

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kepivance 6,25 mg poeder voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 6,25 mg palifermin.

Palifermin is een humane keratinocytegroefactor (KGF), geproduceerd door recombinant-DNA-technologie in *Escherichia coli*.

Na reconstitutie bevat Kepivance 5 mg/ml palifermin.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie (poeder voor injectie).

Wit gevriesdroogd poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kepivance is geïndiceerd voor het verlagen van de incidentie, het verkorten van de duur en de ernst van orale mucositis bij volwassen patiënten met hematologische maligniteiten behandeld met myeloablatieve radiochemotherapie geassocieerd met een hoge incidentie van ernstige mucositis en die autologe hematopoëtische stamcelondersteuning nodig hebben.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Kepivance dient onder toezicht van een arts gespecialiseerd in het gebruik van anti-kankertherapie te gebeuren.

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosering van Kepivance is 60 microgram/kg/dag, toegediend als een intraveneuze bolusinjectie gedurende drie opeenvolgende dagen vóór, en drie opeenvolgende dagen na myeloablatieve radiochemotherapie met in totaal zes doses. De duur tussen de laatste dosis Kepivance vóór de myeloablatieve radiochemotherapie en de eerste dosis Kepivance na de myeloablatieve radiochemotherapie moet ten minste zeven dagen zijn.

Premyeloablatieve radiochemotherapie:

de eerste drie doses dienen voorafgaand aan de myeloablatieve therapie te worden toegediend, de derde dosis 24 tot 48 uur vóór de myeloablatieve radiochemotherapie.

Postmyeloablatieve radiochemotherapie:

de laatste drie doses dienen na de myeloablatieve radiochemotherapie te worden toegediend. De eerste van deze doses dient na, maar op dezelfde dag als de infusie met hematopoëtische stamcellen te worden toegediend en ten minste zeven dagen na de laatst toegediende dosis Kepivance (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Kepivance bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Nierfunctiestoornis

Dosisaanpassingen bij patiënten met een nierfunctiestoornis zijn niet nodig (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

De veiligheid en werkzaamheid zijn niet geëvalueerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Wees voorzichtig bij het vaststellen van de dosis voor patiënten met een leverfunctiestoornis.

Ouderen

De veiligheid en werkzaamheid zijn niet geëvalueerd bij ouderen. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen advies voor dosisaanpassing worden gegeven.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Kepivance mag niet subcutaan worden toegediend vanwege slechte lokale verdraagbaarheid.

Gereconstitueerd Kepivance mag niet langer dan één uur bij kamertemperatuur worden bewaard en dient tegen licht te worden beschermd. Voorafgaand aan de toediening moet de oplossing visueel worden gecontroleerd op verkleuring en de aanwezigheid van deeltjes (zie rubriek 6.6).

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor van *Escherichia coli* afkomstige eiwitten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gebruik bij chemotherapie

Kepivance dient niet te worden toegediend binnen 24 uur vóór of tijdens infusie, of binnen 24 uur na toediening van cytotoxische chemotherapie. In een klinisch onderzoek resulteerde toediening van Kepivance binnen 24 uur voor of na chemotherapie in een toegenomen ernst en duur van orale mucositis.

Gelijktijdig gebruik van heparine

Als heparine wordt gebruikt om een intraveneuze lijn open te houden, moet de lijn vóór en na toediening van Kepivance met een natriumchlorideoplossing worden gespoeld; zie rubriek 6.2.

Visuele acuïteit

Van KGF-receptoren is bekend dat ze op de ooglenzen tot expressie worden gebracht. Effecten van cataractvorming bij palifermin kunnen niet worden uitgesloten (zie rubriek 5.1). Effecten op lange termijn zijn nog niet bekend.

Veiligheid op de lange termijn

De veiligheid op lange termijn van Kepivance is niet volledig beoordeeld met betrekking tot totale overleving, progressievrije overleving en secundaire maligniteiten.

Niet-hematologische maligniteiten

Kepivance is een groeifactor die de proliferatie stimuleert van epitheelcellen die de KGF-receptor tot expressie brengen. De veiligheid en werkzaamheid van Kepivance is niet vastgesteld bij patiënten met niet-hematologische maligniteiten waarbij de KGF-receptor tot expressie wordt gebracht. Palifermin dient derhalve niet te worden toegediend aan patiënten waarvan bekend is of waarbij de verdenking bestaat dat zij aan niet-hematologische maligniteiten lijden.

