

VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kepivance 6,25 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 6,25 mg palifermin.

Palifermin er en human keratinocyttevekstfaktor (keratinocyte growth factor; KGF), framstilt ved rekombinant DNA-teknologi i *Escherichia coli*.

Når Kepivance er rekonstituert, inneholder det 5 mg/ml palifermin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning (pulver for injeksjon).

Hvitt lyofilisert pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kepivance er indisert til å redusere insidensen, varigheten og alvorlighetsgraden av oral mukositt hos voksne pasienter med hematologiske maligniteter som får myeloablative radiokjemoterapi forbundet med høy insidens av alvorlig mukositt, og som krever autolog hematopoetisk stamcellestøtte.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Kepivance-behandlingen bør overvåkes av en lege som har erfaring med kreftbehandling.

Dosering

Voksne

Anbefalt dosering av Kepivance er 60 mikrogram/kg/dag, administrert som en intravenøs bolusinjeksjon i tre dager sammenhengende før og i tre dager sammenhengende etter myeloablative radiokjemoterapi, totalt seks doser. Varigheten mellom siste Kepivance-dose før myeloablative radiokjemoterapi og første Kepivance-dose etter myeloablative radiokjemoterapi må være minst sju dager.

Pre-myeloablative radiokjemoterapi:

De første tre dosene skal administreres før den myeloablative behandlingen, og den tredje dosen skal gis 24 til 48 timer før myeloablative radiokjemoterapi.

Post-myeloablative radiokjemoterapi:

De siste tre dosene skal administreres etter myeloablative radiokjemoterapi. Den første av disse dosene skal administreres etter, men på samme dag som den hematopoetiske stamcelleinfusjonen og minst sju dager etter at den siste Kepivance-dosen ble administrert (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Kepivance hos barn i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig å justere doseringen for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt er ikke vurdert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Det må utvises varsomhet ved dosering til pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Eldre

Sikkerhet og effekt er ikke vurdert hos eldre pasienter (se pkt. 5.2). For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen dosejustering kan gis.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

Kepivance skal ikke administreres subkutant på grunn av dårlig lokal toleranse.

Rekonstituert Kepivance skal ikke oppbevares i romtemperatur i mer enn en time, og skal beskyttes mot lys. Injeksjonsvæsken skal undersøkes med tanke på misfarging og partikler før den administreres, se pkt. 6.6.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller overfor *Escherichia coli*-deriverte proteiner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bruk med kjemoterapi

Kepivance skal ikke administreres innenfor et tidsrom på 24 timer før, under infusjon eller innenfor et tidsrom på 24 timer etter administrasjon av cytotoxisk kjemoterapi. I en klinisk studie førte administrering av Kepivance innen 24 timer før kjemoterapi til økt alvorlighetsgrad og varighet av oral mukositt.

Samtidig bruk av heparin

Dersom heparin brukes for å opprettholde en intravenøs forbindelse, skal det brukes natriumkloridoppløsning for å skylle slangen før og etter administrering av Kepivance (se pkt 6.2).

Synsskarphet

KGF-reseptorer uttrykkes i øyelinsen. Kataraktdannende virkninger av palifermin kan ikke utelukkes (se punkt 5.1). Langtidseffekter er foreløpig ikke kjent.

Langtidssikkerhet

Langtidssikkerhet ved bruk av Kepivance er ikke fullstendig evaluert med hensyn til total overlevelse (overall survival), progresjonsfri overlevelse (progression free survival) og sekundære maligniteter.

Ikke-hematologiske maligniteter

Kepivance er en vekstfaktor som stimulerer proliferasjonen av KGF-reseptoruttrykkende epitelceller. Sikkerhet og effekt av Kepivance har ikke blitt fastslått hos pasienter med KGF-reseptoruttrykkende ikke-hematologiske maligniteter. Palifermin skal derfor ikke gis til pasienter med kjente eller mistenkte ikke-hematologiske maligniteter.

