

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kepivance 6,25 mg pulber süstelahuse valmistamiseks

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 6,25 mg palifermiini.

Palifermiin on inimese keratinotsüütide kasvufaktor (KGF), mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil *Escherichia coli* tüvest.

Lahustatuna sisaldab Kepivance 5 mg/ml palifermiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Pulber süstelahuse valmistamiseks (süstelahuse pulber).

Valge lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kepivance on näidustatud raskekujulise oraalse mukosiidi esinemissageduse, kestuse ja raskusastme vähendamiseks vereloomekasvajatega täiskasvanud patsientidel, kes saavad müeloablatiivset radiokemoteraapiat, millega seondub sageli raskekujuline mukosiit, ning vajalik on autoloogse vereloome tüviraku siirdamine.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Kepivance'iga peab toimuma vähivastases ravis kogenud arsti järeelvalve all.

Annustamine

Täiskasvanud

Kepivance'i soovitatav annus on 60 mikrogrammi/kg päevas, manustatuna intravenoosse boolussüstena kolmel järjestikusel päeval enne ja kolmel järjestikusel päeval pärast müeloablatiivset radiokemoteraapiat, kokku kuus annust. Viimase Kepivance'i annuse manustamisest enne müeloablatiivset radiokemoteraapiat esimese Kepivance'i annuse manustamiseni pärast müeloablatiivset radiokemoteraapiat peab mööduma vähemalt seitse päeva.

Pre-müeloablatiivne radiokemoteraapia:

esimesed kolm annust tuleb manustada enne müeloablatiivse ravi algust, sh kolmas annus 24...48 tundi enne müeloablatiivset radiokemoteraapiat.

Post-müeloablatiivne radiokemoteraapia:

viimased kolm annust tuleb manustada müeloablatiivse radiokemoteraapia järgselt; nendest esimene annus tuleb manustada pärast vereloome tüvirakkude infusiooni, kuid sellega samal päeval, ja vähemalt seitse päeva pärast viimast Kepivance'i manustamist (vt lõik 4.4).

Lapsed

Kepivance'i ohutust ja efektiivsust ei ole lastel vanuses 0–18 a tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Neerukahjustus

Annuse kohandamine neerukahjustusega patsientidel ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Ohutust ja efektiivsust maksakahjustusega patsientidel ei ole hinnatud (vt lõik 5.2).

Maksakahjustustega patsientidele manustamisel tuleb olla ettevaatlik.

Eakad

Ohutust ja efektiivsust eakatel patsientidel ei ole hinnatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Intravenoosne kasutamine.

Kepivance'i ei tohi manustada subkutaanselt halva paikse talutavuse tõttu.

Kepivance'i süstelahust ei tohi hoida toatemperatuuril üle ühe tunni ja seda peab hoidma valguse eest kaitstult. Enne manustamist tuleb visuaalselt veenduda, et lahuse värv ei ole muutunud ja see ei sisalda osakesi, vt lõik 6.6.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete või *Escherichia coli*'st pärinevate valkude suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kasutamine kemoteraapias

Kepivance'i ei tohi manustada 24 tundi enne tsütotoksilist kemoteraapiat, selle infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast seda. Kepivance'i manustamisel kliinilises uuringus 24 tunni jooksul pärast kemoteraapiat suurenes oralse mukosiidi raskusaste ja kestus.

Üheaegne kasutamine hepariiniga

Kui veenitee säilitamiseks kasutatakse hepariini, peab veeniteed enne ja pärast Kepivance'i manustamist loputama naatriumkloriidi lahusega, vt lõik 6.2.

Nägemisteravus

KGF-retseptorid eksisteerivad teadaolevalt silmaläätsel. Palifermiini kataraktogeenseid toimeid ei saa välistada (vt lõik 5.1). Pikaajaline toime ei ole veel teada.

Pikaajaline ohutus

Kepivance'i pikaajalist ohutust seoses üldise elulemuse, progressioonivaba elulemuse ja sekundaarse maliigsusega ei ole täielikult hinnatud.

Mittehematoloogilised kasvajad

Kepivance on kasvufaktor, mis stimuleerib KGF retseptoritega epiteelrakkude proliferatsiooni. Kepivance'i ohutust ja efektiivsust KGF-retseptoritega mittehematoloogiliste kasvajatega patsientidel

ei ole tõestatud. Seetõttu ei tohi anda palifermiini patsientidele, kellel on või kellel arvatakse olevat mittehematoloogilised kasvaja.

