

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kepivance 6,25 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 6,25 mg Palifermin.

Palifermin ist ein humaner Keratinozytenwachstumsfaktor (KGF), der mit Hilfe rekombinanter DNA-Technologie in *Escherichia coli* hergestellt wird.

Sobald Kepivance rekonstituiert wurde, enthält es 5 mg/ml Palifermin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung).

Weißes lyophilisiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kepivance ist angezeigt zur Reduktion der Häufigkeit, der Dauer und des Schweregrades oraler Mukositis bei erwachsenen Patienten mit hämatologischen malignen Erkrankungen, die myeloablative Radiochemotherapien erhalten, welche mit einer hohen Inzidenz schwerer Mukositis assoziiert sind und den Einsatz von autologen hämatopoetischen Stammzellen erfordern.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Behandlung mit Kepivance sollte unter der Aufsicht von Ärzten erfolgen, die in der Onkologie erfahren sind.

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosierung von Kepivance ist 60 Mikrogramm/kg/Tag. Die Anwendung erfolgt als intravenöse Bolusinjektion an jeweils drei aufeinanderfolgenden Tagen vor und nach einer myeloablativen Radiochemotherapie, insgesamt somit sechs Mal. Zwischen der letzten Kepivance-Dosis vor der myeloablativen Radiochemotherapie und der ersten Kepivance-Dosis nach der myeloablativen Radiochemotherapie sollten mindestens sieben Tage liegen.

Vor der myeloablativen Radiochemotherapie:

Die ersten drei Dosen sollten vor der myeloablativen Therapie angewendet werden, wobei die dritte Anwendung 24 - 48 Stunden vor der myeloablativen Radiochemotherapie erfolgen sollte.

Nach myeloablativer Radiochemotherapie:

Die letzten drei Dosen sollten nach der myeloablativen Radiochemotherapie angewendet werden. Die erste dieser Dosen sollte nach der Infusion hämatopoetischer Stammzellen, jedoch am selben Tag erfolgen. Es sollten mindestens sieben Tage zwischen der erneuten Gabe und der letzten Anwendung von Kepivance liegen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Kepivance bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren sind bisher noch nicht nachgewiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Nierenfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist nicht notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Wirksamkeit und Unbedenklichkeit wurden bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2). Daher ist bei der Dosierung des Arzneimittels bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung Vorsicht geboten.

Ältere Personen

Wirksamkeit und Unbedenklichkeit wurden bei älteren Personen nicht untersucht. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Aufgrund der schlechten lokalen Verträglichkeit sollte Kepivance nicht subkutan angewendet werden.

Rekonstituiertes Kepivance darf nicht länger als eine Stunde bei Raumtemperatur aufbewahrt werden und muss vor Licht geschützt werden. Vor der Anwendung muss die Lösung visuell auf Verfärbungen und Partikel untersucht werden, siehe Abschnitt 6.6.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder aus *Escherichia coli* hergestellte Proteine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Verwendung bei Chemotherapie

Kepivance sollte nicht innerhalb von 24 Stunden vor, während oder innerhalb von 24 Stunden nach Anwendung eines zytotoxischen Chemotherapeutikums angewendet werden. In einer klinischen Studie hatte die Anwendung von Kepivance innerhalb von 24 Stunden vor oder nach Chemotherapie eine Erhöhung von Schweregrad und Dauer der oralen Mukositis zur Folge.

Heparin als Begleittherapie

Falls Heparin zur Aufrechterhaltung eines intravenösen Zugangs verwendet wird, sollte dieser vor und nach der Kepivance-Anwendung mit Kochsalzlösung gespült werden (siehe Abschnitt 6.2).

Sehschärfe

Es ist bekannt, dass KGF-Rezeptoren in der Augenlinse exprimiert werden. Eine kataraktogene Wirkung von Palifermin kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.1). Es sind noch keine Langzeitwirkungen bekannt.

Langzeitsicherheit

Die Langzeitsicherheit von Kepivance wurde in Bezug auf Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und sekundäre maligne Erkrankungen noch nicht hinreichend untersucht.

Nicht-hämatologische maligne Erkrankungen

Kepivance ist ein Wachstumsfaktor, der die Proliferation von KGF-Rezeptor exprimierenden Epithelzellen stimuliert. Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Kepivance wurden bei Patienten mit KGF-Rezeptor exprimierenden, nicht-hämatologischen malignen Erkrankungen noch nicht hinreichend untersucht. Palifermin sollte daher nicht bei Patienten mit bekannten nicht-hämatologischen malignen Erkrankungen bzw. Verdacht auf diese Erkrankungen gegeben werden.

