

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Kepivance 6,25 mg stungulyfsstofn, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur palifermin 6,25 mg.

Palifermin er vaxtarþáttur keratinfrumna manna (human keratinocyte growth factor [KGF]), framleiddur með samrunaerfðatækni í *Escherichia coli*.

Eftir að Kepivance hefur verið leyst upp inniheldur það palifermin 5 mg/ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn, lausn (stungulyfsstofn).

Hvítt, frostþurrkað þurrefni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Kepivance er ætlað til að draga úr tíðni, lengd og alvarleika munnslímbólgu hjá fullorðnum sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma, sem fá mergeyðandi geisla- og krabbameinslyfjameðferð sem tengist hárrí tíðni alvarlegrar munnslímbólgu og þurfa á að halda ígræðslu samgena stofnfrumna blóðmyndandi frumna.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknar með reynslu af krabbameinslyfjameðferð eiga að hafa yfirumsjón með meðferð með Kepivance.

Skammtar

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur Kepivance er 60 míkrogrömm/kg/dag með inndælingu í bláæð þrjá daga í röð fyrir mergeyðandi meðferð og þrjá daga í röð eftir mergeyðandi geisla- og krabbameinslyfjameðferð, alls sex skammtar. Tímabil milli síðasta skammts Kepivance fyrir mergeyðandi geisla- og krabbameinslyfjameðferð og fyrsta skammts Kepivance eftir mergeyðandi geisla- og krabbameinslyfjameðferð skal vera a.m.k. sjö dagar.

Meðferð fyrir mergeyðandi geisla- og krabbameinslyfjameðferð:

Fyrstu þrjá skammtana skal gefa áður en mergeyðandi meðferð hefst og skal þriðji skammturinn gefinn 24 til 48 klst. fyrir mergeyðandi geisla- og krabbameinslyfjameðferð.

Meðferð eftir mergeyðandi geisla- og krabbameinslyfjameðferð:

Síðustu þrjá skammtana skal gefa í kjölfar mergeyðandi geisla- og krabbameinslyfjameðferðar. Hinn fyrsta af þessum skömmtum skal gefa á eftir, en þó á sama degi og gefnar eru blóðfrumumyndandi stofnfrumur og þegar liðnir eru a.m.k. sjö dagar frá síðustu notkun Kepivance (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Kepivance hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki hefur verið lagt mat á öryggi og verkun hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2). Gæta skal varúðar þegar skammtar eru ákvarðaðir fyrir sjúklinga með skerta lifrastarfsemi.

Aldraðir

Ekki hefur verið lagt mat á öryggi og verkun hjá öldruðum. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Ekki má gefa Kepivance undir húð því slíkt getur valdið slæmum staðbundnum áhrifum.

Eftir að Kepivance hefur verið leyst upp má það ekki vera við stofuhita lengur en í eina klukkustund og það skal geymt varið ljósi. Áður en lyfið er gefið skal skyggna lausnina með tilliti til mislitunar og agna, sjá kafla 6.6.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1eða próteinum sem eru upprunnin úr *Escherichia coli*.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Notkun með krabbameinslyfjum

Hvorki skal gefa Kepivance innan 24 klst. fyrir frumueyðandi krabbameinslyfjameðferð, meðan á innrennsli lyfjanna stendur né í 24 klst. eftir meðferðina. Í klínískri rannsókn leiddi notkun Kepivance innan 24 klst. fyrir krabbameinslyfjameðferð til þess að munnslímbólga varð alvarlegri og stóð lengur.

Samhliða notkun heparíns

Ef heparín er notað til að halda innrennislögn opinni skal nota natríumklóríðlausn til að skola lögnina fyrir og eftir notkun Kepivance, sjá kafla 6.2.

Sjónskerpa

Þekkt er að KGF-viðtakar eru tjáðir í augasteinum. Ekki er hægt að útiloka að palifermin valdi dreri (sjá kafla 5.1). Langtíma áhrif eru ekki enn þekkt.

Langtíma öryggi

Langtíma öryggi Kepivance hefur ekki verið metið til hlítar hvað varðar heildar lifun, lifun án sjúkdómsversnunar og illkynja sjúkdóma sem fylgt gætu í kjölfar meðferðar.

Illkynja sjúkdómar sem ekki tengjast blóðmynd

Kepivance er vaxtarþáttur sem örvar fjölgun þekjufrumna sem tjá KGF-viðtaka. Öryggi og verkun Kepivance hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með illkynja sjúkdóma sem ekki tjá KGF-viðtaka. Því skal ekki gefa palfermin sjúklingum með staðfesta eða hugsanlega illkynja sjúkdóma sem ekki tengjast blóðmynd.