Melfalaani suure doosi ravirežiimiga seotud ebaefektiivsus ja infektsioonirisk

Müügiloa saamise järgses kliinilises uuringus hulgimüeloomiga patsientidel, kes said eelravina 200 mg/m² melfalaani, ei saanud raskekujulise oraalse mukosiidi esinemissageduse või kestuse osas terapeutilist kasu palifermiini manustamisest nelja päeva jooksul viimasest müeloablatiivse ravi eelsest annusest kuni esimese müeloablatiivse ravi järgse annuseni platseeboga võrreldes.

Peale selle esines rohkem infektsioone patsientidel, kellele manustati enne ja pärast kemoteraapiat palifermiini (49,5%), võrreldes platseebot saanud patsientidega (24,6%). Võrreldes platseebot saanud rühmaga esines keemiaravieelses ja -järgses rühmas rohkem herpesviiruse infektsiooni (9% vs. 0%), suu seeninfektsiooni (7% vs. 2%) ja sepsist / septilist šokki (12% vs. 2%).

Palifermiini efektiivsus ja ohutus on tõestatud ainult seoses ettevalmistava ravirežiimiga autoloogsete hematopoeetiliste tüvirakkude toetamiseks, mis hõlmab kogu keha kiiritamist ja suure annusega keemiaravi (tsüklofosfamiidi ja etoposiidiga) (vt lõik 5.1). Palifermiini ei tohi kasutada ainult müeloablatiivset keemiaravi hõlmavas ravis.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kuna Kepivance on valkaine, on koostoimete tekke oht teiste ravimitega madal.

In vitro ja *in vivo* andmed viitavad palifermiini seondumisele fraktsioneerimata ja ka madalmolekulaarse hepariiniga. Kahes uuringus leiti tervetel vabatahtlikel, et Kepivance'i ja hepariini samaaegsel manustamisel tekkis väiksema jaotusruumala tõttu ligikaudu viis korda suurem palifermiini süsteemne toime. Palifermiini famakodünaamiline toime, mida mõõdeti Ki67 sisalduse muutuse alusel, oli koos hepariiniga manustamisel pigem väiksem, kuid selle leiu kliiniline olulisus on ebaselge. Samas ei mõjutanud palifermiini manustamine katsetingimustes (üksikannuses, subterapeutiline annustamisrežiim) hepariini verehüübimise vastast toimet. Lähtudes patsientide piiratud andmetest peaks palifermiini saavatel patsientidel hepariini ettevaatlikult kasutama ja nende ravi jälgimiseks peaks tegema asjakohaseid verehüübimise analüüse.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kepivance'i manustamise kohta rasedatele puuduvad adekvaatsed andmed. Loomkatsed on näidanud reproduktiivsus- ja arengutoksilisust (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimese embrüole või lootele ei ole teada. Kepivance'i ei tohi raseduse ajal kasutada, kui ei ole selleks kindlat vajadust.

Imetamine

Ei ole teada, kas Kepivance eritub rinnapiima, mistõttu ei tohi Kepivance'i rinnaga toitmise ajal manustada.

Fertiilsus

Rottidel läbiviidud uuringutes ei täheldatud kahjulikku mõju paljunemis-/viljakusnäitajatele dooside juures 100 mikrogrammi kg kohta päevas. Süsteemset toksilisust (kliinilised märgid ja/või kehakaalu muutus) ja kahjulikke mõjusid isaste ja emaste rottide viljakusnäitajates täheldati dooside juures ≥ 300 mikrogrammi kg kohta päevas (5x suurem kui soovituslik doos inimestele).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmed on saadud randomiseeritud platseebo-kontrollitud kliinilistes uuringutes, sealhulgas ühes farmakokineetilises uuringus osalenud pahaloomuliste vereloomekasvajatega patsientidelt ja turundamisjärgsest kogemusest.

Sagedaseimad kõrvaltoimed (enam kui ühel patsiendil kümnest) olid Kepivance'i farmakoloogilisele toimele vastavad reaktsioonid naha ja suu epiteelil, nt tursed (sh perifeersed tursed) ja suu struktuuride hüpertroofia). Reaktsioonid olid peamiselt kerge kuni keskmise raskusastmega ja pöörduvad. Algasaja mediaan oli ligikaudu 6 päeva pärast esimese annuse manustamist Kepivance'i 3 järjestikustest annustest ja keskmine kestus oli umbes 5 päeva. Valu ja artralgia ilmumine kõrvaltoimetena Kepivance'iga ravitud patsientidel oli korrelatsioonis nende vähema opioidanalgeesia vajadusega, võrreldes platseebot saanud patsientidega (vt tabel 2). Palifermiiniga on seostatud ka ülitundlikkust, sealhulgas anafülaktilisi reaktsioone.