Gebrek aan werkzaamheid en risico op infectie bij een conditioneringsregime met hoge dosis melfalan

In een post-marketing klinisch onderzoek onder patiënten met multipel myeloom die als conditioneringsregime 200 mg/m² melfalan kregen, leverde toediening van palifermin met vier dagen tussen de laatste pre-dosis en de eerste post-dosis geen therapeutisch voordeel op in de frequentie of duur van ernstige orale mucositis in vergelijking met placebo.

Bovendien was er een hogere incidentie van infecties bij patiënten die palifermin voor en na de chemotherapie kregen toegediend (49,5%) vergeleken met patiënten die placebo ontvingen (24,6%). Vergeleken met de placebogroep had de pre-/post-chemotherapiegroep een hogere incidentie van infectie met het herpesvirus (9% vs. 0%), orale fungale infectie (7% vs. 2%) en sepsis/septische shock (12% vs. 2%).

De werkzaamheid en veiligheid van palifermin zijn alleen vastgesteld in combinatie met conditioneringsregimes voor autologe hematopoëtische stamcelondersteuning die bestaat uit totale lichaamsbestraling en hogedosischemotherapie (cyclofosfamide en etoposide) (zie rubriek 5.1). Palifermin dient niet te worden gebruikt in combinatie met een conditionering via alleen een myeloablatieve chemotherapie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aangezien Kepivance een geneesmiddel op eiwitbasis is, is het risico op interacties van Kepivance met andere geneesmiddelen laag.

In-vitro- en *in-vivo*-data suggereren dat palifermin zowel aan ongefractioneerde als aan laag moleculair gewichts heparine bindt. In twee studies bij gezonde vrijwilligers resulteerde gecombineerde toediening van Kepivance en heparine in een systemische blootstelling aan palifermin die ongeveer 5 maal hoger was, als gevolg van een kleiner distributievolume. Het farmacodynamische effect van palifermin met de verandering in Ki67-expressie als maat, neigde minder te zijn bij toediening in combinatie met heparine, maar de klinische relevantie van deze bevinding is onduidelijk. De toediening van palifermin had echter geen invloed op het antistollingseffect van heparine onder experimentele condities (enkelvoudige dosis, subtherapeutisch dosisregime). De beschikbare gegevens bij patiënten zijn beperkt; vandaar dat voorzichtigheid betracht moet worden bij gebruik van heparine bij patiënten die met palifermin worden behandeld en betrouwbare bloedstollingstests uitgevoerd moeten worden om hun behandeling te bewaken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van Kepivance bij zwangere vrouwen. Onderzoek bij dieren heeft toxiciteit met betrekking tot reproductie en ontwikkeling aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor het menselijke embryo of foetus is niet bekend. Kepivance dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt tenzij er een duidelijke noodzaak bestaat.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Kepivance in de moedermelk wordt uitgescheiden; Kepivance dient daarom niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Tijdens onderzoeken bij ratten zijn geen bijwerkingen voor de voortplantings-/vruchtbaarheidsparameters waargenomen bij doses van 100 microgram/kg/dag. Systemische toxiciteit (klinische symptomen en/of veranderingen in lichaamsgewicht) en bijwerkingen voor de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheidsparameters werden waargenomen bij doses van meer dan 300 microgram/kg/dag (vijfmaal hoger dan de aanbevolen dosis bij mensen).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheidsgegevens zijn gebaseerd op patiënten met hematologische maligniteiten die deelnamen aan gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken, waaronder één farmacokinetisch onderzoek, alsmede post-marketingervaring.

De vaakst gemelde bijwerkingen van het geneesmiddel (gemeld bij > 1/10 patiënten) zijn reacties die overeenkwamen met de farmacologische werking van Kepivance op huid en mondepitheel, zoals oedeem, met inbegrip van perifeer oedeem, en hypertrofie van orale structuren. Deze reacties waren hoofdzakelijk licht tot matig van ernst en waren omkeerbaar. De mediane tijd tot de eerste verschijnselen was ongeveer 6 dagen na de eerste van de 3 opeenvolgende dagelijkse doses Kepivance, met een mediane duur van ongeveer 5 dagen. De bijwerkingen 'pijn' en 'artralgie' kwamen overeen bij met Kepivance behandelde patiënten die minder opioïde analgetica kregen toegediend dan met placebo behandelde patiënten (zie Tabel 2). Overgevoeligheid, met inbegrip van anafylactische reacties, is eveneens in verband gebracht met palifermin.

