

BILAGA 1

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kepivance 6,25 mg pulver till injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 6,25 mg palifermin.

Palifermin är en human keratinocyt tillväxtfaktor (keratinocyte growth factor, KGF), framställd med rekombinant DNA-teknik i *Escherichia coli*.

Färdigberedd Kepivance innehåller 5 mg palifermin per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning (pulver till injektionsvätska)

Vitt frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kepivance är indicerat för minskning av incidens, varaktighet och svårighetsgrad av oral mukositis hos vuxna patienter med hematologiska maligniteter som får myeloablativ radiokemoterapi associerad med hög incidens av svår mukositis, och som nödvändiggör understöd med autologa hematopoetiska stamceller.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Kepivance bör ske i samråd med läkare med erfarenhet av cytostatikabehandling.

Dosering

Vuxna

Den rekommenderade dosen Kepivance är 60 mikrogram/kg/dag, administrerat som en intravenös bolusinjektion tre dagar i rad före och tre dagar i rad efter myeloablativ radiokemoterapi, totalt sex doser. Tidsintervallet mellan den sista dosen av Kepivance som ges före den myeloablative radiokemoterapin och den första dosen av Kepivance efter myeloablativ radiokemoterapi ska vara minst sju dagar.

Före myeloablativ radiokemoterapi:

De första tre doserna ska administreras före start av myeloablativ behandling, varav den tredje dosen ges 24 till 48 timmar före myeloablativ radiokemoterapi.

Efter myeloablativ radiokemoterapi:

De sista tre doserna ska administreras efter avslutad myeloablativ radiokemoterapi. Den första av dessa ska administreras efter, men samma dag som hematopoetisk stamcellsinfusion och minst sju dagar efter den senaste administreringen av Kepivance (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Kepivance för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Nedsatt njurfunktion

Dosen behöver inte justeras för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt har inte utvärderats för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Försiktighet ska iaktas vid dosering till patienter med nedsatt leverfunktion.

Äldre

Säkerhet och effekt har inte utvärderats för äldre patienter. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Intravenös användning.

Kepivance ska inte administreras subkutant på grund av dålig lokal tolerabilitet.

Färdigberedd Kepivance får inte stå i rumstemperatur i mer än en timme, och ska skyddas mot ljus. Inspektera lösningen före administrering för att kontrollera om det förekommer missfärgning eller partiklar, se avsnitt 6.6.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot proteiner som härrör från *Escherichia coli*.

4.4 Varningar och försiktighet

Användning vid kemoterapi

Kepivance ska inte administreras 24 timmar före, under infusion av, eller inom 24 timmar efter administrering av cytotoxisk kemoterapi. I en klinisk studie resulterade administrering av Kepivance 24 timmar före kemoterapi till att den orala mukositen blev svårare och varade längre.

Samtidig användning av heparin

Om heparin används för att upprätthålla en intravenös kanal ska natriumkloridlösning användas för att spola kanalen före och efter administrering av Kepivance, se avsnitt 6.2.

Synskärpa

Det är känt att KGF-receptorer uttrycks på ögats lins. Kataraktogena effekter av palifermin kan inte uteslutas (se avsnitt 5.1). Långsiktiga effekter är ännu inte kända.

Långsiktig säkerhet

Den långsiktiga säkerheten för Kepivance är inte helt utvärderad med avseende på total överlevnad, progressionsfri överlevnad och sekundära maligniteter.

Icke-hematologiska maligniteter

Kepivance är en tillväxtfaktor som stimulerar proliferation av epitelceller via KGF-receptorn. Säkerhet och effekt av Kepivance har inte fastställts för patienter med KGF-receptoruttryckande icke-hematologiska maligniteter. Palifermin ska därför inte ges till patienter med kända eller misstänkta icke-hematologiska maligniteter.

Bristande effekt och risk för infektion vid konditioneringsbehandling med höga doser av melfalan

I en klinisk studie, gjord efter produktens lansering, undersöktes patienter med multipel myelom, vilka fick melfalan 200 mg/m² som konditioneringsbehandling, där administrering av palifermin med fyra dagar mellan den sista fördosen och den första efterdosen inte visade några terapeutiska fördelar avseende frekvens av eller varaktighet på allvarlig oral mukositis jämfört med placebo.

