

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kerivance 6,25 mg прах за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 6,25 mg палифермин (palifermin).

Палифермин е човешки кератиноцитен растежен фактор (КРФ), получен чрез рекомбинантна ДНК технология в *Escherichia coli*.

След като е разтворен Kerivance съдържа 5 mg/ml палифермин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор

Бял лиофилизиран прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Kerivance е показан за намаляване честотата, продължителността и тежестта на оралния мукозит при възрастни пациенти с малигнени хематологични заболявания, получаващи миелоаблативна радиохимиотерапия, асоциирана с висока честота на тежък мукозит и изискваща прилагане на автоложни стволови хемопоеични клетки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Kerivance трябва да се провежда под ръководството на лекар с опит в терапията на злокачествени заболявания.

Дозировка

Възрастни

Препоръчаната дневна доза на Kerivance е 60 микрограма/kg/ден, приложена като интравенозна болус инжекция в три последователни дни преди и три последователни дни постмиелоаблативната лъчехимиотерапия, общо шест дози. Времето от последната доза Kerivance преди миелоаблативната лъчехимиотерапия и първата доза Kerivance след миелоаблативната лъчехимиотерапия трябва да бъде най-малко 7 дни.

Премиелоаблативна лъчехимиотерапия:

Първите три дози се прилагат преди миелоаблативната терапия, като третата доза предхожда 24 - 48 часа миелоаблативната лъчехимиотерапия.

Постмиелоаблативна лъчехимиотерапия:

Последните три дози се прилагат постмиелоаблативната лъчехимиотерапия; първата от тях се прилага в същия ден след инфузията с хемопоеични стволови клетки и най-малко седем дни след последното приложение на Kerivance (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Керивансе при деца на възраст от 0 до 18 години не е установена. Наличните понастоящем данни са описани в точки 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Бъбречно увреждане

Не се налага промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не са оценявани безопасността и ефикасността при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Трябва да се внимава при дозирането при пациенти с чернодробно увреждане.

По-възрастни хора

Не са оценявани безопасността и ефикасността при възрастни пациенти. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.2, но препоръки за коригиране на дозата не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Интравенозно приложение

Керивансе не трябва да се прилага подкожно поради лоша локална поносимост.

Разтвореният Керивансе не трябва да се оставя на стайна температура за повече от един час и трябва да бъде защитен от светлина. Преди приложение проверете визуално разтвора за промяна в цвета и наличие на частици, вижте точка 6.6.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или към протеини, произхождащи от *Escherichia coli*.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Употреба с химиотерапия

Керивансе не трябва да се прилага 24 часа преди, по време на инфузията или 24 часа след прилагането на цитотоксична химиотерапия. При клинични изпитвания е установено, че прилагането на Керивансе през 24 часовия период, следващ химиотерапията, води до повишена тежест и продължителност на оралния мукозит.

Съвместно приложение с хепарин

Ако за поддържане на интравенозния път се използва хепарин, преди и след приложението на Керивансе е необходимо да се направи промивка на венозния път с разтвор на натриев хлорид, (вж. точка 6.2)

Зрителна острота

Известно е, че рецептори за КРФ се експресират върху очната леща. Не могат да бъдат изключени катарактогенни ефекти на палифермин (вж. точка 5.1). Ефектът от продължителната употреба засега е неизвестен.

Дългосрочна безопасност

Безопасността при продължителна употреба на Kerivance не е оценявана цялостно по отношение на обща преживяемост, преживяемост без прогресия и вторични злокачествени заболявания.

Нехематологични злокачествени заболявания

Kerivance е растежен фактор, който стимулира пролиферацията на епителните клетки, експресиращи КРФ рецептор. Безопасността и ефикасността на Kerivance не е установена при пациенти с не-хематологични злокачествени заболявания, при които има експресия на КРФ рецептор. Поради това Палифермин не трябва да се дава на пациенти с известни или подозирани нехематологични злокачествени заболявания.