Tabel 1. Bijwerkingen uit klinische onderzoeken en spontane meldingen.

De hieronder aangegeven frequentie is bepaald aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak (> 1/10), vaak ($\geq$ 1/100 tot < 1/10), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Anafylactische reactie/overgevoeligheid
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak: Vaak:	Dysgeusie Orale paresthesie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak:	Hypertrofie van het mondslijmvlies/hypertrofie van de tongpapillen, verkleuring van het mondslijmvlies/verkleuring van de tong

	Niet bekend:	Tongaandoeningen (bijv. roodheid, bulten en tongoedeem)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak: Vaak: Niet bekend:	Huiduitslag, pruritus en erytheem Hyperpigmentatie van de huid Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom (dysesthesie, erytheem, en oedeem op handpalmen en voetzolen)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak:	Artralgie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Niet bekend:	Vaginaal oedeem en vulvovaginaal erytheem
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak: Vaak: Niet bekend:	Oedeem, perifeer oedeem, pijn en pyrexie Lipzwellings, ooglid-oedeem Gezichtsoedeem, mond-oedeem
Onderzoeken	Zeer vaak:	Verhoogde amylase- en lipasespiegel van het bloed ¹

¹ Kepivance kan bij sommige patiënten leiden tot verhoging van de lipase- en amylasespiegels met of zonder symptomen van buikpijn of rugpijn. In deze patiëntenpopulatie zijn geen duidelijke gevallen van pancreatitis gemeld. Fractionering van verhoogde amylasespiegels toonde aan dat de toename overwegend afkomstig is van het speeksel.

Hematopoëtisch herstel na PBPC-infusie was gelijk bij patiënten die Kepivance of placebo kregen toegediend en er waren geen waarneembare verschillen in ziekteprogressie of overleving.

Dosisbeperkende toxiciteiten werden waargenomen bij 36% (5 van de 14) van de patiënten die 6 doses van 80 microgram/kg/dag intraveneus gedurende 2 weken kregen toegediend (3 doses vóór en drie doses na myeloablatieve therapie). Deze gebeurtenissen kwamen overeen met die zoals waargenomen bij de aanbevolen dosis, maar waren in het algemeen ernstiger van aard.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met intraveneus toegediende doses Kepivance hoger dan 80 microgram/kg/dag bij patiënten gedurende 2 weken (3 doses vóór en 3 doses na myeloablatieve therapie).

Zie voor informatie over dosisbeperkende toxiciteiten rubriek 4.8.

Eén enkele dosis van 250 microgram/kg is intraveneus toegediend aan 8 gezonde vrijwilligers zonder ernstige bijwerkingen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Detoxificerende middelen bij antineoplastische behandeling,
ATC-code: V03AF08.

Palifermin is een eiwit van 140 aminozuren met een molecuulgewicht van 16,3 kilodalton. Het verschil tussen palifermin en endogeen humaan KGF is gelegen in het feit dat de eerste 23 N-terminale aminozuren zijn verwijderd voor een betere eiwitstabiliteit.

Werkingsmechanisme

KGF is een eiwit dat zich richt op epitheelcellen door binding aan specifieke receptoren op het celoppervlakte waardoor proliferatie, differentiatie en up-regulatie van cytoprotectieve mechanismen (bijv. inductie van antioxidant-enzymen) worden gestimuleerd. Endogeen KGF is een groeifactor specifiek voor epitheelcellen die wordt geproduceerd door mesenchymcellen en die van nature uit positief wordt gereguleerd in reactie op beschadiging van epitheelweefsel.

