

**ANNESS I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kepivance 6.25 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 6.25 mg ta' palifermin.

Palifermin huwa fattur tat-tkabbir tal-keratinociti (KGF) uman, magħmul minn teknoloġija ta' DNA rikombinanti f' *Escherichia coli*.

Ġaladarba rikostitwit, Kepivance ikun fih 5 mg/ml ta' palifermin.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni (trab għall-injezzjoni).

Trab lajofilizzat abjad.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kepivance huwa indikat biex inaqqas l-incidenta, it-tul u s-severità ta' mukosite orali f' pazjenti adulti b' tumuri ematoloġiċi malinni li qed jirċievu terapija mijeloablattiva assoċjata ma' incidenta għolja ta' mukosite severa u li tehtieg appoġġ ta' ċelluli staminali emopojetici tal-pazjent innifsu.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Kura b'Kepivance għandha tiġi ssoveljata minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' terapija kontra l-kanċer.

#### Pożoloġija

##### *Adulti*

Id-dożaġġ rakkomandat ta' Kepivance huwa ta' 60 mikrogramma/kg/kuljum, mogħti bhala injezzjoni bolus ġol-vini għal tlett ijiem konsekuttivi qabel u tlett ijiem konsekuttivi wara radjokemoterapija mijeloablattiva għal total ta' sitt doži. It-tul ta' żmien bejn l-aħħar doża ta' Kepivance qabel radjokemoterapija mijeloablattiva u l-ewwel doża ta' Kepivance wara radjokemoterapija mijeloablattiva għandu jkun mill-inqas sebat ijiem.

##### *Radjokemoterapija pre- mijeloablattiva:*

L-ewwel tliet doži għandhom jingħataw qabel it-terapija mijeloablattiva, bit-tielet doża 24 sa 48 siegħa qabel it-terapija radjokemomijeloablattiva.

##### *Radjokemoterapija post- mijeloablattiva:*

L-aħħar tliet doži għandhom jingħataw wara r-radjokemoterapija mijeloablattiva; l-ewwel waħda ta' dawn id-doži għandha tingħata wara, iżda fl-istess gurnata tal-infużjoni taċ-ċelluli staminali ematopojetici u tal-inqas sebat ijiem wara l-għoti l-aktar reċenti ta' Kepivance (ara sezzjoni 4.4).

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kepivance fit-tfal minn età ta' 0 sa 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta disponibbli attwalment hija deskritta fis-sezzjonijiet 5.1 u 5.2 iżda ma tista' ssir ebda rakkomandazzjoni fuq il-pożoloġija

### *Indeboliment renali*

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 5.2).

### *Indeboliment epatiku*

Is-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx evalwati f'pazjenti b'indeboliment epatiku (ara sezzjoni 5.2). Għandha tintuża kawtela meta jinghata dożaġġ lil pazjenti b'indeboliment epatiku.

### *Persuni akbar fl-età*

Is-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx evalwati f'persuni akbar fl-età. Dejta disponibbli attwalment hija deskritta fis-sezzjoni 5.2 iżda ma tista' ssir ebda rakkomandazzjoni fuq il-pożoloġija.

### Metodu ta' kif għandu jinghata

Użu għal ġol-vini.

Kepivance m'għandux jinghata taħt il-ġilda minhabba tollerabilità lokali batuta.

Kepivance rikostitwit m'għandux jithalla fit-temperatura tal-kamra għal iktar minn siegħa, u għandu jiġi protett mid-dawl. Qabel l-ghoti, eżamina viżwalment is-soluzzjoni għal tibdil fil-kulur u frak qabel l-ghoti, ara sezzjoni 6.6.

Għal struzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1, jew għal proteini ġejjin minn *Escherichia coli*.

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

### L-użu mal-kimoterapija

Kepivance m'għandux jinghata sa 24 siegħa qabel, waqt jew wara 24 siegħa mill-ghoti b'infużjoni ta' kimoterapija ċitotossika. Fi prova klinika, l-ghoti ta' Kepivance sa 24 siegħa mill-kimoterapija wasslet għal zieda fis-severità u t-tul tal-mukosite orali.

### L-użu tal-eparina fl-istess hin

Jekk eparina tintuża biex jinżamm pajp ġol-vina, għandha tintuża soluzzjoni ta' sodium chloride biex jitlaha il-pajp qabel u wara l-ghoti ta' Kepivance (ara sezzjoni 6.2).

### Ċarezza tal-vista

Hu magħruf li riċetturi għal KGF huma espressi fil-lenti tal-ġhajj. Effetti katarattogeniċi ta' palifermin ma jistgħux jiġu esklużi (ara sezzjoni 5.1). Effetti fit-tul għadhom mhux magħrufa.

### Sigurtà fit-tul

Is-sigurtà fit-tul ta' Kepivance għadha ma ġietx evalwata għal kollox f'dak li għandu x'jaqsam ma' sopravivenza totali, sopravivenza mingħajr progressjoni u tumuri malinni sekondarji.

### Tumuri malinni mhux ematoloġiċi

Kepivance huwa fattur tat-tkabbir li jistimula l-proliferazzjoni ta' ċelluli tal-epitelju li jesprimu riċettur għal KGF. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kepivance ma' ġewx stabbiliti f'pazjenti b'tumuri malinni mhux ematoloġiċi li jesprimu riċettur għal KGF. Għalhekk, palifermin m'għandux jinghata lil pazjenti b'tumuri malinni mhux ematoloġiċi magħrufa jew issuspettati.