Skortur á virkni og hætta á sýkingum með stórum skömmtum af melfalani í undirbúningsmeðferð

Í klínískri rannsókn eftir að lyfið kom á markað hjá sjúklingum með mergæxli sem fengu undirbúningsmeðferð (conditioning regimen) með melfalani 200 mg/m², kom ekki fram læknisfræðilegur ávinningur við palifermin gjöf þegar fjórir dagar voru á milli síðasta skammtsins fyrir og fyrsta skammtsins eftir, hvað varðar tíðni og lengd alvarlegrar munnslímbólgu, í samanburði við lyfleysu.

Auk þess var hærri tíðni sýkinga hjá sjúklingum sem var gefið palifermin á undan og að lokinni krabbameinslyfjameðferð (49,5%) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (24,6%). Samanborið við hópinn sem fékk lyfleysu greindist sem hópurinn fékk lyf á undan og eftir meðferð með hærri tíðni herpes veirusýkingar (9% á móti 0%), sveppasýkingar í munni (7% á móti 2%) og sýklasóttar/sýklasóttarlosts (12% á móti 2%).

Verkun og öryggi palifermins hefur aðeins verið staðfest í tengslum við undirbúningsmeðferð fyrir stuðning við samgena blóðmyndandi stofnfrumur sem felur í sér geislun yfir allan líkamann og krabbameinslyfjameðferð með stórum skömmtum (cýklófosfamíð og etópósíð) (sjá kafla 5.1). Palifermin á ekki að nota í tengslum við undirbúning sem eingöngu byggir á mergeyðandi krabbameinslyfjameðferð.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Vegna þess að Kepivance er prótein er hætta á milliverkunum við önnur lyf lítil.

In vitro og *in vivo* upplýsingar benda til þess að palifermin bindist ósundurgreindu heparíni sem og léttu heparíni. Í tveimur rannsóknum hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum jók samhliða notkun Kepivance og heparíns útsetningu fyrir palifermini 5-falt vegna lægra dreifingarrúmmáls. Lyfhrif palifermins sem mæld voru með breytingu á tjáningu Ki67, höfðu tilhneigingu til að vera lægri þegar það var gefið með heparíni en óljóst er hvort þetta skiptir klínísku máli. Hins vegar hafði gjöf palifermins ekki áhrif á segavarnandi virkni heparíns við tilraunaaðstæður (einn skammtur, undir meðferðarskammtabili). Vegna takmarkaðra upplýsinga hjá sjúklingum skal nota heparín með varúð hjá sjúklingum sem fá Palifermin og framkvæma viðeigandi blóðstorkupróf til að fylgjast með meðferð þeirra.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun Kepivance á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi og þroska (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir fóstur og fósturvísu manna er ekki þekkt. Kepivance á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort Kepivance skilst út í brjóstamjólk og því skal ekki nota Kepivance handa konum sem hafa barn á brjósti.

Frjósemi

Við rannsóknir á rottum sáust engar aukaverkanir á æxlun og/eða frjósemi við skammta allt að 100 míkrokg/kg/dag. Almennar eituverkanir (klínísk einkenni og/eða breytingar á líkamsþyngd) og

aukaverkanir á frjósemisgildi karl- og kvendýra sáust við skammta sem voru stærri en 300 mÍróg/kg/dag (fimmfalt stærri en ráðlagður skammtur fyrir menn).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á ekki við.

4.8 Aukaverkanir

Upplýsingar um öryggi eru fengnar frá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem tóku þátt í slembuðum, klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og einni lyfjahvarfarannsókn, auk reynslu eftir að lyfið kom á markað.

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt hefur verið um (koma fyrir hjá > 1/10 sjúklinga) eru aukaverkanir sem eru í samræmi við lyfjafræðilega verkun Kepivance á húð og munnþekju, s.s. bjúgur, þ.m.t. bjúgur á útlimum, auk ofvaxtar í munni. Aukaverkanirnar voru yfirleitt vægar til í meðallagi alvarlegar og þær gengu til baka. Miðgildi tíma þar til þær komu fram var u.þ.b. 6 dagar eftir fyrstu 3 skammta Kepivance á jafnmörgum samliggjandi dögum og miðgildi þess tíma sem aukaverkanirnar vöruðu var u.þ.b. 5 dagar. Verkir og liðverkir eru einnig algengar aukaverkanir, í samræmi við það að sjúklingar sem fengu Kepivance fengu minna af ópíóíð verkjalyfjum en sjúklingarnir sem fengu lyfleysu (sjá töflu 2). Einnig hefur palifermin verið tengt við ofnæmisviðbrögð, þar á meðal bráðafnæmisviðbrögð.