Manglende effekt og risiko for infeksjoner ved kondisjoneringsregime med høye doser av melfalan

I en klinisk studie etter markedsføring fikk pasienter med multippel myelom melfalan 200 mg/m² som kondisjoneringsregime. Paliferminadministrering med fire dager mellom siste predose og første postdose viste ingen terapeutisk fordel i frekvens eller varighet av alvorlig oral mukositt sammenlignet med placebo.

I tillegg var det en høyere forekomst av infeksjoner hos pasienter som fikk palifermin før og etter kjemoterapi (49,5 %) sammenlignet med pasienter som fikk placebo (24,6 %). Sammenlignet med placebogruppen hadde gruppen som fikk palifermin før/etter kjemoterapi, høyere forekomst av herpesvirusinfeksjon (9 % kontra 0 %), oral soppinfeksjon (7 % kontra 2 %) og sepsis / septisk sjokk (12 % kontra 2 %).

Effekten og sikkerheten av palifermin er kun fastslått i forbindelse med kondisjoneringsregimer for autolog hematopoetisk stamcellestøtte som omfatter helkroppsbestråling og høye doser med kjemoterapi (cyclofosfamid og etoposid) (se pkt. 5.1). Palifermin skal ikke brukes i forbindelse med kondisjonering med bare myeloablativ kjemoterapi.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Siden det er et proteinbasert legemiddel, er det liten risiko for at Kepivance skal interagere med andre legemidler.

In-vitro- og *in-vivo*-data tyder på at palifermin binder seg til både ufraksjonert heparin og heparin med lav molekylvekt. I to studier med friske frivillige førte samtidig administrering av Kepivance og heparin til ca 5 ganger høyere systemisk eksponering for palifermin, på grunn av et lavere volum av distribusjon. Den farmakodynamiske effekten av palifermin, målt ved endringen i Ki67-uttrykk, hadde en tendens til å være lavere når det gis med heparin, men den kliniske relevansen av dette funnet er uklar. Imidlertid påvirket administrering av palifermin ikke heparinens antikoagulerende effekt i de eksperimentelle forhold (enkeltdose, subterapeutiske dosering). På grunn av begrensede pasientdata, bør heparin brukes med forsiktighet hos pasienter som får palifermin og hensiktsmessige blodkoagulasjonstester bør utføres for å overvåke behandlingen. Siden det er begrensede data fra pasienter, bør heparin brukes med forsiktighet hos pasienter som samtidig får palifermin og passende blodkoagulasjonstester bør utføres for å overvåke disse pasientene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra bruk av Kepivance hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjontoksiske effekter og toksiske effekter på utvikling (se pkt. 5.3). Mulig risiko for embryo eller foster hos mennesket er ukjent. Kepivance skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig.

Amming

Det er ikke kjent om Kepivance passerer over i morsmelk, og Kepivance skal derfor ikke gis til kvinner som ammer.

Fertilitet

I studier hos rotter ble det ikke observert negative effekter på forplantningsevne/fertilitet ved doser på opptil 100 mikrogram/kg/dag. Systemisk toksisitet (kliniske tegn og/eller endringer i kroppsvekt) og negative effekter på hannlige og hunnlige fertilitetsparametere ble observert ved doser ≥ 300 mikrogram/kg/dag (5 ganger høyere enn anbefalt human dose).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Sikkerhetsdata er basert på pasienter med hematologiske maligniteter i randomiserte, placebokontrollerte kliniske studier, inkludert én farmakokinetisk studie, samt erfaringer etter markedsføring.

De mest vanlige rapporterte bivirkningene av legemidlet (rapportert hos $> 1/10$ pasienter) er reaksjoner som er konsistente med den farmakologiske virkningen av Kepivance på hud og oralt epital, det vil si ødem, inkludert perifert ødem, og hypertofi av orale strukturer. Disse reaksjonene var hovedsakelig milde til moderate i alvorlighetsgrad og var reversible. Median for tid til inntreden var ca. 6 dager etter den første av 3 sammenhengende daglige doser av Kepivance, med median for varighet på ca. 5 dager. Smerte og artralgi er andre vanlige bivirkninger, i overensstemmelse med at pasienter som ble behandlet med Kepivance, fikk mindre opioid analgesi enn pasienter som fikk behandling med placebo (se tabell 2). Overfølsomhet, inkludert anafylaktiske reaksjoner, er også blitt knyttet til palifermin.