Dessutom fanns en högre förekomst av infektioner hos patienter som erhållit palifermin före och efter kemoterapi (49,5 %) jämfört med patienter som fick placebo (24,6 %). Jämfört med placebogruppen, hade gruppen som fick behandling före- och efter kemoterapi en högre förekomst av infektioner med herpesvirus (9 % mot 0 %), oral svampinfektion (7 % mot 2 %) och sepsis/septisk chock (12 % mot 2 %).

Paliferminets effekt och säkerhet har enbart fastställts i samband med konditionerande regimer vid autolog hematopoietisk stamcellsbehandling som omfattar helkroppsbestrålning och kemoterapi med hög dos (cyklofosamid och etoposid) (se avsnitt 5.1). Palifermin ska inte användas i samband med myeloablative behandling med enbart kemoterapi.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom Kepivance är ett terapeutiskt protein är risken låg för att det interagerar med andra läkemedel.

Data från studier *in vitro* och *in vivo* tyder på att palifermin binder till såväl ofraktionerat som lågmolekylärt heparin. I två studier med friska frivilliga personer resulterade samtidig administrering av Kepivance och heparin i en cirka 5 gånger högre systemisk exponering för palifermin på grund av en lägre distributionsvolym. Den farmakodynamiska effekten av palifermin, uppmätt genom förändring av Ki67-uttryck, tenderade att vara lägre vid administrering med heparin men den kliniska betydelsen av detta är oklar. Administrering av palifermin påverkade emellertid inte den antikoagulerande effekten av heparin under experimentella förhållanden (enkeldos, subterapeutisk dosregim). På grund av begränsade data för patienter ska heparin användas med försiktighet hos patienter som samtidigt får palifermin och lämpliga blodkoagulationstester ska utföras för att övervaka behandlingen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med Kepivance saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska och utvecklingstoxikologiska effekter (se 5.3). Den potentiella risken för humana embryon och foster är okänd. Kepivance ska inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt.

Amning

Det är okänt om Kepivance utsöndras i bröstmjölk och Kepivance ska därför inte ges till ammande kvinnor.

Fertilitet

Vid studier på råttor har inga negativa effekter på reproduktions-/fertilitetsparametrar observerats vid doser på upp till 100 mikrogram/kg/dag. Systemisk toxicitet (kliniska tecken och/eller förändrad kroppsvikt) samt negativa effekter på fertilitetsparametrar för både hanar och honor observerades vid doser ≥ 300 mikrogram/kg/dag (5 gånger högre än den rekommenderade dosen för människor).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Säkerhetsdata baserar sig på patienter med hematologiska maligniteter som deltagit i randomiserade, placebokontrollerade kliniska studier och en farmakokinetisk studie, samt erfarenheter efter produktflanseringen.

De vanligaste biverkningarna (rapporterades av $> 1/10$ patienter) var reaktioner som överensstämde med Kepivance farmakologiska verkningsmekanism på hudepitel och oralt epitel, t.ex. ödem, inklusive perifert ödem, och hypertrofi i orala strukturer. Dessa reaktioner var i allmänhet milda till måttliga och reversibla. Mediantiden till debut var cirka 6 dagar efter den första av 3 konsekutiva dagliga Kepivance-doser, med en medianduration på cirka 5 dagar. Smärta och artralgi var andra vanliga biverkningar, vilket överensstämde med att patienter som behandlades med Kepivance fick mindre opioidanalgetika än placebobehandlade patienter (se tabell 2). Överkänslighet, inklusive anafylaktiska reaktioner, har också förknippats med palifermin.

Tabell 1. Biverkningar från kliniska studier och spontan rapportering

Biverkningsfrekvenserna anges i tabellen nedan enligt följande indelning: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Ingen känd frekvens:	Anafylaktiska reaktioner/överkänslighet
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga: Vanliga:	Dysgeusi Oral parestesi
Magtarmkanalen	Mycket vanliga: Ingen känd frekvens:	Oral slemhinnehypertrofi/hypertrofi i tungans papiller, missfärgning av orala slemhinnor/tungan Tungförändringar (t.ex. rodnad, knölar), tungödem
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga: Vanliga: Ingen känd frekvens:	Utslag, klåda och hudrodnad Hyperpigmentering av huden Palmar-plantart erytrodysestesi-syndrom (smärta, erytem, ödem i handflator och fotsulor)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga:	Artralgi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ingen känd frekvens:	Vaginalt ödem och vulvovaginalt erytem
Allmänna symtom och/eller	Mycket vanliga:	Ödem, perifert ödem, smärta och

symtom vid administreringsstället	Vanliga:	pyrexia
	Ingen känd frekvens:	Svullna läppar, ögonlocksödem Ansiktsödem och munödem
Undersökningar	Mycket vanliga:	Förhöjda nivåer av amylas, förhöjda nivåer av lipas ¹