Tafla 1. Aukaverkanir sem komu fyrir í klínískum rannsóknum og eftir að lyfið kom á markað.

Tíðni sem gefin er upp hér á eftir er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Ónæmiskerfi	Tíðni ekki þekkt:	Bráðafnæmis-/ofnæmisviðbrögð
Taugakerfi	Mjög algengar: Algengar:	Bragðtruflun Náladofi í munni
Meltingarfæri	Mjög algengar:	Ofvöxtur í munnslímhúð/ofvöxtur í tungutotum, upplitun munnslímhúðar/upplitun tungu.
	Tíðni ekki þekkt:	Tungukvillar (t.d. roði, bólur) Bjúgur í tungu
Húð og undirhúð	Mjög algengar: Algengar:	Útbrot, kláði og roðapöt. Dökkir blettir á húð (hyperpigmentation)
	Tíðni ekki þekkt:	Handa- og fótaheilkenni (tilfinningatrufun, roðapöt, bjúgur á lófum og iljum)
Stoðkerfi og stoðvefur	Mjög algengar:	Liðverkir
Æxlunarfæri og brjóst	Tíðni ekki þekkt:	Bjúgur í leggöngum, roði á sköpum og leggöngum.
Almennar aukaverkanir og	Mjög algengar:	Bjúgur, bjúgur í útlimum,

aukaverkanir á íkomustað	Algengar:	verkur og hiti
	Tíðni ekki þekkt:	Þroti í vörum, bjúgur í augnlokum Bjúgur í andliti, bjúgur í munni
Rannsóknir	Mjög algengar:	Aukinn amýlasi og lípasi í blóði ¹

¹ Kepivance getur valdið aukinni þéttni lípasa og amýlasi hjá sumum sjúklingum, með eða án einkenna um kviðverki eða bakverki. Ekki hefur verið greint frá neinu tilviki um greinilega brisbólgu hjá þessu sjúklingahópi. Við nánari greiningu kom í ljós að aukning amýlasi var einkum frá munnvatnaskirtlum.

Endurheimt blóðmyndunar eftir gjöf stofnfrumna blóðmyndandi frumna var sambærileg fyrir sjúklinga sem fengu Kepivance og þá sem fengu lyfleysu og enginn munur sást hvað varðar framgang sjúkdómsins og lifun.

Skammtatakmarkandi eiturvekanir komu fram hjá 36% (5 af 14) sjúklinga sem fengu 6 skammta, 80 míkrogrömm/kg/dag, í bláæð á 2 vikum (3 skammtar fyrir og 3 skammtar eftir mergeyðandi meðferð). Eiturvekanirnar voru í samræmi við það sem sést við ráðlagða skammta en þær voru yfirleitt alvarlegar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engin reynsla er af stærri skömmtum Kepivance handa sjúklingum en 80 míkrogrömm/kg/dag í bláæð, á 2 vikum (3 skammtar fyrir og 3 skammtar eftir mergeyðandi meðferð).

Sjá kafla 4.8 varðandi skammtatakmarkandi eiturvekanir.

Stakur skammtur, 250 míkrogrömm/kg, hefur verið gefinn í bláæð hjá 8 heilbrigðum sjálfboðaliðum, án þess að fram kæmu miklar eða alvarlegar aukaverkanir.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf gegn eitúráhrifum frumueyðandi lyfja, ATC-flokkur: V03A F08.

Palifermin er prótein sem gert er úr 140 amínósýrum og það hefur sameindþungann 16,3 kílódalton. Það er að því leyti frábrugðið innrænum KGF manna að fyrstu 23 N-enda amínósýrurnar hafa verið fjarlægðar til að auka stöðugleika próteinsins.

Verkunarháttur

KGF er prótein sem hefur áhrif á þekjufrumur með því að bindast sértækum viðtökum á yfirborði frumnanna og örvar þannig fjölgun, sérhæfingu og hvötun kerfa sem verja frumuna (t.d. hvötun and-oxandi ensíma). Innrænn KGF er þekjufrumusértækur vaxtarþáttur sem myndast í fósturbandvefsfrumum (mesenchymal cells) og myndun hans eykst sem eðlileg svörun við áverka í þekjuvef.