#### Nuqqas ta' effikaċja u r-riskju ta' infezzjoni b'doża qawwija tal-kors tal-ikkundizzjonar ta' melphalan

F'test kliniku li sar wara li l-prodott tqiegħed fis-suq li investiga pazjenti li jsofru minn mijeloma multipla u li jirċievu melphalan tal-200mg/m<sup>2</sup> bhala kors ta' kura, l-ghoti ta' palifermin b'perjodu ta' erbat ijiem bejn l-aħħar doża ta' qabel u l-ewwel doża ta' wara ma weriex benefiċċju terapewtiku fil-frekwenza jew fid-dewmien tal-infjammazzjoni gravi tal-mukoża orali meta mqabbla mal-plaċebo.

Barra minn hekk, kien hemm inċidenza oghla ta' infezzjonijiet f'pazjenti li ngħataw palifermin qabel u wara l-kimoterapija (49.5%) meta mqabbel ma' pazjenti li rċewew plaċebo (24.6%). Meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo, il-grupp ta' qabel/wara l-kimoterapija kellu inċidenza oghla ta' infezzjoni tal-virus tal-erpete (9% vs 0%), infezzjoni fungali orali (7% vs 2%) u xokk sepsis/settiku (12% vs 2%).

L-effikaċja u s-sigurtà ta' palifermin ġew stabbiliti biss flimkien mal-korsijiet tal-ikkundizzjonar għal sostenn ta' ċelluli staminali ematopojetici awtologi li jinkludi l-irradjazzjoni totali tal-gisem u kimoterapija b'doża qawwija (cyclophosphamide u etoposide) (ara sezzjoni 5.1). Palifermin m'għandux jintuża flimkien ma' kondizzjonament b'kemoterapija mijeloablattiva biss.

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Bhala proteina terapewtika, ir-riskju li Kepivance ma' jaqbilx ma' prodotti mediċinali oħra huwa baxx.

Dejta *in-vitro* u *in-vivo* tissuggerixxi li palifermin jehel ma' eparini shaħ kif ukoll ma' eparini b'piz molekulari baxx. F'żewġ studji fuq voluntiera b'saħħithom, l-ghoti fl-istess hin ta' Kepivance u l-eparina rriżulta f'espożizzjoni sistemika li hija bejn wiehed u iehor 5 darbiet oghla għal palifermin, minhabba volum ta' distribuzzjoni aktar baxx. L-effett farmakodinamiku ta' palifermin, kif imkejjel mill-bidla fl-espressjoni Ki67, kellu t-tendenza li jkun iktar baxx meta mogħti mal-eparina iżda r-relevanza klinika ta' din is-sejba mhijiex cara. Madankollu, l-amministrazzjoni ta' palifermin ma' affettwatx l-effett antikoagulant tal-eparina fil-kundizzjonijiet sperimentali (doża waħdanija, reġimen tad-doża subterapewtiku). Minhabba dejta limitata f'pazjenti, l-eparini għandhom jintużaw b'attenzjoni f'pazjenti li jkunu qed jirċievu palifermin u għandhom isiru testijiet ta' koagulazzjoni tad-demem xierqa sabiex il-kura tagħhom tigi mmonitorjata.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

##### Tqala

M'hemmx dejta biżżejjed dwar l-użu ta' Kepivance f'nisa tqal. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali għall-embriju jew fetu uman. Kepivance m'għandux jintuża waqt it-tqala hlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament.

##### Treddigh

Mhux magħruf jekk Kepivance jiġix eliminat mill-halib tas-sider uman, għalhekk Kepivance m'għandux jngħata lill-nisa li qed ireddghu.

##### Fertilità

Fi studji fuq il-firien, ma kienu osservati l-ebda effetti avversi fuq ir-riproduttività/fertilità f'doži ta' sa 100 mikrogrammi/kg/kuljum. Tossicità sistemika (sinjali kliniċi u/jew tibdil fil-piz tal-gisem) u

effetti avversi fuq il-parametri tal-fertilità fl-irġiel u nisa kienu osservati f' dozi ta'  $\geq 300$  mikrogramma/kg/kuljum (5 darbiet oghla mid-doża rakkomandata fil-bniedem).

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Mhux rilevanti.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

Dejta dwar is-sigurtà hi bbażata fuq pazjenti b'tumuri malinni ematoloġiċi li kienu rreġistrati fi studji kliniċi li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollati bi placebo, li jinkludu studju farmakokinetiku wiehed, u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

L-iktar reazzjonijiet avversi tal-medicina li kienu rrapportati b'mod komuni (irrapportati f  $> 1/10$  pazjenti) huma reazzjonijiet konsistenti mal-azzjoni farmakoloġika ta' Kepivance fuq il-ġilda u l-epitelju orali, eż. edema, li tinkludi edema periferali, u ipertrofija tal-istrutturi orali. Dawn ir-reazzjonijiet kienu primarjament hfiyf sa moderati fis-severità tagħhom u kienu riversibbli. Il-medjan taż-żmien tal-bidu tagħhom kien ta' madwar 6 ijiem wara l-ewwel 3 dozi konsekuttivi ta' kuljum ta' Kepivance, b'tul ta' żmien medjan ta' madwar 5 ijiem. Uġiġh u artralġja huma reazzjonijiet avversi komuni ohra, li huma konsistenti ma' pazjenti kkurati b'Kepivance li jkunu rċiew inqas analġesija b'opjojdi minn pazjenti kkurati bi placebo (ara Tabella 2). Sensittività eċċessiva, li tinkludi reazzjonijiet anafilattiċi, kienet assoċjata wkoll ma' palifermin.