¹Kepivance kan förorsaka förhöjda nivåer av lipas och amylas hos några patienter med eller utan symptom på buk- eller ryggsmärta. Inga uppenbara fall av pankreatit har rapporterats hos den här patientpopulationen. Fraktionering av förhöjda nivåer av amylas visade att ökningen i huvudsak hade sitt ursprung i saliv.

Hematopoetisk återhämtning efter PBPC-infusion var likartad mellan patienter som fick Kepivance eller placebo, och inga skillnader observerades avseende sjukdomsprogression eller överlevnad.

Dosbegränsande toxiciteter observerades hos 36 % (5 av 14) av de patienter som fick 6 doser med 80 mikrogram/kg/dag intravenöst under 2 veckor (3 doser före och 3 doser efter myeloablative behandling). Dessa händelser överensstämde med de som observerats vid den rekommenderade dosen, men var i allmänhet allvarligare.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Erfarenhet saknas av Kepivance i doser som överstiger 80 mikrogram/kg/dag som ges intravenöst till patienter under 2 veckor (3 doser före och 3 doser efter myeloablative behandling).

Information om dosbegränsande toxiciteter, se avsnitt 4.8.

En enstaka dos om 250 mikrogram/kg har administrerats intravenöst till 8 friska frivilliga utan svåra eller allvarliga biverkningar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot toxicitet vid antineoplastisk behandling, ATC-kod: V03A F08

Palifermin är ett 140 aminosyraprotein med en molekylvikt på 16,3 kilodalton. Det skiljer sig från endogent humant KGF genom att de första 23 N-terminala aminosyrorna har tagits bort för att förbättra proteinets stabilitet.

Verkningsmekanism

KGF är ett protein som påverkar epitelceller genom att binda till specifika receptorer på cellytan och därmed stimulera proliferation, differentiering och uppreglering av cytoprotektiva mekanismer (t.ex. induktion av antioxidantzymer). Endogent KGF är en tillväxtfaktor som är specifik för epitelceller och som produceras av mesenchymala celler och uppregleras naturligt som en reaktion på skadad epitelvävnad.

Farmakodynamisk effekt

Epitelcellsproliferation bedömdes med Ki67 immunhistokemisk färgning hos friska personer. En trefaldig eller större ökning av Ki67-färgning observerades vid buckala biopsier från 3 av 6 friska personer som fick palifermin, 40 mikrogram/kg/dag, intravenöst i 3 dagar, vid mätning 24 timmar efter den tredje dosen. Dosberoende epitelcellsproliferation hos friska personer observerades 48 timmar efter en intravenös enkeldos med 120 till 250 mikrogram/kg.

Klinisk effekt och säkerhet

Det kliniska programmet för palifermin i en myelotoxisk behandlingsmiljö som kräver hematopoetisk stamcellsmobilisering (HSC) omfattade 650 patienter med hematologiska maligniteter i 3 randomiserade, placebokontrollerade kliniska studier och en farmakokinetisk studie.

Effekt och säkerhet av palifermin fastställdes i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie i vilken patienterna fick cytotoxisk högdosbehandling bestående av fraktionerad helkroppsbestrålning (12 Gy totaldos; Dag -8 till -5), högdos etoposid (60 mg/kg; Dag -4) och högdos cyklofosamid (100 mg/kg; Dag -2) följt av PBPC för behandling av hematologiska maligniteter (Non-Hodgkins-lymfom (NHL), Hodgkins sjukdom, akut myeloid leukemi (AML), akut lymfatisk leukemi (ALL), kronisk myeloid leukemi (CML), kronisk lymfatisk leukemi (CLL) eller multipel myelom). I studien randomiserades 212 patienter. De fick antingen palifermin eller placebo. Palifermin administrerades som en daglig intravenös injektion om 60 mikrogram/kg i 3 konsekutiva dagar före cytotoxisk behandling och i 3 konsekutiva dagar efter infusion av PBPC med nio dagar mellan den sista dosen före och den första dosen efter.

Studiens huvudsakliga resultatmått för effekt var antal dagar då patienterna upplevde svår oral mukositis (grad 3/4 på Världshälsoorganisationens (WHO) skala). Andra resultatmått omfattade incidens, varaktighet och svårighetsgrad av oral mukositis och kravet på opioidanalgetika. Det fanns inga belägg för en förskjutning i tid till hematopoetisk återhämtning hos patienter som fick palifermin jämfört med patienter som fick placebo. Resultaten för effekt visas i tabell 2.

Tabell 2. Oral mukositis och relaterade kliniska följdtilstånd – HSC transplantationsstudie

	Placebo n = 106	Palifermin (60 mikrogram/kg/dag) n = 106	p-värde*
Median (25:e, 75:e percentil) dagar med oral mukositis med WHO grad 3/4**	9 (6, 13)	3 (0,6)	< 0,001
Incidens av oral mukositis WHO grad 3/4	98 %	63 %	< 0,001
Median (25:e, 75:e percentil) dagar med oral mukositis med WHO grad 3/4 hos berörda patienter	9 (6, 13) (n = 104)	6 (3, 8) (n = 67)	
Incidens av oral mukositis WHO grad 4	62 %	20 %	< 0,001
Median (25:e, 75:e percentil) dagar oral mukositis med WHO grad 2/3/4	14 (11, 19)	8 (4, 12)	< 0,001
Opioidanalgetika för oral mukositis			
Median (25:e, 75:e percentil) dagar	11 (8, 14)	7 (1, 10)	< 0,001
Median (25:e, 75:e percentil) kumulativ dos (morfin mg likvärdiga)	535 (269, 1429)	212 (3, 558)	< 0,001
Incidens av total parenteral nutrition (TPN)	55 %	31 %	< 0,001
Incidens av febril neutropeni	92 %	75 %	< 0,001

- * med användning av Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifierat för studiecenter.
- ** WHO:s skala för oral mukositis: Grad 1 = ömhet/erytem, Grad 2 = erytem, sår, kan äta fast föda, Grad 3 = sår, endast flytande föda, Grad 4 = näringsintag omöjligt

I den här kliniska fas 3-studien visade patienter som behandlades med palifermin tydliga fördelar när det gäller patientrapporterade resultat av ömhet i mun och svalg och dess påverkan på förmågan att svälja, dricka, äta och tala. Dessa patientrapporterade resultat överensstämde i hög grad med den kliniska graderingen av oral mukositis enligt WHO-skalan.

En randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind studie utfördes efter godkännande för att uppskatta effektiviteten av palifermin givet före eller före och efter kemoterapi (CT). Studien omfattade tre behandlingsmetoder och var utformad att jämföra var och en av paliferminmetoderna (före- och före/efter-) med placebo.

I denna studie (n = 281) fick patienter med multipel myelom förbehandling med melfalan (200 mg/m²) före autolog hematopoetisk stamcellstransplantation.

Förekomsten av ulcerativ oral mukositis var 57,9 % i placebogruppen, 68,7 % i före/efter kemoterapi gruppen och 51,4 % i för-kemoterapi gruppen. Ingendera av de två doseringsmetoderna visade statistiskt signifikanta resultat jämfört med placebo. Förekomsten av allvarlig (grad 3 och 4) oral mukositis i de tre grupperna var 36,8 %, 38,3 % och 23,9 % för placebo, för/efter kemoterapi och för-kemoterapi grupperna, utan att uppvisa någon statistisk signifikans.

Kataraktogena effekter av palifermin kan inte uteslutas efter resultaten av oftalmologiska undersökningar av en undergrupp patienter (n = 66; 14 i placebogruppen, 52 i palifermingruppen) som följdes under 12 månader efter den akuta fasen av ovanstående studie efter godkännandet. För den primära slutpunkten, som var incidensen av starrutveckling eller -progression vid 12 månader (definierat som en ökning med $\geq 0,3$ av LOCS III-poäng), upplevde en större andel patienter utveckling av starr i palifermingruppen jämfört med placebogruppen (28,6 % i placebogruppen jämfört med 48,1 % i palifermingruppen). Denna skillnad var inte statistiskt signifikant. Synskärpan var inte påverkad vid 6 eller 12 månader i någon av behandlingsgrupperna. Det rådde obalans i åldersfördelningen med fler äldre (> 65 år) patienter i palifermingruppen.

Pediatrik population

En fas I-doseskaleringsstudie utfördes med pediatrika patienter i åldern 1–16 år. Totalt 27 pediatrika patienter med leukemi randomiserades till 40, 60 eller 80 mikrogram/kg/dag av palifermin under 3 dagar före och efter hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT). Konditioneringsregimen bestod av helkroppsstrålning (TBI), etoposid och cyklofosamid. Det förelåg en lägre incidens av allvarlig oral mukositis hos patienter som fick 80 mikrogram/kg/dag men ingen effekt på incidensen av akut antivärdreaktion (graft-versus-host disease, GVHD). Även om palifermin var säkert vid alla testade doser ökade incidensen av hudreaktioner med dosen.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Farmakokinetiken för palifermin har studerats hos friska frivilliga samt hos patienter med hematologiska maligniteter. Efter en enstaka intravenös dos om 20 till 250 mikrogram/kg (friska frivilliga) och 60 mikrogram/kg (cancerpatienter) visade palifermin snabb extravaskulär distribution. Hos patienter med hematologiska maligniteter var genomsnittligt V_{ss} 5 l/kg och genomsnittlig clearance cirka 1300 ml/timme/kg med en genomsnittlig halveringstid på cirka 4,5 timmar. Farmakokinetiken är i stort sett linjär vid enkeldos upp till 250 mikrogram/kg hos friska frivilliga. Palifermin ackumuleras ej vid administrering av 20 och 40 mikrogram/kg (friska frivilliga) eller 60 mikrogram/kg (vuxna patienter) eller 40 till 80 mikrogram/kg (pediatrika patienter) per dag i 3 dagar. Variabiliteten mellan personerna var hög med CV% på cirka 50 % för CL och 60 % för V_{ss} .

Inga könsrelaterade skillnader observerades i farmakokinetiken för palifermin. Lindrig till måttlig nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance 30-80 ml/min) påverkade inte farmakokinetiken för palifermin. Hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min)

minskade clearance med 22 % (n = 5). Hos patienter med njursjukdom i slutstadiet (dialyskrävande) minskade clearance av palifermin med 10 % (n = 6). Den farmakokinetiska profilen hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte utvärderats.

Äldre

I en enkeldosstudie var clearance av palifermin cirka 30 % lägre hos 8 friska personer i åldern 66–73 år efter en dos på 90 mikrogram/kg än hos yngre personer (≤ 65 år) efter en dos på 180 mikrogram/kg. Baserat på dessa begränsade data kan ingen rekommendation om dosjustering göras.

Pediatrik population

I en liten flerdosstudie med pediatrika patienter (1 till 16 år) som fick 40, 60 eller 80 mikrogram/kg/dag under 3 dagar före och efter HSCT förelåg ingen effekt av ålder på farmakokinetiken för palifermin, även om en stor variation observerades i de uppskattade parametrarna. Systemisk exponering verkade inte öka med dosen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Observerade effekter i toxikologiska studier på råttor och apa kunde normalt tillskrivas den farmakologiska aktiviteten av palifermin, framförallt proliferation av epitelvävnad.

Vid fertilitetsstudier/allmänna reproduktionstoxicitetsstudier på råttor sågs systemisk toxicitet (kliniska tecken och/eller förändringar av kroppsvikt) och negativa effekter på reproduktions-/fertilitetsparametrar hos hanar och honor vid doser högre än eller lika med 300 mikrogram/kg/dag. Inga negativa effekter på reproduktions-/fertilitetsparametrar observerades vid doser upp till 100 mikrogram/kg/dag. Dessa dosnivåer utan observerade skadliga effekter (NOAEL) förknippades med systemisk exponering upp till 2,5 gånger större än förväntad klinisk exponering.

Vid studier av embryo-/fosterutvecklingstoxicitet på råttor och kaniner sågs utvecklingstoxicitet (ökad fosterförlust efter implantation, minskad kullstorlek och/eller sänkt fostervikt) vid doser om 500 respektive 150 mikrogram/kg/dag. Behandling med dessa doser ledde också till maternella effekter (kliniska tecken och/eller förändringar av kroppsvikt/födointag), vilket tyder på att palifermin inte var selektivt toxiskt för utveckling hos någondera art. Inga negativa effekter på utveckling observerades hos råttor och kaniner vid doser upp till 300 respektive 60 mikrogram/kg/dag. Dessa NOAEL-doser förknippades med systemisk exponering (baserat på AUC) upp till 9,7 respektive 2,1 gånger förväntad klinisk exponering. Pre- och postnatal utveckling har inte studerats.

Palifermin är en tillväxtfaktor som i huvudsak stimulerar epitelceller genom KGF-receptorn. Hematologiska maligniteter uttrycker inte KGF-receptorn. Patienter som behandlats med kemoterapi och/eller radioterapi löper större risk att utveckla sekundära tumörer, av vilka några kan uttrycka KGF-receptorer och, teoretiskt, stimuleras av KGF-receptorligander. I en studie för att bedöma eventuell karcinogenicitet i transgena rasH2-möss observerades ingen behandlingsrelaterad ökning av förekomsten av neoplastiska lesioner.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-histidin
Mannitol
Sackaros
Polysorbat 20
Utspädad saltsyra

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Om heparin används för att upprätthålla en intravenös port ska natriumkloridlösning användas för att spola porten före och efter administrering av Kepivance eftersom palifermin har visat sig binda till heparin *in vitro*.

6.3 Hållbarhet

6 år.

Efter beredning: 24 timmar vid 2 °C - 8 °C, skyddas mot ljus.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).
Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

6,25 mg pulver i en injektionsflaska (typ I-glas) med gummipropp, aluminiumförsegling och ett snäpplock av plast.

Kartongen innehåller 6 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kepivance är en steril men okonserverad produkt som endast är avsedd för engångsbruk.

Kepivance ska beredas med 1,2 ml vatten för injektionsvätskor. Spädningsvätskan ska injiceras sakta i Kepivance-injektionsflaskan. Under upplösningen ska innehållet snurras runt försiktigt. Skaka inte injektionsflaskan kraftigt.

Normalt tar det mindre än 5 minuter att lösa upp Kepivance. Inspektera lösningen visuellt med avseende på missfärgning och främmande partiklar före administrering. Kepivance ska inte administreras om det är missfärgat eller om det finns partiklar.

Det får ta maximalt 1 timme att rumstemperera Kepivance före injektion och Kepivance ska skyddas från ljus. Kepivance som förvarats i rumstemperatur i mer än 1 timme ska kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
112 76 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/314/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännande: 25 oktober 2005

Datum för den senaste förnyelsen: 23 september 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Amgen Inc
5550 Airport Boulevard
Boulder, Colorado 80301
USA

Amgen Inc
4000 Nelson Road
Longmont, Colorado 80503
USA

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
112 76 Stockholm
Sverige

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Kepivance 6,25 mg pulver till injektionsvätska, lösning
Palifermin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 6,25 mg palifermin.
Färdigberedd Kepivance innehåller 5 mg/ml palifermin

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

L-histidin, mannitol, sackaros, polysorbat 20 och utspädd saltsyra

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

6 injektionsflaskor innehållande pulver till injektionsvätska, lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk
Läs bipacksedeln före användning
Intravenös användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Utspädd lösning ska förvaras i kylskåp och användas inom 24 timmar.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
112 76 Stockholm
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/314/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

UPPGIFTER SOM SKA FINNS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA, ETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Kepivance 6,25 mg pulver till injektionsvätska
Palifermin
IV

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCK I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6,25 mg

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till användaren

Kepivance 6,25 mg pulver till injektionsvätska, lösning palifermin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Kepivance är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Kepivance
3. Hur du använder Kepivance
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Kepivance ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Kepivance är och vad det används för

Kepivance innehåller den aktiva substansen palifermin som är ett protein som tillverkats med bioteknik i en bakterie som heter *Escherichia coli*. Palifermin stimulerar tillväxten av specifika celler som kallas epitelceller och som bildas i den vävnadsbeläggning som finns i munnen och magtarmkanalen, liksom i annan vävnad som exempelvis hud. Palifermin fungerar på samma sätt som naturligt förekommande keratinocytillväxtfaktor (KGF) som bildas naturligt i kroppen i små mängder.

Kepivance används för behandling av oral mukositis (ömhet, torrhet och inflammation i munnen) som har inträffat som en biverkning av behandlingen av din blodcancer.

Som behandling för din blodcancer kan du få kemoterapi, strålbehandling och autolog hematopoetisk stamcellstransplantation (transplantation av celler från din egen kropp som producerar blodkroppar). En av biverkningarna av denna behandling är oral mukositis. Kepivance används för att minska frekvensen, varaktigheten och svårigheten på symtom på oral mukositis.

Kepivance ska endast användas av vuxna över 18 år.

2. Vad du behöver veta innan du använder Kepivance

Använd inte Kepivance:

- om du är allergisk mot palifermin, mot proteiner som härrör från *Escherichia coli* eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Barn

Kepivance rekommenderas inte för barn (0 till 18 år).

Andra läkemedel och Kepivance

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Kepivance kan interagera med en medicin som kallas heparin. Tala om för din läkare om du får eller nyligen har fått heparin.

Graviditet och amning

Kepivance har inte testats på gravida kvinnor. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du:

- är gravid
- tror att du kan vara gravid eller
- planerar att skaffa barn.

Om du är gravid får du inte använda Kepivance om det inte är uppenbart nödvändigt.

Det är inte känt om Kepivance finns i bröstmjolk. Använd inte Kepivance om du ammar.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

3. Hur du använder Kepivance

Kepivance kommer att ges till dig av en läkare eller sköterska med erfarenhet av cancerbehandling.

Den normala dosen av Kepivance är 60 mikrogram Kepivance per kilo kroppsvikt per dag. Denna dos kommer att ges till dig som en intravenös injektion (i en ven).

När du kommer att få Kepivance

Du kommer att få Kepivance tre dagar i rad **före** kemoterapi och radioterapi och tre dagar i rad **efter** kemoterapi och radioterapi, totalt sex doser.

Den sista av de tre doser som ges före kemoterapi och radioterapi måste ges minst 24 till 48 timmar innan kemoterapin och strålbehandlingen börjar. Den första av de tre doser som ges efter kemoterapi och radioterapi måste ges minst sju dagar efter den senaste administreringen av Kepivance.

Se information för hälso- och sjukvårdspersonal i slutet av detta blad för information om beredning och administrering av Kepivance.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Mycket vanliga (förekommer hos fler än 1 av 10 användare) biverkningar är:

- hudutslag, klåda och rodnad (prurit och erytem)
- ökad tjockhet i munnen eller på tungan
- färgförändringar i munnen eller på tungan
- allmän svullnad (ödem)
- svullna händer, vristar eller fötter
- smärta
- feber
- ledvärk (artralgi)
- förändrad smak
- förhöjda nivåer av lipas och amylas (matsmältningsenzymer) i blodet (vilket inte kräver behandling och vanligtvis återgår till det normala när behandlingen med Kepivance avslutas)

Vanliga (förekommer hos 1 till 10 av 100 användare) biverkningar är:

- stickande känsla i munnen
- mörknande område på huden (hyperpigmentering)

- svullna ögonlock
- svullna läppar

Ingen känd frekvens (frekvensen kan inte uppskattas från tillgängliga data):

- rodnad, knölar eller svullnad i tungan
- svullnad (ödem) i ansikte eller mun
- svullnad eller rodnad av vagina
- hand-fot-hudreaktion (handflator eller fotsulor pirrar, domnar, smärtar, svullnar eller rodnar)
- allergiska reaktioner.

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Kepivance ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är palifermin. Varje injektionsflaska innehåller 6,25 mg palifermin.
- Övriga innehållsämnen är mannitol, sackaros, L-histidin, polysorbat 20 och utspädd saltsyra.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Kepivance är ett vitt pulver som tillhandahålls i injektionsflaskor. Varje förpackning innehåller 6 injektionsflaskor.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
112 76 Stockholm
Sverige

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Kepivance är en steril men okonserverad produkt och är endast avsedd för engångsbruk.

Kepivance ska beredas med 1,2 ml vatten till injektion. Injicera vattnet långsamt i injektionsflaskan med Kepivance. Snurra flaskan varsamt tills pulvret har lösts upp. Flaskan får inte skakas eller snurras häftigt.

Det tar normalt mindre än 5 minuter att lösa upp Kepivance. Titta efter om vätskan är missfärgad eller innehåller partiklar innan den injiceras. Kepivance får inte injiceras om missfärgning eller partiklar observeras.

Kepivance kan före injektion värmas i rumstemperatur i upp till 1 timme, men måste skyddas från ljus. Kepivance som har stått i rumstemperatur i mer än 1 timme ska kasseras.

Eventuell oanvänd produkt eller överblivet material ska kasseras i enlighet med lokala bestämmelser.