Lyfhrif

Fjölgu þekjufrumna var metin með Ki67 ónæmisvefjaefnafræðilegri litun hjá heilbrigðum einstaklingum. Þreföld, eða þaðan af meiri aukning Ki67 litunar sást í lífsýnum úr kinn hjá 3 af 6 heilbrigðum einstaklingum sem fengu palifermin 40 mÍkróg/kg/dag í bláæð, í 3 daga, við mælingu 24 klst. eftir þriðja skammtinn. Skammtaháð fjölgu þekjufrumna sást 48 klst. eftir gjöf staks 120 til 250 mÍkróg/kg skammts í bláæð hjá heilbrigðum einstaklingum.

Klínísk verkun og öryggi

Rannsóknaráætlun vegna palifermins í tengslum við mergeyðandi meðferð sem þarfnast gjafar stofnfrumna blóðmyndandi frumna náði til 650 sjúklinga með illkynja blóðsjúkdóma, sem tóku þátt í 3 slembuðum klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og lyfjahvarfarannsókn.

Verkun og öryggi palifermins var metið í slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem sjúklingar fengu háskammta krabbameinslyfjameðferð sem samanstóð af kaflaskiptri (fractionated) geislun alls líkamans (12 Gy heildarskammtur; dagur -8 til -5), háskammta etoposídi (60 mg/kg; dagur -4) og háskammta cyclofosfamídi (100 mg/kg; dagur -2), sem fylgt var eftir með gjöf stofnfrumna blóðmyndandi frumna til meðferðar við illkynja blóðsjúkdómum (eitlakrabbamein sem ekki eru Hodgkins eitlaæxli, Hodgkinssjúkdómur, brátt kyrmíngahvítblæði, brátt eitilfrumuhvítblæði, langvinnt kyrmíngahvítblæði, langvinnt eitilfrumuhvítblæði eða mergæxlagar. Í þessari slembivalsrannsókn fengu 212 sjúklingar annaðhvort palifermin eða lyfleysu. Palifermin var gefið með daglegri inndælingu 60 mÍkróg/kg 3 daga í röð áður en krabbameinslyfjameðferð hófst og 3 daga í röð eftir gjöf stofnfrumna blóðmyndandi frumna með níu daga á milli síðasta skammtsins fyrir og fyrsta skammtsins eftir.

Helsti endapunktur verkunar í rannsókninni var sá fjöldi daga sem sjúklingurinn fann fyrir alvarlegri munnslímbólgu (3./4. stig á WHO (World Health Organisation) skalanum). Aðrir endapunktur voru tíðni, tímalengd og alvarleiki munnslímbólgu og þörf fyrir ópíóíð verkjalyf. Engar vísbendingar voru um að endurheimt blóðmyndunar kæmi síðar fram hjá sjúklingum sem fengu palifermin en sjúklingum sem fengu lyfleysu. Niðurstöður varðandi verkun eru tilgreindar í töflu 2.

Tafla 2. Munnslímbólga og skyldar, klínískar afleiðingar - HSC ígræðslurannsókn.

	Lyfleysa n = 106	Palifermin (60 mÍkróg/kg/dag) n = 106	p-gildi*
Miðgildi (25., 75. hundraðshlutamark) daga með munnslímbólgu af 3./4. stigi samkvæmt WHO skala**	9 (6, 13)	3 (0, 6)	< 0,001
Tíðni munnslímbólgu af 3./4. stigi samkvæmt WHO skala	98%	63%	< 0,001
Miðgildi (25., 75. hundraðshlutamark) daga með munnslímbólgu af 3./4. stigi samkvæmt WHO skala, hjá sjúklingum sem fengu slíka munnslímbólgu	9 (6, 13) (n = 104)	6 (3, 8) (n = 67)	
Tíðni munnslímbólgu af 4. stigi samkvæmt WHO skala	62%	20%	< 0,001
Miðgildi (25., 75. hundraðshlutamark) daga með munnslímbólgu af 2./3./4. stigi samkvæmt WHO skala	14 (11, 19)	8 (4, 12)	< 0,001
Ópíóíða verkjastilling vegna munnslímbólgu:			
Miðgildi (25., 75. hundraðshlutamark) daga	11 (8, 14)	7 (1, 10)	< 0,001
Miðgildi (25., 75. hundraðshlutamark) samanlagðs skammts (jafngildi mg morfíns)	535 (269, 1.429)	212 (3, 558)	< 0,001
Tíðni TPN (total parenteral nutrition)	55%	31%	< 0,001
Tíðni dauðfyrningfæðar með hita	92%	75%	< 0,001

	Lyfleysa n = 106	Palifermin (60 míkróg/kg/dag) n = 106	p-gildi*
--	-----------------------------------	--	-----------------

* Notkun Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) prófs lagskipt fyrir rannsóknarsetur.