Tabella 1. Reazzjonijiet avversi minn provi kliniċi u rappurtaġġ spontanju.

Il-frekwenza elenkata hawn taħt hija definita premezz tal-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ( $> 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux magħruf:	Reazzjoni anafilattiċi/Sensittività eċċessiva
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna: Komuni:	Indeboliment fis-sens tat-togħma Parestesija orali
Disturbi gastro-intestinali	Komuni hafna:  Mhux magħruf:	Ipertrofija mukuża orali/Ipertrofija tal-papilli tal-ilsien, Tibdil fil-kulur tal-mukuża orali/tibdil fil-kulur tal-ilsien Disturbi li jinvolvu l-ilsien (bħal hmura, boċċi), Edema fl-ilsien
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni hafna: Komuni: Mhux magħruf:	Raxx, ħakk u eritema Pigmentazzjoni żejda tal-ġilda Sindromu tal-eritrosesestisija palmo-plantari (disesestisija, eritema, nefha tal-keffa tal-id u tal-qieġh tas-sieq)
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni hafna:	Artralġija
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux magħruf	Edema vaġinali u eritema vulvovaġinali
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna: Komuni:	Nefha, nefha periferali, uġiġh u deni Nefha tax-xofftejn, nefha tal-kappell tal-ġhajj

	Mhux maghruf:	Nefha fil-wieċ, nefha fil-halq
Investigazzjonijiet	Komuni hafna:	Żieda ta' amylase fid-demm u żieda f' Lipase <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kepivance jista' jikkawża livelli oġhla ta' lipase u amylase f'ċerti pazjenti b'sintomi jew mingħajr ta' wġiġh addominali jew fid-dahar. Ma kienx hemm każijiet ta' pankreatite f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti. Il-frazzjonazzjoni ta' livelli oġhla ta' amylase wriet li ż-żieda kienet ġejja l-aktar mill-bżieq.

L-irkupru ematopojetiku wara infużjoni b'PBPC kien simili bejn pazjenti li rċievew Kepivance jew placebo, u ma kienet osservata l-ebda differenza fil-progressjoni tal-marda jew fis-sopravivenza.

Tossiċitajiet li jillimitaw id-doża kienu osservati f'36% (5 minn 14) tal-pazjenti li rċievew 6 dozi ta' 80 mikrogramma/kg/kuljum mogħtija ġol-vini fuq medda ta' ġimagħtejn (3 dozi qabel u 3 dozi wara terapija mijeloablattiva). Dawn l-avvenimenti kienu konsistenti ma' daww osservati bid-doża rakkomandata iżda ġeneralment kienu aktar severi.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Ma hemmx esperjenza b'dozi ta' Kepivance ta' aktar minn 80 mikrogramma/kg/kuljum mogħti ġol-vini f'pazjenti fuq perjodu ta' ġimagħtejn (3 dozi qabel u 3 dozi wara t-terapija mijeloablattiva).

Għal tagħrif dwar tossiċitajiet li jillimitaw id-doża ara sezzjoni 4.8.

Doża wahda ta' 250 mikrogramma/kg ingħatat ġol-vini lil 8 voluntiera b'saħħithom mingħajr effetti avversi severi jew serji.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi detossifikanti għall-kura antineoplastika, Kodiċi ATC: V03A F08.

Palifermin huwa proteina b'140 amino aċidi b'piż molekolari ta' 16.3 kilodaltons. Huwa differenti minn KGF uman endoġenu minħabba li l-ewwel 23 amino aċidi fit-tarf tat-terminali N kienu mneħħija biex itejjbu l-istabilità tal-proteina.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

KGF huwa proteina li għandu bħala mira ċ-ċelluli tal-epitilju billi jeħel ma' riċetturi speċifiċi fil-wieċ taċ-ċelluli u b'hekk jistimula l-proliferazzjoni, id-divrenzjar, u jżid il-mekkaniżmi ċitoprotettivi (eż., l-indużzjoni ta' enzimi anti-ossidanti). KGF endoġenu huwa fattur tat-tkabbir speċifiku taċ-ċelluli tal-epitilju li huwa magħmul minn ċelluli mesenkimali, u l-helsien tiegħu jizjed b'mod naturali b'rispons għall-hsara fit-tessut tal-epitilju.

#### Effetti farmakodinamiċi

Proliferazzjoni taċ-ċelluli tal-epitilju kienet studjata permezz ta' kolorazzjoni immunoistokimika Ki67 f'persuni b'saħħithom. F'bijopsiji mill-halq kienet osservata żieda ta' 3 darbiet jew aktar fil-

kolorazzjoni Ki67 f' 3 minn 6 persuni b' saħħithom li ngħataw 40 mikrogramma/kg/kuljum ta' palifermin minn ġol-vini għal tlett ijiem, meta mkejje 24 siegħa wara t-tielet doża. Proliferazzjoni ta' ċelluli tal-epitilju dipendenti mid-doża kienet osservata 48 siegħa wara d-dożaġġ f' persuni b' saħħithom li ngħataw doži wahidom ta' 120 sa 250 mikrogramma/kg minn ġol-vini.

