

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Kepivance 6,25 mg poudre pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 6,25 mg de palifermine.

Le palifermin est un facteur de croissance humain des kératinocytes (KGF), produit par la technique de l'ADN recombinant dans *Escherichia coli*.

Kepivance reconstitué contient 5 mg/ml de palifermine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable

Poudre lyophilisée blanche

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Kepivance est indiqué dans la réduction de l'incidence, de la durée et de la sévérité de la mucite (appelée aussi mucosite) buccale chez les patients adultes atteints d'hémopathie maligne recevant une radiochimiothérapie myéloablative associée à une incidence élevée de mucite sévère et nécessitant un support autologue par cellules souches hématopoïétiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Kepivance doit être contrôlé par un médecin spécialisé dans les traitements anticancéreux.

Posologie

Adulte

La posologie recommandée de Kepivance est de 60 microgrammes/kg/jour, administrés en bolus intraveineux pendant 3 jours consécutifs avant et après une radiochimiothérapie myéloablative soit un total de 6 doses de palifermine. La durée entre la dernière dose de Kepivance avant la radiochimiothérapie myéloablative et la première dose de Kepivance après la radiochimiothérapie myéloablative doit être d'au moins sept jours.

Avant la radiochimiothérapie myéloablative :

les 3 premières doses doivent être administrées avant le traitement myéloablatif, la troisième dose devant être administrée 24 à 48 heures avant la radiochimiothérapie myéloablative.

Après la radiochimiothérapie myéloablative :

les 3 dernières doses doivent être administrées après la radiochimiothérapie myéloablative ; la première de ces 3 doses doit être administrée le même jour que l'injection de cellules souches hématopoïétiques mais après celle-ci, et au moins 7 jours après la dernière administration de Kepivance (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de Kepivance n'ont pas été établies chez l'enfant de 0 à 18 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Atteinte de la fonction rénale

Un ajustement de doses n'est pas nécessaire chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale (voir rubrique 5.2).

Atteinte hépatique

La tolérance et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients présentant une atteinte hépatique (voir rubrique 5.2). Il convient de faire preuve de prudence concernant la posologie des patients présentant une atteinte hépatique.

Patient âgé

La tolérance et l'efficacité n'ont pas été établies chez le patient âgé. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation ne peut être donnée quant à l'adaptation de la posologie.

Mode d'administration

Voie intraveineuse

En raison d'une faible tolérance locale, Kepivance ne doit pas être administré par voie sous-cutanée.

La solution reconstituée de Kepivance ne doit pas être laissée plus d'une heure à température ambiante et doit être conservée à l'abri de la lumière. Avant administration, contrôler visuellement la solution pour détecter une coloration ou une présence de particules, voir rubrique 6.6.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, ou aux protéines dérivées d'*Escherichia coli*.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Utilisation avec la chimiothérapie

Kepivance ne doit pas être administré dans les 24 heures précédant ou suivant l'administration de la chimiothérapie cytotoxique ou pendant celle-ci. Lors d'un essai clinique, l'administration de Kepivance dans les 24 heures précédant ou suivant la chimiothérapie a entraîné une augmentation de la sévérité et de la durée de la mucite buccale.

Utilisation concomitante d'héparine

Si l'héparine est utilisée pour maintenir la perméabilité d'une voie d'abord intraveineuse, il faut rincer la tubulure avec une solution de chlorure de sodium avant et après administration de Kepivance (voir rubrique 6.2).

Acuité visuelle

L'expression des récepteurs au KGF au niveau du cristallin est avérée. Des effets cataractogènes du palifermine ne peuvent être exclus (voir rubrique 5.1). Les effets à long terme ne sont pas encore connus.

Tolérance à long terme

La tolérance à long terme de Kepivance n'a pas été complètement évaluée en ce qui concerne la survie globale, la survie sans progression et les cancers secondaires.

Tumeurs solides

Kepivance est un facteur de croissance stimulant la prolifération des cellules épithéliales exprimant le récepteur au KGF. La tolérance et l'efficacité de Kepivance n'ont pas été établies chez les patients atteints de tumeurs solides exprimant le récepteur au KGF. Le palifermine ne doit donc pas être administré aux patients présentant des tumeurs solides connues ou suspectées.