** WHO skali fyrir munnslímbólgu: 1. stig = særindi/roðapöt; 2. stig = roðapöt, sár, getur neytt fastrar fæðu; 3. stig = sár, einungis fljótandi fæða; 4. stig = fæðuneysla ekki möguleg.

Í þessari 3. stigs klínísku rannsókn sýndu sjúklingar sem fengu meðferð með palifermini, marktækan ávinning hvað varðar niðurstöður úr mati sjúklinga á særindum í munni og hálsi og áhrifum særindanna á getu til að kyngja, drekka, borða og tala. Mikil fylgni var milli þessara niðurstöðna úr mati sjúklinga og flokkunar lækna á munnslímbólgu með notkun WHO skala.

Slembiröðuð tvíblind rannsókn með samanburði við lyfleysu, sem gerð var eftir að lyfið var samþykkt, til að meta virkni palifermins sem gefið var fyrir eða fyrir og eftir krabbameinslyfjameðferð. Í rannsókninni voru þrír meðferðararmar og hún var hönnuð til að bera saman báða palifermin armana (fyrir og fyrir/eftir) við lyfleysu.

Í þessari rannsókn fengu sjúklingar (n = 281), með mergæxli undirbúningsmeðferð með melfalani (200 mg/m²) fyrir ígræðslu samgena blóðfrumumyndandi stofnfrumna.

Tíðni munnslímbólgu með sárum var 57,9% í lyfleysuarminum, 68,7% í hópnum sem fékk meðferð fyrir/eftir krabbameinslyfjameðferð og 51,4% hjá hópnum sem fékk meðferð fyrir krabbameinslyfjameðferðina. Hvorug meðferðaráætlunin leiddi í ljós tölfraðilega marktækan árangur miðað við lyfleysu. Tíðni alvarlegrar munnslímbólgu (stig 3 og 4) í hópnum þremur var 36,8% fyrir lyfleysuhópin, 38,3% fyrir hópinn sem fékk meðferð fyrir og eftir krabbameinslyfjameðferðina og 23,9% fyrir hópinn sem fékk meðferð eftir krabbameinslyfjameðferðina.

Niðurstöður úr augnskoðunum á undirhópi sjúklinga (n = 66; 14 sem fengu lyfleysu og 52 sem fengu palifermin) sem fylgst var með í 12 mánuði að loknum bráðafasa ofangreindrar rannsóknar sem gerð var eftir að lyfið var samþykkt benda til að ekki er hægt að útiloka að palifermin valdi dreri.

Niðurstöður megin endapunktsins, sem var tíðni dreramyndunar eða versnun við 12 mánuði (skilgreind sem aukning um $\geq 0,3$ skv. LOCS III stigatöflu), sýndu að dreramyndun var meiri hjá þeim sjúklingum sem fengu palifermin en hjá þeim sem fengu lyfleysu (28,6 % í hópnum sem fékk lyfleysu og 48,1% í hópnum sem fékk palifermin). Munurinn var ekki tölfraðilega marktækur. Sjónskerpa var óbreytt eftir 6 og 12 mánuði í báðum meðferðarhópnum. Aldursdreifing var ójöfn þar sem fleiri eldri sjúklingar (> 65 ára) voru í hópnum sem fékk palifermin.

Börn

1. stigs skammtaaukningarrannsókn (dose escalation study) var gerð á börnum á aldrinum 1-16 ára. Alls var 27 börnum með hvítblæði slembiröðuð til að fá 40, 60 eða 80 míkróg/kg/dag af palifermin í 3 daga fyrir og eftir blóðfrumuígræðslu (HSCT). Undirbúningsmeðferðin samanstóð af geislun á allan líkamann (TBI), etópósíði og kýklófosfamíði. Lægri tíðni alvarlegrar munnslímbólgu sást hjá sjúklingum sem fengu 80 míkróg/kg/dag en engin áhrif komu fram á tíðni bráðrar hýsilsóttar (acute graft-versus-host-disease (GVHD)). Þó palifermin væri öruggt í öllum skömmtum sem prófaðir voru, jókst tíðni húðviðbragða með auknum skammti.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf palifermins voru rannsökuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma. Eftir staka 20 til 250 míkróg/kg (heilbrigðir sjálfboðaliðar) og 60 míkróg/kg (krabbameinssjúklingar) skammta af palifermini í bláæð, sýndi palifermin hraða dreifingu út úr æðum. Hjá sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma var V_{ss} að meðaltali 5 l/kg og úthreinsun var að meðaltali um það bil 1.300 ml/klst./kg með lokahelmingunartíma sem var að meðaltali um það bil 4,5 klst. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sáust lyfjahvörf sem voru nokkurn veginn línuleg eftir gjöf staks skammts sem var allt að 250 míkróg/kg. Engin uppsöfnun palifermins átti sér stað eftir gjöf 20 og 40 míkróg/kg (heilbrigðir sjálfboðaliðar), 60 míkróg/kg fullorðnir sjúklingar) eða 40 til 80 míkróg/kg (börn) skammta, sem gefnir voru 3 daga í röð. Breytileiki milli einstaklinga er mikill, með CV% sem er um það bil 50% fyrir úthreinsun og 60% fyrir V_{ss} .