Липса на ефикасност и риск от инфекция при подготвителен режим с висока доза мелфалан

В постмаркетингово клинично изпитване, изследващо пациенти с мултиплен миелом, които приемат мелфалан 200 mg/m² като подготвителен режим, приложението на палифермин, при интервал от четири дена между последната преддоза и първата постдоза, не показва терапевтична полза по отношение на честотата или продължителността на тежкия орален мукозит в сравнение с плацебо.

В допълнение е наблюдавана по-висока честота на инфекции при пациенти с приложен палифермин преди и след химиотерапия (49,5%) в сравнение с пациенти, които са получили плацебо (24,6%). В сравнение с групата на плацебо, тази с приложение преди/след химиотерапията е била с по-висока честота на инфекции с вирус на херпес (9% спрямо 0%), орални гъбични инфекции (7% спрямо 2%) и сепсис/септичен шок (12% спрямо 2%).

Ефикасността и безопасността на палифермин са установени само във връзка с подготвителни схеми за автоложна хемопоетична стволовоклетъчна поддръжка, която включва цялостно облъчване и висока доза химиотерапия (циклофосфамид и етопозид) (вижте точка 5.1). Палифермин не трябва да се използва заедно с миелоаблативна химиотерапия, а само като подготовка.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тъй като се касае за терапевтичен протеин, рискът от взаимодействие на Kerivance с други лекарствени продукти е нисък.

In vitro и *in vivo* данните показват, че палифермин се свързва с нефракционирани хепарини, както и с нискомолекулни хепарини, които трябва да се използват с внимание при пациенти, приемащи едновременно с тях палифермин. При две проучвания при здрави доброволци, съвместното приложение на Kerivance и хепарин води до приблизително 5 пъти по-висока системна експозиция на палифермин, поради по-ниския обем на разпределение.

Фармакодинамичният ефект на палифермина, измерен спрямо промяната в експресията на Ki67, показва тенденция за понижаване при приложение с хепарин, но клиничното значение на тази находка е неясно. Въпреки това, приложението на палифермин не повлиява антикоагулантния ефект на хепарина при експериментални условия (схема на прилагане с единична доза и субтерапевтична доза). Поради ограничените данни за пациентите, хепарините трябва да се използват внимателно при пациенти, приемащи палифермин, и трябва да се извършат съответните коагулационни тестове за наблюдение на лечението.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на Kerivance при бременни жени. Експериментални проучвания при животни показват репродуктивна и ембрионална/фетална токсичност

(вж.точка 5.3) Потенциалният риск за човешкия ембрион и фетус е неизвестен. Кериванс не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Не е известно дали Кериванс се екскретира в майчината кърма, поради това Кериванс не трябва да се прилага при кърмачки.

Фертилитет

При проучвания върху плъхове не се наблюдават нежелани ефекти върху параметрите на репродуктивността/фертилитета при дози до 100 mg/kg/ден. Системна токсичност (клинични признаци и/или промени в телесното тегло) и нежелани ефекти върху параметрите на мъжкия и женския фертилитет са наблюдавани при дози ≥ 300 mg/kg/ден (5 пъти по-високи от препоръчвана доза при хора).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Данните за безопасността се основават на пациенти с хематологични малигнени заболявания, включени в рандомизирани, плацебо-контролирани клинични изпитвания, включително и едно фармакокинетично изследване, както и върху постмаркетинговия опит. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (съобщавани при $> 1/10$ пациенти) са реакциите, съответстващи на фармакологичното действие на Кериванс върху кожата и епитела на устата, т.е. оток, включително периферен оток и хипертрофия на оралните структури. Според тежестта тези реакции са главно леки до умерено тежки и са обратими. Медианата на времето до началото е приблизително 6 дни след първата от трите последователни дневни дози Кериванс, с медиана на продължителност около 5 дни. Болка и артралгия са другите чести нежелани реакции, съответстващи на лекуваните с Кериванс пациенти, които са получавали в по-малка степен опиоидна аналгезия, отколкото лекуваните с плацебо пациенти (вж. Таблица 2). Свръхчувствителност, включително анафилактични реакции, също се свързва с палифермин.