Mangelnde Wirksamkeit und Infektionsrisiko bei Konditionierungsregime mit hochdosiertem Melphalan

In einer nach der Zulassung durchgeführten klinischen Studie an Patienten, deren multiples Myelom mit 200 mg/m² Melphalan als Konditionierungsregime behandelt wurde, zeigte die Verabreichung von Palifermin innerhalb von vier Tagen zwischen der Vordosierung und der ersten Nachdosierung im Vergleich zu Placebo keine positive Auswirkung auf die Häufigkeit und Dauer von schwerwiegender oraler Mukositis.

Zudem kam es bei Patienten, denen Palifermin vor und nach der Chemotherapie verabreicht wurde, zu einer höheren Inzidenz an Infektionen (49,5%) im Vergleich zu Patienten, die Placebo (24,6%) erhielten. Im Vergleich zur Placebo-Gruppe wurde in der prä-/post-Chemotherapie-Gruppe eine höhere Inzidenz an Herpesvirusinfektion (9% im Vgl. zu 0%), Mundsoor (7% im Vgl. zu 2%) sowie Sepsis/septischem Schock (12% im Vgl. zu 2%) festgestellt.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Palifermin wurde nur im Zusammenhang mit Konditionierungsregimes zur Unterstützung einer autologen Stammzelltransplantation bestimmt, die Gesamtkörperbestrahlung und hochdosierte Chemotherapie (Cyclophosphamid und Etoposid) umfasst (siehe Abschnitt 5.1). Palifermin sollte daher nicht zusammen mit einer myeloablativen Chemotherapie zur Konditionierung verwendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Risiko einer Wechselwirkung von Kepivance mit anderen Arzneimitteln ist gering, da es sich um ein Proteintherapeutikum handelt.

In-vitro- und *In-vivo*-Daten weisen darauf hin, dass Palifermin an unfraktioniertes Heparin sowie an niedermolekulares Heparin bindet. In zwei Studien an gesunden Freiwilligen führte die gleichzeitige Verabreichung von Kepivance und Heparin zu einer ca. 5 Mal höheren systemischen Exposition gegenüber Palifermin aufgrund eines niedrigeren Distributionsvolumens. Die pharmakodynamische Wirkung von Palifermin, gemessen an der Änderung der Ki67-Expression, war bei einer gemeinsamen Verabreichung mit Heparin eher geringer, die klinische Relevanz dieser Daten ist jedoch unklar. Die Verabreichung von Palifermin wirkte sich unter den Studienbedingungen (Einzeldosis, subtherapeutische Dosis) in keinem Falle auf die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin aus. Aufgrund der begrenzten Datenverfügbarkeit sollte Heparin bei Patienten, die Palifermin erhalten, mit Vorsicht verabreicht werden. Des Weiteren sollten angemessene Blutgerinnungstests zur Überwachung der Behandlung durchgeführt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine adäquaten Daten für die Anwendung von Kepivance bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktions- und Entwicklungstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den menschlichen Embryo oder Fötus ist unbekannt.

Kepivance darf während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Kepivance in die Muttermilch übertritt; daher darf Kepivance in der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

In Studien mit Rattenmodellen wurden bei einer Dosierung von 100 Mikrogramm/kg/Tag keine Beeinträchtigungen der Fortpflanzungs-/Fertilitätsparameter festgestellt. Bei einer Dosierung von ≥ 300 Mikrogramm/kg/Tag (das fünffache der empfohlenen Dosis beim Menschen) kam es zu einer systemischen Toxizität (klinische Anzeichen und/oder Veränderungen des Körpergewichts).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheitsdaten basieren auf Patienten mit hämatologischen malignen Erkrankungen, die in randomisierte, placebokontrollierte klinische Studien inklusive einer Pharmakokinetikstudie eingeschlossen wurden, sowie auf Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen des Arzneimittels.

Bei den am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (berichtet in $> 1/10$ Patienten) handelt es sich um Reaktionen, die der pharmakologischen Wirkung von Kepivance auf die Haut und die Mundschleimhaut entsprechen, wie z. B. Ödem, einschließlich peripheres Ödem und Hypertrophie oraler Strukturen. Diese Reaktionen waren vorwiegend mild bis moderat im Schweregrad und reversibel. Nach Anwendung der ersten von drei täglich aufeinanderfolgenden Dosen betrug der Median der Zeit bis zum Auftreten der Nebenwirkungen ungefähr sechs Tage, der Median der Dauer der Nebenwirkungen ungefähr fünf Tage. Schmerzen und Gelenkschmerzen sind andere häufige Nebenwirkungen entsprechend dem Umstand, dass die mit Kepivance behandelten Patienten weniger Opioidanalgetika erhielten als die mit Placebo behandelten Patienten (siehe Tabelle 2). Überempfindlichkeit, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, werden ebenfalls mit Palifermin assoziiert.

