

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kepivance 6,25 mg pulver til injektionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 6,25 mg palifermin.

Palifermin er en human keratinocyt vækstfaktor (KGF), produceret ved rekombinant DNA-teknologi i *Escherichia coli*.

Efter rekonstitution indeholder Kepivance 5 mg/ml palifermin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til injektionsvæske, opløsning (pulver til injektionsvæske).

Hvidt, frysetørret pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Kepivance er indiceret til at mindske forekomst, varighed og grad af oral mucositis hos voksne patienter med hæmatologiske maligniteter, der får myeloablativ radiokemoterapi forbundet med en høj forekomst af alvorlig mucositis, og som behøver autolog hæmatopoietisk stamcellestøtte.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Kepivance skal superviseres af en læge, som har erfaring med brug af anticancerbehandling.

Dosering

Voksne

Den anbefalede dosis af Kepivance er 60 mikrogram/kg/dag, indgivet som en intravenøs bolusinjektion tre på hinanden følgende dage før og tre på hinanden følgende dage efter myeloablativ radiokemoterapi, i alt seks doser. Varigheden mellem den sidste dosis Kepivance før myeloablativ radiokemoterapi og den første dosis Kepivance efter myeloablativ radiokemoterapi skal mindst være syv dage.

Præ-myeloablativ radiokemoterapi:

De første tre doser bør indgives forud for den myeloablative behandling, og heraf den tredje dosis 24 til 48 timer før den myeloablative radiokemoterapi.

Post-myeloablativ radiokemoterapi:

De sidste tre doser bør indgives efter den myeloablative radiokemoterapi; den første af disse bør indgives efter, men samme dag som den hæmatopoietiske stamcelleinfusion og mindst syv dage efter den seneste Kepivance-indgivelse (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Kepivances sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Nyreinsufficiens

Dosisjustering hos patienter med nyreinsufficiens er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Leverinsufficiens

Sikkerhed og virkning er ikke evalueret hos patienter med leverinsufficiens (se pkt. 5.2). Der skal udvises forsigtighed ved dosering til patienter med leverinsufficiens.

Ældre personer

Sikkerhed og virkning er ikke evalueret hos ældre personer. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Kepivance bør ikke indgives subkutant på grund af dårlig lokal tolerance.

Rekonstitueret Kepivance bør ikke stå ved stuetemperatur i mere end en time, og det skal beskyttes mod lys. Inden indgivelsen skal opløsningen kontrolleres visuelt for misfarvning og partikeldannelse, før den indgives, se pkt. 6.6.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for proteiner, som er produceret af *Escherichia coli*.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Brug ved kemoterapi

Kepivance bør ikke indgives inden for 24 timer før, under infusion af, eller inden for 24 timer efter indgivelse af cytotoxisk kemoterapi. I et klinisk forsøg medførte indgivelse af Kepivance inden for 24 timer fra kemoterapi en øget grad og varighed af oral mucositis.

Samtidig brug af heparin

Hvis der anvendes heparin til opretholdelse af en fast intravenøs slange, bør der anvendes natriumklorid-opløsning til skylning af slangerne før og efter indgivelse af Kepivance (se pkt. 6.2).

Skarpsyn

Det vides, at KGF-receptorer udtrykkes på øjets linse. Kataraktogene virkninger af palifermin kan ikke udelukkes (se pkt. 5.1). Langtidseffekterne er endnu ikke kendt.

Langtidssikkerhed

Langtidssikkerheden for Kepivance er ikke fuldt ud evalueret med hensyn til generel overlevelse, progressionsfri overlevelse og sekundære maligniteter.

Ikke-hæmatologiske maligniteter

Kepivance er en vækstfaktor, som stimulerer proliferation af epitelceller, som udtrykker KGF-receptor. Kepivances sikkerhed og virkning er ikke påvist hos patienter med ikke-hæmatologiske

maliginiteter, som udtrykker KGF-receptor. Palifermin bør derfor ikke gives til patienter med kendte ikke-hæmatologiske maliginiteter, eller hvis der er mistanke om ikke-hæmatologiske maliginiteter.