Manque d'efficacité et risque d'infection associés au traitement à haute dose de melphalan pour conditionnement

Lors d'une étude clinique post-AMM sur des patients atteints de myélome multiple et recevant 200 mg/m² de melphalan pour conditionnement, l'administration de palifermine avec un intervalle de quatre jours entre la dernière dose avant le traitement myéloablatif et la première dose après le traitement myéloablatif n'a pas démontré de bénéfice thérapeutique sur la fréquence ou la durée de la mucite buccale sévère par rapport au placebo.

Par ailleurs, le risque d'infection chez les patients ayant reçu le palifermine pré- et post-chimiothérapie est supérieur (49,5 %) à celui observé chez les patients ayant reçu le placebo (24,6 %). Par rapport au groupe placebo, le groupe pré/post-chimiothérapie a affiché une incidence plus élevée d'infection à l'herpèsvirus (9 % contre 0 %), d'infection fongique des voies orales (7 % contre 2 %) et de sepsis/choc septique (12 % contre 2 %).

L'efficacité et l'innocuité du palifermine ont été établies uniquement en association avec les régimes de conditionnement de greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues qui comprennent une irradiation corporelle totale et une chimiothérapie à forte dose (cyclophosphamide et étoposide) (voir la section 5.1). Le palifermine ne doit pas être utilisé en association avec un conditionnement de chimiothérapie myéloablatif seule.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Kepivance étant une protéine thérapeutique, le risque d'interaction avec d'autres médicaments est faible.

Les données *in vitro* et *in vivo* semblent indiquer que le palifermine se lie à l'héparine non fractionnée ainsi qu'à l'héparine de bas poids moléculaire. Dans deux études portant sur des volontaires sains, l'administration concomitante de Kepivance et d'héparine a donné lieu à une exposition systémique 5 fois plus élevée au palifermine, en raison d'un volume de distribution moins important. L'effet pharmacodynamique du palifermine, mesuré par la modification de l'expression du Ki67, avait tendance à être plus faible en cas d'administration conjointe d'héparine, mais l'intérêt clinique de ce résultat reste à déterminer. En revanche, l'administration de palifermine n'a pas affecté l'effet anticoagulant de l'héparine dans les conditions expérimentales (dose unique, posologie inférieure à la posologie thérapeutique). En raison d'un nombre limité de données chez les patients, l'héparine doit être utilisée avec précaution chez les patients recevant du palifermine et des tests sanguins appropriés de la coagulation doivent être effectués pour surveiller l'efficacité du traitement anti-coagulant.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de Kepivance chez la femme enceinte.

Les études animales ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction et le développement (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'embryon ou le fœtus humain n'est pas connu. Kepivance ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

Allaitement

En l'absence de données sur le passage de Kepivance dans le lait maternel, ce médicament ne doit pas être administré chez la femme qui allaite.

Fertilité

Dans les études conduites chez le rat, à des doses allant jusqu'à 100 microgrammes/kg/jour, aucun effet indésirable sur les paramètres de la reproduction et de la fertilité n'a été observé. Une toxicité générale (signes cliniques et/ou changement pondéral) et des effets indésirables sur les paramètres de fertilité des mâles et femelles ont été observés à des doses ≥ 300 microgrammes/kg/jour (soit 5 fois supérieure à la dose recommandée chez l'homme).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Les données de tolérance ont été obtenues à partir d'une population de patients atteints d'hémopathie maligne inclus dans des études cliniques randomisées, contrôlées contre placebo, ainsi que dans une étude de pharmacocinétique, et à partir de l'expérience après commercialisation.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (> 1 patient sur 10) correspondent à l'action pharmacologique de Kepivance sur la peau et l'épithélium buccal, à savoir œdème, dont œdème périphérique, et hypertrophie des structures buccales. Ces effets ont été essentiellement d'intensité légère à modérée et réversibles. Leur délai moyen d'apparition a été de 6 jours environ après la première des 3 doses quotidiennes consécutives de Kepivance avec une durée moyenne de 5 jours environ. Les effets indésirables tels que douleur et arthralgie ont été également fréquents et associés à une réduction de l'administration d'analgésiques morphiniques chez les patients traités par Kepivance par rapport à ceux ayant reçu le placebo (voir Tableau 2). Des réactions d'hypersensibilité, ainsi que des réactions anaphylactiques, ont également été associées au palifermine.