Ekki sást neinn kynbundinn munur á lyfjahvörfum palifermins. Vægt til í meðallagi skert nýrna-starfsemi (úthreinsun creatinins 30-80 ml/mín.) hafði ekki áhrif á lyfjahvörf palifermins. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (úthreinsun creatinins < 30 ml/mín.) minnkaði úthreinsun um 22% (n = 5). Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (þurftu á skilun að halda) minnkaði úthreinsun palifermins um 10% (n = 6). Lyfjahvörf hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið metin.

Aldraðir

Í stakskammtarannsókn var úthreinsun palifermins u.þ.b. 30% lægri hjá 8 heilbrigðum einstaklingum á aldrinum 66-73 ára eftir gjöf 90 míkróg/kg skammta en hjá yngri sjúklingum (≤ 65 ára) eftir gjöf 180 míkróg/kg skammta. Ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þessara takmörkuðu upplýsinga.

Börn

Í lítilli fjölskammtarannsókn hjá börnum (1 til 16 ára) sem fengu 40, 60 eða 80 míkróg/kg/dag í 3 daga fyrir og eftir HSCT, reyndust áhrif aldurs engin á lyfjahvörf palifermins þó að mikill breytileiki sæist í ætluðum breytum. Magn í líkamanum virtist ekki aukast með skammti.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Helstu niðurstöður úr rannsóknum á eiturverkunum hjá rottum og öpum, stöfuðu yfirleitt af lyfjafræðilegri verkun palifermins, einkum vöxtur þekjuvefja.

Í frjósemis-/almennum rannsóknum á eiturverkunum á æxlun hjá rottum, tengdist meðferð með palifermini almennum eiturverkunum (klínísk einkenni og/eða breytingar á líkamsþyngd) og aukaverkunum á æxlunar-/frjósemisgildi karl- og kvendýra við skammta sem voru 300 míkróg/kg/dag eða stærri. Ekki sást neinar aukaverkanir á æxlun og/eða frjósemi við skammta allt að 100 míkróg/kg/dag. Þessir NOAEL (no observed adverse effect level) skammtar tengdust almennri útsetningu sem er allt að 2,5-falt meiri en sú klíníska útsetning sem gert er ráð fyrir.

Í rannsóknum á fósturvísis-/fósturþroska hjá rottum og kanínum tengdist meðferð með palifermini eiturverkunum á þroska (aukið fósturvísislát eftir hreiðrun, fækkun unga í goti og/eða skertur fósturþungi) við skammta sem voru 500 míkróg/kg/dag fyrir rottur og 150 míkróg/kg/dag fyrir kanínur. Meðferð með þessum skömmtum tengdist einnig áhrifum á móðurina (klínísk einkenni og/eða breytingar á líkamsþyngd/fóðurneyslu), sem bendir til þess að hjá hvorugri tegundinni hafi palifermin sértækar eiturverkanir á þroska. Engra aukaverkana á þroska varð vart hjá rottum við skammta allt að 300 míkróg/kg/dag og hjá kanínum við skammta allt að 60 míkróg/kg/dag. Þessir NOAEL (no observed adverse effect level) skammtar tengdust almennri útsetningu (á grundvelli AUC) sem hjá rottum er allt að 9,7-falt meiri en sú klíníska útsetning sem gert er ráð fyrir og allt að 2,1-föld hjá kanínum. Þroski á síðari hluta fósturskeiðs og fram yfir fæðingu hefur ekki verið rannsakaður.