Tabelle 1: Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Spontanberichten

Die unten aufgelistete Häufigkeit ist nach dem folgenden Grundsatz definiert: sehr häufig ($> 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), unbekannt (die Häufigkeit ist nicht aus den bestehenden Daten ersichtlich).

Organsystem	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt:	Anaphylaktische Reaktion/Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig: Häufig:	Geschmacksstörung Orale Parästhesie
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig: Nicht bekannt:	Mundschleimhauthypertrophie/ hypertrophierte Zungenpapillen, Mundschleimhautverfärbung/ Zungenverfärbung Erkrankung der Zunge (z. B. Rötung, Bläschen), Zungenödem

Organsystem	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig: Häufig: Nicht bekannt:	Ausschlag, Pruritus und Erytheme Hyperpigmentation der Haut Palmar-plantare Erythrodysesthesie (Dysesthesie, Erythem, Ödem an den Handinnenflächen und Fußsohlen)
Skelettmuskulatur- und Bindegewbserkrankungen	Sehr häufig:	Arthralgie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Nicht bekannt:	Vaginales Ödem und vulvovaginales Erythem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Einstichstelle	Sehr häufig: Häufig: Unbekannt:	Ödem, peripheres Ödem, Schmerzen und Fieber Geschwollene Lippen, Ödem des Augenlids Ödem des Gesichts und des Mundes
Untersuchungen	Sehr häufig	Erhöhte Amylase und Lipase im Blut ¹

¹ Kepivance kann bei einigen Patienten zu erhöhten Lipase- und Amylasewerten, mit oder ohne Abdominal- oder Rückenschmerzen, führen. In dieser Patientenpopulation wurden keine offenkundigen Fälle einer Pankreatitis berichtet. Eine Fraktionierung der erhöhten Amylasewerte zeigte, dass die Amylase überwiegend aus dem Speichel stammte.

Die hämatopoetische Erholung nach PBPC-Infusion war vergleichbar bei Patienten, die Kepivance oder Placebo erhielten, und es wurden keine Unterschiede im Fortschreiten der Erkrankung oder im Überleben beobachtet.

Bei 36 % (5 von 14) der Patienten, welche 6 Dosen von 80 Mikrogramm/kg/Tag intravenös über einen Zeitraum von zwei Wochen erhielten (drei Dosen vor und drei Dosen nach der myeloablativen Therapie), wurden dosislimitierende Toxizitäten beobachtet. Die Ereignisse entsprachen den Ereignissen, die bei der empfohlenen Dosierung beobachtet wurden, waren jedoch im Allgemeinen ausgeprägter im Schweregrad.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten vor, die mehr als 80 Mikrogramm/kg/Tag (drei Dosen vor und drei Dosen nach myeloablativer Therapie) Kepivance intravenös innerhalb von zwei Wochen erhalten haben.

Zu Informationen über dosislimitierende Toxizitäten siehe Abschnitt 4.8.

Bei acht gesunden Probanden wurde eine einzelne Dosis von 250 Mikrogramm/kg ohne schwere oder schwerwiegende unerwünschte Wirkungen intravenös angewendet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Entgiftungsmittel für die Behandlung mit Zytostatika,
ATC-Code: V03AF08.

Palifermin ist ein Protein bestehend aus 140 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von 16,3 kDa. Es unterscheidet sich vom endogenen humanen KGF dadurch, dass die ersten 23 N-terminalen Aminosäuren deletiert wurden, um die Proteinstabilität zu erhöhen.

Wirkmechanismus

KGF ist ein Protein, welches durch Bindung an spezifische Oberflächenrezeptoren der Epithelzellen die Proliferation, Differenzierung und Hochregulierung von zytoprotektiven Mechanismen, z. B. Induktion von Antioxidationsenzymen, stimuliert. Endogener KGF ist ein spezifischer Wachstumsfaktor für Epithelzellen, der von mesenchymalen Zellen produziert und als Antwort auf eine Verletzung der Epithelzellen hochreguliert wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Proliferation der Epithelzellen wurde durch immunohistochemische Färbungen mit Ki67 bei gesunden Probanden untersucht. Bei drei von sechs gesunden Probanden, welche an drei Tagen 40 Mikrogramm/kg/Tag Kepivance intravenös erhalten hatten, wurde bei Bukkal-Biopsien 24 Stunden nach der dritten Dosis eine 3-fache oder noch höhere Intensivierung der Ki67-Färbung gemessen. Bei gesunden Probanden wurde 48 Stunden nach Anwendung einer intravenösen Einzeldosis von 120 bis 250 Mikrogramm/kg eine dosisabhängige Proliferation der Epithelzellen beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Das klinische Studienprogramm zu Palifermin bei myelotoxischer Therapie mit hämatopoetischer Stammzellunterstützung schloss 650 Patienten mit hämatologischen malignen Erkrankungen in drei randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien und einer Pharmakokinetikstudie ein.