Manglende virkning og risiko for infektion med konditionerende behandling med høj dosis melphalan

I et klinisk post-marketing-forsøg, der undersøgte patienter med multipelt myelom, der fik melphalan 200 mg/m² som konditionerende behandling, viste administration af palifermin med fire dage mellem den sidste præ-dosis og den første post-dosis ingen terapeutisk fordel med hensyn til hyppigheden eller varigheden af alvorlig oral mucositis sammenlignet med placebo.

Hertil kommer, at der var en højere forekomst af infektioner hos patienter, der fik palifermin før og efter kemoterapi (49,5%) sammenlignet med patienter, som fik placebo (24,6%). Sammenlignet med placebogruppen havde præ/post-kemoterapigruppen en højere forekomst af herpesvirusinfektion (9% mod 0%), svampeinfektion i munden (7% mod 2%) og sepsis/septisk chok (12% mod 2%).

Palifermins virkning og sikkerhed er kun fastslået i forbindelse med konditionerende regimer til autolog hæmatopoietisk stamcellestøtte, der omfatter helkropsbestråling og højdosis kemoterapi (cyclofosamid og etoposid) (se pkt. 5.1). Palifermin bør ikke anvendes, hvis det i forbindelse med myeloablativ kemoterapi anvendes som eneste konditionerende behandling.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Da Kepivance er et proteinbaseret lægemiddel, er risikoen for, at det interagerer med andre lægemidler, lav.

In vitro og *in vivo* data tyder på, at palifermin binder til både ufraktionerede hepariner og hepariner med lav molekylvægt. I to studier med raske frivillige resulterede samtidig administration af Kepivance og heparin i en cirka 5 gange højere systemisk eksponering for palifermin på grund af en lavere distributionsvolumen. Palifermins farmakodynamiske effekt, målt ved hjælp af ændringen i Ki67-ekspression, havde en tendens til at være mindre, når det blev administreret sammen med heparin, men den kliniske relevans af dette fund er uklar. Administration af palifermin påvirkede dog ikke heparins antikoagulerende virkning under de betingelser, der var gældende for studiet (enkeltdosis, subterapeutisk dosisregime). På grund af de begrænsede data fra patienter skal hepariner anvendes med forsigtighed til patienter, der får palifermin, og passende analyser af blodets koagulation skal udføres for at overvåge behandlingen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der findes ingen adækvate data vedrørende anvendelse af Kepivance til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet og udviklingstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for det humane embryo eller foster er ukendt. Kepivance bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

Amning

Det vides ikke, om Kepivance udskilles i human mælk. Derfor bør Kepivance ikke anvendes til kvinder, der ammer.

Fertilitet

I forsøg med rotter blev der ikke observeret nogen effekt på reproduktivitet/fertilitet ved doser på op til 100 mikrogram/kg/dag. Der blev observeret systemisk toksicitet (kliniske tegn og/eller ændringer i legemsvægt) og bivirkninger på mandlige og kvindelige reproduktions-/fertilitetsparametre ved doser på over eller lig med 300 mikrogram/kg/dag (5 gange større end den forventede kliniske eksponering).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Sikkerhedsdata er baseret på patienter med hæmatologiske maligniteter, der deltog i randomiserede, placebokontrollerede kliniske studier, inklusive et farmakokinetisk studie og post-marketing erfaring.

De hyppigst rapporterede bivirkninger (rapporteret hos > 1/10 patienter) er reaktioner, der er i overensstemmelse med Kepivances farmakologiske virkning på hud og oralt epitel, f.eks. ødem, inklusive perifert ødem, og hypertrofi i mundstrukturen. Disse reaktioner var primært af let til moderat grad, og de var reversible. Kepivance blev givet 3 på hinanden følgende dage; reaktionerne startede i gennemsnit cirka 6 dage efter den første dosis, og den gennemsnitlige varighed var cirka 5 dage. Smerte og artralgi er andre almindelige bivirkninger i overensstemmelse med Kepivance-behandlede patienter, som havde fået mindre opioid analgetika end placebo-behandlede patienter (se Tabel 2). Overfølsomhed, inklusive anafylaktiske reaktioner, er også blevet forbundet med palifermin.