Tabell 1. Bivirkninger fra kliniske studier og spontanrapporter.

Frekvensene som er listet under er definert ved bruk av følgende termer: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organsystem	Frekvens	Skadelige effekter
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Anafylaktisk reaksjon / overfølsomhet
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige: Vanlige:	Dysgeusia Oral parestesi
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige: Ikke kjent:	Oral mukosal hypertrofi / hypertrofi av tungepapiller, oral mukosal misfarging / misfarging av tunge Tungesykdom (for eksempel rødhet, kuler), tungeødem
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige: Vanlige: Ikke kjent:	Utslett, kløe og erytem Hyperpigmentering i hud Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom (dysestesi, erytem, ødem i håndflater og fotsåler)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige:	Artralgi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ikke kjent:	Vaginalt ødem og vulvovaginalt erytem

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige: Vanlige: Ikke kjent:	Ødem, perifert ødem, smerte og feber Hovne lepper, øyelokksødem Ansiktsødem, munnødem
Undersøkelser	Svært vanlige:	Økt blodamylase og økt lipase ¹

¹Kepivance kan forårsake økte lipase- og amylasenivåer hos enkelte pasienter med eller uten symptomer på magesmerter eller verking i ryggen. Det er ikke rapportert om klare tilfeller av pankreatitt i denne pasientpopulasjonen. Fraksjonering av økte amylasenivåer viste at økningen hovedsakelig skyldtes spyttproduksjonen.

Den hematopoetiske bedringen etter PBPC-infusjon var tilnærmet lik hos pasienter som fikk Kepivance og placebo, og det ble ikke observert noen forskjeller med hensyn til sykdomsprogresjon eller overlevelse.

Dosebegrensende toksisitet ble observert hos 36 % (5 av 14) av pasienter som fikk 6 doser på 80 mikrogram/kg/dag administrert intravenøst over 2 uker (3 doser før og 3 doser etter myeloablative behandling). Disse hendelsene var i samsvar med det som ble observert ved anbefalt dose, men var generelt mer alvorlige.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Annex V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen erfaring med Kepivance-doser større enn 80 mikrogram/kg/dag administrert intravenøst til pasienter over 2 uker (3 doser før og 3 doser etter myeloablative behandling).

For informasjon om dosebegrensende toksisitet se pkt 4.8.

En enkeltdose på 250 mikrogram/kg har vært administrert intravenøst til 8 friske frivillige uten sterke eller alvorlige bivirkninger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Legemiddel som motvirker toksisitet av antineoplastisk behandling, ATC-kode: V03A F08.

Palifermin er et 140-aminosyreprotein med en molekylvekt på 16,3 kilodalton. Det skiller seg fra endogent humant KGF ved at de første 23 N-terminale aminosyrene er fjernet for å forbedre proteinets stabilitet.

Virkningsmekanisme

KGF er et protein som retter seg mot epitelceller ved å binde seg til bestemte celleoverflateresptorer, og på den måten stimulere proliferasjon, differensiering og oppregulering av cytoprotektive mekanismer (f.eks. induksjon av antioksidante enzymer). Endogent KGF er en epitelcelle-spesifikk

vekstfaktor som produseres av mesenkymceller og oppreguleres naturlig som respons på epitelvevsskade.