Farmacodynamische effecten

Epitheelcelproliferatie werd beoordeeld door immunohistochemische kleuring met Ki67 bij gezonde proefpersonen. Een 3-voudige of sterkere toename van de Ki67-kleuring werd waargenomen, gemeten 24 uur na de derde dosis, in bipten van de mondholte bij 3 van de 6 gezonde proefpersonen die gedurende 3 dagen 40 microgram/kg/dag palifermin intraveneus kregen toegediend. Dosisafhankelijke epitheelcelproliferatie werd 48 uur na toediening waargenomen bij gezonde proefpersonen die enkelvoudige intraveneuze doses van 120 tot 250 microgram/kg kregen toegediend.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Het klinische programma met palifermin binnen de setting van myelotoxische therapie die ondersteuning met hematopoëtische stamcellen (HSC) vereist, omvatte 650 patiënten met hematologische maligniteiten in 3 gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken en een farmacokinetisch onderzoek.

De werkzaamheid en veiligheid van palifermin werden vastgesteld in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie waarin patiënten cytotoxische hoge-dosis-therapie kregen toegediend bestaande uit gefractioneerde totale lichaamsbestraling (12 Gy totale dosis, dag -8 tot -5), hoge doses etoposide (60 mg/kg, dag -4) en hoge doses cyclofosfamide (100 mg/kg, dag -2) gevolgd door PBPC-ondersteuning ter behandeling van hematologische maligniteiten (Non-Hodgkin Lymfoom (NHL), ziekte van Hodgkin, Acute Myeloïde Leukemie (AML), Acute Lymfatische Leukemie (ALL), Chronische Myeloïde Leukemie (CML), Chronische Lymfatische Leukemie (CLL) of multipel myeloom). In dit onderzoek werden 212 patiënten gerandomiseerd en kregen palifermin of placebo toegediend. Palifermin werd toegediend als een dagelijkse intraveneuze injectie van 60 microgram/kg gedurende 3 opeenvolgende dagen voorafgaand aan de start van de cytotoxische therapie en gedurende 3 opeenvolgende dagen na infusie van perifere bloedvoorlopercellen met negen dagen tussen de laatste pre-dosis en de eerste post-dosis.

Het belangrijkste eindpunt ten aanzien van de werkzaamheid was het aantal dagen dat patiënten ernstige orale mucositis hadden (graad 3/4 op de schaal van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO)). Andere eindpunten waren onder meer incidentie, duur en ernst van orale mucositis en de noodzaak voor het gebruik van opioïde analgetica. Er waren geen aanwijzingen voor een vertraging in tijd tot hematopoëtisch herstel bij patiënten die palifermin kregen ten opzichte van patiënten met placebo. De resultaten voor de werkzaamheid worden in Tabel 2 gepresenteerd.

Tabel 2. Orale mucositis & gerelateerde klinische gevolgen – Onderzoek bij transplantatie van hematopoëtische stamcellen

	Placebo n = 106	Palifermin (60 microgram/ kg/dag) n = 106	p-waarde*
Mediaan (25 ^e , 75 ^e percentiel) aantal dagen met orale mucositis WHO-graad 3/4**	9 (6, 13)	3 (0, 6)	< 0,001
Incidentie van patiënten van orale mucositis WHO-graad 3/4	98%	63%	< 0,001
Mediaan (25 ^e , 75 ^e percentiel) aantal dagen met orale mucositis WHO-graad 3/4 van aangedane patiënten	9 (6, 13) (n = 104)	6 (3, 8) (n = 67)	
Incidentie van patiënten met orale mucositis WHO-graad 4	62%	20%	< 0,001
Mediaan (25 ^e , 75 ^e percentiel) aantal dagen met orale mucositis WHO-graad 2/3/4	14 (11, 19)	8 (4, 12)	< 0,001
Opioïde analgetica voor orale mucositis:			
Mediaan (25 ^e , 75 ^e percentiel) aantal dagen	11 (8, 14)	7 (1, 10)	< 0,001
Mediane (25 ^e , 75 ^e percentiel) cumulatieve dosis (equivalenten morfine in mg)	535 (269, 1429)	212 (3, 558)	< 0,001
Incidentie van patiënten met Totale Parenterale Nutritie (TPN)	55%	31%	< 0,001
Incidentie van patiënten met febrile neutropenie	92%	75%	< 0,001

* Met gebruikmaking van de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-test gestratificeerd volgens onderzoekscentrum

** WHO-schaal voor orale mucositis: graad 1 = pijn/erytheem; graad 2 = erytheem, zweervorming, kan vast voedsel eten; graad 3 = zweervorming, kan alleen vloeibaar voedsel eten; graad 4 = voeding niet mogelijk

In deze klinische fase-III-studie vertoonden met palifermin behandelde patiënten aanzienlijke positieve effecten wat betreft de door de patiënt gerapporteerde uitkomsten van pijnlijke mond en keel en de invloed van palifermin op slikken, drinken, eten en praten. De door de patiënten gemelde uitkomsten waren sterk gecorreleerd aan de klinische gradering van orale mucositis volgens de WHO-schaal.