Таблица 1. Нежелани лекарствени реакции от клинични изпитвания и спонтанно докладване.

Честотата, описана по-долу, е определена на базата на следната конвенция: много чести ($> 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), неопределени (честотата не може да се определи от наличните данни)

Системно-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота:	Анафилактични реакции/Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Много чести: Чести:	Дисгеузия Орална парестезия
Стомашно-чревни нарушения	Много чести: Неопределени:	Хипертрофия на устната лигавица/Хипертрофия на папилите на езика, промяна в цвета на устната лигавица/промяна в цвета на езика Нарушение на езика (напр.

Системно-органични класове	Честота	Нежелана реакция
		зачервяване, грапавини), Оток на езика
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести: Чести: Неопределени:	Обрив, сърбеж и зачервяване Кожна хиперпигментация Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия (дизестезия, зачервяване, оток на дланите и стъпалата)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести:	Артралгия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	С неизвестна честота:	Оток на влагалището и вулвовагинален еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести: Чести: Неопределени:	Оток, периферен оток, болка и треска Подуване на устната, оток на клепача Оток на лицето и на устата
Изследвания	Много чести:	Увеличение на амилаза и липаза ¹ в кръвта

¹ Керивансе може да причини увеличаване на нивата на липаза и амилаза при някои пациенти, със или без симптоми на абдоминална болка или болка в гърба. Не са докладвани явни случаи на панкреатит в тази популация пациенти. Фракциониране на повишените нива на амилаза показва, че повишението е с произход предимно от слюнката.

Възстановяването на хемопоезата след РВРС инфузия е сравнимо между пациенти, получавали Керивансе или плацебо, липсват различия в прогресията на заболяването или преживяемостта.

Дозолимитираща токсичност е установена при 36% (5 от 14) пациенти, които са получили 6 дози от 80 микрограма/kg/ден, приложени интравенозно за период от 2 седмици (3 дози предшестващи и три дози последващи миелоаблативната терапия). Тези събития съответстват на такива, наблюдавани при препоръчаната доза, но обикновено са по-тежки.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването за подозирани нежелани реакции след разрешаване на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдение на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Липсва опит с дози на Керивансе по-високи от 80 микрограма/kg/ден, приложени интравенозно при пациенти за период от 2 седмици (3 дози предшестващи и 3 дози последващи миелоаблативната терапия).

За информацията относно дозолимитираща токсичност вижте точка 4.8.

При 8 здрави доброволци е приложена еднократна доза от 250 микрограма/kg без тежки или сериозни нежелани лекарствени реакции.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: детоксикиращи средства при антинеопластично лечение, АТС код: V03AF08.

Палифермин е протеин, съдържащ 140 аминокиселини, с молекулно тегло 16,3 килодалтона. Различава се от ендогенния човешки КРФ по това, че първите 23 N-крайни аминокиселини са премахнати с цел подобряване на белтъчната стабилност.

Механизъм на действие

КРФ е белтък, който се насочва към епителните клетки чрез свързване със специфични рецептори, разположени върху клетъчната повърхност, като по този начин стимулира пролиферацията, диференцирането и засилването на клетъчнопротективните механизми (напр. индукция на антиоксидантни ензими). Ендогенният КРФ е специфичен епително-клетъчен растежен фактор, който се произвежда от мезенхимните клетки и се стимулира в отговор на увреждане на епителната тъкан.

Фармакодинамични ефекти

Епителноклетъчната пролиферация е измервана чрез Ki67 имунохистохимично оцветяване при здрави индивиди. Трикратно или по-голямо увеличаване на Ki67 оцветяването при букална биопсия на 3 от 6 здрави индивиди, получавали палифермин в доза 40 микрограма/kg/ден в продължение на три дни, е наблюдавано 24 часа след третата доза. Дозозависима епителноклетъчна пролиферация е наблюдавана при здрави индивиди 48 часа след получаване на еднократна интравенозна доза от 120 до 250 микрограма/kg.

