un drudzis