Tabel 1. Kliinilistest uuringutest ja spontaansete teadete põhjal saadud kõrvaltoimed.

Järgnevalt loetletud esinemissagedused põhinevad järgmisel konventsioonil: väga sage (> 1/10), sage ($\geq 1/100$ kuni < 1/10), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Immuunsüsteemi häired	Teadmata	Anafülaktiline reaktsioon / ülitundlikkus
Närvisüsteemi häired	Väga sage: Sage:	Düsgeusia Suu paresteesia
Seedetrakti häired	Väga sage: Teadmata:	Suu limaskestast / keelenäsa- keste hüpertroofia, suu limaskestast / keele värvuse muutus Keele kahjustus (nt punetus, verevalumid), keele turse
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage: Sage: Teadmata:	Lööve, sügelus ja erüteem Naha hüperpigmentatsioon Palmar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom (peopesade ja jalataldade düsesteesia, punetus, turse)
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Väga sage:	Liigesevalu
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Teadmata:	Tupest limaskestast turse ja punetus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage: Sage: Teadmata:	Tursed, perifeersed tursed, valu ja püreeksia Huulte turse, silmalauade turse Näo turse, suu turse
Uuringud	Väga sage:	Vere amülaasi ja lipaasi suurenemine ¹

¹ Kepivance võib mõnedel patsientidel põhjustada lipaasi- ja amülaasisisalduse suurenemist koos kõhu- või seljavalu sümptomitega või ilma. Väljendunud pankreatiidi juhtusid ei ole selles patsiendipopulatsioonis täheldatud. Fraksioneerimine näitas, et amülaasisisalduse tõusu põhjustas valdavalt süljeamülaas.

Vereloome taastumine pärast perifeerse vere tüviraku infusiooni oli sarnane Kepivance'i ja platseebot saanud patsientidel ning erinevusi haiguse progressioonis ja elulemuses ei täheldatud.

Annust piirav toksilisus ilmnes 36% (5 patsiendil 14-st), kellele manustati 6 annust 80 mikrogrammi/kg päevas intravenoosselt 2 nädala vältel (3 annust enne ja kolm annust pärast müeloablatiivset ravi). Need juhud olid samalaadsed soovitatud annuste puhul täheldatutega, kuid palju raskekujulisemad.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Puuduvad kogemused Kepivance'i annuste kohta, mis ületavad 80 mikrogrammi/kg päevas intravenoosselt 2 nädala vältel (3 annust enne ja kolm annust pärast müeloablatiivset ravi).

Annust piirava toksilisuse kohta vt lõik 4.8.

8 tervele vabatahtlikule ühekordselt intravenoosselt manustatud 250 mikrogrammi/kg päevas ei põhjutanud raskekujulisi või tõsiseid kõrvaltoimeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Kasvajavastase ravi toksilise toime vastased ained, ATC-kood: V03A F08.

Palifermiin on 140 aminohappest koosnev valk molekulmassiga 16,3 kilodaltonit. See erineb endogeensest inimese KGF-st selle poolest, et esimesed 23 N-terminaalset aminohapet on eemaldatud valgu stabiilsuse parandamiseks.

Toimemehhanism

KGF on epiteelrakkudele toimiv valk, mis, seondudes rakupinna spetsiifiliste retseptoritega, stimuleerib proliferatsiooni, diferentseerumist ja aktiveerib tsütoprotektiivseid mehhanisme (nt antioksidatiivsete ensüümide induktsiooni). Endogeenne KGF on epiteelraku spetsiifiline kasvufaktor, mida toodetakse lootesidekoe rakkude poolt ja aktiveerub epiteelkoe vigastuse korral.