Клинична ефикасност и безопасност

Клиничната програма с палифермин в условията на миелотоксична терапия, изискваща хемопоетични стволови клетки, обхваща 650 пациенти с хематологични малигнени заболявания, включени в 3 рандомизирани, плацебо-контролирани клинични изпитвания и фармакокинетично изпитване.

Ефикасността и безопасността на палифермин са установени в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано изпитване, в което пациентите получават високи дози цитотоксична терапия, състояща се от фракционирано облъчване на цялото тяло (12 Gy обща доза; Ден -8 до -5), висока доза етопозид (60 mg/kg; Ден -4) и висока доза циклофосфамид (100 mg/kg; Ден -2), последвана от включването на РВРС за лечение на хематологични малигнени заболявания (Неходжкинов лимфом (NHL), болест на Ходжкин, остра миелоидна левкемия (AML), остра лимфоцитна левкемия (ALL), хронична миелоидна левкемия (CML), хронична лимфоцитна левкемия (CLL) или мултиплен миелом). В това изпитване 212 пациенти са рандомизирани и са получавали палифермин или плацебо. Палифермин е прилаган като дневна интравенозна инжекция от 60 микрограма/kg за 3 последователни дни преди началото на цитотоксичната терапия и за три последователни дни след инфузия на периферни кръвни прогениторни клетки с девет дни между последната доза преди терапията и първата доза след терапията.

Основната крайна точка за оценката на ефикасността при това клинично изпитване е броят на дните, през които пациентите са имали тежък орален мукозит (степен 3/4 по скалата на Световната здравна организация (СЗО)). Други крайни точки са честота, продължителност и тежест на оралния мукозит и необходимост от опиоидна аналгезия. Липсват данни за забавено възстановяване на хемопоезата при пациенти, получавали палифермин, сравнени с тези, получавали плацебо. Резултатите от ефикасността са представени в Таблица 2.

Таблица 2. Орален мукозит и свързани клинични резултати – HSC transplant study

	плацебо n = 106	палифермин (60 mcg/kg/ден) n = 106	p-показател*
Медиана на брой (25 ^{ти} , 75 ^{ти} перцентил) дни с орален мукозит 3/4 степен по СЗО**	9 (6, 13)	3 (0, 6)	< 0,001
Честота на пациенти с орален мукозит 3/4 степен по СЗО	98%	63%	< 0,001
Медиана на брой (25 ^{ти} , 75 ^{ти} перцентил) дни с орален мукозит 3/4 степен по СЗО при засегнати пациенти	9 (6, 13) (n = 104)	6 (3, 8) n = 67	
Честота на пациенти с орален мукозит 4 степен по СЗО	62%	20%	< 0,001
Медиана на брой (25 ^{ти} , 75 ^{ти} перцентил) дни с орален мукозит 2/3/4 степен по СЗО	14 (11, 19)	8 (4, 12)	< 0,001
Опиоидна аналгезия при орален мукозит:			
Медиана на брой (25 ^{ти} , 75 ^{ти} перцентил) дни средна (25 ^{ти} , 75 ^{ти} перцентил) кумулативна доза (морфинов mg еквивалент)	11 (8, 14)	7 (1, 10)	< 0,001
Честота на пациентите с тотално парентерално хранене	55%	31%	< 0,001
Честота на пациентите с фебрилна неутропения	92%	75%	< 0,001

* Приложен Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) тест за изследователски център

** Скала на СЗО за мукозит: степен 1 = болезненост/еритема; степен 2 = еритема, улцерации, възможен прием на твърда храна; степен 3 = улцерации, налага се прием само на течна храна; степен 4 = храненето е невъзможно

В това клинично изпитване от фаза 3, при пациентите, лекувани с палифермин, се наблюдават значителни ползи, съобщавани от пациентите по отношение на болезнеността в устната кухина и гърлото, както и на влиянието ѝ върху гълтането, приема на течности и храни, и възможността да се говори. Резултатите, съобщавани от тези пациенти показват силна корелация с клиничните степени на оралния мукозит по скалата на СЗО.