Er werd na goedkeuring een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, dubbelblind onderzoek uitgevoerd om de werkzaamheid van palifermin, gegeven voorafgaand aan of voorafgaand aan en na chemotherapie (CT), te beoordelen. Het onderzoek kende drie behandelingsarmen en was opgezet om elk van de palifermin-armen (pre- en pre/post-arm) te vergelijken met placebo.

Bij dit onderzoek (n = 281) werden patiënten met multipel myeloom geconditioneerd met melfalan (200 mg/m²) voordat ze transplantatie van autologe hematopoëtische stamcellen ondergingen.

De incidentie van ulceratieve orale mucositis was 57,9% in de placebo-arm, 68,7% in de pre/post-CT-groep en 51,4% in de pre-CT-groep. Geen van de twee doseringsregimes leverde statistisch significante resultaten t.o.v. placebo op. De incidentie van ernstige (graad 3 en 4) orale mucositis in de drie groepen was respectievelijk 36,8%, 38,3% en 23,9% voor de placebo-, pre/post-CT- en pre-CT-groep, waarbij geen statistische significantie werd vastgesteld.

Gezien de resultaten van oftalmologische onderzoeken bij een deel van de patiënten (n = 66; 14 in de placebogroep, 52 in de palifermingroep) die gedurende 12 maanden na de acute fase van het eerdergenoemde onderzoek-na-goedkeuring zijn gevolgd, kunnen effecten van cataractvorming bij gebruik van palifermin niet worden uitgesloten. Voor het belangrijkste eindpunt, namelijk het vóórkomen van cataractontwikkeling of -progressie na 12 maanden (gedefinieerd als een toename van $\geq 0,3$ in de LOCS III-score), kreeg in de palifermingroep een groter deel van de personen te maken met cataractontwikkeling dan in de placebogroep (28,6 % in de placebogroep vs. 48,1% in de palifermingroep). Dit verschil was niet statistisch significant. Visuele acuïteit was na 6 of 12 maanden

in geen enkele behandelgroep aangedaan. Er was een disbalans in leeftijdsdistributie: meer oudere (> 65 jaar) patiënten waren geïncludeerd in de palifermingroep.

Pediatrische patiënten

Een fase I-dosisescalatiestudie werd uitgevoerd bij pediatrische patiënten van 1 tot 16 jaar. In totaal 27 pediatrische patiënten met leukemie werden gerandomiseerd naar palifermindoses van respectievelijk 40, 60 of 80 microgram/kg/dag gedurende 3 dagen voor en na hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT). Het voorbereidende regime bestond uit totale lichaamsbestraling (TBI), etoposide en cyclofosfamide. De incidentie van acute graft-versus-host disease (GVHD) nam daarbij niet toe en er werd een lagere incidentie van ernstige orale mucositis waargenomen bij patiënten die 80 microgram/kg/dag kregen. Hoewel palifermin veilig was bij alle testdoses nam de incidentie van huidreacties toe met de dosis.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van palifermin werd onderzocht bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met hematologische maligniteiten. Na enkelvoudige intraveneuze doses van 20 tot 250 microgram/kg (gezonde vrijwilligers) en 60 microgram/kg (kankerpatiënten) vertoonde palifermin snelle extravasculaire distributie. Bij patiënten met hematologische maligniteiten was het gemiddelde distributievolume tijdens steady-state (V_{ss}) 5 l/kg en de gemiddelde klaring (CL) ongeveer 1300 ml/uur/kg met een gemiddelde terminale halfwaardetijd van ongeveer 4,5 uur. Na toediening van enkelvoudige doses tot 250 microgram/kg werd bij gezonde vrijwilligers bij benadering dosislineaire farmacokinetiek waargenomen. Er was geen sprake van accumulatie van palifermin na 3 opeenvolgende dagelijkse doses van 20 en 40 microgram/kg (gezonde vrijwilligers) of 60 microgram/kg (volwassen patiënten) of 40 tot 80 microgram/kg (pediatriche patiënten). De interindividuele variabiliteit is hoog met een CV (%) van ongeveer 50% voor CL en 60% voor V_{ss} .