### Effikaċja klinika u sigurtà

Il-programm kliniku ta' palifermin fl-ambjent ta' terapija mijelotossika li teħtieġ appoġġ ta' ċelluli staminali ematopojetici (HSC) kien jinkludi 650 pazjent b' tumuri malinni ematoloġici li ddaħhlu fi 3 studji klinici, randomised, ikkontrollati bil-plaċebo u fi studju farmakokinetiku.

L-effikaċja u s-sigurtà ta' palifermin kienu stabbiliti fi studju randomised, double-blind u kkontrollat bil-plaċebo fejn il-pazjenti rċievew terapija ċitotossika ta' doża għolja li kienet tikkonsisti f' irradjazzjoni frazzjonata tal-ġisem kollu (doża totali ta' 12 Gy; Jum -8 sa -5), doża għolja ta' etoposide (60 mg/kg; Jum -4), u doża għolja ta' cyclophosphamide (100 mg/kg; Jum -2) segwita minn appoġġ b' PBPC għall-kura ta' tumuri malinni ematoloġici (Limfoma Mhux ta' Hodgkin (NHL), marda ta' Hodgkin, Lewkimja Mijeloida Akuta (AML), Lewkimja Limfoċitika Akuta (ALL), Lewkimja Mijeloida Kronika (CML), Lewkimja Limfoċitika Kronika (CLL), jew mijeloma multipla). F' dan l-istudju, 212-il pazjent kienu randomised u rċievew palifermin jew plaċebo. Palifermin ingħata kuljum bhala injezzjoni 60 mikrogramma/kg ġol-vini ta' għal tlett ijiem konsekuttivi qabel il-bidu ta' terapija ċitotossika u għal tlett ijiem konsekuttivi wara infużjoni ta' ċelluli periferali proġenituri tad-dem b' disat ijiem bejn l-aħħar doża ta' qabel u l-ewwel doża ta' wara.

Il-mira prinċipali tal-effikaċja tal-istudju kienet in-numru ta' ġranet li waqthom il-pazjenti esperjenzaw mukosite orali severa (grad 3/4 fuq l-iskala tal-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa (WHO)). Miri oħra kienu jinkludu l-inċidenza, it-tul u s-severità tal-mukosite orali u l-ħtieġa ta' analġesija opjoda. Ma kienx hemm evidenza ta' dewmien fil-hin sal-irkupru ematopojetiku f' pazjenti li rċievew palifermin meta mqabbel ma' pazjenti li rċievew plaċebo. Ir-risultati tal-effikaċja huma mnizzla f' Tabella 2.

Tabella 2. Mukosite orali u konsegwenzi klinici relatati – Studju ta' trapjant ta' HSC

	<b>Plaċebo n = 106</b>	<b>Palifermin (60 mikrogramma/kg/kuljum) n = 106</b>	<b>Valur-p*</b>
Medjan (25 <sup>th</sup> , 75 <sup>th</sup> percentile) ta' ġranet ta' mukosite orali ta' Grad 3/4 skont id-WHO**	9 (6, 13)	3 (0, 6)	< 0.001
Inċidenza ta' pazjenti b' mukosite orali ta' Grad 3/4 skont id-WHO	98%	63%	< 0.001
Medjan (25 <sup>th</sup> , 75 <sup>th</sup> percentile) ta' ġranet ta' mukosite orali ta' Grad 3/4 skont id-WHO f' pazjenti affettwati	9 (6, 13) (n = 104)	6 (3, 8) (n = 67)	
Inċidenza ta' pazjenti b' mukosite orali ta' Grad 4 skont id-WHO	62%	20%	< 0.001
Medjan (25 <sup>th</sup> , 75 <sup>th</sup> percentile) ta' ġranet ta' mukosite orali ta' Grad 2/3/4 skont id-WHO	14 (11, 19)	8 (4, 12)	< 0.001
Analġesja Opjoda għall-mukosite orali:			
Medjan (25 <sup>th</sup> , 75 <sup>th</sup> percentile) Ġranet	11 (8, 14)	7 (1, 10)	< 0.001
Medjan (25 <sup>th</sup> , 75 <sup>th</sup> percentile) Doża Kumulattiva (ekwivalenti għal morphine mg)	535 (269, 1429)	212 (3, 558)	< 0.001
Inċidenza ta' Pazjenti b' Nutrizzjoni Parenterali Totali (TPN)	55%	31%	< 0.001

	<b>Plaċebo n = 106</b>	<b>Palifermin (60 mikrogramma/kg/kuljum) n = 106</b>	<b>Valur-p*</b>
Inċidenza ta' Pazjenti b'Newtropa bid-Deni	92%	75%	< 0.001

\* Bl-użu tat-test Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifikat għaċ-ċentru tal-istudju.

\*\* Skala tal-Mukosite Orali skont id-WHO: Grad 1 = uġiġħ/eritema; Grad 2 = eritema, ulċeri, hila li tiekol ikel solidu; Grad 3 = ulċeri, tehtieg dieta ta' likwidi biss; Grad 4 = mhux possibli li tiekol

F'dan l-istudju kliniku ta' Fażi 3, pazjenti kkurati b'palifermin urew benefiċċji sinifikanti fir-riżultati irrappurtati mill-pazjenti ta' wġiġħ tal-ħalq u tal-grizmejn u l-effett tiegħu fuq il-ħila biex tibra', tixrob, tiekol u titkellem. Dawn ir-riżultati rrappurtati mill-pazjenti kienu korrelati hafna mal-gradazzjoni tal-mukosite orali bl-użu tal-iskala tad-WHO.