Farmakodynamiske effekter

Epitelcelleproliferasjon ble undersøkt ved Ki67-immunohistokjemisk merking hos friske personer. En økning på tre ganger eller mer i Ki67-merking ble observert i bukkale biopsier fra 3 av 6 friske personer som ble gitt palifermin 40 mikrogram/kg/dag intravenøst i 3 dager, ved måling 24 timer etter den tredje dosen. Doseavhengig epitelcelleproliferasjon ble observert 48 timer etter dosering hos friske personer som ble gitt intravenøse enkeltdoser på 120 til 250 mikrogram/kg.

Klinisk effekt og sikkerhet

Det kliniske programmet for palifermin i sammenheng med myelotoksisk behandling som krever hematopoetisk stamcellestøtte (HSC), omfattet 650 pasienter med hematologiske maligniteter som deltok i 3 randomiserte, placebokontrollerte kliniske studier og én farmakokinetisk studie.

Effekten og sikkerheten av palifermin ble kartlagt i en randomisert, dobbelt-blind, placebokontrollert studie der pasientene fikk høydose cytotoksisk behandling som bestod av fraksjonert helkroppsbestråling (12 Gy total dose: dag -8 til -5), høydose etoposid (60 mg/kg: dag -4), og høydose cyklofosamid (100 mg/kg: dag -2) etterfulgt av PBPC-støtte for behandling av hematologiske maligniteter (Non-Hodgkins Lymphoma (NHL), Hodgkins sykdom, akutt myeloid leukemi (AML), akutt lymfocytisk leukemi (ALL), kronisk myeloid leukemi (CML), kronisk lymfocytisk leukemi (CLL) eller multippelt myelom). I denne studien ble 212 pasienter randomisert og fikk enten palifermin eller placebo. Palifermin ble administrert som en daglig intravenøs injeksjon på 60 mikrogram/kg i 3 sammenhengende dager før start av cytotoksisk behandling og i 3 sammenhengende dager i etterkant av infusjon av perifere blodstamceller, med 9 dager mellom siste predose og første postdose.

Det viktigste effektendepunktet i studien var antallet dager som pasientene opplevde alvorlig oral mukositt (grad 3/4 på skalaen til Verdens helseorganisasjon (WHO)). Andre endepunkter inkluderte insidensen, varigheten og alvorlighetsgraden av oral mukositt og behovet for opioid analgesi. Det var ingen tegn på forsinket hematopoetisk bedring hos pasienter som fikk palifermin, sammenlignet med pasienter som fikk placebo. Effekteresultatene er presentert i tabell 2.

Tabell 2. Oral mukositt og relatert klinisk sekvele – HSC-transplanteringsstudie

	Placebo n = 106	Palifermin (60 mikrogram/kg/dag) n = 106	p-verdi*
Median (25., 75. persentil) dager med WHO-grad 3/4 oral mukositt**	9 (6, 13)	3 (0, 6)	< 0,001
Pasientinsidens av WHO-grad 3/4 oral mukositt	98 %	63 %	< 0,001
Median (25., 75. persentil) dager med WHO-grad 3/4 oral mukositt hos pasienter som er rammet	9 (6, 13) (n = 104)	6 (3, 8) (n = 67)	
Pasientinsidens av WHO-grad 4 oral mukositt	62 %	20 %	< 0,001
Median (25., 75. persentil) dager med WHO-grad 2/3/4 oral mukositt	14 (11, 19)	8 (4, 12)	< 0,001
Opioid analgesi for oral mukositt: Median (25., 75. persentil) dager	11 (8, 14)	7 (1, 10)	< 0,001

	Placebo n = 106	Palifermin (60 mikrogram/kg/dag) n = 106	p-verdi*
Median (25., 75. persentil) kumulativ dose (morfin mg ekvivalenter)	535 (269, 1429)	212 (3, 558)	< 0,001
Pasientinsidens av total parenteral ernæring (TPN)	55 %	31 %	< 0,001
Pasientinsidens av febril neutropeni	92 %	75 %	< 0,001

* Bruker Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-testen stratifisert for studiesentre.