Tabel 1. Bivirkninger fra kliniske forsøg og spontan rapportering.

Hyppighederne opført nedenfor er defineret ud fra følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Immunsystemet	Ikke kendt	anafylaktisk reaktion/overfølsomhed
Nervesystemet	Meget almindelig: Almindelig:	Dysgeusi paræstesi oral
Mave-tarmkanalen	Meget almindelig: Ikke kendt:	oral hypertrofi af slimhinden / hypertrofi af tungepapiller, oral slimhindemisfarvning /tungemisfarvning lidelser i tungen (f.eks. rødmen, knopper), tungeødem
Hud og subkutane væv	Meget almindelig: Almindelig: Ikke kendt:	udslæt, kløe og erytem hyperpigmenteret hud palmoplantar erytrodysestesi- syndrom (dysæstesi, erytem, ødem i håndflader og fodsåler)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig:	Artralgi
Det reproduktive system og mammar	Ikke kendt	vaginalt ødem og vulvovaginalt erytem
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig: Almindelig: Ikke kendt:	ødem, perifert ødem, smerter og feber hævelse af læber, øjenlågsødem ansigtsødem, mundødem
Undersøgelser	Meget almindelig:	forhøjet blodamylase og forhøjet lipase ¹

¹Kepivance kan forårsage forhøjede lipase- og amylaseniveauer hos visse patienter med eller uden symptomer på mavesmerter eller rygsmerter. Der er ikke blevet rapporteret åbenlyse tilfælde af

pankreatitis i denne patientpopulation. Fraktionering af forhøjede amylaseniveauer afslørede, at forhøjelsen overvejende stammede fra spytkirtlerne.

Hæmatopoietisk restitution efter PBPC-infusion var ens blandt patienter, der modtog Kepivance eller placebo, og der observeredes ingen forskelle i sygdomsprogression eller overlevelse.

Dosisbegrænsende toksiciteter blev observeret hos 36% (5 ud af 14) patienter, der modtog 6 doser à 80 mikrogram/kg/dag indgivet intravenøst over 2 uger (3 doser før og 3 doser efter myeloablativ behandling). Disse hændelser var overensstemmende med det, der blev observeret ved den anbefalede dosis, men var generelt mere alvorlige.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen erfaring med Kepivance doser på mere end 80 mikrogram/kg/dag indgivet intravenøst over 2 uger (3 doser før og 3 doser efter myeloablativ behandling).

For information om dosisbegrænsende toksiciteter, se pkt. 4.8.

En enkelt dosis på 250 mikrogram/kg er blevet indgivet intravenøst til 8 raske frivillige uden alvorlige bivirkninger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Afgiftningsmidler ved cytostatikabehandling, ATC-kode: V03A F08.

Palifermin er et 140 aminosyre-protein med en molekyelvægt på 16,3 kilodalton. Det adskiller sig fra endogent humant KGF ved, at de første 23 N-terminale aminosyrer er fjernet for at forbedre proteinstabiliteten.

Virkningsmekanisme

KGF er et protein, der retter sig mod epitelceller ved at binde sig til specifikke celle-overflade-receptorer og derved stimulere proliferation, differentiering og opregulering af cytoprotektive mekanismer (f.eks. induktion af antioxidantzymer). Endogent KGF er en epitelcellespecifik vækstfaktor, der produceres af mesenchymale celler og opreguleres naturligt som reaktion på skader på epitelvævet.

Farmakodynamisk virkning

Epitelcelleproliferation blev vurderet via Ki67 immunhistokemisk farvning hos raske forsøgspersoner. En 3 gange eller større forøgelse af Ki67-farvningen blev observeret ved buccale biopsier fra 3 ud af 6 raske forsøgspersoner, som fik palifermin ved 40 mikrogram/kg/dag intravenøst i 3 dage, ved måling 24 timer efter den tredje dosis. Dosisafhængig epitelcelleproliferation blev observeret 48 timer efter dosering hos raske forsøgspersoner, som fik enkelte intravenøse doser på 120 til 250 mikrogram/kg.