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Palifermin wurden in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie geprüft. Die Patienten erhielten in dieser Studie eine myelotoxische Hochdosistherapie, die aus fraktionierter Ganzkörperbestrahlung (12 Gy Gesamtdosis; Tag -8 bis -5), hochdosiertem Etoposid (60 mg/kg; Tag -4) und hochdosiertem Cyclophosphamid (100 mg/kg; Tag -2) bestand, gefolgt von PBPC-Transplantation zur Behandlung von hämatologischen malignen Erkrankungen (Non-Hodgkin Lymphome (NHL), Morbus Hodgkin, akute myeloische Leukämie (AML), akute lymphatische Leukämie (ALL), chronische myeloische Leukämie (CML), chronische lymphatische Leukämie (CLL) oder multiples Myelom (MM)). In dieser Studie wurden 212 Patienten randomisiert und erhielten entweder Palifermin oder Placebo. Vor Beginn der zytotoxischen Therapie und nach der Blutstammzellinfusion wurde Palifermin als tägliche intravenöse Injektion von 60 Mikrogramm/kg an jeweils drei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht, wobei neun Tage zwischen der letzten prä-Dosis und der ersten post-Dosis lagen.

Der primäre Endpunkt der Studie hinsichtlich der Wirksamkeit war die Anzahl der Tage, an denen die Patienten unter schwerer oraler Mukositis litten (Grad 3/4 der Skala der World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation, WHO)).

Weitere Endpunkte waren Inzidenz, Dauer und Schweregrad der oralen Mukositis und der Bedarf an Opioidanalgetika. Es gab keinen Hinweis darauf, dass die hämatopoetische Erholung bei Patienten die Palifermin erhalten hatten, zeitlich verzögert war, verglichen mit Patienten, die Placebo erhalten hatten. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Orale Mukositis und damit verbundene klinische Folgeerscheinungen – HSC-Transplantationsstudie

	Placebo n = 106	Palifermin (60 Mikrogramm/ kg/Tag) n = 106	p-Wert*
Median (25., 75. Perzentil) Anzahl der Tage mit oraler Mukositis** WHO-Grad 3/4	9 (6, 13)	3 (0, 6)	< 0,001
Inzidenz oraler Mukositis WHO-Grad 3/4 bei Patienten	98 %	63 %	< 0,001
Median (25., 75. Perzentil) Anzahl der Tage mit oraler Mukositis WHO-Grad 3/4 bei betroffenen Patienten	9 (6, 13) (n = 104)	6 (3, 8) (n = 67)	
Inzidenz oraler Mukositis WHO Grad 4 bei Patienten	62 %	20 %	< 0,001
Median (25., 75. Perzentil) Anzahl der Tage mit oraler Mukositis WHO-Grad 2/3/4	14 (11, 19)	8 (4, 12)	< 0,001
Opioidanalgetika zur Behandlung der oralen Mukositis			
Median (25., 75. Perzentil) der Anzahl der Tage	11 (8, 14)	7 (1, 10)	< 0,001
Median (25., 75. Perzentil) der kumulativen Dosis (Morphin mg Äquivalente)	535 (269, 1429)	212 (3, 558)	< 0,001
Inzidenz der kompletten parenteralen Ernährung (Total Parental Nutrition, „TPN“) bei Patienten	55 %	31 %	< 0,001
Inzidenz febriler Neutropenie bei Patienten	92 %	75 %	< 0,001

* Unter Verwendung des Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Tests, klassifiziert nach Studienzentrum.

** WHO-Skala der oralen Mukositis, Einteilung: Grad 1 = Wundschmerzen/Erytheme; Grad 2 = Erytheme, Geschwüre, kann feste Nahrung zu sich nehmen; Grad 3 = Geschwüre, flüssige Ernährung erforderlich; Grad 4 = Ernährung nicht möglich.

In dieser klinischen Studie der Phase III zeigten die mit Palifermin behandelten Patienten einen signifikanten Vorteil hinsichtlich der von Patienten berichteten Ergebnisse zu Mund- und Halsschmerzen und deren Auswirkungen auf das Schlucken, Trinken, Essen und Sprechen. Diese von Patienten berichteten Ergebnisse korrelierten hochgradig mit dem klinischen Schweregrad der oralen Mukositis gemäß der WHO-Einteilung.

Eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie wurde nach der Zulassung durchgeführt um die Wirksamkeit von Palifermin vor oder vor und nach der Chemotherapie (CT) zu beurteilen. Diese Studie umfasste drei Behandlungsarme und beide Palifermin Arme (vor und vor/nach der Chemotherapie) wurden mit Placebo verglichen.

In dieser Studie (n = 281) erhielten Patienten mit multiplem Myelom vor der autologen hämatopoietischen Stammzelltransplantation eine Konditionierung mit Melphalan (200 mg/m²).

Das Auftreten einer ulcerativen oralen Mukositis lag bei 57.9% im Placeboarm, 68.7% in der vor/nach-Chemotherapie Gruppe und bei 51.4% in der vor-Chemotherapie Gruppe. Bei keinem der beiden Dosisregimes traten statistisch signifikante Ergebnisse gegenüber Placebo auf. Das Auftreten von schwerer (Grad 3 und 4) oraler Mukositis in den 3 Gruppen lag bei jeweils 36.8%, 38.3% und 23.9% in der Placebogruppe, vor/nach CT und vor-CT Gruppe, ohne statistische Signifikanz.

Eine katartogene Wirkung von Palifermin kann nach den Ergebnissen einer ophthalmologischen Untersuchung an einer Untergruppe von Patienten (n = 66; 14 in der Placebogruppe und 52 in der Palifermin-Gruppe), die im Anschluss an die o. g. Zulassungsstudie für 12 Monate weiterbeobachtet wurden, nicht ausgeschlossen werden. Im Hinblick auf den primären Endpunkt der Studie (definiert als einen Anstieg von $\geq 0,3$ des LOCS III Scores) zeigte sich in der Palifermin-Gruppe bei einem

größeren Anteil von Patienten eine Kataraktentwicklung als in der Placebogruppe (Placebo: 28,6 % versus Palifermin 48,1 %). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die Sehschärfe war in keiner der Behandlungsgruppen nach 6 oder 12 Monaten beeinträchtigt. Es bestand ein Ungleichgewicht in der Altersverteilung mit einer größeren Anzahl älterer Patienten (> 65 Jahre) in der Palifermin-Gruppe.

Pädiatrische Population

Eine Phase-I-Dosiseskalationsstudie wurde bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis 16 Jahren durchgeführt. Insgesamt wurden 27 pädiatrische Patienten mit Leukämie auf 40, 60 bzw. 80 Mikrogramm/kg Palifermin pro Tag für 3 Tage vor und nach einer hämatopoetischen Stammzellentransplantation (HSZT) randomisiert. Die Konditionierungstherapie bestand aus einer Gesamtkörperbestrahlung (TBI), Etoposid und Cyclophosphamid. Bei Patienten mit 80 Mikrogramm/kg/Tag wurde eine geringere Inzidenz an akuter oraler Mukositis, jedoch keine Wirkung auf die Inzidenz akuter Graft-Versus-Host-Reaktionen (GvHR) beobachtet. Palifermin erwies sich zwar bei allen getesteten Dosierungen als sicher, das Auftreten von Hautreaktionen verstärkte sich jedoch mit steigender Dosis.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Palifermin wurde bei Probanden und Patienten mit hämatologischen malignen Erkrankungen untersucht. Nach einer einmaligen intravenösen Dosis von 20 - 250 Mikrogramm/kg (Probanden) und 60 Mikrogramm/kg (Tumorpatienten) zeigte Palifermin eine schnelle extravaskuläre Verteilung. Das durchschnittliche Verteilungsvolumen (V_{ss}) bei Patienten mit hämatologischen malignen Erkrankungen war 5 l/kg, und die durchschnittliche Clearance lag bei etwa 1.300 ml/Stunde/kg mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von 4,5 Stunden. Nach Gabe einer Einzeldosis von bis zu 250 Mikrogramm/kg wurde bei Probanden eine annähernd dosislineare Pharmakokinetik beobachtet. Es erfolgte keine Akkumulation von Palifermin nach Gabe von 20 und 40 Mikrogramm/kg (Probanden) oder 60 Mikrogramm/kg (erwachsene Patienten) oder 40 bis 80 Mikrogramm/kg (pädiatrische Patienten) an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Die individuelle Schwankungsbreite ist mit einem Variationskoeffizienten (coefficient of variation, CV%) von etwa 50 % bei CL und 60 % bei V_{ss} hoch.