Farmakodünaamilised toimed

Epiteelrakkude proliferatsiooni on hinnatud Ki67 immuunhistokeemilise värvimismeetodi abil tervetel isikutel. Kuuest tervest isikust kolmel täheldati bukaalbiopsias Ki67 3-kordset või suuremat tõusu pärast palifermiini manustamist intravenoosselt 40 mikrogrammi/kg päevas 3 päeva jooksul, mõõdetuna 24 tundi pärast kolmanda annuse manustamist. 48 tundi pärast 120...250 mikrogrammi/kg ühekordset intravenoosset manustamist tervetele isikutele täheldati annusest sõltuvat epiteelrakkude proliferatsiooni

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Palifermiini kliiniline programm hõlmas 3 randomiseeritud platseebo-kontrollitud kliinilist uuringut ja farmakokineetilist uuringut, milles osales kokku 650 vereloomekasvajaga patsienti, kes said müelotoksilist ravi koos vajaliku vereloome tüvirakkude (HSC) toetamisega.

Palifermiini efektiivsust ja ohutust tõestati randomiseeritud topeltpimedas platseebo-kontrollitud uuringus, milles vereloomekasvajaga (mitte-Hodgkini lümfoom (NHL), Hodgkin' tõbi, akuutne müeloidne leukeemia (AML), akuutne lümfotsüütiline leukeemia (ALL), krooniline müeloidne leukeemia (CML), krooniline lümfotsüütiline leukeemia (CLL) või hulgimüeloom) patsiendid said suures annuses tsütotoksilist ravi, mis koosnes fraktsioneeritud kogu keha kiiritamisest (koguanus 12 Gy; –8. kuni –5. päev), etoposiidist suures annuses (60 mg/kg; –4. päev) ja tsüklofosfamiidist suures annuses (100 mg/kg; –2. päev), koos järgneva PBPC toega. 212 uuringus osalenud patsienti said juhuvaliku alusel palifermiini või platseebot. Palifermiini manustati intravenoosse süstena 60 mikrogrammi/kg päevas 3 järjestikusel päeval enne tsütotoksilise ravi algust ja 3 järjestikusel päeval pärast perifeerse vere tüvirakkude infusiooni, nii et viimase ravieelse annuse ja esimese ravijärgse annuse vahele jäi üheksa päeva.

Uuringu peamine tulemusnäitaja oli päevade arv, mil patsiendil esines raskekujuline oraalne mukosiit (raskusaste 3/4 Maailma Tervishoiuorganisatsiooni (WHO) skaala järgi). Teiste tulemusnäitajate hulka kuulusid oraalse mukosiidi tekkesagedus, kestus ja raskusaste ning vajadus opioidanalgeesiaks. Hematopoeetilise taastumise aeglustumist palifermiini rühma patsientidel, võrreldes platseebot saanud patsientidega ei täheldatud. Tulemused efektiivsuse kohta on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. Oraalne mukosiit ja seotud kliiniline tagajärg – HSC siirdamise uuring

	Platseebo n = 106	Palifermiin (60 mikrogrammi/ kgpäevas) n = 106	p-väärtus*
WHO raskusastme 3/4 oraalse mukosiidi kestuse mediaan päevades** (25., 75. kvartiil)	9 (6, 13)	3 (0, 6)	< 0,001
WHO raskusastme 3/4 oraalse mukosiidi tekkesagedus	98%	63%	< 0,001
WHO raskusastme 3/4 oraalse mukosiidi kestuse mediaan päevades kahjustusest haaratud patsientidel (25., 75. kvartiil)	9 (6, 13) (n = 104)	6 (3, 8) (n = 67)	
WHO 4. raskusastme oraalse mukosiidi tekkesagedus	62%	20%	< 0,001
WHO raskusastme 2/3/4 oraalse mukosiidi kestuse mediaan (25., 75. kvartiil) päevades	14 (11, 19)	8 (4, 12)	< 0,001
Opioidanalgeesia oraalse mukosiidi raviks:			
kestuse mediaan päevades (25., 75. kvartiil)	11 (8, 14)	7 (1, 10)	< 0,001
kumulatiivse annuse (ekvivalentne morfiini mg) mediaan (25.,75. kvartiil)	535 (269, 1429)	212 (3, 558)	< 0,001
Täieliku parenteraalse toitmise (TPN) sagedus	55%	31%	< 0,001
Febriilse neutroopenia tekkesagedus	92%	75%	< 0,001

* Kasutades uuringukeskusele stratifitseeritud Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) analüüsi

** WHO oraalse mukosiidi skaala: 1. raskusaste = valu/erüteem; 2. raskusaste = erüteem, haavandid, võimeline sööma tahket toitu; 3. raskusaste = haavandid, võimalik ainult vedeliku dieet; 4. raskusaste = söömine ei ole võimalik

See 3. faasi kliiniline uuring näitas olulist kasu palifermiiniga ravitud patsientidel, mis patsientide hinnangu põhjal seisnes suu ja kurgu valulikkuse vähenemises ja selle mõjus neelamisele, joomisele, söömisele ja rääkimisele. Need patsientide hinnangul põhinevad tulemused olid tugevas korrelatsioonis WHO skaalal põhineva kliinilise raskusastme määranguga.