След разрешаването за употреба е проведено рандомизирано, плацебо контролирано, двойно-сляпо изпитване, за да се оцени ефикасността на палифермин, прилаган преди или преди и след химиотерапия (ХТ). Изпитването включва три рамена на лечение и е предназначено да сравни всяко от рамената палифермин (преди и преди/след ХТ) с плацебо. В това проучване (n = 281) пациентите с мултиплен миелом са подготвени с мелфалан (200 mg/m²) преди автоложната трансплантация на хемопоеични стволови клетки.

Честотата на улцеративен орален мукозит е 57,9% в плацебо рамото, 68,7% в групата преди/след ХТ и 51,4% в групата преди ХТ. Нито един от двата режима на дозировка не демонстрира статистически значими резултати спрямо плацебо. Честотата на тежък (степен 3 и 4) орален мукозит в трите групи - плацебо, преди/след ХТ и преди ХТ е съответно 36,8%, 38,3% и 23,9%, без да се демонстрира статистическа значимост.

Предвид резултатите от очните прегледи на подгрупа пациенти (n = 66, 14 в групата на плацебо, 52 в тази на палифермин), проследени за 12 месеца след острата фаза на горепосоченото изпитване след разрешаването за употреба, не могат да бъдат изключени катарактогенни ефекти на палифермин. За първичната крайна точка, която е честотата на

развитие на катаракта или прогресия след 12 месеца (определена като повишение $\geq 0,3$ в оценката по Системата за класификация на помътняванията на лещата III (LOCS III), по-голям дял от пациентите развиват катаракта в групата на палифермин в сравнение с тази на плацебо (28,6% за плацебо спрямо 48,1% за палифермин). Тази разлика не е статистически значима. Зрителната острота след 6 или 12 месеца не е засегната в никоя от групите. Налице е дисбаланс в разпределението по възрасти, като в групата на палифермин има повече пациенти в старческа възраст (> 65 години).

Педиатрична популация

Проведено е проучване с повишаване на дозата фаза I при педиатрични пациенти на възраст между 1 и 16 години. Общо 27 педиатрични пациенти с левкимия са рандомизирани на 40, 60 или 80 микрограма/kg/ден палифермин в продължение на 3 дни преди и след трансплантация на хемопоетични стволови клетки (HSCT). Подготовката за трансплантацията се състои от цялостно телесно облъчване (TBI), етопозид и циклофосфамид. При пациентите, получаващи 80 микрограма/kg/ден, е наблюдавана по-ниска честота на тежък орален мукозит, но не е наблюдавано повлияване на честотата на остра реакция на присадката срещу приемника (GVHD). Въпреки че палиферминът се оказва безопасен при всички тествани дози, случаите на кожни реакции се увеличават заедно с повишаване на дозата.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на палифермин е изследвана при здрави доброволци и пациенти с хематологични малигнени заболявания. След еднократни венозни дози от 20 до 250 микрограма/kg (здрави доброволци) и 60 микрограма/kg (онкологични пациенти) палиферминът показва бързо екстраваскуларно разпределение. При пациенти с малигнени хематологични заболявания средния V_{ss} е 5 l/kg и среден клирънс 1300 ml/kg/час със средно време на полуживот от приблизително 4,5 часа. При здрави доброволци след прилагането на еднократна доза до 250 микрограма/kg се наблюдава приблизително дозо-зависима линейна фармакокинетика. Не се наблюдава кумулация на палифермин след прилагането в 3 последователни дни на дози от 20 и 40 микрограма/kg (здрави доброволци) или от 60 микрограма/kg (възрастни пациенти) или от 40 до 80 микрограма/kg (педиатрични пациенти). Интериндивидуалната вариабилност е висока с CV% около 50% за CL и 60% за V_{ss} .