Studju randomizzat u bl-għama doppju kkontrollat minn placebo sar wara l-approvazzjoni sabiex tiġi evalwata l-effikaċja tal-palifermin mogħti qabel jew qabel u wara l-kimoterapija (KT). L-istudju kien jinkludi flett metodi ta' trattament u kien iddisinjat biex jiġu mqabbla kull wiehed mill-metodi ta' trattament bil-palifermin (ta' qabel u ta' qabel/wara) mal-placebo.

F'dan l-istudju (n = 281), pazjenti li jbagħtu minn mijeloma multipla rċewew trattament bil-melfalan (200 mg/m<sup>2</sup>) qabel it-trapjant taċ-ċelluli staminali ematopojetici awtologi.

L-inċidenza ta' infjammazzjoni tal-mukoza orali ulċerattiva hija ta' 57.9% fit-trattament bil-placebo, 68.7% fil-grupp ta' qabel/wara il-KT u 51.4% fil-grupp ta' qabel il-KT. L-ebda wiehed miż-żewġ regimi ta' dożaġġ ma wrew riżultati li kienu statistikament sinifikanti mqabbla mal-placebo. L-inċidenza ta' infjammazzjoni gravi (livelli 3 u 4) tal-mukoza orali fit-3 gruppi kienet ta' 36.8%, 38.3% u 23.9% għall-gruppi tal-placebo, ta' qabel/wara il-KT u ta' qabel il-KT rispettivament, u ma' għet dimostrata l'ebda sinjifikanza statistika.

Effetti katarattoġeniċi ta' palifermin ma jistgħux jiġu esklużi wara r-riżultati ta' eżamijiet oftalmoloġiċi f'sottosett ta' pazjenti (n = 66: 14 fil-grupp tal-placebo, 52 fil-grupp ta' palifermin) li ġew segwiti 12-il xahar wara l-fażi akuta tal-istudju ta' wara l-approvazzjoni imsemmi hawn fuq. Għall-punt aħhari primarju, li kienet l-inċidenza tal-iżvilupp jew progressjoni ta' katarretti wara 12-il xahar (definiti bħala žieda ta'  $\geq 0.3$  fil-punteġġ ta' LOCS III), proporzjon akbar ta' persuni kellhom żvilupp ta' katarretti fil-grupp ta' palifermin meta mqabbel mal-grupp tal-placebo (28.6% fil-grupp tal-placebo vs 48.1% fil-grupp ta' palifermin). Din id-differenza ma kinitx statistikament sinifikanti. Iċ-ċarezza tal-vista ma kinitx affettwata wara 6 jew 12-il xahar fl-ebda grupp ta' xhur fi jew grupp tal-kura. Kien hemm żbilanċ fid-distribuzzjoni tal-età b'aktar persuni anzjani (> 65 sena) fil-grupp ta' palifermin.

### Popolazzjoni pedjatrika

Studju ta' eskalazzjoni tad-doża ta' fażi I twettaq f'pazjenti pedjatriċi li għandhom bejn sena u 16-il sena. Total ta' 27 pazjent pedjatriku b'lewkimja ġew randomizzati għal 40, 60 jew 80 mikrogramma/kg/jum ta' palifermin għal 3 ijiem qabel u wara trapjant taċ-ċelloli staminali ematopoietici (HSCT - hematopoietic stem cell transplantation). Ir-regimen ta' kundizzjonament kien jikkonsisti mill-irradjazzjoni tal-ġisem kollu (TBI - total body irradiation), etoposide u cyclophosphamide. Kien hemm inċidenza iktar baxxa ta' mukożite orali severa f'pazjenti li kienu qed jirċievu 80 mikrogramma/kg/jum iżda ma kien hemm ebda effett fuq l-inċidenza tal-marda akuta 'graft-versus-host' (GVHD). Ghalkemm palifermin kien bla periklu fid-doži kollha ttestjati, l-inċidenza tar-reazzjonijiet għall-ġilda ždiedet mad-doża.

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Il-farmakokinetika ta' palifermin kienet studjata f'voluntiera b'saħħithom u pazjenti b'tumuri malinni ematoloġiċi. Wara doži singolari ġol-vini ta' 20 sa 250 mikrogramma/kg (voluntiera b'saħħithom) u 60 mikrogramma/kg (pazjenti bil-kanċer), palifermin wera distribuzzjoni ekstravaskulari mghaġla.



F'pazjenti b'tumuri malinni ematologiċi, il-medja ta'  $V_{ss}$  kien 5 l/kg u t-tnehhija medja kienet madwar 1300 ml/siegħa/kg b' medja tal-*half-life* terminali ta' madwar 4.5 sigħat. Kienet osservata f'it jew wisq farmakokinetika lineari mad-doża f'voluntiera b'sahhithom wara għoti ta' doża waħda sa 250 mikrogramma/kg. Ma dehret l-ebda akkumulazzjoni ta' palifermin wara 3 doži konsekuttivi ta' kuljum ta' 20 u 40 mikrogramma/kg (voluntiera b'sahhithom) jew 60 mikrogramma/kg (pazjenti adulti) jew 40 sa 80 mikrogramma/kg (pazjenti pedjatriċi). Il-varjabilità bejn il-persuni kienet għolja b'CV% ta' madwar 50% għal CL u 60% għal  $V_{ss}$ .