Palifermin er vaxtarþáttur sem einkum örvar þekjufrumur með milligöngu KGF-viðtakans. Illkynja blóðsjúkdómar tjá ekki KGF-viðtakann. Hins vegar eru sjúklingar í krabbameinslyfjameðferð/geisla-meðferð í meiri hættu á að fá afleidd æxli og vera má að sum þeirra tjái KGF-viðtaka þannig að fræðilega gætu bindlar (ligands) KGF-viðtaka örvað þau. Í rannsókn sem gerð var til að meta hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif hjá erfðabreyttum rasH2 músum, kom ekki fram nein meðferðartengd aukin tíðni æxlismeinsemda.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

L-histidín
Mannitól

Súkrósi
Pólýsorbit 20
Þynnt saltsýra

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

Ef heparín er notað til að halda innrennislögn opinni skal nota natríumklóríðlausn til að skola lögnina fyrir og eftir notkun Kepivance, því sýnt hefur verið fram á að palifermin binst við heparín *in vitro*.

6.3 Geymslupól

6 ár.

Eftir blöndun: 24 klst. við 2 °C – 8 °C, varið ljósi.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).
Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

6,25 mg af þurrefni í hettuglasi (gler af gerð I) með gúmmítappa, álinnsigli og lausri plasthettu.

Askja með 6 hettuglösum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Kepivance er sæft en órotvarið lyf, einungis til einnar notkunar.

Leysið Kepivance upp með 1,2 ml af vatni fyrir stungulyf. Dælið leysinum gætilega inn í hettuglasið með Kepivance. Hvirflið innihaldinu gætilega á meðan þurrefnið leysist upp. Hvorki má hrista hettuglasið né meðhöndla það harkalega.

Yfirleitt tekur innan við 5 mínútur að leysa Kepivance upp. Skyggnið lausnina með tilliti til mislitunar og agna, áður en lyfið er gefið. Ekki má nota Kepivance ef lausnin er mislituð eða í henni eru agnir.

Fyrir inndælingu má láta Kepivance standa í allt að 1 klst. til að ná stofuhita, en lyfið skal geymt varið ljósi. Hafi Kepivance verið lengur en 1 klst. í stofuhita skal farga því.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/05/314/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. október 2005.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. september 2010

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Amgen Inc
5550 Airport Boulevard
Boulder, Colorado 80301
Bandaríkin

Amgen Inc
4000 Nelson Road
Longmont, Colorado 80503
Bandaríkin

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Kepivance 6,25 mg stungulyfsstofn, lausn
Palifermin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 6,25 mg palifermin.
Eftir að Kepivance hefur verið leyst upp inniheldur það palifermin 5 mg/ml

3. HJÁLPAEFNI

L-histidín, mannítól, súkrósi, pólýsorbat 20 og þynnt saltsýra.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

6 hettuglös með stungulyfsstofni, lausn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Einungis til notkunar í eitt skipti
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
Eftir að lyfið hefur verið leyst upp skal geyma það í kæli og nota það innan 24 klst.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/05/314/001/IS

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI HETTUGLASS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Kepivance 6,25 mg stungulyfsstofn
Palifermin
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6,25 mg

6. ANNÐ

B. FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Kepivance 6,25 mg stungulyfsstofn, lausn palifermin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Kepivance og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Kepivance
3. Hvernig nota á Kepivance
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Kepivance
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Kepivance og við hverju það er notað

Kepivance inniheldur virka efnið palifermin sem er prótein sem framleitt er með samrunalíftækni í bakteríu sem nefnist *Escherichia coli*. Palifermin örvar vöxt tiltekinnna frumna sem kallast þekjufrumur en þær mynda þekjuvef munnsins og meltingarvegarins, sem og annars vefs líkt og húðar. Palifermin verkar á sama hátt og vaxtarþáttur keratínfrumna (KGF) sem líkaminn framleiðir sjálfur í litlu magni.

Kepivance er notað til meðhöndlunar á munnslímbólgu (særindum, þurrki og bólgu í munni) sem kemur fram sem aukaverkun meðferðar við blóðkrabbameini.

Við meðferð á blóðkrabbameini þínu getur verið að þú fáið meðferð með krabbameinslyfjum, geislameðferð og ígræðslu samgena blóðfrumumyndandi stofnfruma (frumna úr þínum eigin líkama sem mynda blóðfrumur). Ein af aukaverkunum þessarar meðferðar er munnslímbólga. Kepivance er notað til að draga úr tíðni, lengd og alvarleika einkenna munnslímbólgu.

Kepivance er aðeins ætlað fullorðnum, sem eru eldri en 18 ára.

2. Áður en byrjað er að nota Kepivance

Ekki má nota Kepivance

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir palifermini, einhverju öðru innihaldsefni Kepivance eða próteinum sem eru upprunnin úr *Escherichia coli*.