Ten aanzien van de farmacokinetiek van palifermin werden geen aan het geslacht gerelateerde verschillen waargenomen. Milde tot matige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring 30-80 ml/min) hadden geen invloed op de farmacokinetiek van palifermin. Bij patiënten met nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min), verlaagde de klaring met 22% (n = 5). Bij patiënten met nierziekte in een eindstadium (dialyse benodigd) was de klaring van palifermin verlaagd met 10% (n = 6). Het farmacokinetische profiel bij patiënten met leverinsufficiëntie, is niet beoordeeld.

Ouderen

In een studie met enkelvoudige dosis was de klaring van palifermin ongeveer 30% lager bij 8 gezonde proefpersonen van 66 tot 73 jaar na een dosis van 90 microgram/kg dan bij jongere proefpersonen (≤ 65 jaar) na een dosis van 180 microgram/kg. Op grond van deze beperkte gegevens kan geen advies voor dosisaanpassing worden gegeven.

Pediatriche patiënten

In een kleine studie met meervoudige doses bij pediatriche patiënten van 1 tot 16 jaar die 40, 60 of 80 microgram/kg/dag kregen gedurende 3 dagen voor en na HSCT, werd geen leeftijdseffect op de farmacokinetische eigenschappen van palifermin gevonden, hoewel de geschatte parameters een grote variabiliteit lieten zien. Systemische blootstelling leek niet toe te nemen met de dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Opvallende bevindingen in toxicologische onderzoeken bij rat en aap waren doorgaans toe te schrijven aan de farmacologische werking van palifermin, met name proliferatie van epitheelweefsels.

In toxiciteitsonderzoeken naar fertiliteit/totale reproductie bij ratten ging behandeling met palifermin gepaard met systemische toxiciteit (klinische aanwijzingen en/of veranderingen in lichaamsgewicht) en negatieve effecten op de mannelijke en vrouwelijke parameters m.b.t. reproductie/fertiliteit bij

doses hoger dan of gelijk aan 300 microgram/kg/dag. Bij doses tot 100 microgram/kg/dag werden geen negatieve effecten op de parameters m.b.t. reproductie/fertiliteit waargenomen. Deze doses met een 'no observed adverse effect level' (NOAEL) resulteerden in een systemische blootstelling die tot 2,5 keer hoger was dan de verwachte klinische blootstelling.

In toxiciteitsonderzoeken naar embryonale/foetale ontwikkeling bij ratten en konijnen ging de behandeling met palifermin gepaard met ontwikkelingstoxiciteit (verhoogde afstoting na innesteling, minder jongen per nest en/of lager foetaal gewicht) bij doses van respectievelijk 500 en 150 microgram/kg/dag. Behandeling met deze doses ging ook gepaard met maternale effecten (klinische aanwijzingen voor en/of veranderingen in lichaamsgewicht/voedselconsumptie), wat erop duidt dat palifermin niet selectief toxisch was voor de ontwikkeling bij een van beide soorten. Bij ratten en konijnen werden geen nadelige effecten op de ontwikkeling waargenomen bij doses tot respectievelijk 300 en 60 microgram/kg/dag. Deze 'NOAEL'-doses gingen gepaard met een systemische blootstelling (gebaseerd op de AUC) tot respectievelijk 9,7 en 2,1 keer de verwachte klinische blootstelling. De peri- en postnatale ontwikkeling zijn niet onderzocht.