Klinisk virkning og sikkerhed

Det kliniske palifermin-program til indstilling af myelotoksisk behandling, som kræver hæmatopoietisk stamcelle- (HSC) understøtning, omfattede 650 patienter med hæmatologiske maligniteter, som deltog i 3 randomiserede, placebo kontrollerede kliniske studier og et farmakokinetisk studie.

Effektivitet og sikkerhed for palifermin blev fastslået i et randomiseret, dobbeltblindt, placebo kontrolleret studie, hvor patienterne modtog højdosis cytotoxisk behandling bestående af fraktioneret helkropsbestråling (12 Gy total dosis, dag -8 til -5), højdosis etoposid (60 mg/kg, dag -4) og højdosis cyclofosamid (100 mg/kg, dag -2) efterfulgt af PBPC-understøtning til behandling af hæmatologiske maligniteter (Non-Hodgkins lymfom (NHL), Hodgkin's sygdom, Akut Myeloid Leukæmi (AML), Akut Lymfocytisk Leukæmi (ALL), Kronisk Myeloid Leukæmi (CML), Kronisk Lymfocytisk Leukæmi (CLL) eller multipelt myelom). I dette studie randomiseredes 212 patienter og modtog enten palifermin eller placebo. Palifermin blev indgivet som en daglig intravenøs injektion af 60 mikrogram/kg i 3 på hinanden følgende dage forud for initiering af den cytotoxiske behandling og i 3 på hinanden følgende dage efter infusion af perifere blodstamceller med ni dage mellem den sidste dosis før og den første dosis efter.

Det vigtigste effektivitetsmål for studiet var antallet af dage, hvorunder patienterne oplevede alvorlig oral mucositis (grad 3/4 på Verdenssundhedsorganisationens (WHO) skala). Andre mål omfattede forekomst, varighed og grad af oral mucositis og behovet for opioide analgesika. Der var ingen tegn på forsinkelse i tid til hæmatopoietisk restitution hos patienter, der modtog palifermin, sammenlignet med patienter, der modtog placebo. Effektivitetsresultaterne er vist i Tabel 2.

Tabel 2. Oral Mucositis & Relaterede kliniske sequelae - HSC Transplantatstudie

	Placebo n = 106	Palifermin (60 mikrogram/kg/dag) n = 106	p-værdi*
Median (25., 75. percentil) dage med WHO Grad 3/4 oral mucositis**	9 (6, 13)	3 (0, 6)	< 0,001
Patientforekomst af WHO Grad 3/4 oral mucositis**	98%	63%	< 0,001
Median (25., 75. percentil) dage med WHO Grad 3/4 oral mucositis hos berørte patienter	9 (6, 13) (n = 104)	6 (3, 8) (n = 67)	
Patientforekomst af WHO Grad 4 oral mucositis	62%	20%	< 0,001
Median (25., 75. percentil) dage med WHO Grad 2/3/4 oral mucositis**	14 (11, 19)	8 (4, 12)	< 0,001
Opioide analgesika for oral mucositis:			
Median (25., 75. percentil) dage	11 (8, 14)	7 (1, 10)	< 0,001
Median (25., 75. percentil) kumulativ dosis (morfin mg ækvivalenter)	535 (269, 1429)	212 (3, 558)	< 0,001
Patientforekomst af total parenteral ernæring (TPN)	55%	31%	< 0,001
Patientforekomst af febril neutropeni	92%	75%	< 0,001

* Ved anvendelse af Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratificeret for forsøgscenteret.