Tableau 1. Effets indésirables rapportés dans les études cliniques et les déclarations spontanées.

La fréquence mentionnée ci-dessous est définie de la façon suivante : très fréquent (> 1/10), fréquent ($\geq 1/100$ à < 1/10), fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée :	Réaction anaphylactique/hypersensibilité
Affections du système nerveux	Très fréquent :	Dysgueusie
	Fréquent :	Paresthésie orale
Affections gastro-intestinales	Très fréquent :	Hypertrophie de la muqueuse buccale / Hypertrophie des papilles de la langue, Dyschromie de la muqueuse buccale / Décoloration de la langue
	Fréquence indéterminée :	Troubles au niveau de la langue (p. ex. rougeur, papules, œdème de la langue)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent : Fréquent : Fréquence indéterminée :	Rash, prurit et érythème Hyperpigmentation de la peau Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (dysesthésie, érythème, œdème palmaire et plantaire)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent :	Arthralgie
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquence indéterminée :	Œdème vaginal et érythème vulvo-vaginal
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent : Fréquent : Fréquence indéterminée :	Œdème, œdème périphérique, douleur et pyrexie Gonflement des lèvres, œdème de la paupière Œdème du visage, œdème buccal
Investigations	Très fréquent :	Amylasémie et lipase augmentées ¹

¹ L'administration de Kepivance peut entraîner une augmentation des taux de lipase et d'amylase chez certains patients présentant ou non des symptômes de douleurs abdominales ou dorsales. Aucun cas manifeste de pancréatite n'a été rapporté dans cette population de patients. Le fractionnement des taux élevés d'amylase a révélé que cette augmentation était principalement d'origine salivaire.

La récupération hématopoïétique après injection de CSSP a été comparable chez les patients traités par Kepivance et chez ceux ayant reçu le placebo ; aucune différence n'a été observée dans l'évolution de la maladie ou la survie.

Des toxicités dose-limitantes ont été observées chez 36 % des patients (5 sur 14) ayant reçu 6 doses de 80 microgrammes/kg/jour administrées par voie intraveineuse pendant 2 semaines (3 doses avant et 3 doses après le traitement myéloablatif). Ces événements ont été cohérents avec ceux observés à la dose recommandée mais généralement plus sévères.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe aucune donnée portant sur l'administration intraveineuse chez les patients de doses supérieures à 80 microgrammes/kg/jour de Kepivance pendant deux semaines (3 doses avant et 3 doses après le traitement myéloablatif).

Pour les informations concernant les toxicités dose-limitantes, voir rubrique 4.8.

L'administration intraveineuse d'une dose unique de 250 microgrammes/kg chez 8 volontaires sains n'a entraîné aucun effet indésirable grave ou sévère.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : agents détoxifiants dans le traitement anticancéreux.
Code ATC : V03A F08.

Le palifermine est une protéine de 140 acides aminés avec un poids moléculaire de 16,3 kilodaltons. Le palifermine diffère du KGF humain endogène par la suppression des 23 premiers acides aminés N-terminaux, afin d'améliorer la stabilité de la protéine.

Mécanisme d'action

Le KGF est une protéine qui se lie spécifiquement aux récepteurs de surface des cellules épithéliales cibles et qui stimule ainsi la prolifération, la différenciation et la régulation positive des mécanismes cytoprotecteurs (p. ex. induction d'enzymes antioxydantes). Le KGF endogène est un facteur de croissance spécifique des cellules épithéliales, produit par les cellules mésenchymateuses, avec une régulation positive naturelle en réponse aux lésions tissulaires épithéliales.

Effets pharmacodynamiques

Chez des sujets sains, la prolifération des cellules épithéliales a été évaluée par la coloration immunohistochimique de Ki67. Chez 3 des 6 sujets sains ayant reçu le palifermine à 40 microgrammes/kg/jour par voie intraveineuse pendant 3 jours, une intensification triplée ou plus de la coloration de Ki67 dans des biopsies de muqueuse buccale a été mise en évidence 24 heures après administration de la troisième dose. Chez les sujets sains ayant reçu une dose unique intraveineuse comprise entre 120 et 250 microgrammes/kg, une prolifération dose-dépendante des cellules épithéliales a été observée 48 heures après administration.