Müügiloa saamise järgselt viidi läbi randomiseeritud, platseebokontrollitud topeltpimeuuring, et hinnata enne keemiaravi või enne ja pärast keemiaravi (KT) manustatud palifermiini efektiivsust. Uuringus oli kolm ravirühma ning uuringu eesmärk oli võrrelda kahte palifermiini rühma (pre- ja pre/post-) platseeboga.

Selles uuringus said hulgimüeloomiga patsiendid ($n = 281$) enne autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist eelravi melfalaaniga (200 mg/m^2).

Haavandilise oraalse mukosiidi esinemissagedus platseeborühmas oli 57,9%, pre/post-KT rühmas 68,7% ja pre-KT rühmas 51,4%. Kumbagi annustamisskeemi puhul ei demonstreeritud statistiliselt olulisi tulemusi võrreldes platseeboga. Raskekujulise (3. ja 4. raskusastme) oraalse mukosiidi esinemissagedus kolmes rühmas oli 36,8%, 38,3% ja 23,9% vastavalt platseebo, pre/post-KT ja pre-KT rühmades; statistiliselt olulisust ei demonstreeritud.

Palifermiini kataraktogeenseid toimeid ei saa oftalmoloogiliste uuringute tulemuste põhjal välistada. Uuringud teostati patsientide grupil ($n = 66$; 14 platseebogrupist, 52 palifermiinigrupist), keda jälgiti 12 kuu jooksul pärast ülalnimetatud heakskiidujärgse uuringu akuutset faasi. Esmaseks tulemusnäitajaks oli katarakti tekkimine või arenemine 12 kuu jooksul (määratletud kui LOCS III väärtuse tõus $\geq 0,3$). Selgus, et katarakt arenes palifermiinigrupis platseebogrupiga võrreldes suuremal osal patsientidel (28,6% platseebogrupis ja 48,1% palifermiinigrupis). See erinevus ei olnud statistiliselt oluline. Nägemisteravus ei muutunud 6 ja 12 kuu jooksul kummaski ravigrupis. Esines vanuste jagunemise lahknevus – palifermiinigrupis oli rohkem eakaid patsiente (> 65 aasta vanad).

Lapsed

1...16-aastastel patsientidel tehti annuse suurendamise I faasi uuring. Kokku randomiseeriti 27 leukeemiaga last rühmadesse, kellele kolm päeva enne ja pärast vereloome tüvirakkude siirdamist anti palifermiini annustes 40, 60 või 80 mikrogrammi/kg. Ettevalmistav režiim koosnes kogu keha kiiritamisest, etoposiidi ja tsüklofosfamiidi manustamisest. Patsientidel, kes said 80 mikrogrammi/kg kohta päevas, oli raske suulimaskesta põletiku esinemissagedus väiksem, aga mõju transplantaat-peremehe-vastu haiguse esinemissagedusele puudus. Kuigi palifermiin oli kõigis katsetatud annustes ohutu, suurenes nahareaktsioonide esinemissagedus annuse suurendamisega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Palifermiini farmakokineetikat uuriti tervetel vabatahtlikel ja vereloomekasvajatega patsientidel. Pärast intravenooset üksikannust 20...250 mikrogrammi/kg (terved vabatahtlikud) ja 60 mikrogrammi/kg (vähkkasvajaga patsiendid) ilmnes palifermiini kiire ekstravaskulaarne jaotumine. Vereloomekasvajatega patsientidel oli keskmine V_{ss} 5 l/kg ja keskmine kliirens ligikaudu 1300 ml/h/kg koos keskmise terminaalse poolväärtusajaga ligikaudu 4,5 tundi. Ligikaudu annusega lineaarset farmakokineetikat täheldati tervetel vabatahtlikel kuni 250 mikrogrammi/kg üksikannuse manustamise järgselt. Palifermiini ei kuhjunud pärast 3 järjestikuse päevase annuse manustamist tervetele vabatahtlikele 20 ja 40 mikrogrammi/kg või täiskasvanud patsientidele 60 mikrogrammi/kg või lastele 40 kuni 80 mikrogrammi/kg. Isikutevaheline varieeruvus oli suur, CV% oli kliirensi puhul 50% CL ja V_{ss} puhul 60%.