** WHO Oral Mucositis-skala: Grad 1 = ømhed/erytem; Grad 2 = erytem, ulcus, kan spise fast føde; Grad 3 = ulcus, kræver udelukkende flydende diæt; Grad 4 = fødeindtagelse ikke mulig

I dette fase 3 kliniske studie udviste palifermin-behandlede patienter signifikante fordele i patient-rapporteret resultat af mund- og svælg-ømhed og dets indvirken på at synke, drikke, spise og tale. Disse patient-rapporterede resultater var i høj grad korreleret til klinikerens gradueret af oral mucositis efter WHO skalaen.

Der blev udført et randomiseret placebokontrolleret dobbeltblindt studie efter godkendelsen for at vurdere virkningen af palifermin administreret før kemoterapi eller før og efter kemoterapi (CT). Studiet omfattede 3 behandlingsarme og var designet til at sammenligne hver palifermin-arm (før og før/efter) med placebo.

I dette studie (n = 281) fik patienter med multipelt myelom konditionerende behandling med melphalan (200 mg/m²) inden autolog hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

Forekomsten af ulcerativ mucositis var 57,9% i placebo-armen, 68,7% i før/efter CT-gruppen og 51,4% i før CT-gruppen. Ingen af de to dosisregimer viste statistisk signifikante resultater versus placebo. Forekomsten af alvorlig (grad 3 og 4) oral mucositis i de 3 grupper var henholdsvis 36,8%, 38,3% og 23,9% for placebo, før/efter CT og før CT-grupperne. Der var ingen statistisk signifikans.

Kataraktogene virkninger af palifermin kan ikke udelukkes ifølge resultater fra oftalmologiske undersøgelser i en subgruppe af patienter (n = 66; 14 i placebo-gruppe, 52 i palifermin-gruppen), der blev fulgt i 12 måneder efter den akutte fase i ovennævnte studie efter godkendelsen. For det primære endepunkt, der var forekomst af kataraktudvikling eller -progression efter 12 måneder (defineret som en stigning på $\geq 0,3$ i LOCS III-scoren), oplevede en større del af patienterne i palifermin-gruppen udvikling af katarakt sammenlignet med placebo-gruppen (28,6 % i placebo-gruppen i forhold til 48,1% i palifermin-gruppen). Denne forskel var ikke statistisk signifikant. Skarpsynet var ikke påvirket ved måned 6 eller 12 i nogen af behandlingsgrupperne. Der var en skævhed i aldersfordelingen med flest ældre (> 65 år) patienter i palifermin-gruppen.

Pædiatrisk population

Et fase I-dosiseskaleringsstudie blev udført med pædiatriske patienter i alderen 1-16 år. I alt 27 pædiatriske patienter med leukæmi blev randomiseret til 40, 60 eller 80 mikrogram palifermin/kg/dag i 3 dage før og efter hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT). Den konditionerende behandling bestod af helkropsbestråling (TBI), etoposid og cyclophosphamid. Der var en lavere forekomst af alvorlig oral mucositis hos patienter, der fik 80 mikrogram/kg/dag, men ingen indflydelse på forekomsten af akut graft-versus-vært-sygdom (GVHD). Selvom palifermin var sikkert ved alle afprøvede doser, øgedes forekomsten af hudreaktioner med dosis.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken for palifermin blev undersøgt hos raske frivillige og hos patienter med hæmatologiske maligniteter. Efter enkelte intravenøse doser på 20 til 250 mikrogram/kg (raske frivillige) og 60 mikrogram/kg (cancerpatienter) udviste palifermin hurtig ekstravaskulær distribution. Hos patienter med hæmatologiske maligniteter var gennemsnitlig V_{ss} 5 l/kg, og gennemsnitlig clearance cirka 1300 ml/time/kg med en gennemsnitlig terminal halveringstid på cirka 4,5 timer. Omtrentlig dosis-lineær farmakokinetik blev observeret hos raske frivillige efter enkelt dosis indgivelse på op til 250 mikrogram/kg. Ingen akkumulation af palifermin forekom efter 3 på hinanden følgende daglige doser på 20 og 40 mikrogram/kg (raske frivillige) eller 60 mikrogram/kg (voksne patienter) eller 40 til 80 mikrogram/kg (pædiatriske patienter). Variansen forsøgspersonerne imellem er høj med en CV% på cirka 50% for CL og 60% for V_{ss} .