Börn

Ekki er mælt með notkun Kepivance handa börnum (0 til 18 ára).

Notkun annarra lyfja samhliða Kepivance

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Kepivance gæti haft milliverkanir við lyf sem heitir heparín. Láttu lækinn vita ef þú notar eða hefur nýlega notað heparín.

Meðganga og brjóstgjöf

Notkun Kepivance hefur ekki verið rannsökuð hjá þunguðum konum. Mikilvægt er að segja læknum frá því ef þú:

- ert þunguð

- heldur að þú sért þunguð
- hyggst verða þunguð

Ef þú ert þunguð skaltu ekki nota Kepivance nema brýna nauðsyn beri til.

Ekki er þekkt hvort Kepivance finnst í brjóstamjólk. Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota Kepivance.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

3. Hvernig nota á Kepivance

Læknir eða hjúkrunarfræðingur með reynslu af krabbameinsmeðferðum mun gefa þér Kepivance.

Venjulegur skammtur af Kepivance er 60 míkrógrömm af Kepivance fyrir hvert kg líkamspýngdar á dag. Skammturinn er gefinn með inndælingu í bláæð (gjöf í æð).

Hvenær þú færð Kepivance

Þú munt fá Kepivance með inndælingu í bláæð þrjá daga í röð **fyrir** krabbameinslyfjameðferð og geislameðferð og í þrjá daga **eftir** krabbameinslyfjameðferð og geislameðferð, samtals sex skammtar.

Hinn síðasta af skömmtunum þremur sem gefnir eru fyrir krabbameinslyfjameðferð og geislameðferð skal gefa að lágmarki 24 til 48 klukkustundum áður en krabbameinslyfjameðferðin og geislameðferðin hefst. Hinn fyrsta af skömmtunum þremur eftir krabbameinslyfjameðferð og geislameðferð skal gefa a.m.k. 7 dögum eftir síðustu gjöf Kepivance.

Upplýsingar um blöndun og lyfjagjöf Kepivance er að finna í upplýsingum handa heilbrigðisstarfsfólki aftast í fylgiseðlinum.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar aukaverkanir (koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 sjúklingum) eru:

- húðútbrot, kláði og roði
- þykkun í munni eða á tungu
- litarbreyting í munni eða á tungu
- útbreiddur þroti (bjúgur)
- þroti á höndum, ökkum eða fótum
- verkir
- hiti
- liðverkir
- breytt bragðskyn
- aukið magn lípasa og amýlása (meltingarensím) í blóðinu (sem þarfnast ekki meðferðar og verður yfirleitt eðlilegt að nýju þegar meðferð með Kepivance er hætt)

Algengar (koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 100 sjúklingum)

- náladofi í munni
- svæði á húðinni dökkna (oflitun)
- þroti í augnlokum
- þroti í vörum

Tíðni ekki þekkt (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- roði, bólur eða bólga í tungu
- bólga (bjúgur) í andliti eða munni
- bólga eða roði í leggöngum
- húðviðbrögð á höndum og fótum (náladofi, dofi, verkur, bólga eða roði í lófum og iljum)
- ofnæmi

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Kepivance

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiða á hettuglasinu, á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Kepivance inniheldur

- Virka innihaldsefnið er palifermin. Hvert hettuglas inniheldur palifermin 6,25 mg.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól, súkrósi, L-histidín, pólýsorbit 20 og þynnt saltsýra.

Lýsing á útliti Kepivance og pakkingastærðir

Kepivance er hvítt þurrefni í hettuglasi. Í hverri pakkingu eru 6 hettuglös.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Kepivance er sæft en órotvarið lyf, einungis til einnar notkunar.

Leysið Kepivance upp með 1,2 ml af vatni fyrir stungulyf. Dælið leysinum gætilega inn í hettuglasið með Kepivance. Hvirflið innihaldinu gætilega á meðan þurrefnið leysist upp. Hvorki má hrista hettuglasið né meðhöndla það harkalega.

Yfirleitt tekur innan við 5 mínútur að leysa Kepivance upp. Skyggnið lausnina með tilliti til mislitunar og agna, áður en lyfið er gefið. Ekki má nota Kepivance ef lausnin er mislituð eða í henni eru agnir.

Fyrir inndælingu má láta Kepivance standa í allt að 1 klst. til að ná stofuhita, en lyfið skal geymt varið ljósi. Hafi Kepivance verið lengur en 1 klst. í stofuhita skal farga því.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi