

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kerivance 6,25 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 6,25 mg palifermin.

Το palifermin είναι ένας αυξητικός παράγοντας των ανθρώπινων κερατινοκυττάρων (KGF), ο οποίος παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε *Escherichia coli*.

Αφού ανασυσταθεί, το Kerivance περιέχει 5 mg/ml palifermin.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα (κόνις για ένεση).

Λευκή λυόφιλη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Kerivance ενδείκνυται για τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης, της διάρκειας και της σοβαρότητας της βλεννογονίτιδας του στόματος σε ενήλικες ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες που λαμβάνουν μυελοεκαθαριστική ακτινοχημειοθεραπεία, η οποία σχετίζεται με υψηλή συχνότητα εμφάνισης σοβαρής βλεννογονίτιδας και απαιτεί υποστήριξη με αυτόλογα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Kerivance θα πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ιατρού πεπειραμένου στη χρήση αντικαρκινικής θεραπείας.

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δοσολογία του Kerivance είναι 60 µg/kg/ημέρα, χορηγούμενα ως ενδοφλέβια bolus ένεση για τρεις διαδοχικές ημέρες πριν και τρεις διαδοχικές ημέρες μετά τη μυελοεκαθαριστική ακτινοχημειοθεραπεία για ένα σύνολο έξι δόσεων. Ανάμεσα στην τελευταία δόση Kerivance πριν από τη μυελοεκαθαριστική ακτινοχημειοθεραπεία και την πρώτη δόση Kerivance μετά τη μυελοεκαθαριστική ακτινοχημειοθεραπεία θα πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον επτά ημέρες.

Προ της μυελοεκαθαριστικής ακτινοχημειοθεραπείας: Οι τρεις πρώτες δόσεις θα πρέπει να χορηγούνται πριν τη μυελοεκαθαριστική θεραπεία, με την τρίτη δόση να χορηγείται 24 έως 48 ώρες πριν τη μυελοεκαθαριστική ακτινοχημειοθεραπεία.

Μετά τη μυελοεκαθαριστική ακτινοχημειοθεραπεία: Οι τρεις τελευταίες δόσεις θα πρέπει να χορηγούνται μετά τη μυελοεκαθαριστική ακτινοχημειοθεραπεία. Η πρώτη από τις δόσεις αυτές θα πρέπει να χορηγείται μετά, αλλά την ίδια μέρα με την έγχυση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων και τουλάχιστον επτά μέρες μετά την πιο πρόσφατη χορήγηση Kerivance (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Kerivance σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν αξιολογηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά τη χορήγηση δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν αξιολογηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για την προσαρμογή της δοσολογίας.

Τρόπος χορήγησης

Ενδοφλέβια χρήση.

Το Kerivance δεν θα πρέπει να χορηγείται υποδορίως λόγω περιορισμένης τοπικής ανοχής.

Το ανασυσταθέν Kerivance δεν πρέπει να μένει σε θερμοκρασία δωματίου για περισσότερο από μία ώρα και πρέπει να προφυλάσσεται από το φως. Επιθεωρήστε οπτικά το διάλυμα για δυσχρωμία ή αιωρούμενα σωματίδια πριν τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1, ή σε πρωτεΐνες παραγόμενες από το *Escherichia coli*.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Χρήση με χημειοθεραπεία

Το Kerivance δεν θα πρέπει να χορηγείται εντός διαστήματος 24 ωρών πριν, κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός διαστήματος 24 ωρών μετά από τη χορήγηση της κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας. Σε μια κλινική δοκιμή, χορήγηση του Kerivance εντός διαστήματος 24 ωρών από τη χημειοθεραπεία είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της σοβαρότητας και της διάρκειας της βλεννογονίτιδας του στόματος.