Efficacité et sécurité clinique

Le développement clinique de palifermine, administré dans le cadre d'un traitement myélotoxique nécessitant un support par cellules souches hématopoïétiques (CSH), a été mené chez 650 patients atteints d'hémopathie maligne inclus dans 3 études cliniques randomisées, contrôlées contre placebo, et dans une étude de pharmacocinétique.

L'efficacité et la tolérance du palifermine ont été établies lors d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, chez des patients ayant reçu un traitement cytotoxique à haute dose comprenant une irradiation corporelle totale fractionnée (dose totale 12 Gy ; jour -8 à -5), de l'étoposide à haute dose (60 mg/kg ; jour -4) et du cyclophosphamide à haute dose (100 mg/kg ; jour -2), suivi d'un support par CSSP, pour le traitement des hémopathies malignes (lymphome non-Hodgkinien (LNH), maladie de Hodgkin, leucémie aiguë myéloïde (LAM), leucémie aiguë lymphoïde (LAL), leucémie myéloïde chronique (LMC), leucémie lymphoïde chronique (LLC) et myélome multiple). Dans cette étude, 212 patients ont été randomisés et ont reçu soit le palifermine, soit le placebo. Le palifermine a été administré sous forme d'injection intraveineuse quotidienne de 60 microgrammes/kg pendant 3 jours consécutifs avant le début du traitement cytotoxique et pendant 3 jours consécutifs juste après l'injection des cellules souches du sang périphérique avec neuf jours entre la dernière pré-dose et la première post-dose.

Le critère principal d'efficacité de l'étude a été le nombre de jours pendant lesquels les patients ont développé une mucite buccale sévère (grade 3/4 sur l'échelle de l'Organisation Mondiale de la Santé — OMS). Les autres critères d'évaluation ont été l'incidence, la durée et la sévérité de la mucite buccale ainsi que le recours aux analgésiques morphiniques. Aucun retard de récupération hématopoïétique n'a été observé chez les patients traités par palifermine comparés à ceux ayant reçu le placebo. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2. Mucite buccale et conséquences cliniques – Etude avec support par CSH

	Placebo n = 106	Palifermine (60 microgrammes/kg/jour) n = 106	Valeur p*
Nombre médian (25 ^{ème} , 75 ^{ème} percentile) de jours avec une mucite buccale de grade 3/4 (OMS) **	9 (6, 13)	3 (0, 6)	< 0,001
Incidence de la mucite buccale de grade 3/4 (OMS)	98 %	63 %	< 0,001
Nombre médian (25 ^{ème} , 75 ^{ème} percentile) de jours avec une mucite buccale de grade 3/4 (OMS) chez les patients concernés	9 (6, 13) (n = 104)	6 (3, 8) (n = 67)	
Incidence de la mucite buccale de grade 4 (OMS)	62 %	20 %	< 0,001
Nombre médian (25 ^{ème} , 75 ^{ème} percentile) de jours avec une mucite buccale de grade 2/3/4 (OMS)	14 (11, 19)	8 (4, 12)	< 0,001
Analgésiques morphiniques pour une mucite buccale :			
Nombre médian (25 ^{ème} , 75 ^{ème} percentile) de jours	11 (8, 14)	7 (1, 10)	< 0,001
Dose médiane (25 ^{ème} , 75 ^{ème} percentile) cumulée (mg d'équivalent morphine)	535 (269,1429)	212 (3, 558)	< 0,001
Fréquence de mise sous Nutrition Parentérale Totale (NPT)	55 %	31 %	< 0,001
Fréquence de la neutropénie fébrile	92 %	75 %	< 0,001

* En utilisant le test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifié pour le centre à l'étude.