Sugupoolega seotud erinevusi palifermiini farmakokineetikas ei täheldatud. Kerge või mõõdukas neerukahjustus (kreatiniini kliirens 30...80 ml/min) ei mõjutanud palifermiini farmakokineetikat. Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens $< 30 \text{ ml/min}$) aeglustus kliirens 22% ($n = 5$). Lõppstaadiumis neerupuudulikkusega (dialüüsravi vajavatel) patsientidel aeglustus kliirens 10% ($n = 6$). Farmakokineetilist profiili ei ole maksapuudulikkusega patsientidel hinnatud.

Eakad

Ühekordse annusega uuringus oli kaheksal tervel 66...73-aastasel isikul, kes said annuse 90 mikrogrammi/kg, palifermiini kliirens umbes 30% väiksem, võrreldes nooremate (≤ 65 -aastased) isikutega, kes said annuse 180 mikrogrammi/kg. Nende väheste andmete alusel ei saa annustamise kohta soovitusi anda.

Lapsed

Väiksest korduva manustamise uuringust lastel (1...16-aastased), kes said kolm päeva enne ja pärast vereloome tüvirakkude siirdamist 40, 60 või 80 mikrogrammi/kg päevas, selgus, et vanus ei mõjutanud palifermiini farmakokineetikat, kuigi hinnatud näitajates esines suur varieeruvus. Ilmnes, et annuse suurenedes süsteemne toime ei tugevnenud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel ja ahvidel teostatud toksikoloogilistes uuringutes ilmnenud leiud olid üldiselt seotud palifermiini farmakoloogilise toimega, eriti epiteelkudede proliferatsiooniga.

Fertiilsuse/üldise reproduktiivtoksilisuse uuringutes rottidega ilmnemiseid palifermiini süsteemne toksilisus (kliinilised tunnused ja/või muutused kehakaalus) ning kõrvaltoimed isas- ja emasloomade reproduktiivsuse/fertiilsuse näitajatele annuse 300 mikrogrammi/kg päevas või seda ületavate annuste korral. Annuses kuni 100 mikrogrammi/kg päevas reproduktiivsusega/fertiilsusega seotud kõrvaltoimeid ei täheldatud. Need (NOAEL, *no observed adverse effect level*) annused olid seotud süsteemselt imendunud ainehulgaga, mis ületab kliiniliste annuste puhul saavutatava 2,5-kordselt.

Embrüonaalse/loote arengu toksilisuse uuringutes ilmnemiseid palifermiini toksiline toime arengule (sagedasem implantatsioonijärgne tiinuse katkemine, väiksem pesakond ja/või loote kaalu langus) rottidel annuses 500 mikrogrammi/kg päevas ja küülikutel 150 mikrogrammi/kg päevas. Ravi nende annustega oli samuti seotud toimetega emasloomale (kliinilised nähud ja/või muutused kehakaalus/toitumises), mis viitab, et palifermiin ei olnud selektiivselt toksiline kummagi liigi suhtes. Arengulisi kõrvaltoimeid ei täheldatud rottidel annuses kuni 300 mikrogrammi/kg päevas ja küülikutel annuses kuni 60 mikrogrammi päevas. Need NOAEL annused olid seotud süsteemse mõjuga (AUC põhjal), mis ületab kliiniliste annuste puhul eeldatavat vastavalt kuni 9,7 ja 2,1 korda. Peri-ja postnataalset arengut ei ole uuritud.

Palifermiin on kasvufaktor, mis stimuleerib peamiselt epiteelrakke KGF-retseptorite kaudu. Vereloomekasvajatel ei ole KGF-retseptoreid. Siiski on kemoteraapiat ja/või radioteraapiat saanud patsientidel suurem oht sekundaarsete kasvaja arenemiseks, millest mõned võivad olla KGF retseptoritega ja teoreetiliselt mõjutatavad KGF-retseptorligandide poolt. Uuringus, kus hinnati siirdatud rasH2 geeniga hiirtel võimalikku kartsinogeensust, ei täheldatud raviga seotud uudismoodustiste esinemissageduse tõusu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

L-histidiin
Mannitool
Sukroos
Polüsorbaat 20
Lahjendatud soolhape

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

Kui intravenoosse tee säilitamiseks kasutatakse hepariini, peab veeniteed enne ja pärast Kepivance'i manustamist loputama naatriumkolriidi lahusega, kuna palifermiin seob hepariini *in vitro*.