Ταυτόχρονη χρήση ηπαρίνης

Αν χρησιμοποιείται ηπαρίνη για τη διατήρηση μιας ενδοφλέβιας οδού, θα πρέπει να χρησιμοποιείται διάλυμα χλωριούχου νατρίου για την έκπλυση της οδού πριν και μετά τη χορήγηση του Kerivance (βλ. παράγραφο 6.2).

Οπτική οξύτητα

Οι υποδοχείς του KGF είναι γνωστό ότι εκφράζονται επί του φακού του οφθαλμού. Οι καταρρακτογενείς επιδράσεις του palifermin δεν μπορούν να αποκλειστούν (βλέπε παράγραφο 5.1). Τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα δεν είναι ακόμα γνωστά.

Μακροπρόθεσμη ασφάλεια

Η μακροπρόθεσμη ασφάλεια του Kerivance δεν έχει πλήρως αξιολογηθεί αναφορικά με τη συνολική επιβίωση, την επιβίωση χωρίς εξέλιξη του όγκου και τις δευτερογενείς κακοήθειες.

Μη αιματολογικές κακοήθειες

Το Kerivance είναι ένας αυξητικός παράγοντας που διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων που εκφράζουν τους υποδοχείς του KGF. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Kerivance δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με υποδοχείς KGF που εκφράζουν μη αιματολογικές κακοήθειες. Κατά συνέπεια το palifermin δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με γνωστές ή ενδεχόμενες μη αιματολογικές κακοήθειες.

Απουσία αποτελεσματικότητας και κίνδυνος λοίμωξης σε συνδυασμό με θεραπεία προετοιμασίας υψηλής δόσης melphalan

Σε μια μετεγκριτική κλινική δοκιμή, η οποία ερεύνησε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που έλαβαν melphalan 200 mg/m² ως θεραπεία προετοιμασίας, η χορήγηση palifermin με τέσσερις μέρες ανάμεσα στην τελευταία πριν από τη δόση και την πρώτη μετά τη δόση δεν έδειξε θεραπευτικό όφελος ως προς τη συχνότητα ή τη διάρκεια της σοβαρής βλεννογονίτιδας του στόματος σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Επιπλέον, παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε palifermin πριν και μετά τη χημειοθεραπεία (49,5%) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (24,6%). Σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο, η ομάδα που έλαβε το φάρμακο πριν/μετά τη χημειοθεραπεία είχε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης λοίμωξης από τον ιό του έρπητα (9% έναντι 0%), μυκητιασικής λοίμωξης του στόματος (7% έναντι 2%) και σηψαιμίας/σηπτικής καταπληξίας (12% έναντι 2%).

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του palifermin έχουν αποδειχτεί μόνο όσον αφορά θεραπείες προετοιμασίας για υποστήριξη με αυτόλογα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα που αποτελούνται από ολοσωματική ακτινοβολία και χημειοθεραπεία υψηλής δόσης (κυκλοφωσφαμίδη και ετοποσίδη) (βλ. ενότητα 5.1). Το palifermin δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται όσον αφορά τη θεραπεία προετοιμασίας μόνο με μυελοεκαθαριστική χημειοθεραπεία.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ως πρωτεϊνική θεραπεία, ο κίνδυνος αλληλεπίδρασης του Kerivance με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα είναι μικρός.