** Echelle de mucite buccale de l'OMS : Grade 1 = douleur/érythème ; Grade 2 = érythème, ulcérations, alimentation solide possible ; Grade 3 = ulcérations, alimentation uniquement liquide ; Grade 4 = alimentation impossible

Au cours de cette étude clinique de phase 3, les patients traités par palifermine ont manifesté une amélioration significative des symptômes de douleur bucco-pharyngée et de son impact sur la déglutition, la prise de boissons, l'alimentation et la parole. Ces résultats ont été fortement corrélés à l'évaluation par le clinicien de la mucite buccale sur l'échelle de l'OMS.

Une étude post-AMM, randomisée, contrôlée versus placebo, en double-aveugle a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité du palifermine administré avant ou après la chimiothérapie (CT). L'étude était composée de trois groupes de traitement et a été conçue de façon à comparer chacun des groupes de palifermine (avant et avant/après) à un placebo.

Dans cette étude (n = 281), les patients atteints de myélome multiple ont reçu un traitement de conditionnement par melphalan (200 mg/m²) avant la transplantation autologue de cellules souches hématopoïétiques.

La fréquence des mucites buccales ulcéreuses était de 57,9% dans le groupe placebo, 68,7% dans le groupe avant/après CT et 51,4% dans le groupe avant CT. Aucun des 2 schémas posologiques n'a montré de différence statistiquement significative par rapport au placebo. La fréquence des mucites buccales sévères (grade 3 et 4) dans les 3 groupes était respectivement de 36,8%, 38,3% et 23,9% pour le placebo, pour le groupe avant/après CT et pour le groupe avant CT, sans aucune signification statistique démontrée.

Des effets cataractogènes du palifermine ne peuvent être exclus au vu des résultats d'examen ophtalmologiques réalisés dans la sous-population de patients (n = 66 ; 14 dans le groupe placebo, 52 dans le groupe palifermine) suivis pendant 12 mois suivant la phase aiguë de l'étude post-AMM susmentionnée. Pour le critère primaire d'évaluation, qui était la fréquence de développement ou de progression de la cataracte à 12 mois (définie comme une augmentation $\geq 0,3$ du score LOCS III), davantage de patients ont développé une cataracte dans le groupe palifermine (48,1 %) que

dans le groupe placebo (28,6 %). Cette différence n'était pas statistiquement significative. L'acuité visuelle n'était pas affectée à 6 ou 12 mois dans les deux groupes de traitement. Un déséquilibre dans la distribution de l'âge a été observé, avec un nombre supérieur de patients âgés (> 65 ans) dans le groupe palifermine.

Population pédiatrique

Une étude de phase I d'escalade de dose a été menée chez des patients pédiatriques âgés de 1 à 16 ans. Au total, 27 patients pédiatriques atteints de leucémie ont été randomisés et ont reçu 40, 60 ou 80 microgrammes/kg/jour de palifermine pendant 3 jours avant et après transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Le protocole de conditionnement comportait une irradiation corporelle totale avec étoposide et cyclophosphamide. La fréquence des cas de mucite buccale sévère était plus basse chez les patients recevant 80 microgrammes/kg/jour mais aucun effet n'a été constaté sur la fréquence de réaction du greffon contre l'hôte aiguë. Bien que le palifermine soit bien toléré à toutes les doses testées, la fréquence des réactions cutanées a augmenté avec la dose.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de palifermine a été étudiée chez des volontaires sains et chez des patients atteints d'hémopathie maligne. Après injection intraveineuse d'une dose unique de 20 à 250 microgrammes/kg (volontaires sains) et d'une dose de 60 microgrammes/kg (patients atteints de cancer), le palifermine a présenté une distribution extra-vasculaire rapide. Chez les patients atteints d'hémopathie maligne, le volume de distribution moyen a été de 5 l/kg et la clairance moyenne d'environ 1 300 ml/heure/kg avec une demi-vie terminale moyenne d'environ 4,5 heures. Chez les volontaires sains ayant reçu une dose unique allant jusqu'à 250 microgrammes/kg, une cinétique approximativement dose-linéaire a été observée. Aucune accumulation de palifermine n'est apparue après administration de 3 doses quotidiennes consécutives de 20 microgrammes/kg et de 40 microgrammes/kg (volontaires sains) ou de 60 microgrammes/kg (patients adultes) ou de 40 à 80 microgrammes/kg (patients pédiatriques). La variabilité interindividuelle est importante avec un coefficient de variation d'environ 50 % pour la clairance et d'environ 60 % pour le volume de distribution.