Es wurden keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Palifermin beobachtet. Eine leichte bis moderate Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 - 80 ml/min) beeinflusste die Pharmakokinetik von Palifermin nicht. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) war die Clearance um 22 % (n = 5) vermindert. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, welche dialysepflichtig waren, war die Palifermin-Clearance um 10 % (n = 6) reduziert. Das pharmakokinetische Profil bei Patienten mit Leberinsuffizienz wurde nicht untersucht.

Ältere Personen

In einer Einzeldosisstudie war die Clearance von Palifermin bei 8 gesunden Personen im Alter von 66-73 Jahren nach einer Dosis von 90 Mikrogramm/kg um ca. 30 % geringer als bei jüngeren Personen ($\leq$ 65 Jahre) nach einer Dosis von 180 Mikrogramm/kg. Auf der Basis von diesen begrenzten Daten können keine Empfehlungen zur Dosisanpassung gegeben werden.

Pädiatrische Population

In einer Studie mit kleinen Mehrfachdosierungen bei pädiatrischen Patienten (1 bis 16 Jahre) mit Verabreichung von 40, 60 bzw. 80 Mikrogramm/kg/Tag 3 Tage vor und nach einer HSZT wurden keinerlei Auswirkungen des Alters auf die Pharmakokinetik von Palifermin festgestellt. Es wurden jedoch signifikante Abweichungen bei den geschätzten Parametern beobachtet. Die systemische Exposition nahm mit steigender Dosis offenbar nicht zu.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die wichtigsten Ergebnisse der toxikologischen Studien an Ratten und Affen entsprachen im Allgemeinen der pharmakologischen Aktivität von Palifermin, besonders bezüglich der Proliferation des Epithelgewebes.

In Toxizitätsstudien zur Fertilität/allgemeinen Reproduktion an Ratten war die Behandlung mit Palifermin in Dosen größer oder gleich 300 Mikrogramm/kg/Tag mit systemischer Toxizität (klinische Anzeichen und/oder Änderungen des Körpergewichtes) und mit unerwünschten Wirkungen auf männliche und weibliche Reproduktions- und Fertilitätsparameter verbunden. Bei Dosierungen bis zu 100 Mikrogramm/kg/Tag wurden keine unerwünschten Wirkungen auf Reproduktions- und Fertilitätsparameter beobachtet. Diese Dosen ohne beobachtete Nebenwirkungen (No observed adverse effect level, „NOAEL“) wurden mit systemischen Expositionen assoziiert, welche bis zu 2,5-fach höher waren als die zu erwartende klinische Exposition.

In Toxizitätsstudien zur embryonalen/fetalen Entwicklung bei Ratten und Kaninchen wurde die Behandlung mit Palifermin mit Dosen von 500 bzw. 150 Mikrogramm/kg/Tag mit Entwicklungstoxizität (erhöhter Post-Implantationsverlust, verringerte Wurfgröße und/oder reduziertes fötales Gewicht) assoziiert. Die Behandlung mit solchen Dosen wurde auch mit Auswirkungen auf das Muttertier (klinische Symptome und/oder Veränderungen an Körpergewicht/Futteraufnahme) assoziiert, was nahe legt, dass Palifermin in beiden Spezies nicht selektiv entwicklungstoxisch ist. Bei Dosen bis zu 300 bzw. 60 Mikrogramm/kg/Tag wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Entwicklung bei Ratten und Kaninchen beobachtet. Diese NOAEL-Dosen waren mit systemischen Expositionen (basierend auf AUC) assoziiert, welche bis zu 9,7- bzw. 2,1-fach höher waren als die zu erwartende klinische Exposition. Die peri- und postnatale Entwicklung wurden nicht untersucht. Palifermin ist ein Wachstumsfaktor, der primär die Epithelzellen über die KGF-Rezeptoren stimuliert. Hämatologische maligne Erkrankungen exprimieren keine KGF-Rezeptoren. Für mit Chemotherapie und/oder Strahlentherapie behandelte Patienten besteht jedoch ein höheres Risiko zur Entwicklung sekundärer Tumoren. Einige dieser Tumoren können KGF-Rezeptoren exprimieren und theoretisch durch Liganden des KGF-Rezeptors stimuliert werden. In einer Studie zur Beurteilung der potentiellen Kanzerogenität bei transgenen rasH2-Mäusen wurde im Zusammenhang mit der Behandlung keine Erhöhung der Inzidenz neoplastischer Läsionen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Mannitol (Ph.Eur.)
Sucrose
Polysorbat 20
Salzsäure 10%

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Wenn Heparin zur Aufrechterhaltung eines intravenösen Zugangs angewendet wird, sollte dieser vor und nach der Kepivance-Anwendung mit Kochsalzlösung gespült werden, da gezeigt wurde, dass Palifermin *in vitro* an Heparin bindet.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

6 Jahre.

Nach Rekonstitution: 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C vor Licht geschützt aufbewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C)
Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

6,25 mg Pulver in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Gummistopfen, einem Aluminiumverschluss und einer Plastikkappe.