Δεδομένα *in-vitro* και *in-vivo* υποδεικνύουν ότι το palifermin συνδέεται τόσο με τις μη κλασματοποιημένες όσο και με τις χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες. Σε δύο μελέτες σε υγιείς εθελοντές, η παράλληλη χορήγηση Kerivance και ηπαρίνης είχε ως αποτέλεσμα την περίπου 5 φορές μεγαλύτερη συστηματική έκθεση στο palifermin, εξαιτίας ενός μικρότερου όγκου κατανομής. Η φαρμακοδυναμική επίδραση του palifermin, όπως μετρήθηκε με την αλλαγή στην έκφραση του Ki67, έτεινε να είναι μικρότερη όταν χορηγείτο με ηπαρίνη, αλλά η κλινική σχέση αυτού του ευρήματος είναι αδιευκρίνιστη. Ωστόσο, η χορήγηση του palifermin δεν επηρέασε το αντιπηκτικό αποτέλεσμα της ηπαρίνης στις πειραματικές συνθήκες (εφάπαξ δόση, υποθεραπευτικό δοσολογικό σχήμα). Λόγω των περιορισμένων δεδομένων στους ασθενείς, οι ηπαρίνες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται παράλληλα palifermin και θα πρέπει να διεξάγονται κατάλληλες εξετάσεις πήξης αίματος για να παρακολουθείται η θεραπεία τους.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση του Kerivance σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έδειξαν αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για το ανθρώπινο έμβρυο ή κύημα είναι άγνωστος. Το Kerivance δεν θα πρέπει να χορηγείται κατά την εγκυμοσύνη αν δεν είναι απολύτως απαραίτητο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν το Kerivance απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα, επομένως το Kerivance δεν θα πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που θηλάζουν.

Γονιμότητα

Σε μελέτες σε επίμυες, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στις παραμέτρους αναπαραγωγής / γονιμότητας σε δόσεις έως 100 μg/kg/ημέρα. Συστηματική τοξικότητα (κλινικές ενδείξεις και / ή αλλαγές στο σωματικό βάρος) και ανεπιθύμητες επιδράσεις στις παραμέτρους γονιμότητας αρσενικών και θηλυκών παρατηρήθηκαν σε δόσεις ≥ 300 μg/kg/ημέρα (5 φορές υψηλότερη από τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν εφαρμόζεται.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Τα δεδομένα ασφαλείας βασίζονται σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, οι οποίοι συμμετείχαν σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένης μιας φαρμακοκινητικής μελέτης, και στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία.

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο (αναφέρθηκαν σε $> 1 / 10$ ασθενείς), είναι σε συμφωνία με τη φαρμακολογική δράση του Kerivance στο επιθήλιο του δέρματος και του στόματος, π.χ. οίδημα, συμπεριλαμβανομένου περιφερικού οιδήματος, και υπερτροφία των στοματικών δομών. Αυτές οι αντιδράσεις ήταν κυρίως ήπιες ως μεσαίας σοβαρότητας και ήταν ανατρέψιμες. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την εμφάνισή τους ήταν περίπου 6 μέρες μετά την πρώτη από τις τρεις διαδοχικές ημερήσιες δόσεις Kerivance, με διάμεση διάρκεια περίπου 5 ημέρες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του άλγους και της αρθραλγίας ήταν σε συμφωνία με το γεγονός ότι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Kerivance έλαβαν λιγότερα οπιοειδή αναλγητικά συγκριτικά με τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (βλ. Πίνακα 2). Η υπερευαισθησία, συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων, σχετίζεται επίσης με το palifermin.

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες και αυθόρμητες αναφορές

Η συχνότητα που αναφέρεται παρακάτω, ορίζεται με χρήση της εξής συνθήκης: πολύ συχνές ($> 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Μη γνωστές:	Αναφυλακτική αντίδραση / Υπερευαισθησία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές: Συχνές:	Δυσγευσία Παραίσθησία στοματική
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές:	Υπερτροφία στοματικού βλεννογόνου / Υπερτροφία γλωσσικών θηλών,

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες αντιδράσεις
		Δυσχρωματισμός του στοματικού βλεννογόνου / δυσχρωματισμός γλώσσας
	Μη γνωστές:	Διαταραχή γλώσσας (π.χ. ερυθρότητα, εξογκώματα), Οίδημα της γλώσσας
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές: Συχνές: Μη γνωστές:	Εξάνθημα, κνησμός και ερύθημα Υπέρχρωση δέρματος Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (δυσαισθησία, ερύθημα, οίδημα στα χέρια και τα πόδια)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές:	Αρθραλγία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Μη γνωστές	Κολπικό οίδημα και αιδοιοκολπικό ερύθημα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές: Συχνές: Μη γνωστές:	Οίδημα, οίδημα περιφερικό, άλγος και πυρεξία Οίδημα στα χείλη, οίδημα βλεφάρου Οίδημα προσώπου, οίδημα στο στόμα
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές:	Αυξημένη αμυλάση και αυξημένη λιπάση του αίματος ¹