Aucune différence en fonction du sexe n'a été observée dans la pharmacocinétique de palifermine. Une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine 30-80 ml/min) n'a pas modifié la pharmacocinétique du palifermine. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), la clairance du palifermine a été diminuée de 22 % (n = 5). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale (nécessitant une dialyse), la clairance du palifermine a été diminuée de 10 % (n = 6). Le profil pharmacocinétique n'a pas été évalué chez l'insuffisant hépatique.

Patients âgés

Dans une étude à dose unique, la clairance du palifermine était approximativement 30 % plus basse chez 8 sujets sains âgés de 66 à 73 ans après une dose de 90 microgrammes/kg que chez des sujets plus jeunes (\leq 65 ans) après une dose de 180 microgrammes/kg. Ces données limitées ne permettent pas de donner une recommandation d'adaptation de la dose.

Population pédiatrique

Dans une petite étude à doses répétées chez des patients pédiatriques (1 à 16 ans) recevant 40, 60 ou 80 microgrammes/kg/jour pendant 3 jours avant et après greffe de cellules souches hématopoïétiques, aucun effet de l'âge n'a été constaté sur le profil pharmacocinétique du palifermine, bien que les paramètres estimés aient montré une très grande variabilité. L'exposition systémique n'a pas semblé augmenter avec la dose.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les principales observations au cours des études de toxicologie chez le rat et le singe ont été généralement attribuables à l'activité pharmacologique du palifermine, et plus particulièrement à la prolifération des tissus épithéliaux.

Lors des études de toxicité sur la fertilité / la fonction reproductive chez le rat, le traitement par palifermine a entraîné une toxicité générale (signes cliniques et/ou variations pondérales) et des effets indésirables sur les paramètres de reproduction / de fertilité chez le mâle et la femelle à des doses égales ou supérieures à 300 microgrammes/kg/jour. Aucun effet indésirable sur les paramètres de reproduction / de fertilité n'a été observé à des doses allant jusqu'à 100 microgrammes/kg/jour. Ces doses considérées comme dépourvues d'effet toxique (NOAEL) ont été associées à une exposition systémique jusqu'à 2,5 fois supérieure à l'exposition clinique prévue.

Lors des études de toxicité sur le développement embryo-foetal chez le rat et le lapin, le traitement par palifermine a été accompagné d'une toxicité sur le développement (augmentation des pertes embryonnaires après implantation, réduction de la taille de la portée et/ou du poids foetal) aux doses, respectivement, de 500 microgrammes/kg/jour et de 150 microgrammes/kg/jour. A ces doses, le traitement a également été associé à des effets maternels (signes cliniques et/ou variations pondérales et de consommation de nourriture) suggérant que la toxicité de palifermine n'est pas sélective sur le développement des 2 espèces. Chez le rat et le lapin, aucun effet indésirable sur le développement n'a été observé à des doses allant jusqu'à 300 microgrammes/kg/jour et jusqu'à 60 microgrammes/kg/jour, respectivement. Ces doses considérées comme dépourvues d'effet toxique (NOAEL) ont été associées à une exposition systémique (calculée par rapport à l'ASC) jusqu'à 9,7 fois et 2,1 fois, respectivement, supérieures à l'exposition clinique prévue. Aucune étude sur le développement péri- et postnatal n'a été menée.

Le palifermine est un facteur de croissance qui stimule principalement les cellules épithéliales *via* le récepteur au KGF. Les hémopathies malignes n'expriment pas le récepteur au KGF. Cependant, les patients traités par chimiothérapie et/ou radiothérapie ont un risque plus élevé de développer des cancers secondaires dont certains peuvent exprimer les récepteurs au KGF et, théoriquement, être stimulés par les ligands du récepteur au KGF. Dans une étude évaluant le potentiel carcinogène chez la souris transgénique rasH2, aucune augmentation, liée au traitement, de l'incidence des lésions néoplasiques n'a été observée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-histidine
Mannitol
Saccharose
Polysorbate 20
Acide chlorhydrique dilué

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Si l'héparine est utilisée pour maintenir une ligne intraveineuse, il faut rincer la tubulure avec une solution de chlorure de sodium, avant et après administration de Kepivance, étant donné qu'il a été démontré que le palifermine se lie à l'héparine *in vitro*.