Ma kienet osservata l-ebda differenza relatata mas-sess tal-persuna fil-farmakokinetika ta' palifermin. Indeboliment renali hafif sa moderat (tnehhija ta' kreatinina ta' 30-80 ml/min) ma influwenzax il-farmakokinetika ta' palifermin. F'pazjenti b'indeboliment renali sever (tnehhija ta' kreatinina < 30 ml/min), it-tnehhija kienet mnaqqa b'22% (n = 5). F'pazjenti b'marda renali fl-aħhar stadju (li teħtieg id-dijalisi), it-tnehhija ta' palifermin kienet mnaqqa b'10% (n = 6). Il-profil farmakokinetiku f'pazjenti b'insuffiċjenza epatika, ma giex evalwat.

### **Persuni akbar fl-età**

Fi studju ta' doża waħda, l-eliminazzjoni ta' palifermin kien bejn wieħed u iehor 30% iktar baxx fi 8 suġġetti b'sahhithom li kellhom bejn 66 u 73 sena wara doża ta' 90 mikrogramma/kg milli f'individwi iżgħar fl-età ( $\leq 65$  sena) wara doża ta' 180 mikrogramma/kg. Fuq il-baži ta' din id-dejta limitata, ma tista' ssir ebda rakkomandazzjoni fuq l-aġġustament għad-doża.

### **Popolazzjoni pedjatrika**

Fi studju żgħir b'aktar minn doża waħda f'pazjenti pedjatriċi (1 sa 16-il sena) li rievew 40, 60 jew 80 mikrogramma/kg/jum għal 3 ijiem qabel u wara HSCT, ma kien hemm ebda effett tal-età fuq il-farmakokinetiċi ta' palifermin għalkemm giet osservata varjabilità kbira fil-parametri stimati. L-espożizzjoni sistemika ma dehrax li tiżdied mad-doża.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Is-sejbiet prinċipali tal-istudji tossikologiċi fil-firien u fix-xadini kienu generalment attribwiti għall-attività farmakologika ta' palifermin, speċifikament, il-proliferazzjoni tat-tessuti tal-epitilju.

Fi studji dwar it-tossicità fuq il-fertilità u l-funzjoni riproduttiva ġenerali fil-firien, kura b'palifermin kienet assoċjata ma' tossicità sistemika (sinjali kliniċi u/jew tibdil fil-piż tal-ġisem) u effetti avversi fuq il-parametri tar-riproduzzjoni u tal-fertilità maskili u femminili f'doži akbar minn jew ugwali għal 300 mikrogramma/kg/kuljum. Ma kienu osservati l-ebda effetti avversi fuq il-parametri tar-riproduzzjoni u tal-fertilità f'doži ta' mhux aktar minn 100 mikrogramma/kg/kuljum. Dawn il-livelli ta' doża mingħajr l-ebda effetti avversi osservati (NOAEL) kienu assoċjati ma' espożizzjonijiet sistemiċi sa 2.5 darbiet aktar mill-espożizzjoni klinika mistennija.

Fi studji dwar it-tossicità fuq l-embriju u fuq l-iżvilupp tal-fetu fil-firien u fniek, kura b'palifermin kienet assoċjata ma' tossicità fuq l-iżvilupp (żieda fit-telf wara l-impjantazzjoni, boton ta' daqs imnaqqas, u/jew tnaqqis fil-piż tal-fetu) f'doži ta' 500 u 150 mikrogramma/kg/kuljum, rispettivament. Kura b'dawn id-doži kienet assoċjata wkoll ma' effetti fuq l-omm (sinjali kliniċi u/jew bidliet fil-piż tal-ġisem/konsum tal-ikel), li jissuġġerixxi li palifermin ma kienx tossiku b'mod selettiv għall-iżvilupp fiż-żewġ speċi. Ma kienu osservati l-ebda effetti avversi fuq l-iżvilupp fil-firien u fniek f'doži sa 300 u 60 mikrogramma/kg/kuljum, rispettivament. Dawn id-doži NOAEL kienu assoċjati ma' espożizzjonijiet sistemiċi (ibbażati fuq l-AUC) sa 9.7 u 2.1 darbiet, rispettivament, l-espożizzjoni klinika mistennija. Żvilupp waqt u wara t-twelid ma giex studjat.

Palifermin huwa fattur ta' tkabbir li primarjament jistimula ċ-ċelluli tal-epitilju permezz tar-riċettur għal KGF. Tumor malinni ma jkollomx ir-riċettur għal KGF. Iżda, pazjenti kkurati b'kimoterapija u/jew radjuterapija huma f'riskju akbar li jiżviluppaw tumuri sekondarji li wħud minnhom jista' jkollhom riċetturi għal KGF, u teoretikament, jiġu stimulati mill-ligandi tar-riċetturi ta' KGF. Fi studju biex jevalwa l-karċinoġenicità potenzjali fi ġrieden transġeniċi rasH2, ma kienu osservati l-ebda żiediet relatati mal-kura fl-inċidenza ta' leżjonijiet neoplastiċi.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

L-histidine  
Mannitol  
Sucrose  
Polysorbate 20  
Hydrochloric acid dilwit

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

Jekk eparina tintuża biex jinżamm pajp ġol-vina, għandha tintuża soluzzjoni ta' sodium chloride biex jitlahlah il-pajp qabel u wara l-ġhoti ta' Kepivance, minhabba li palifermin intwera li jehel mal-eparina *in vitro*.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

6 snin.