¹ Το Kerivance μπορεί να προκαλέσει αυξημένα επίπεδα λιπάσης και αμυλάσης σε ορισμένους ασθενείς, με ή χωρίς συμπτώματα κοιλιακού άλγους ή οσφυαλγίας. Δεν έχουν αναφερθεί εμφανείς περιπτώσεις παγκρεατίτιδας σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Κλασμάτωση των αυξημένων επιπέδων της αμυλάσης αποκάλυψε ότι η αύξηση ήταν κυρίως σιελογόνου προέλευσης.

Η αιμοποιητική ανάνηψη μετά την έγχυση PBPC ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών που έλαβαν Kerivance ή εικονικό φάρμακο και δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ως προς την εξέλιξη της νόσου ή την επιβίωση.

Δοσοπεριοριστικές τοξικότητες παρατηρήθηκαν στο 36% (5 από 14) των ασθενών που έλαβαν 6 δόσεις των 80 μg/kg/ημέρα που χορηγήθηκαν ενδοφλέβια σε διάστημα 2 εβδομάδων (3 δόσεις πριν και 3 δόσεις μετά τη μυελοεκαθαριστική θεραπεία). Τα φαινόμενα αυτά ήταν σε συμφωνία με αυτά που παρατηρήθηκαν στη συνιστώμενη δόση αλλά ήταν γενικά πιο σοβαρά.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει εμπειρία με δόσεις Kerivance μεγαλύτερες των 80 μg/kg/ημέρα χορηγούμενες ενδοφλέβια σε ασθενείς σε διάστημα 2 εβδομάδων (3 δόσεις πριν και 3 δόσεις μετά τη μυελοεκαθαριστική θεραπεία).

Για πληροφορίες σχετικά με δοσοπεριοριστικές τοξικότητες βλ. παράγραφο 4.8.

Μία εφάπαξ δόση των 250 µg/kg έχει χορηγηθεί ενδοφλέβια σε 8 υγιείς εθελοντές χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αποτοξινωτικοί παράγοντες για αντινεοπλασματική θεραπεία, κωδικός ATC: V03AF08.

Το palifermin είναι μία πρωτεΐνη 140 αμινοξέων με μοριακό βάρος 16,3 kilodaltons. Διαφέρει από τον ενδογενή ανθρώπινο KGF στο ότι τα πρώτα 23 N-τελικά αμινοξέα έχουν παραληφθεί, προκειμένου να βελτιωθεί η σταθερότητα της πρωτεΐνης.