Ein Umkarton enthält sechs Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Kepivance ist ein steriles, aber nicht konserviertes Arzneimittel und ist nur zum Einmalgebrauch bestimmt.

Kepivance sollte mit 1,2 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Das Lösungsmittel sollte langsam in die Kepivance-Durchstechflasche injiziert werden. Der Inhalt sollte während des Lösevorganges vorsichtig aufgewirbelt werden. Die Durchstechflasche nicht schütteln oder heftig bewegen.

Im Allgemeinen dauert der Löseprozess von Kepivance weniger als fünf Minuten. Prüfen Sie die Lösung visuell, um Verfärbungen und Partikel vor der Anwendung zu erkennen. Kepivance darf nicht angewendet werden, wenn Verfärbungen oder Partikel erkennbar sind.

Vor der Injektion kann Kepivance für maximal eine Stunde außerhalb des Kühlschranks gelagert werden, um Raumtemperatur zu erreichen. Es muss jedoch weiterhin vor Licht geschützt werden.

Kepivance, welches länger als eine Stunde bei Raumtemperatur gelagert wurde, muss verworfen werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
112 76 Stockholm
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/05/314/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Oktober 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. September 2010

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER
FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH,**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Amgen Inc
5550 Airport Boulevard
Boulder, Colorado 80301
USA

Amgen Inc
4000 Nelson Road
Longmont, Colorado 80503
USA

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
112 76 Stockholm
Schweden

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kepivance 6,25 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Palifermin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 6,25 mg Palifermin.
Rekonstituiertes Kepivance enthält 5 mg/ml Palifermin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Histidin, Mannitol, Sucrose, Polysorbat 20 und verdünnte Salzsäure

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

6 Durchstechflaschen mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum Einmalgebrauch
Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG
--

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Zubereitung im Kühlschrank aufbewahren und innerhalb von 24 Stunden aufbrauchen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

S112 76 Stockholm

Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/05/314/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT AUF DER DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Kepivance 6,25 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung
Palifermin
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6,25 mg

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Kepivance 6,25 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung Palifermin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Kepivance und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Kepivance beachten?
3. Wie ist Kepivance anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Kepivance aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Kepivance und wofür wird es angewendet?

Kepivance enthält den arzneilich wirksamen Bestandteil Palifermin. Palifermin ist ein Protein, das biotechnologisch aus *Escherichia coli*- Bakterien hergestellt wird. Palifermin stimuliert das Wachstum von spezifischen Zellen, so genannten Epithelzellen, die die Schleimhäute Ihres Mundes und Verdauungstraktes, aber auch andere Gewebe wie Ihre Haut bilden. Palifermin funktioniert wie der Keratinozytenwachstumsfaktor (KGF), den Ihr Körper normalerweise in kleinen Mengen selbst herstellt.

Kepivance wird zur Behandlung von oraler Mukositis (Wundschmerzen, Trockenheit und Entzündungen im Mund) angewendet, einer Nebenwirkung der Behandlung Ihres Blutkrebses.

Sie erhalten zur Behandlung Ihres Blutkrebses möglicherweise eine Chemotherapie, Strahlentherapie und autologe Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (dazu werden Ihre eigenen blutbildenden Zellen verwendet). Eine der Nebenwirkungen dieser Behandlung ist die orale Mukositis. Kepivance wird angewendet, um die Häufigkeit, Dauer und den Schweregrad der Symptome von oraler Mukositis zu reduzieren.

Kepivance ist zur Anwendung bei Erwachsenen im Alter von mindestens 18 Jahren bestimmt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Kepivance beachten?

Kepivance darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Palifermin oder aus *Escherichia coli* hergestellte Proteine oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile sind.

Kinder

Kepivance ist nicht zur Verwendung bei Kindern (0 bis 18 Jahre) bestimmt.

Anwendung von Kepivance zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Es kann zu Wechselwirkungen von Kepivance und dem Arzneimittel Heparin kommen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie derzeit Heparin anwenden bzw. vor kurzem angewendet haben.

Schwangerschaft und Stillzeit

Kepivance wurde nicht bei schwangeren Frauen untersucht. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie:

- schwanger sind
- vermuten, schwanger zu sein oder
- beabsichtigen, schwanger zu werden

In der Schwangerschaft darf Kepivance nur angewendet werden, wenn dies unbedingt notwendig ist.