Palifermin is een groeifactor die hoofdzakelijk epitheelcellen stimuleert via de KGF-receptor. Hematologische maligniteiten brengen de KGF-receptor niet tot expressie. Patiënten behandeld met chemotherapie en/of radiotherapie hebben echter een hoger risico op het ontstaan van secundaire tumoren, waarvan er enkele KGF-receptors tot expressie kunnen brengen en, theoretisch, kunnen worden gestimuleerd door KGF-receptorliganden. In een onderzoek om mogelijke carcinogeniciteit bij transgene ras H2 muizen vast te stellen, werd geen behandeling gerelateerde toename van neoplastische letsels waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine
Mannitol
Sucrose
Polysorbaat 20
Verdund zoutzuur

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

Als er heparine wordt gebruikt om een intraveneuze lijn open te houden, dient de lijn voor en na toediening van Kepivance te worden gespoeld met een natriumchlorideoplossing, omdat is aangetoond dat palifermin *in vitro* aan heparine bindt.

6.3 Houdbaarheid

6 jaar.

Na reconstitutie: 24 uur bij 2 °C – 8 °C, beschermd tegen licht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

6,25 mg poeder in een injectieflacon (type I glas) met een rubber stop, een aluminium verzegeling en een plastic flip-off-dop.

Verpakking met 6 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Kepivance is een steriel product zonder conserveermiddel en is bedoeld voor eenmalig gebruik.

Kepivance dient met 1,2 ml water voor injecties te worden gereconstitueerd. Het verdunningsmiddel dient langzaam in de injectieflacon met Kepivance te worden geïnjecteerd. De inhoud dient tijdens het oplossen voorzichtig te worden rondgedraaid. De injectieflacon niet schudden of krachtig bewegen.

Doorgaans duurt het oplossen van Kepivance minder dan 5 minuten. Voor toediening de oplossing visueel controleren op verkleuring en deeltjes. Kepivance mag niet worden toegediend als verkleuring of deeltjes worden waargenomen.

Kepivance kan, voor injectie, maximaal 1 uur bij kamertemperatuur worden bewaard maar dient te worden beschermd tegen licht. Als Kepivance langer dan 1 uur bij kamertemperatuur heeft gestaan, mag het niet meer worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/314/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 oktober 2005

Datum van laatste verlenging: 23 september 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>)

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

Amgen Inc
5550 Airport Boulevard
Boulder, Colorado 80301
Verenigde Staten

Amgen Inc
4000 Nelson Road
Longmont, Colorado 80503
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN
NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Kepivance 6,25 mg poeder voor oplossing voor injectie
Palifermin

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 6,25 mg palifermin.
Gereconstitueerd Kepivance bevat 5 mg/ml palifermin.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

L-histidine, mannitol, sucrose, polysorbaat 20 en verdund zoutzuur

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

6 injectieflacons bevattende poeder voor oplossing voor injectie

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor eenmalig gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen
Voor intraveneus gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
--

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Na reconstitutie in de koelkast bewaren en binnen 24 uur gebruiken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/05/314/001

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Kepivance 6,25 mg poeder voor injectie
Palifermin
Intraveneus

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6,25 mg

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Kepivance 6,25 mg poeder voor oplossing voor injectie Palifermin

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Kepivance en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Kepivance en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Kepivance bevat de werkzame stof palifermin. Palifermin is een eiwit dat door middel van biotechnologie wordt geproduceerd in bacteriën genaamd *Escherichia coli*. Palifermin stimuleert de groei van specifieke cellen, de epitheelcellen, die de bekleedende weefsellaag van uw mond en spijsverteringskanaal en andere weefsels zoals de huid vormen. Palifermin werkt op dezelfde manier als de keratinocyten-groefactor (KGF) die van nature in kleine hoeveelheden door uw lichaam wordt aangemaakt.

Kepivance wordt gebruikt voor de behandeling van orale mucositis (pijnlijke, droge en ontstoken mond), een bijwerking van de behandeling van bloedkanker.

Voor de behandeling van uw bloedkanker ondergaat u wellicht chemotherapie, radiotherapie en/of transplantatie van autologe hematopoëtische stamcellen (cellen van uw eigen lichaam die bloedcellen produceren). Een van de bijwerkingen van deze behandelingen is orale mucositis. Kepivance wordt gebruikt om de frequentie, duur en ernst van orale mucositis te verbeteren.

Kepivance dient uitsluitend te worden gebruikt bij volwassenen die ouder zijn dan 18 jaar.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u extra voorzichtig zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor eiwitten afkomstig van *Escherichia coli* of voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.

Kinderen

Kepivance wordt niet aanbevolen voor kinderen (0 tot 18 jaar).