6.3 Kõlblikkusaeg

6 aastat.

Valmistatud süstelahus: 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, kaitstuna valguse eest.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

6,25 mg pulber viaalis (I tüüpi klaas) kummikorgi, alumiiniumtihendi ja plastikust eemaldatava korgiga.

Karp sisaldab 6 viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kepivance on steriilne säilitusaineteta ravim, mis on ja mõeldud ühekordseks kasutamiseks.

Kepivance tuleb lahustada 1,2 ml süstevees. Lahusti tuleb süstida aeglaselt Kepivance'i viaali. Viaali sisu tuleb lahjendamise ajal aeglaselt keerutades segada. Viaali ei tohi raputada ega loksutada.

Tavaliselt võtab Kepivance'i lahustamine aega alla 5 minuti. Enne manustamist peab visuaalselt kontrollima lahuse värvi ja konsistentsi. Kepivance'i ei tohi manustada, kui lahuse värvus on muutunud või osakesed ilmnenud.

Enne süstimist võib Kepivance'i hoida toatemperatuuril maksimaalselt 1 tund, kuid valguse eest kaitstult. Enam kui 1 tunniks toatemperatuurile jäänud Kepivance'i süstelahus tuleb hävitada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/05/314/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. oktoober 2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. september 2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Amgen Inc
5550 Airport Boulevard
Boulder, Colorado 80301
Ameerika Ühendriigid

Amgen Inc
4000 Nelson Road
Longmont, Colorado 80503
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kepivance 6,25 mg pulber süstelahuse valmistamiseks
Palifermiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 6,25 mg palifermiini.
Lahustatud Kepivance sisaldab palifermiini 5 mg/ml

3. ABIAINED

L-histidiin, mannitool, sukroos, polüsorbaat 20 ja lahjendatud soolhape

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

6 viaali, mis sisaldavad pulbrit süstelahuse valmistamiseks

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Ainult ühekordseks kasutamiseks
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Intravenoosne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis
Mitte lasta külmutada.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
Lahjendatuna hoida külmkapis ja kasutada 24 tunni jooksul.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI SELLEST TEKkinUD
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/05/314/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI MÄRGISTUS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Kepivance 6,25 mg süstelahuse pulber
Palifermiin
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6,25 mg

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Kepivance 6,25 mg süstelahuse pulber

Palifermiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Kepivance ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Kepivance'i kasutamist
3. Kuidas Kepivance'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kepivance'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Kepivance ja milleks seda kasutatakse

Kepivance sisaldab toimeainena palifermiini. See on valk, mida toodetakse biotehnoloogia abil *Escherichia coli* nimelises bakteris. Palifermiin stimuleerib spetsiifiliste rakkude kasvu, mida nimetatakse epiteelrakkudeks ja mis vooderdavad suud ja seedekulglat nagu ka teisi kudesid, nt nahka. Palifermiin toimib samamoodi kui keratinotsüütide kasvufaktor (KGF), mida tekib kehas väikestes kogustes loomulikul teel.

Kepivance'i kasutatakse oraalse mukosiidi (suu valulikkus, kuivus ja paistetus) raviks, mis tekib verevähi ravi kõrvaltoimena.

Teie verevähki võidakse ravida kemoteraapia, radioteraapia ja autoloogsete hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamisega (teie kehast pärinevad rakud, mis toodavad vererakke). Selle ravi üks kõrvaltoimeid on oraalne mukosiit. Kepivance'i kasutatakse oraalse mukosiidi sümptomite esinemissageduse, kestuse ja raskusastme vähendamiseks.

Kepivance'i tohib kasutada vaid vanematel kui 18-aastastel täiskasvanutel.

2. Mida on vaja teada enne Kepivance'i kasutamist

Ärge kasutage Kepivance'i:

- kui te olete palifermiini, selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) või *Escherichia coli*'st pärinevate valkude suhtes allergiline.

Lapsed

Kepivance'i ei soovitata kasutada lastel (0–18 a)

Muud ravimid ja Kepivance

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Hepariini ja Kepivance'i koos kasutamine võib põhjustada koostoimeid. Teavitage oma arsti, kui tarvitate või olete hiljuti tarvitanud hepariini.