Der er ikke observeret nogen kønsrelaterede forskelle i farmakokinetikken for palifermin. Let til moderat nyreinsufficiens (kreatinin-clearance 30-80 ml/min) påvirkede ikke palifermins farmakokinetik. Hos patienter med alvorlig nyreinsufficiens (kreatinin-clearance < 30 ml/min.) reduceredes clearance med 22% (n = 5). Hos patienter med terminal nyrelidelse (dialysekrævende) reduceredes palifermin-clearance med 10% (n = 6). Den farmakokinetiske profil hos patienter med leverinsufficiens, er ikke blevet vurderet.

Ældre personer

I et enkelt dosisstudie var palifermins clearance cirka 30% lavere hos 8 raske forsøgspersoner i alderen 66-73 år efter en dosis på 90 mikrogram/kg end hos yngre forsøgspersoner (≤ 65 år) efter en

dosis på 180 mikrogram/kg. Der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosisjustering baseret på disse begrænsede data.

Pædiatrisk population

I et lille flerdosisstudie med pædiatriske patienter (1 til 16 år), der fik 40, 60 eller 80 mikrogram/kg/dag i 3 dage før og efter HSCT, havde alderen ingen indvirkning på palifermins farmakokinetik, omend der observeredes stor variabilitet i de estimerede parametre. Systemisk eksponering syntes ikke at øges med dosis.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Væsentlige fund under toksikologiforsøg på rotter og aber kunne generelt tilskrives palifermins farmakologiske aktivitet, specielt proliferation af epitelvæv.

I fertilitets-/generelle reproduktionstoksicitets-forsøg på rotter var palifermin-behandling forbundet med systemisk toksicitet (kliniske tegn og/eller ændringer i legemsvægt) og bivirkninger på mandlige og kvindelige reproduktions-/fertilitetsparametre ved doser på over eller lig med 300 mikrogram/kg/dag. Der blev ikke observeret nogen bivirkninger på reproduktions-/fertilitetsparametre ved doser på op til 100 mikrogram/kg/dag. Disse doser på ingen-observerede-bivirkninger-niveau (NOAEL) var forbundet med systemisk eksponering på op til 2,5 gange større end den forventede kliniske eksponering.

I embryo-/fetaludviklings-toksicitetsforsøg på rotter og kaniner var palifermin behandling forbundet med udviklingstoksicitet (øget post-implantationstab, reduceret kuldstørrelse og/eller reduceret føtal vægt) ved doser på henholdsvis 500 og 150 mikrogram/kg/dag. Behandling med disse doser var også forbundet med maternelle effekter (kliniske tegn og/eller forandringer i legemsvægt/fødeindtagelse), som tydede på, at palifermin ikke var selektivt toksisk for udvikling hos nogen af arterne. Der blev ikke observeret nogen udviklingseffekter hos rotter og kaniner ved doser på op til henholdsvis 300 og 60 mikrogram/kg/dag. Disse NOAEL-doser var forbundet med systemisk eksponering (baseret på AUC) på op til henholdsvis 9,7 og 2,1 gange den forventede kliniske eksponering. Peri- og postnatal udvikling er ikke blevet undersøgt.

Palifermin er en vækstfaktor, som primært stimulerer epitelceller via KGF-receptoren. Hæmatologiske maligniteter udtrykker ikke KGF receptoren. Patienter behandlet med kemoterapi og/eller strålingsterapi er dog udsat for højere risiko for at udvikle sekundære tumorer, hvoraf visse kan udtrykke KGF-receptorer og teoretisk kan stimuleres af KGF-receptorligander. I et studie, der havde til formål at vurdere potentiel carcinogenicitet i transgene rasH2-mus, blev der ikke observeret behandlingsrelaterede stigninger i forekomsten af neoplastiske læsioner.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

L-histidin
Mannitol
Saccharose
Polysorbat 20
Fortyndet saltsyre

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

Hvis der anvendes heparin til opretholdelse af en fast intravenøs slange, bør der anvendes natriumklorid opløsning til skylning af slangerne før og efter indgivelse af Kepivance, idet palifermin har vist sig at binde sig til heparin *in vitro*.