Μηχανισμός δράσης

Ο KGF είναι μια πρωτεΐνη που στοχεύει στα επιθηλιακά κύτταρα δεσμευόμενος σε συγκεκριμένους υποδοχείς στην κυτταρική επιφάνεια, διεγείροντας έτσι τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την αυξορρύθμιση των κυτταροπροστατευτικών μηχανισμών (π.χ. επαγωγή αντιοξειδωτικών ενζύμων). Ο ενδογενής KGF είναι ένας αυξητικός παράγοντας ειδικός για τα επιθηλιακά κύτταρα, ο οποίος παράγεται από τα μεσεγχυματικά κύτταρα και αυξορρυθμίζεται φυσιολογικά αντιδρώντας σε τραύματα του επιθηλιακού ιστού.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ο πολλαπλασιασμός των επιθηλιακών κυττάρων αξιολογήθηκε με ανοσοϊστοχημική χρώση με Ki67 σε υγιείς εθελοντές. Τριπλάσια ή μεγαλύτερη αύξηση της χρώσης με Ki67 παρατηρήθηκε σε βιοψίες στόματος 3 από τους 6 υγιείς εθελοντές, στους οποίους χορηγήθηκε ενδοφλέβια palifermin σε δόση 40 µg/kg/ημέρα για 3 ημέρες, όταν μετρήθηκαν 24 ώρες μετά την τρίτη δόση. Σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκαν εφάπαξ ενδοφλέβιες δόσεις από 120 έως 250 µg/kg παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενος πολλαπλασιασμός των επιθηλιακών κυττάρων 48 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Το πρόγραμμα κλινικών μελετών του palifermin, στα πλαίσια μυελοτοξικής θεραπείας που απαιτεί υποστήριξη με αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα, περιελάμβανε 650 ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, οι οποίοι συμμετείχαν σε 3 τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες και μία φαρμακοκινητική μελέτη.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του palifermin τεκμηριώθηκαν με μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, στην οποία οι ασθενείς έλαβαν υψηλής δόσης κυτταροτοξική θεραπεία αποτελούμενη από κλασματοποιημένη ακτινοβολία όλου του σώματος (συνολική δόση 12 Gy, Ημέρα -8 έως -5), υψηλή δόση ετοποσίδης (60 mg/kg, Ημέρα -4), και υψηλή δόση κυκλοφωσφαμίδης (100 mg/kg, Ημέρα -2), ακολουθούμενη από υποστήριξη με προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα του περιφερικού αίματος για τη θεραπεία αιματολογικών κακοηθειών [Μη Hodgkin Λέμφωμα (NHL)], νόσο Hodgkin, Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία (AML), Οξεία Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (ALL), Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία (CML), Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (CLL) ή πολλαπλό μυέλωμα). Στη μελέτη αυτή, 212 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν είτε palifermin είτε εικονικό φάρμακο. Το palifermin χορηγήθηκε ως ημερήσια ενδοφλέβια ένεση των 60 µg/kg για 3 διαδοχικές ημέρες πριν την έναρξη της κυτταροτοξικής θεραπείας και για 3 διαδοχικές ημέρες μετά την έγχυση των προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων του περιφερικού αίματος, με εννέα ημέρες ανάμεσα στην τελευταία πριν από τη δόση και την πρώτη μετά τη δόση.

Το πρωτεύον, ως προς την αποτελεσματικότητα, καταληκτικό σημείο της μελέτης αυτής ήταν ο αριθμός των ημερών κατά τις οποίες οι ασθενείς παρουσίασαν σοβαρή βλεννογονίτιδα του στόματος

[βαθμός 3/4 στην κλίμακα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ)]. Άλλα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν τη συχνότητα εμφάνισης, τη διάρκεια και τη σοβαρότητα της βλεννογονίτιδας του στόματος καθώς και την απαίτηση αναλγησίας με οπιοειδή. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη καθυστέρησης στο χρόνο για την αιμοποιητική ανάνηψη των ασθενών που έλαβαν palifermin, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Βλεννογονίτιδα στόματος και σχετιζόμενα κλινικά επακόλουθα – Μελέτη μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