6.3 Durée de conservation

6 ans.

Après reconstitution : 24 heures entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après reconstitution du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

6,25 mg de poudre en flacon (verre de type I), muni d'un bouchon (caoutchouc), d'une fermeture (aluminium) et d'une capsule amovible (plastique).

Boîte contenant 6 flacons.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Kepivance est un produit stérile mais sans conservateur et à usage unique exclusivement.

Kepivance doit être reconstitué avec 1,2 ml d'eau pour préparations injectables. Le diluant doit être injecté lentement dans le flacon de Kepivance. Le contenu doit être agité délicatement pendant la dissolution. Ne pas secouer ni agiter énergiquement le flacon.

En général, la dissolution de Kepivance prend moins de 5 minutes. Inspecter visuellement la solution pour mettre en évidence une décoloration ou la présence de particules avant administration. Kepivance ne doit pas être administré si une décoloration ou des particules sont observées.

Avant injection, Kepivance peut être amené à température ambiante pendant une heure au maximum, mais doit être à l'abri de la lumière. Kepivance laissé à température ambiante pendant plus d'une heure doit être détruit.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/05/314/001

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25 octobre 2005

Date du dernier renouvellement : 23 septembre 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance d'origine biologique

Amgen Inc
5550 Airport Boulevard
Boulder, Colorado 80301
Etats-Unis d'Amérique

Amgen Inc
4000 Nelson Road
Longmont, Colorado 80503
Etats-Unis d'Amérique

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Si les dates de soumission d'un PSUR et d'un PGR actualisé coïncident, ils peuvent être transmis en même temps.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Kepivance 6,25 mg poudre pour solution injectable
Palifermine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 6,25 mg de palifermine
Kepivance reconstitué contient 5 mg/ml de palifermine

3. LISTE DES EXCIPIENTS

L-histidine, mannitol, saccharose, polysorbate 20 et acide chlorhydrique dilué

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

6 flacons contenant une poudre pour solution injectable

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

A usage unique exclusivement
Lire la notice avant utilisation
Voie intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Une fois reconstitué, à conserver au réfrigérateur et utiliser dans les 24 heures.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Suède

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/05/314/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DU FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Kepivance 6,25 mg poudre pour solution injectable
Palifermine
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

6,25 mg

6. AUTRES

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : information de l'utilisateur

Kepivance 6,25 mg poudre pour solution injectable palifermine

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que Kepivance et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Kepivance
3. Comment utiliser Kepivance
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Kepivance
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Kepivance et dans quel cas est-il utilisé ?

Kepivance contient comme substance active le palifermine, protéine produite par biotechnologie à partir d'une bactérie appelée *Escherichia coli*. Le palifermine stimule la croissance de cellules spécifiques appelées cellules épithéliales qui constituent le revêtement tissulaire tapissant la bouche et les voies digestives ainsi que d'autres tissus comme la peau. Le palifermine agit de la même façon que le facteur de croissance des kératinocytes (KGF), qui est naturellement fabriqué par votre corps en petites quantités.

Kepivance est utilisé pour réduire la fréquence, la durée et la sévérité de la mucite buccale (douleur, sécheresse et inflammation de la bouche) qui est l'un des effets indésirables du traitement de votre cancer du sang.

Pour le traitement de votre cancer du sang, vous pouvez être soumis à une chimiothérapie, une radiothérapie et une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques (cellules de votre corps qui produisent des cellules sanguines). L'un des effets indésirables de ce traitement est la mucite buccale. Kepivance est utilisé pour réduire la fréquence, la durée et la sévérité des symptômes associés.

Kepivance doit être utilisé exclusivement chez l'adulte de plus de 18 ans.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Kepivance ?

N'utilisez jamais Kepivance :

- si vous êtes allergique (hypersensible) au palifermine, aux protéines dérivées d'*Escherichia coli* ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6).

Enfants

Kepivance n'est pas recommandé chez les enfants (0 à 18 ans).