Не са установени полово-свързани разлики във фармакокинетиката на палифермина. Леката до средна степен на увреждане на бъбреците (креатининов клирънс 30-80 ml/мин) не повлиява фармакокинетиката на палифермина. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/мин), клирънсът е намален с 22% ($n = 5$). При пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (налагаща диализа) клирънсът на палифермин е намален с 10% ($n = 6$). Не е изследван фармакокинетичният профил при пациенти с чернодробна недостатъчност.

По-възрастни пациенти

При проучване с единична доза клирънсът на палифермин е приблизително 30% по-нисък при 8 здрави участници на възраст от 66 до 73 години след доза от 90 микрограма/kg в сравнение с по-млади участници (≤ 65 години) след доза от 180 микрограма/kg. На базата на тези ограничени данни не може да се направи препоръка за коригиране на дозата.

Педиатрична популация

При малко проучване с многократно прилагане при педиатрични пациенти (на възраст от 1 до 16 години) получаването на 40, 60 или 80 микрограма/kg/ден в продължение на три дни преди и след HSCT, възрастта няма ефект върху фармакокинетиката на палифермин, въпреки че е наблюдавана висока вариабилност на прогнозираните параметри. Няма видимо увеличение на системната експозиция с повишаване на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Характерните находки в токсикологичните изпитвания при плъхове и маймуни могат да бъдат обяснени с фармакологичната активност на палифермин, специално пролиферацията на епителна тъкан.

При предклинични изпитвания върху фертилитета и общата репродуктивна токсичност при плъхове лечението с палифермин с дози, по-високи или равни на 300 микрограма/kg дневно, се асоциира със системна токсичност (клинични симптоми и/или промени в телесното тегло) и нежелани ефекти върху параметрите на мъжкия и женския фертилитет и репродуктивност. Не са наблюдавани нежелани ефекти върху репродуктивните/фертилни параметри при дози до 100 микрограма/kg дневно. Дози, при които не се наблюдават нежелани реакции (NOAEL), се свързват със системна експозиция до 2,5 пъти по-висока от предвидената клинична експозиция.

В хода на изпитвания за токсичност по отношение на ембрионалното/феталното развитие при плъхове и зайци лечението с палифермин се асоциира с токсичност по отношение на развитието (увеличена постимплантационна загуба, намален брой на малките и/или намалено тегло на фетуса) при дози респективно от 500 и 150 микрограма/kg дневно. Лечението с такива дози се свързва и с ефекти върху майката (клинични симптоми и/или промени в телесното тегло/приема на храна), което показва, че палиферминът няма селективна токсичност по отношение на развитието и при двата вида. Не са наблюдавани нежелани ефекти върху развитието на плъхове и зайци при дози респективно до 300 и 60 микрограма/kg/ден. NOAEL дозите се свързват със системна експозиция, надвишаваща (базирано на AUC) респективно до 9,7 и 2,1 пъти очакваната клинична експозиция. Изпитвания върху пери- и постнаталното развитие не са провеждани.

Палиферминът е растежен фактор, който първично стимулира епителните клетки посредством КРФ рецептора. Хематологичните злокачествени новообразувания не експресират КРФ рецептор. Пациенти, лекувани чрез химиотерапия и/или лъчетерапия, са изложени на по-висок риск от развитието на вторични тумори, някои от които може да експресират КРФ рецептори и теоретично може да бъдат стимулирани чрез КРФ рецепторни лиганди. В изпитване за оценка на потенциална карциногенност при трансгенетични $gasH2$ мишки не е установена повишена честота на неопластични лезии, свързани с лечението.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-хистидин
Манитол
Захароза
Полисорбат 20
Разредена хлороводородна киселина

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

В случай, че се използва хепарин за поддържане на интравенозен път, за промиване на пътя преди и след приложението на Керивансе трябва да се използва разтвор на натриев хлорид, тъй като е показано, че палифермин се свързва *in vitro* с хепарина.