** WHO-skala for oral mukositt: Grad 1 = sårhet/erytem; grad 2 = erytem, sår, kan spise fast føde; grad 3 = sår, må kun ha flytende føde; grad 4 = matinntak ikke mulig

Denne fase 3 kliniske studien viste at pasienter som fikk behandling med palifermin, hadde signifikante fordeler med hensyn til de pasientrapporterte resultatene av sårhet i munn og hals og hvordan dette påvirket svelging, drikking, spising og taleevne. Disse pasientrapporterte resultatene var i stor grad i samsvar med klinikernes gradering av oral mukositt ved hjelp av WHO-skalaen.

En randomisert, placebokontrollert, dobbelblind studie ble utført etter markedsføring for å evaluere effektiviteten av palifermin gitt pre-, eller pre- og post- kjemoterapi (CT). Studien inkluderte tre behandlingsarmer og var designet for å sammenligne hver av paliferminarmene (pre- og pre/post-) med placebo.

I studien (n = 281) ble pasienter med multippel myelom behandlet med melfalan (200 mg/m²) før autolog hematopoetisk stamcelletransplantasjon.

Forekomsten av ulcerøs oral mukositt var 57,9 % i placeboarmen, 68,7 % i pre/post-CT-gruppen og 51,4 % i pre-CT-gruppen. Ingen av de to doseringsregimene viste statistisk signifikante resultater versus placebo. Forekomsten av alvorlig (grad 3 og 4) oral mukositt i de 3 gruppene var 36,8 %, 38,3 % og 23,9 % for henholdsvis placebo, pre/post-CT og pre-CT-gruppene uten at statistisk signifikans ble vist.

Kataraktdannende virkninger av palifermin kan ikke utelukkes ifølge resultater av oftalmologiske undersøkelser i en undergruppe av pasienter (n = 66, 14 i placebogruppen, 52 i palifermingruppen) som ble fulgt i 12 måneder etter akutfasen i den ovennevnte studien etter godkjenning. For det primære sluttpunktet, som var forekomst av kataraktutvikling eller progresjon ved 12 måneder (definert som en økning $\geq 0,3$ i LOCS III-skåren), opplevde en større andel av pasientene kataraktutvikling i palifermingruppen enn i placebogruppen (28,6 % i placebogruppen vs. 48,1 % i palifermingruppen). Denne forskjellen var ikke statistisk signifikant. Synsskarphet ble ikke berørt ved 6 eller 12 måneder i noen av behandlingsgruppene. Det var ubalanse i aldersfordelingen med eldre (> 65 år) pasienter i palifermingruppen.

Pediatrik populasjon

En fase I-doseeskaleringsstudie ble utført hos pediatriske pasienter i alderen 1-16 år. Totalt ble 27 pediatriske pasienter med leukemi randomisert til 40, 60 eller 80 mikrogram/kg/dag med palifermin i 3 dager pre- og post-hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT).

Kondisjoneringsregimet besto av helkroppsbestråling (TBI), etoposid og cyklofosamid. Det var en lavere forekomst av alvorlig oral mukositt hos pasienter som fikk 80 mikrogram/kg/dag, men ingen effekt på forekomsten av akutt transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD). Selv om palifermin var trygt ved alle doser som ble testet økte forekomsten av hudreaksjoner med dosen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til palifermin ble studert hos friske frivillige og pasienter med hematologiske maligniteter. Etter intravenøse enkeltdoser på 20 til 250 mikrogram/kg (friske frivillige) og 60 mikrogram/kg (kreftpasienter) viste palifermin rask ekstravaskulær distribusjon. Hos pasienter med hematologiske maligniteter var gjennomsnittlig V_{ss} 5 l/kg og gjennomsnittlig clearance cirka 1300 ml/time/kg med en gjennomsnittlig terminal halveringstid på cirka 4,5 timer. Tilnærmet doselineær farmakokinetikk ble observert hos friske frivillige etter administrering av enkeltdoser på opptil 250 mikrogram/kg. Det forekom ingen akkumulasjon av palifermin etter 3 sammenhengende

daglige doser på 20 og 40 mikrogram/kg (friske frivillige) eller 60 mikrogram/kg (voksne pasienter) eller 40 til 80 mikrogram/kg (pediatriske pasienter). Den intersubjektive variabiliteten er høy, med en CV-% på cirka 50 % for CL og 60 % for V_{ss} .