	Εικονικό φάρμακο n = 106	Palifermin (60 µg/kg/ημέρα) n = 106	p-value*
Διάμεσος (25°, 75° εκατοστημόριο) αριθμός ημερών βλεννογονίτιδας στόματος βαθμού 3/4 κατά ΠΟΥ**	9 (6, 13)	3 (0, 6)	< 0,001
Συχνότητα εμφάνισης βλεννογονίτιδας στόματος βαθμού 3/4 κατά ΠΟΥ στους ασθενείς	98%	63%	< 0,001
Διάμεσος (25°, 75° εκατοστημόριο) αριθμός ημερών βλεννογονίτιδας στόματος βαθμού 3/4 κατά ΠΟΥ σε προσβεβλημένους ασθενείς	9 (6,13) (n = 104)	6 (3,8) (n = 67)	
Συχνότητα εμφάνισης βλεννογονίτιδας στόματος βαθμού 4 κατά ΠΟΥ στους ασθενείς	62%	20%	< 0,001
Διάμεσος (25°, 75° εκατοστημόριο) αριθμός ημερών βλεννογονίτιδας στόματος βαθμού 2/3/4 κατά ΠΟΥ	14 (11,19)	8 (4,12)	< 0,001
Αναλγησία με Οπιοειδή για τη Βλεννογονίτιδα του στόματος:			
Διάμεσος (25°, 75° εκατοστημόριο) αριθμός ημερών	11 (8,14)	7 (1,10)	< 0,001
Διάμεση (25°, 75° εκατοστημόριο) αθροιστική δόση (ισοδύναμα mg μορφίνης)	535 (269, 1429)	212 (3, 558)	< 0,001
Συχνότητα εμφάνισης Ολικής Παρεντερικής Διατροφής (TPN) στους ασθενείς	55%	31%	< 0,001
Συχνότητα εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας στους ασθενείς	92%	75%	< 0,001

* Χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) στρωματοποιημένη για το κέντρο μελέτης

** Κλίμακα βλεννογονίτιδας του στόματος ΠΟΥ: Βαθμός 1: πόνος / ερύθημα, Βαθμός 2: ερύθημα, έλκη, ικανότητα λήψης στερεών τροφών, Βαθμός 3: έλκη, απαιτείται διατροφή μόνο με υγρά, Βαθμός 4: δεν είναι δυνατή η λήψη τροφής.

Σε αυτή την κλινική μελέτη Φάσης III, οι ασθενείς που έλαβαν αγωγή με palifermin εμφάνισαν σημαντικά οφέλη ως προς τις αναφορές αποτελεσμάτων από ασθενείς για τον πόνο του στόματος και του λαιμού και ως προς την επίδραση της αγωγής στην κατάποση, την πόση, τη διατροφή και την ομιλία. Τα αποτελέσματα αυτά που αναφέρθηκαν από ασθενείς συσχετιζόνταν κατά πολύ με τον κλινικό βαθμό της βλεννογονίτιδας στόματος της κλίμακας ΠΟΥ.

Μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλή τυφλή μελέτη διεξήχθη μετά από την έγκριση για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της palifermin που χορηγείται πριν ή πριν και μετά από χημειοθεραπεία (CT). Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν τρία σκέλη θεραπείας και σχεδιάστηκε για να συγκρίνει καθένα από τα σκέλη του palifermin (πριν και πριν/μετά) με εικονικό φάρμακο. Σε αυτή τη μελέτη (n = 281), ασθενείς με πολλαπλόν μυέλωμα έλαβαν θεραπεία προετοιμασίας με melphalan (200 mg/m²) πριν από αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

Η επίπτωση ελκώδους βλεννογονίτιδας του στόματος ήταν 57,9 % στο σκέλος με εικονικό φάρμακο, 68,7 % στην ομάδα με χορήγηση πριν/μετά από CT και 51,4 % στην ομάδα με χορήγηση πριν από CT. Κανένα από τα δύο δοσολογικά σχήματα δεν κατέδειξε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η επίπτωση σοβαρής (βαθμού 3 και 4) βλεννογονίτιδας του στόματος στις 3 ομάδες ήταν 36,8 %, 38,3 % και 23,9 % για τις ομάδες με εικονικό φάρμακο, χορήγηση πριν/μετά από CT και χορήγηση πριν από CT αντίστοιχα, χωρίς να καταδεικνύεται στατιστική σημαντικότητα.