Es ist nicht bekannt, ob Palifermin in die Muttermilch übertritt. Verwenden Sie Kepivance nicht, wenn Sie stillen.

Fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

3. Wie ist Kepivance anzuwenden?

Kepivance wird Ihnen von einem in der Behandlung von Krebs erfahrenen Arzt oder Pfleger verabreicht.

Die übliche Dosis von Kepivance ist 60 Mikrogramm Kepivance pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag. Diese Dosis wird Ihnen als intravenöse Injektion (in eine Vene) gegeben.

Wann erhalten Sie Kepivance?

Insgesamt erhalten Sie sechs Dosen Kepivance an drei aufeinanderfolgenden Tagen **vor** der Chemotherapie und Strahlentherapie und an drei aufeinanderfolgenden Tagen **nach** der Chemotherapie und Strahlentherapie.

Die letzten drei Dosen, die vor der Chemotherapie und Strahlentherapie gegeben werden, müssen mindestens 24 bis 48 Stunden vor Beginn der Chemotherapie und Strahlentherapie gegeben werden. Die erste der drei Dosen, die nach der Chemotherapie und Strahlentherapie gegeben wird, darf frühestens 7 Tage nach der letzten Anwendung von Kepivance gegeben werden.

Informationen zur Zubereitung und Anwendung von Kepivance finden Sie im unteren Teil dieser Broschüre im Abschnitt mit Informationen für medizinisches Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufige Nebenwirkungen (betrifft mehr als 1 Behandelten von 10) sind:

- Hautausschlag, Juckreiz und Rötung (Pruritus und Erytheme)
- Verdickung im Mund oder der Zunge
- Verfärbungen des Mundes oder der Zunge
- allgemeine Schwellungen (Ödeme)
- Schwellung der Hände, Knöchel oder Füße
- Schmerzen
- Fieber

- schmerzende Gelenke (Arthralgien)
- veränderter Geschmack
- erhöhte Lipase- und Amylasewerte (Verdauungsenzyme) im Blut (die keiner Behandlung bedürfen und normalerweise nach Beendigung der Behandlung mit Kepivance wieder den Normalwert erreichen)

Häufige Nebenwirkungen (betrifft 1 bis 10 Behandelte von 100) sind:

- Kribbeln im Mund
- Dunkelfärbung einer Hautpartie (Hyperpigmentierung)
- Schwellung des Augenlids
- Schwellung der Lippen

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Rötung, Bläschen, Schwellung der Zunge
- Schwellung (Ödem) im Gesicht oder im Mund
- Schwellung oder Rötung der Vagina
- Hautreaktionen an Händen und Füßen (Handflächen oder Fußsohlen kribbeln, werden taub, schmerzen, sind geschwollen oder rot)
- allergische Reaktionen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Kepivance aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett bzw. dem Umkarton – nach „EXP:“ bzw. „Verwendbar bis:“ – angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Kepivance enthält

- Der Wirkstoff ist Palifermin. Jede Durchstechflasche enthält 6,25 mg Palifermin.
- Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol, Sucrose, Histidin, Polysorbat 20 und verdünnte Salzsäure.

Wie Kepivance aussieht und Inhalt der Packung

Kepivance ist ein weißes Pulver, welches in Durchstechflaschen angeboten wird. Jede Packung enthält sechs Durchstechflaschen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
112 76 Stockholm
Schweden

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Kepivance ist ein steriles, aber nicht konserviertes Arzneimittel und ist nur zum Einmalgebrauch bestimmt.

Kepivance sollte mit 1,2 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Das Lösungsmittel sollte langsam in die Kepivance-Durchstechflasche injiziert werden. Der Inhalt sollte während des Lösevorganges vorsichtig aufgewirbelt werden. Die Durchstechflasche nicht schütteln oder heftig bewegen.

Im Allgemeinen dauert der Löseprozess von Kepivance weniger als fünf Minuten. Unterziehen Sie die Lösung einer optischen Kontrolle, um Verfärbungen und Partikel vor der Anwendung zu erkennen. Kepivance darf nicht angewendet werden, wenn Verfärbungen oder Partikel erkennbar sind.

Vor der Injektion kann Kepivance für maximal eine Stunde außerhalb des Kühlschranks gelagert werden, um Raumtemperatur zu erreichen. Es muss jedoch weiterhin vor Licht geschützt werden. Kepivance, welches länger als eine Stunde bei Raumtemperatur gelagert wurde, muss verworfen werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.