Wara r-rikostituzzjoni: 24 siegħa f' temperatura ta' 2 °C – 8 °C, protett mid-dawl.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi frigg (2 °C – 8 °C).  
Tagħmlux fil-friza.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostruzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

6.25 mg trab f'kunjett (hgieg tat-Tip I) b'tapp tal-lasktu, sigill tal-aluminju u għatu flip-off tal-plastik.

Kartuna fiha 6 kunjetti.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor**

Kepivance huwa prodott sterili iżda mingħajr preservattivi u huwa mahsub għall-użu ta' darba biss.

Kepivance għandu jiġi rikostitwit b' 1.2 ml ilma għall-injezzjonijiet. Id-dilwent għandu jiġi injettat bil-mod fil-kunjett ta' Kepivance. Il-kontenut għandu jiddawwar bil-mod waqt id-dissoluzzjoni. Thawwadx jew thallatx il-kunjett bis-sahħa.

Ġeneralment, id-dissoluzzjoni ta' Kepivance tieħu inqas minn 5 minuti. Ispezzjoni b'mod viżwali is-soluzzjoni għal bidliet fil-kulur jew frak li jidher qabel l-ġhoti. Kepivance m'għandux jingħata jekk tkun osservata bidla fil-kulur jew jekk ikun frak li jidher.

Qabel l-injezzjoni, Kepivance jista' jithalla jilhaq it-temperatura tal-kamra għal massimu ta' siegħa iżda għandu jiġi protett mid-dawl. Kepivance li jithalla fit-temperatura tal-kamra għal aktar minn siegħa għandu jintrema.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott ghandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/05/314/001

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25 ta' Ottubru 2005  
Data tal-aħħar tiġdid: 23 ta' Settembru 2010

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

## ANNEX II

- A. **MANIFATTURTA-SUSTANZA BIJOĠIKA ATTIVA U  
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-  
PROVVISTA U L-UŻU**
- C. **KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT  
MEDIĊINALI**

**A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Amgen Inc  
5550 Airport Boulevard  
Boulder, Colorado 80301  
L-Istati Uniti

Amgen Inc  
4000 Nelson Road  
Longmont, Colorado 80503  
L-Istati Uniti

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott.

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

**B KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET DWAR IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I : Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprezenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin.

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

**A. TIKKETTAR**

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Kepivance 6.25 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni  
Palifermin

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih 6.25 mg ta' palifermin.  
Kepivance rikostitwit fiha 5 mg/ml ta' palifermin

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

L-histidine, mannitol, sucrose, polysorbate 20 u hydrochloric acid dilwit

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

6 kunjetti li fihom trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu ta' darba biss  
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.  
Użu għal ġol-vini

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahžen fi frigg (2 °C – 8 °C).  
Tagħmlux fil-friza.  
Ahžen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.  
Ladarba jiġi rikostitwit, ahžen fi frigg u uza fi żmien 24 siegħa.



**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/05/314/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott:

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**  
**TIKKETTA TAL-KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Kepivance 6.25 mg trab għall-injezzjoni  
Palifermin  
IV

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM JEW PARTI INDIVIDWALI**

6.25 mg

**6. OHRAJN**

**B. FULJETT TA' TAGHRIF**

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Kepivance 6.25 mg trab għal soluzzjoni għall-injezzjoni palifermin

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Kepivance u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Kepivance
3. Kif għandek tuża Kepivance
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Kepivance
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Kepivance u għalxiex jintuża

Kepivance fih is-sustanza attiva palifermin li hija proteina magħmula minn bioteknoloġija f' batterja msejha *Escherichia coli*. Palifermin jistimula t-tkabbir ta' ċelluli speċifiċi msejha ċelluli tal-epitelju li jiffurmaw it-tessut tal-kisja f'halqek u fl-apparat gastro-intestinali tiegħek, kif ukoll f'tessuti oħra bħal gilda. Palifermin jahdem bl-istess mod bħall-fattur tat-tkabbir tal-keratinoċit (KGF) li huwa magħmul b'mod naturali mill-gisem tiegħek fi kwantitajiet żgħir.

Kepivance jintuża għall-kura ta' mukożite orali (uġiġħ, nixfa u infjammazzjoni tal-halq) li ssehh bħala effett sekondarju ta' kuri għall-kanċer tad-demem tiegħek.

Għall-kura tal-kanċer fid-demem tiegħek, inti tista' tkun qed tirċievi kimoterapija, radjuterapija u trapjant ta' ċelluli staminali ematopoietici awtologi (ċelluli minn gismek stess li jipproduċu ċelluli tad-demem). Wiehed mill-effetti sekondarji ta' dawn il-kuri hi mukożite orali. Kepivance jintuża biex inaqqas il-frekwenza, it-tul u-severità tas-sintomi ta' mukożite orali.

Kepivance għandu jintuża biss f'persuni adulti li għandhom iktar minn 18-il sena.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Kepivance

##### Tużax Kepivance:

- jekk inti allergiku/a għal palifermin, proteini ġejjin minn *Escherichia coli* jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).