Ingen kjønnsrelaterte forskjeller ble observert i farmakokinetikken til palifermin. Mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatinin-clearance 30–80 ml/min) påvirket ikke farmakokinetikken til palifermin. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin-clearance under 30 ml/min) ble clearance redusert med 22 % (n = 5). Hos pasienter med nyresykdom i siste stadium (dialysekrevene) ble palifermin-clearance redusert med 10 % (n = 6). Den farmakokinetiske profilen i pediatriske og geriatriiske populasjoner (alder over 70 år), eller hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er ikke blitt undersøkt.

Eldre

I en enkeltdosestudie var paliferminclearance omtrent 30 % lavere hos 8 friske personer i alderen 66-73 år etter en dose på 90 mikrogram/kg enn hos yngre pasienter (≤ 65 år) etter en dose på 180 mikrogram/kg. Basert på disse begrensede data kan ikke noen anbefaling om dosejustering gis.

Pediatrisk populasjon

I en liten studie med gjentatt dosering hos barn (1 til 16 år) som fikk 40, 60 eller 80 mikrogram/kg/dag i 3 dager pre- og post-HSCT, var det ingen effekt av alder på farmakokinetikken til palifermin selv om en stor variabilitet ble observert i de estimerte parametre. Systemisk eksponering så ikke ut til å øke med dosen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Fremtredende funn i toksikologiske studier av rotte og ape kunne som regel føres tilbake til den farmakologiske aktiviteten til palifermin, og da særlig til proliferasjon av epitelvev.

I fertilitetsstudier/generelle studier av reproduksjonstoksisitet hos rotte, var paliferminbehandling forbundet med systemisk toksisitet (kliniske tegn og/eller endringer i kroppsvekt) og bivirkninger på mannlige og kvinnelige reproduksjonsparametre/fertilitetsparametre ved doser større enn eller lik 300 mikrogram/kg/dag. Ingen bivirkninger på reproduksjonsparametre/fertilitetsparametre ble observert ved doser på opptil 100 mikrogram/kg/dag. Disse "no observed adverse effect level" (NOAEL) dosene var forbundet med systemiske eksponeringer som var opptil 2,5 ganger større enn forventet klinisk eksponering.

I studier av toksisitet på embryonal/føtal utvikling hos rotte og kanin var paliferminbehandling forbundet med toksisitet på utvikling (økning i antall postimplantasjonstap, redusert størrelse på kullet, og/eller redusert fostervekt) ved doser på henholdsvis 500 og 150 mikrogram/kg/dag. Behandling med disse dosene var også forbundet med maternale effekter (kliniske tegn og/eller endringer i kroppsvekt/matinntak), noe som tyder på at palifermin ikke har noen selektiv toksisk effekt på utviklingen hos noen av artene. Det ble ikke observert uønskede virkninger på utviklingen hos rotte og kanin ved doser på henholdsvis opptil 300 og 60 mikrogram/kg/dag. Disse NOAEL-dosene var forbundet med systemiske eksponeringer (basert på AUC) på henholdsvis opptil 9,7 og 2,1 ganger forventet klinisk eksponering. Peri- og postnatal utvikling har ikke vært undersøkt.

Palifermin er en vekstfaktor som hovedsakelig stimulerer epitelceller gjennom KGF-reseptoren. Hematologiske maligniteter uttrykker ikke KGF-reseptoren. Pasienter som behandles med kjemoterapi og/eller strålebehandling, har imidlertid høyere risiko for å utvikle sekundære tumorer, og enkelte av disse kan uttrykke KGF-reseptorer og i teorien bli stimulert av KGF-reseptorligander. I en studie der man vurderte potensiell karsinogenisitet i transgene rasH2-mus, ble det ikke observert noen behandlingsrelatert økning i forekomsten av neoplastiske lesjoner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

L-histidin
Mannitol
Sukrose
Polysorbat 20
Fortynnet saltsyre

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende utforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

Dersom heparin brukes for å opprettholde en intravenøs forbindelse, skal natriumkloridoppløsning brukes for å skylle slangen før og etter administrering av Kepivance, siden det er påvist at palifermin binder seg til heparin *in vitro*.

6.3 Holdbarhet

6 år

Etter rekonstituering: 24 timer ved 2 °C – 8 °C, beskyttet mot lys.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

6,25 mg pulver i hetteglass (type I glass) med en gummipropp, en aluminiumsforsegling og et flip-off-lokk i plast.

Kartongen inneholder 6 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kepivance er et sterilt, men ikke-konservert produkt som kun skal brukes én gang.

Kepivance skal rekonstitueres med 1,2 ml vann til injeksjonsvæsker. Fortynningsmidlet skal injiseres sakte inn i hetteglasset med Kepivance. Innholdet skal virvles forsiktig rundt mens det løses opp. Hetteglasset skal ikke rystes eller beveges kraftig.

Vanligvis tar det mindre enn 5 minutter å løse opp Kepivance. Undersøk om oppløsningen er misfarget eller dårlig oppløst før den administreres. Kepivance skal ikke administreres dersom det observeres misfarging eller partikler.

Før injeksjon kan Kepivance oppbevares i romtemperatur i maksimalt 1 time, men må beskyttes mot lys. Dersom Kepivance har vært oppbevart i romtemperatur i mer enn 1 time, skal legemidlet kastes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/314/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. oktober 2005

Dato for siste fornyelse: 23. september 2010

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency), <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK AKTIVT VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk aktivt virkestoff

Amgen Inc
5550 Airport Boulevard
Boulder, Colorado 80301
USA

Amgen Inc
4000 Nelson Road
Longmont, Colorado 80503
USA

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.)

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Kepivance 6,25 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Palifermin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 6,25 mg palifermin.
Rekonstituert Kepivance inneholder 5 mg/ml palifermin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

L-histidin, mannitol, sukrose, polysorbat 20 og fortynnet saltsyre

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

6 hetteglass med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
For intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Etter rekonstitusjon skal Kepivance oppbevares i kjøleskap og brukes innen 24 timer.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/314/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT TIL HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Kepivance 6,25 mg pulver for injeksjon
Palifermin
IV

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6,25 mg

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Kepivance 6,25 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning palifermin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Kepivance er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Kepivance
3. Hvordan du bruker Kepivance
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Kepivance
6. Inneholder i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Kepivance er og hva det brukes mot

Kepivance inneholder virkestoffet palifermin, som er et protein produsert ved hjelp av bioteknologi i en bakterie som kalles *Escherichia coli*. Palifermin stimulerer veksten av bestemte celler som kalles epitelceller, og som utgjør det vevet som dekker munnen og fordøyelseskanalen innvendig, så vel som annet vev som for eksempel huden. Palifermin virker på samme måte som keratinocyttevekstfaktor (KGF), som kroppen lager naturlig i små mengder.

Kepivance brukes til å behandle oral mukositt (sårhet, tørrhet og betennelse i munnen), som har forekommet som en bivirkning av behandlinger av din blodkreft.

Som behandling for din blodkreft kan du få kjemoterapi, strålebehandling og autolog hematopoetisk stamcelletransplantasjon (celler fra din egen kropp som danner blodceller). En av bivirkningene av denne behandlingen er oral mukositt. Kepivance brukes til å redusere hyppigheten, varigheten og alvorlighetsgraden av symptomer på oral mukositt.

Kepivance skal bare brukes av voksne over 18 år.

2. Hva du må vite før du bruker Kepivance

Bruk ikke Kepivance

- dersom du er allergisk overfor palifermin, proteiner avledet fra *Escherichia coli* eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Barn

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

Andre legemidler og Kepivance

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Kepivance kan påvirkes av en medisin som heter heparin. Si fra til legen din hvis du får eller nylig har fått heparin.

Graviditet og amming

Kepivance er ikke testet på gravide kvinner. Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Hvis du er gravid, skal du ikke bruke Kepivance hvis det ikke er helt nødvendig.

Det er ikke kjent om Kepivance finnes i morsmelk. Ikke bruk Kepivance dersom du ammer.

3. Hvordan du bruker Kepivance

Kepivance vil bli gitt til deg av en lege eller sykepleier som har erfaring med behandling mot kreft.

Den vanlige dosen av Kepivance er 60 mikrogram Kepivance per kilogram kroppsvekt per dag. Denne dosen vil bli gitt til deg som en intravenøs injeksjon (i en blodåre).

Når du vil bli gitt Kepivance

Du vil bli gitt Kepivance i tre dager på rad **før** kjemoterapi og strålebehandling og i tre dager på rad **etter** kjemoterapi og strålebehandling med totalt seks doser.

Den siste av de tre dosene som gis før kjemoterapi og strålebehandling, må gis minst 24 til 48 timer før kjemoterapien og strålebehandlingen starter. Den første av de tre dosene som gis etter kjemoterapi og strålebehandling, må gis minst sju dager etter den seneste Kepivance-administrasjonen.

Du finner opplysninger om klargjøring og administrering av Kepivance i opplysningene for helsepersonell i slutten av dette vedlegget.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige (angår flere enn 1 av 10 brukere) bivirkninger er:

- hudutslett, kløe og rødhet (pruritus og erytem)
- økt tykkelse i munnen eller av tungen
- endring av fargen på munnen eller tungen
- generell opphovning (ødem)
- opphovning av hender, ankler og føtter
- smerte
- feber
- verkende ledd (artralgi)
- endringer i smak
- økning i lipase- og amylasenivåer (fordøyelsesenzymer) i blodet (som ikke trenger behandling, og som normalt går tilbake til det normale etter at behandling med Kepivance er avsluttet)

Vanlige (angår 1 til 10 brukere av 100) bivirkninger er:

- kribling i munnen
- mørkfarging av et hudområde (hyperpigmentering)
- hovne øyelokk
- oppsvulmede lepper

Ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- rødhet, kuler eller hevelser i tungen
- hevelser (ødem) i ansiktet eller munnen
- hevelse eller rødhet i vagina

- hånd, fot og hudsyndrom (prikkende følelse i håndflater eller fotsåler, nummenhet, smerte, hevelse eller rødhet)
- allergiske reaksjoner

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Kepivance

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på etiketten på hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Kepivance

- Virkestoff er palifermin. Hvert hetteglass inneholder 6,25 mg palifermin.
- Andre innholdsstoffer er mannitol, sukrose, L-histidin, polysorbat 20 og fortynnet saltsyre.

Hvordan Kepivance ser ut og innholdet i pakningen

Kepivance er et hvitt pulver som leveres i hetteglass. Hver pakke inneholder 6 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency), <http://www.ema.europa.eu>

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Kepivance er et sterilt, men ikke-konservert produkt som kun skal brukes én gang.

Kepivance skal rekonstitueres med 1,2 ml vann for injeksjon. Fortynningsmiddelet skal sprøytes sakte inn i hetteglasset med Kepivance. Innholdet skal blandes lett under oppløsningen. Ikke rist eller utsett hetteglasset for kraftig bevegelse.

Normalt løses Kepivance opp på under fem minutter. Inspiser løsningen grundig for å oppdage misfarging og partikler før administrering. Kepivance skal ikke administreres dersom det oppdages misfarging eller partikler.

Før injeksjon kan Kepivance tempereres i romtemperatur i maksimalt 1 time, men skal beskyttes mot lys. Kepivance som har stått i romtemperatur i mer en 1 time må kastes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Utgått markedsføringstillatelse