6.3 Срок на годност

6 години.

След разтваряне: 24 часа при 2 °C – 8 °C, на защитено от светлина място.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

6,25 mg прах в стъклен флакон (тип I) с гумена запушалка, алуминиева обкатка и пластмасово отчупващо се капаче.

Картонена кутия, съдържаща 6 флакона.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Керивансе е стерилен продукт, но без консерванти и е предназначен само за еднократно приложение.

Керивансе трябва да се разтваря с 1,2 ml вода за инжекции. Разтворителят трябва да бъде инжектиран бавно във флакона с Керивансе. Съдържанието трябва да се завърта внимателно по време на разтварянето. Недейте да разклащате или разбърквате енергично флакона.

Обикновено разтварянето на Керивансе отнема по-малко от 5 минути. Проверете визуално разтвора за промяна в цвета и наличие на частици преди приложение. Керивансе не трябва да се прилага при наличие на промяна в цвета или на частици.

Преди инжектиране Керивансе може да бъде оставен да достигне стайна температура за максимум 1 час, но трябва да бъде защитен от светлина. Керивансе, оставен на стайна температура за повече от 1 час, трябва да бъде изхвърлен.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/314/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25 октомври 2005 г

Дата на последното подновяване: 23 септември 2010 г

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя/производителите на биологично активното вещество/активните вещества

Amgen Inc
5550 Airport Boulevard
Boulder, Colorado 80301
Съединени Американски Щати

Amgen Inc
4000 Nelson Road
Longmont, Colorado 80503
Съединени Американски Щати

Име и адрес на производителя/производителите, отговорен/отговорни за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вижте Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Керивансе 6,25 mg прах за инжекционен разтвор
Палифермин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 6,25 mg палифермин.
Разтвореният Керивансе съдържа 5 mg/ml палифермин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

L-хистидин, манитол, захароза, полисорбат 20 и разредена хлороводородна киселина

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

6 флакона, съдържащи прах за инжекционен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократно приложение
Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

След разтваряне да се съхранява в хладилник и да се употреби до 24 часа.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/314/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Керивансе 6,25 mg прах за инжекционен разтвор
Палифермин
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6,25 mg

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за потребителя

Кериванс 6,25 mg прах за инжекционен разтвор Палифермин (Palifermin)

Прочетете внимателно цялата листовка, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. (Вижте точка 4).

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Кериванс и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Кериванс
3. Как да използвате Кериванс
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Кериванс
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Кериванс и за какво се използва

Кериванс съдържа активното вещество палифермин, белтък получен чрез биотехнология в бактерия, наречена *Escherichia coli*. Палифермин стимулира растежа на определени клетки, наречени епителни клетки, които образуват покривната тъкан на устата и храносмилателната система, както и други тъкани, като например кожата. Той действа по същия начин, както кератиноцитния растежен фактор (КРФ), който нормално се образува в организма в малки количества.

Кериванс се използва за лечение на орален мукозит (болка, сухота и възпаление на устата), който се проявява като нежелана реакция към лечението на рака на кръвта, който имате.

За лечение на рака на кръвта може да получавате химиотерапия, лъчетерапия и трансплантация на автоложни хемопоеични стволови клетки (клетки в организма, които произвеждат кръвни клетки). Една от нежеланите реакции на тези видове лечение е оралният мукозит. Кериванс се използва за намаляване на честотата, продължителността и тежестта на симптомите на оралния мукозит.

Кериванс трябва да се използва само при възрастни над 18 години.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Кериванс

Не използвайте Кериванс

- ако сте алергични към палифермин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6) или към белтъци, произхождащи от *Escherichia coli*.

Деца

Не се препоръчва прием на Кериванс от деца (от 0 до 18 години).

Други лекарства и Кериванс

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Кериванс може да взаимодейства с лекарство, наречено хепарин. Информирайте лекаря си, ако получавате или сте получавали наскоро хепарин.