Autres médicaments et Kepivance

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Kepivance peut présenter des interactions avec un médicament appelé héparine. Informez votre médecin si vous recevez ou avez récemment reçu de l'héparine.

Grossesse et allaitement

Kepivance n'a pas été étudié chez la femme enceinte. Il est important de signaler à votre médecin si vous :

- êtes enceinte ;
- soupçonnez d'être enceinte ou
- envisagez d'être enceinte.

Si vous êtes enceinte, vous ne devez pas utiliser Kepivance, sauf en cas de nécessité absolue.

Le passage de Kepivance dans le lait maternel n'est pas connu. Vous ne devez pas utiliser Kepivance si vous allaitez.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

3. Comment utiliser Kepivance ?

Kepivance vous sera administré par un médecin ou une infirmière spécialisé(e) dans les traitements anticancéreux.

La dose habituelle de Kepivance est de 60 microgrammes par kilogramme de poids corporel et par jour. Cette dose vous sera administrée par injection intraveineuse (dans une veine).

Quand vous recevrez Kepivance

Vous recevrez Kepivance pendant trois jours consécutifs **avant** la chimiothérapie et la radiothérapie et pendant trois jours consécutifs **après** la chimiothérapie et la radiothérapie, soit un total de six doses.

La dernière des trois doses administrées avant la chimiothérapie et la radiothérapie doit être administrée au moins 24 à 48 heures avant le début de la chimiothérapie et la radiothérapie. La première des trois doses administrées après la chimiothérapie et la radiothérapie doit être administrée au moins sept jours après la dernière administration de Kepivance.

Pour plus d'informations sur la préparation et l'administration de Kepivance, reportez-vous aux informations destinées aux professionnels de santé à la fin de cette notice.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables très fréquents (concernent plus d'un patient sur 10) sont les suivants :

- éruption, démangeaisons et rougeur cutanées (prurit et érythème),
- épaissement de la muqueuse buccale ou de la langue,
- coloration de la bouche ou de la langue,
- gonflement généralisé (œdème),
- gonflement des mains, des chevilles ou des pieds,
- douleur,
- fièvre,
- articulations douloureuses (arthralgie),
- altération du goût,
- augmentation des taux de lipase et d'amylase (enzymes digestives) dans le sang (qui ne nécessite pas de traitement et revient généralement à la normale après l'arrêt du traitement par Kepivance).

Les effets indésirables fréquents (concernent 1 à 10 patients sur 100) sont les suivants :

- picotements au niveau de la bouche
- brunissement d'une zone de peau (hyperpigmentation)
- gonflement des paupières
- gonflement des lèvres

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- rougeur, papules ou gonflement de la langue,
- gonflement (œdème) du visage ou de la bouche,
- gonflement ou rougeur du vagin,
- syndrome mains-pieds (picotement, engourdissement, douleur, gonflement ou rougeur de la paume des mains ou de la plante des pieds),
- réactions allergiques.

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Kepivance

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Kepivance

- La substance active est le palifermine. Chaque flacon contient 6,25 mg de palifermine.
- Les autres composants sont le mannitol, le saccharose, la L-histidine, le polysorbate 20 et l'acide chlorhydrique dilué.

Qu'est-ce que Kepivance et contenu de l'emballage extérieur

Kepivance est une poudre blanche fournie en flacons. Chaque boîte contient 6 flacons.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Kepivance est un produit stérile mais sans conservateur et à usage unique exclusivement. Kepivance doit être reconstitué avec 1,2 ml d'eau pour préparations injectables. Le solvant doit être injecté lentement dans le flacon de Kepivance. Le contenu doit être agité délicatement pendant la dissolution. Ne pas secouer ni agiter énergiquement le flacon.

En général, la dissolution de Kepivance prend moins de 5 minutes. Inspecter visuellement la solution pour mettre en évidence une décoloration ou la présence de particules avant administration. Kepivance ne doit pas être administré si une décoloration ou des particules sont observées.

Avant injection, Kepivance peut être amené à température ambiante pendant une heure au maximum, mais doit être à l'abri de la lumière. Kepivance laissé à température ambiante pendant plus d'une heure doit être détruit.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Ce médicament n'est plus autorisé