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Kepivance nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Er is mogelijk sprake van interactie tussen Kepivance en een medicijn genaamd heparine. Stel uw arts op de hoogte als u heparine gebruikt of onlangs hebt gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Kepivance is niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u:

- zwanger bent
- denkt dat u misschien zwanger bent
- van plan bent om zwanger te worden

Als u zwanger bent, kunt u Kepivance beter niet gebruiken tenzij dit echt nodig is.

Het is niet bekend of Kepivance wordt uitgescheiden in moedermelk. Kepivance niet gebruiken als u borstvoeding geeft.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Kepivance wordt bij u toegediend door een arts of verpleegkundige met ervaring in de behandeling van kanker.

De gebruikelijke dosering Kepivance is 60 microgram Kepivance per kilogram lichaamsgewicht per dag. Deze dosis wordt u in totaal zes maal toegediend als intraveneuze injectie (in een ader).

Wanneer krijgt u dit middel toegediend?

U krijgt Kepivance toegediend gedurende drie opeenvolgende dagen **vóór** chemotherapie en radiotherapie en drie opeenvolgende dagen **na** chemotherapie en radiotherapie.

De laatste van de drie doses die worden toegediend voorafgaand aan de chemotherapie en radiotherapie, moet ten minste 24 tot 48 uur vóór aanvang van de chemotherapie en radiotherapie worden gegeven. De eerste van de drie doses die worden toegediend na de chemotherapie en radiotherapie moet ten minste 7 dagen na de meest recente toediening van Kepivance worden toegediend.

Voor informatie over het voorbereiden en toedienen van Kepivance raadpleegt u de informatie voor professionele zorgverleners aan het einde van deze bijsluiter.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (treden op bij meer dan 1 op de 10 gebruikers) zijn:

- huiduitslag, jeuk en roodheid (pruritus en erytheem);
- een verdikking van de mond of tong;
- een kleurverandering van de mond of tong;
- algehele zwelling (oedeem);
- zwelling van handen, enkels of voeten;
- pijn;
- koorts;
- pijnlijke gewrichten (artralgie);
- smaakverandering;
- verhoging van de concentratie lipase en amylase (spijsverteringsenzymen) in het bloed (hoeft niet te worden behandeld en normaliseert doorgaans na stopzetting van de behandeling met Kepivance).

Vaak voorkomende bijwerkingen (treden op bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers) zijn:

- tintelingen in de mond;
- donkere verkleuring van een deel van de huid (hyperpigmentatie);
- ooglidzwellen;
- lipzwellen

Niet bekend (frequentie kan niet worden vastgesteld op basis van de beschikbare gegevens):

- roodheid, bulten of zwellen van de tong;
- het zwellen (oedeem) van het gezicht of de mond;
- zwellen of roodheid van de vagina;
- hand-voet huidreactie (de handpalmen of de voetzolen tintelen, worden gevoelloos, pijnlijk, gezwollen of rood);
- allergische reacties.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is palifermin. Elke injectieflacon bevat 6,25 mg palifermin.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, sucrose, L-histidine, polysorbaat 20 en verdund zoutzuur.

Hoe ziet Kepivance eruit en hoeveel zit er in een verpakking

Kepivance is een wit poeder dat in injectieflacons wordt geleverd. Elke verpakking bevat 6 injectieflacons.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Kepivance is een steriel product zonder conserveermiddel en is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

Kepivance dient met 1,2 ml water voor injecties te worden gereconstitueerd. Het verdunningsmiddel dient langzaam in de injectieflacon met Kepivance te worden geïnjecteerd. De inhoud dient tijdens oplossen voorzichtig te worden rondgedraaid. De injectieflacon niet schudden of krachtig bewegen.

Doorgaans duurt het oplossen van Kepivance minder dan 5 minuten. Voor toediening de oplossing visueel controleren op verkleuring en deeltjes. Kepivance mag niet worden toegediend als verkleuring of deeltjes worden waargenomen.

Kepivance kan, voor injectie, maximaal 1 uur bij kamertemperatuur worden bewaard maar dient te worden beschermd tegen licht. Als Kepivance langer dan 1 uur bij kamertemperatuur heeft gestaan, mag het niet meer worden gebruikt.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.