6.3 Opbevaringstid

6 år.

Efter rekonstitution: 24 timer ved 2 °C – 8 °C, beskyttet mod lys.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelse

6,25 mg pulver i et hætteglas (Type I glas) med gummiprop, aluminiumforsegling og en plasttop, der kan vippes af.

Pakning indeholder 6 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Kepivance er et sterilt produkt, men uden konserveringsmiddel, og er kun beregnet til engangsbrug.

Kepivance bør kun rekonstitueres med 1,2 ml vand til injektionsvæsker. Diluenten skal indsprøjtes langsomt i hætteglasset med Kepivance. Indholdet bør slynges forsigtigt under opløsningen. Undgå at ryste eller bevæge hætteglasset voldsomt.

Normalt tager opløsning af Kepivance mindre end 5 minutter. Kontroller visuelt opløsningen for misfarvning og partikler inden indgivelse. Kepivance bør ikke indgives, hvis der observeres misfarvning eller partikler.

Før injektion kan Kepivance få lov at nå stuetemperatur i maksimalt 1 time, men det skal beskyttes mod lys. Kepivance, der har stået i stuetemperatur i mere end 1 time, bør kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/05/314/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato første markedsføringstilladelse: 25. oktober 2005
Dato seneste fornyelse: 23. september 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

Amgen Inc
5550 Airport Boulevard
Boulder, Colorado 80301
USA

Amgen Inc
4000 Nelson Road
Longmont, Colorado 80503
USA

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsprogram (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE PAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Kepivance 6,25 mg pulver til injektionsvæske, opløsning.
Palifermin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 6,25 mg palifermin.
Rekonstitueret Kepivance indeholder 5 mg/ml palifermin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

L-histidin, mannitol, saccharose, polysorbat 20 og fortyndet saltsyre

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

6 hætteglas indeholdende pulver til injektionsvæske, opløsning.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug
Læs indlægssedlen inden brug
Til intravenøs anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Rekonstitueret produkt skal opbevares i køleskab og anvendes inden for 24 timer.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/05/314/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om blindeskrift

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLASETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Kepivance 6,25 mg pulver til injektionsvæske
Palifermin
IV

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6,25 mg

6. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Kepivance 6,25 mg pulver til injektionsvæske, opløsning palifermin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Kepivance
3. Sådan skal De bruge Kepivance
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Kepivance indeholder det aktive stof palifermin, som er et protein fremstillet ved bioteknologi i en bakterie ved navn *Escherichia coli*. Palifermin stimulerer væksten af specifikke celler kaldet epitelceller, som danner det væv, der dækker Deres mund og fordøjelseskanal, samt andet væv, såsom huden. Palifermin virker på samme måde som keratinocyt vækstfaktor (KGF), der produceres naturligt af kroppen i små mængder.

Kepivance benyttes til at behandle oral mucositis (ømhed, tørhed og betændelse i munden), der er opstået som bivirkning ved behandling af Deres blodkræft.

For at behandle Deres blodkræft kan De få kemoterapi, strålebehandling og autolog knoglemarvstransplantation (celler fra Deres egen krop, som producerer blod). En af bivirkningerne ved disse behandlinger er mucositis (ømhed, tørhed og betændelse i munden). Kepivance benyttes til at reducere hyppigheden, varigheden og sværhedsgraden af symptomerne på oral mucositis.

Kepivance bør kun anvendes til voksne over 18 år.

2. Det skal De vide, før De begynder at bruge Kepivance

Brug ikke Kepivance:

- Hvis De er allergisk over for palifermin, over for proteiner, som er produceret af *Escherichia coli*, eller et af de øvrige indholdsstoffer i Kepivance (angivet i punkt 6).

Børn

Kepivance anbefales ikke til børn (0 til 18 år).

Brug af anden medicin sammen med Kepivance

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Kepivance kan interagere med medicin, der indeholder heparin. Fortæl det til lægen, hvis De får eller for nyligt har fået heparin.

Graviditet og amning

Kepivance er ikke blevet testet på gravide kvinder. Det er vigtigt at fortælle Deres læge, hvis De:

- er gravid,
- tror at De kan være gravid eller
- planlægger at blive gravid.

Hvis De er gravid, bør De ikke få Kepivance, medmindre det tydeligt er nødvendigt.

Det vides ikke, om Kepivance udskilles i human modermælk. Brug ikke Kepivance, hvis De ammer.

Spørg Deres læge eller apoteket til råds, før De tager dette lægemiddel.

3. Sådan skal De bruge Kepivance

De vil få Kepivance af en læge eller sygeplejerske med erfaring i kræftbehandling.

Den normale dosis af Kepivance er 60 mikrogram pr. kg legemsvægt pr. dag. Denne dosis vil De få som en intravenøs injektion (i en blodåre).

Når De får Kepivance

De får Kepivance tre dage i træk **før** kemoterapi og strålingsterapi og tre dage i træk **efter** kemoterapi og strålingsterapi, i alt seks doser.

Den sidste af de tre doser, der gives før kemoterapi og strålebehandling, skal gives mindst 24 til 48 timer før, kemoterapien og strålebehandlingen starter. Den første af de tre doser, der gives efter kemoterapien og strålebehandlingen skal gives mindst syv dage efter den seneste Kepivance-indgivelse.

For information om forberedelse og indgivelse af Kepivance henvises der til oplysningerne til sundhedspersonalet sidst i denne indlægsseddel.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger (forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter) er:

- hududslæt, kløe og rødmen (pruritus og erytem),
- en fortykkelse i mund eller på tunge,
- ændring af farven i munden eller på tungen,
- generel hævelse (ødem),
- hævelse af hænder, ankler eller fødder,
- smerter,
- feber,
- smertende led (artralgi),
- smagsforandring,
- øget indhold af lipase og amylase (fordøjelsesenzymer) i blodet (kræver ikke behandling og normaliseres sædvanligvis efter, at behandling med Kepivance er ophørt).

Almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter) er:

- prikkende følelse i munden,
- mørkfarvning af et hudområde (hyperpigmentering),
- hævede øjenlåg,
- hævede læber.

Ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- rødmen, buler eller hævelse på tungen,
- hævelse (ødem) i ansigt eller mund,
- hævelse eller rødme i vagina,
- håndflade-fodsål syndrom (håndflader eller fodsåler prikker, bliver følelsesløse, smertende, hævede eller røde),
- allergiske reaktioner.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**Kepivance indeholder**

- Aktivt stof: palifermin. Hvert hætteglas indeholder 6,25 mg palifermin.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol, saccharose, L-histidin, polysorbat 20 og fortyndet saltsyre.

Udseende og pakningsstørrelser

Kepivance er et hvidt pulver, som leveres i hætteglas. Hver pakke indeholder 6 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

De kan finde yderligere information om Kepivance på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Kepivance er et sterilt produkt, men uden konserveringsmiddel, og er kun beregnet til engangsbrug.

Kepivance skal rekonstitueres med 1,2 ml vand til brug for injektion. Sprøjt langsomt fortyndingsmidlet ind i hætteglasset med Kepivance. Kør forsigtigt indholdet rundt i hætteglasset for at opløse det. Undlad at ryste hætteglasset eller udsætte det for kraftige bevægelser.

Opløsningen af Kepivance tager normalt mindre end 5 minutter. Foretag visuel inspektion af opløsningen for at sikre, at der ikke er misfarvninger eller uopløste partikler, før den indgives. Kepivance må ikke indgives, hvis der er misfarvninger eller uopløste partikler i opløsningen.

Før indgivelse må Kepivance ligge i stuetemperatur i maksimum 1 time og må ikke udsættes for lys. Kepivance, som har ligget i stuetemperatur i mere end 1 time, skal kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.