##### Tfal

Kepivance mhux rakkomandat fit-tfal (minn 0 sa 18-il sena).

##### Medicini oħra u Kepivance

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina oħra. Kepivance jista' jinteragixxi ma' medicina msejha eparina. Jekk joghgbok informa lit-tabib tiegħek jekk qed tirċievi jew jekk dan l-aħħar irċivejt l-eparina.

### **Tqala u treddigh**

Kepivance ma giex ittestjat f'nis ta' tqal. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk:

- inti tqila;
- taħseb li tista' tkun tqila; jew
- qed tippjana li jkollok tarbija.

Jekk inti tqila m'għandekx tuża Kepivance hlief jekk ikun hemm bżonn b'mod ċar.

Mhux magħruf jekk Kepivance jinstabx fil-halib uman. Tużax Kepivance jekk qed tredda'.

Itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

### **3. Kif għandek tuża Kepivance**

Abraxane ser jingħatalek minn tabib jew infermiera b'esperjenza fil-kura tal-kanċer.

Id-doża tas-soltu ta' Kepivance hija 60 mikrogramma ta' Kepivance kull kilogramma ta' piż tal-gisem kuljum. Din id-doża ser tingħatalek bhala injezzjoni ġol-vini (ġo vina).

#### **Meta tingħata Kepivance**

Ser tingħata Kepivance għal tlett ijiem wara xulxin **qabel** kimoterapija u radjuterapija u għal tlett ijiem wara xulxin **wara** kimoterapija u radjuterapija għal total ta' sitt dozi.

L-aħħar minn tliet dozi li jingħataw qabel il-kimoterapija u radjuterapija, trid tingħata mill-inqas 24 sa 48 siegħa qabel tibda l-kimoterapija u radjuterapija. L-ewwel tliet dozi mogħtija wara l-kimoterapija u radjuterapija jridu jingħataw minn tal-inqas 7 ijiem wara l-iktar doża riċenti ta' Kepivance

Għal informazzjoni dwar il-preparazzjoni u l-għoti ta' Kepivance, jekk jogħġbok ara informazzjoni għal professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa fl-aħħar ta' dan il-fuljett.

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

**Effetti sekondarji komuni hafna (jaffettwaw iktar minn utent 1 minn kull 10) huma:**

- raxx fil-ġilda;
- ħakk u ħmura (ħakk u eritema);
- zieda fil-ħxuna tal-ħalq jew tal-ilsien;
- bidla fil-kulur tal-ħalq jew tal-ilsien;
- nefha ġeneralizzata (edema);
- nefha tal-idejn, l-għekiesi jew tas-saqajn;
- uġiġħ;
- deni;
- uġiġħ fil-ġogi (artralġja);
- bidla fit-togħma
- zieda fil-livelli ta lipase u amylase (enzimi diġestivi) fid-dem (li ma jehtigux kura u ġeneralment jirritornaw għan-normal wara li titwaqqaf il-kura b'Kepivance)

**Effetti komuni (jaffettwaw minn 1 sa 10 utenti minn kull 100) sekondarji huma:**

- tingiż tal-ħalq
- skurar ta' żona tal-ġilda (iperpigmentazzjoni)
- nefha fil-kappell tal-ġhajnejn
- nefha fix-xufftejn

**Mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tkun stmata mid-data disponibbli)**

- ħmura, ponot jew nefha fl-ilsien;
- nefha (edema) tal-wiċċ jew ħalq;
- nefha jew ħmura tal-vagina
- reazzjoni fil-ġilda tal-idejn u s-saqajn (tnemnin fil-kefef tal-idejn jew fil-qiegh tas-saqajn, ma tħosshomx, tħoss uġiġh, jintefhu jew jihmaru)
- reazzjonijiet allergiċi.

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett.

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

**5. Kif taħzen Kepivance**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett, wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigg (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra****X'fih Kepivance:**

- Is-sustanza attiva hi palifermin. Kull kunjett fih 6.25 mg ta' palifermin.
- Is-sustanzi l-oħra huma mannitol, sucrose, L-histidine, polysorbate 20 u hydrochloric acid dilwit.

**Kif jidher Kepivance u l-kontenut tal-pakkett**

Kepivance huwa trab abjad disponibbli f' kunjetti. Kull pakkett fih 6 kunjetti.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>

---

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Kepivance hu prodott sterili iżda mhuwiex ippreservat u hu intenzjonat biex jintuża darba biss.

Kepivance għandu jiġi rikostitwit b'1.2 ml ilma għall-injezzjonijiet. Id-dilwent għandu jiġi injettat bil-mod fil-kunjett ta' Kepivance. Il-kontenuti għandhom jiddawru bil-mod waqt id-dissoluzzjoni. Thawwadx jew iċċaqlaqx bis-saħħa il-kunjett.

Ġeneralment, id-dissoluzzjoni ta' Kepivance tiehu inqas minn 5 minuti. Ispezzjona b'mod vizwali is-soluzzjoni għal bidla fil-kulur jew frak li jidher qabel l-għoti. Kepivance m'għandux jinghata jekk tkun osservata bidla fil-kulur jew ikun hemm frak li jidher.

Qabel l-injezzjoni, Kepivance jista' jithalla jilhaq it-temperatura tal-kamra għal massimu ta' siegħa iżda għandu jiġi protett mid-dawl. Kepivance li jithalla fit-temperatura tal-kamra għal aktar minn siegħa għandu jintrema.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.