Бременност и кърмене

Кериванс не е изследван при бременни жени. Важно е да информирате Вашия лекар ако:

- сте бременна;
- мислите, че може да сте бременна; или
- планирате бременност.

Ако сте бременна, не трябва да използвате Кериванс, освен ако не е абсолютно необходимо.

Не е известно дали Кериванс е наличен в майчината кърма. Не използвайте Кериванс, ако кърмите.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

3. Как да използвате Кериванс

Кериванс ще Ви бъде прилаган от лекар или медицинска сестра с опит в лечението на злокачествени заболявания.

Препоръчителната доза Кериванс е 60 микрограма Кериванс на килограм телесно тегло. Тя ще Ви бъде прилагана като интравенозна инжекция (във вената).

Кога ще Ви бъде прилаган Кериванс

Кериванс ще Ви бъде прилаган в три последователни дни **преди** химиотерапия и лъчетерапия и три последователни дни **след** химиотерапия и лъчетерапия, общо шест дози.

Последната от трите дози, прилагани преди химиотерапия и лъчетерапия, трябва да се приложи поне 24 до 48 часа преди началото на химиотерапията и лъчетерапията. Първата от трите дози, прилагани след химиотерапия и лъчетерапия, трябва да се прилага най- малко 7 дни след последното приложение на Кериванс.

За информация относно разтварянето и прилагането на Кериванс направете справка с информацията за медицински специалисти в края на тази листовка.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести (засягат повече от 1 на 10 потребители) нежелани лекарствени реакции са:

- кожен обрив, сърбеж и зачервяване (пруритус и еритема);
- удебеляването на устата или езика;
- промяна на цвета на устата или езика;
- генерализиран оток (едем);
- подуване на ръцете, глезените или краката;
- болка;
- температура;

- болки в ставите (артралгия);
- променен вкус;
- увеличение на нивата на липаза и амилаза (храносмилателни ензими) в кръвта (не е необходимо лечение и обикновено се възстановяват до нормални нива след спиране приема на Kerivance).

Чести (засягат по-малко от 1 на 10 потребители) нежелани лекарствени реакции са:

- изтръпване на устата;
- потъмняване на участъци от кожата (хиперпигментация);
- подуване на клепача;
- подуване на устната.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- зачервяване, грапавини и оток на езика;
- оток (едем) на лицето и устата;
- оток или зачервяване на влагалището
- кожна реакция на ръцете и краката (дланите на ръцете и стъпалата на краката изтръпват, сковават се, стават болезнени, отичат или се зачервяват)
- алергични реакции.

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Какда съхранявате Kerivance

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Kerivance

- Активното вещество е: палифермин. Всеки флакон съдържа 6,25 mg палифермин.
- Другите съставки са: манитол, захароза, L-хистидин, полисорбат 20 и разредена хлороводородна киселина.

Как изглежда Kerivance и какво съдържа опаковката

Kerivance е бял прах във флакони. Всяка опаковка съдържа 6 флакона.

Притежател на разрешението за употреба и производител
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Stockholm
Швеция

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Керівансе е стерилен продукт, но без консервант и е предназначен само за еднократна употреба.

Керівансе трябва да се разтваря с 1,2 ml вода за инжекции. Разтворителят трябва да бъде инжектиран бавно във флакона с Керівансе. Съдържанието трябва да се завърта внимателно по време на разтварянето. Недейте да разклащате или разбърквате енергично флакона.

Обикновено разтварянето на Керівансе отнема по-малко от 5 минути. Проверете визуално разтвора за промяна в цвета и наличие на частици преди приложение. Керівансе не трябва да се прилага при промяна в цвета или наличие на частици.

Преди инжектиране Керівансе може да бъде оставен да достигне стайна температура за максимум 1 час, но трябва да бъде защитен от светлина. Керівансе, оставен на стайна температура за повече от 1 час, трябва да бъде изхвърлен.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.