Rasedus ja imetamine

Kepivance'i ei ole uuritud rasedatel naistel. On oluline, et te ütleksite oma arstile, kui:

- te olete rase;
- arvate, et olete rase või
- kavatsete rasestuda.

Raseduse ajal ei tohi Kepivance'i kasutada, v.a selgelt vajalikel juhtudel.

Ei ole teada, kas Kepivance eritub rinnapiima. Ärge kasutage Kepivance'i imetamise perioodil.

Enne selle ravimi kasutamist pidage nõu arsti või apteekriga.

3. Kuidas Kepivance'i kasutada

Kepivance'i manustab teile arst või õde, kellel on vähivastase ravi alal kogemusi.

Kepivance'i tavaline annus on 60 mikrogrammi Kepivance'i kilogrammi kehakaalu kohta päevas. See annus manustatakse teile intravenoosse süstena (veeni).

Millal teile Kepivance'i manustatakse

Teile manustatakse Kepivance'i kolm päeva järjest **enne** kemoterapiat ja radioterapiat ja kolm päeva järjest **pärast** kemoterapiat ja radioterapiat, kokku 6 annust.

Kolmest doosist viimane tuleb manustada vähemalt 24–48 tundi enne kemoterapiat ja radioterapiat algust. Pärast kemoterapiat ja radioterapiat manustatavast kolmest doosist esimene tuleb anda vähemalt 7 päeva pärast viimast Kepivance'i manustamist.

Teavet Kepivance'i ettevalmistamise ja manustamise kohta vaadake infolehe lõpus olevast tervishoiutöötajatele mõeldud jaotisest.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sagedased (ilmnevad enam kui ühel patsiendil kümnest) kõrvaltoimed on:

- nahalööve, sügelus ja punetus (pruritus ja erüteem),
- suu ja keele paksenemine,
- suu ja keele värvuse muutus,
- üldine turse (ödeem),
- labakäte, pahkluude piirkonna või labajalgade turse,
- valu,
- palavik,
- valu liigestes (artralgia),
- maitsetundlikkuse muutused,
- lipaasi ja amülaasi (seedeensüümid) sisalduse suurenemine veres (mis ei vaja ravi ning tavaliselt normaliseerub pärast Kepivance-ravi lõpetamist).

Sagedased (ilmnevad 1–10 patsiendil sajast) kõrvaltoimed on:

- surisemistunne suus
- nahapiirkonna tumenemine (hüperpigmentatsioon)
- silmalaugude turse
- huulte turse

Teadmata (olemasolevate andmete põhjal ole võimalik sagedust hinnata):

- punetus, verevalumid või keele turse,
- näo või suu turse (ödeem),
- tupe limaskesta turse või punetus
- naha reaktsioon kätel ja jalgadel (peopesade ja jalataldade kihelus, tuimaks muutumine, valulikkus, turse või punetus)
- allergilised reaktsioonid.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Kepivance'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbile ja viaalile pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

6. Pakendi sisu ja muu teave**Mida Kepivance sisaldab**

- Toimeaine on palifermiin. Iga viaal sisaldab 6,25 mg palifermiini.
- Teised abiained on mannitool, sukroos, L-histidiin, polüsorbaat 20 ja lahjendatud soolhape.

Kuidas Kepivance välja näeb ja pakendi sisu

Kepivance on valge pulber viaalis. Iga pakend sisaldab 6 viaali.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Kepivance on steriilne säilitusaineteta ravim, mis on mõeldud ühekordseks kasutamiseks.

Kepivance tuleb lahustada 1,2 ml süstevees. Lahusti tuleb süstida aeglaselt Kepivance'i viaali. Viaali sisu tuleb lahjendamise ajal aeglaselt keerutades segada. Viaali ei tohi raputada ega loksutada.

Tavaliselt võtab Kepivance'i lahustamine aega alla 5 minuti. Enne manustamist peab visuaalselt kontrollima lahuse värvi ja konsistentsi. Kepivance'i ei tohi manustada, kui lahuse värvus on muutunud või osakesed ilmnenu.

Enne süstimist võib Kepivance'i hoida toatemperatuuril maksimaalselt 1 tund, kuid valguse eest kaitstult. Enam kui 1 tunniks toatemperatuurile jäänud Kepivance'i süstelahus tuleb hävitada.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

Ravimil on müügiluba lõppenud