Οι καταρρακτογενείς επιδράσεις του palifermin δεν μπορούν να αποκλειστούν κατόπιν των αποτελεσμάτων οφθαλμολογικών εξετάσεων σε ένα υποσύνολο ασθενών (n = 66, 14 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, 52 στην ομάδα palifermin) που παρακολουθήθηκε για 12 μήνες μετά την οξεία φάση της παραπάνω μετεγκριτικής μελέτης. Για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, το οποίο ήταν η συχνότητα ανάπτυξης ή εξέλιξης καταρράκτη στους 12 μήνες [ορισμένη ως αύξηση $\geq 0,3$ στη βαθμολογία LOCS III (Σύστημα Κατάταξης Θολερότητας Φακού)], μεγαλύτερο ήταν το ποσοστό των εθελοντών που παρουσίασε ανάπτυξη καταρράκτη στην ομάδα palifermin σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου (28,6 % στην ομάδα εικονικού φαρμάκου έναντι 48,1% στην ομάδα palifermin). Αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Η οπτική οξύτητα δεν επηρεάστηκε στους 6 ή στους 12 μήνες σε καμία από τις δύο ομάδες θεραπείας. Υπήρχε ανισορροπία στην ηλικιακή κατανομή, με περισσότερους ηλικιωμένους ασθενείς (> 65 ετών) στην ομάδα palifermin.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μια μελέτη αύξησης δοσολογίας φάσης I διεξήχθη σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1-16 ετών. Συνολικά 27 παιδιατρικοί ασθενείς με λευχαιμία υπεβλήθησαν σε τυχαίοποιημένη δοκιμή 40, 60 ή 80 μg/kg/ημέρα palifermin για 3 ημέρες πριν και μετά τη μεταμόσχευση αυτόλογων αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων (HSCT). Η αγωγή προετοιμασίας περιελάμβανε ολοσωματική ακτινοβολία (TBI), ετοποσίδη και κυκλοφωσφαμίδη. Παρατηρήθηκε χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης σοβαρής βλεννογονίτιδας του στόματος σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνταν 80 mg/kg/ημέρα, αλλά δεν δεν υπήρξαν επιπτώσεις στη συχνότητα εμφάνισης οξείας νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GVHD). Παρόλο που το palifermin ήταν ασφαλές σε όλες τις δοσολογίες που δοκιμάστηκαν, η συχνότητα εμφάνισης δερματικών αντιδράσεων αυξανόταν με τη δόση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του palifermin μελετήθηκε σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες. Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβιες δόσεις των 20 έως 250 μg/kg (υγιείς εθελοντές) και 60 μg/kg (ασθενείς με καρκίνο), το palifermin παρουσίασε ταχεία εξωαγγειακή κατανομή. Σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες ο μέσος όγκος κατανομής (V_{ss}) ήταν 5 l/kg και η μέση κάθαρση περίπου 1300 ml/ώρα/kg, με μέσο τελικό χρόνο ημιζωής περίπου 4,5 ώρες. Παρατηρήθηκε σχεδόν γραμμική ως προς τη δόση φαρμακοκινητική σε υγιείς εθελοντές μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης ως 250 μg/kg. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση palifermin μετά από 3 διαδοχικές ημερήσιες δόσεις των 20 και 40 μg/kg (υγιείς εθελοντές) ή 60 μg/kg (ενήλικες ασθενείς) ή 40 έως 60 mg/kg (παιδιατρικοί ασθενείς). Η διαφοροποίηση μεταξύ των εθελοντών είναι υψηλή με συντελεστή διακύμανσης (CV%) περίπου 50% για την κάθαρση (CL) και 60% για τον μέσο όγκο κατανομής (V_{ss}).

Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές σχετιζόμενες με το φύλο στη φαρμακοκινητική του palifermin. Ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 – 80 ml/min) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική του palifermin. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min), η κάθαρση μειώθηκε κατά 22% (n = 5). Σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (που απαιτεί αιμοκάθαρση) η κάθαρση του palifermin μειώθηκε κατά 10% (n = 6). Το φαρμακοκινητικό προφίλ σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια δεν έχει προσδιοριστεί.

Ηλικιωμένοι

Σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης, η κάθαρση του palifermin ήταν περίπου 30% χαμηλότερη σε 8 υγιείς ασθενείς ηλικίας 66-73 ετών μετά από μια δόση 90 mg/kg από ό,τι σε νεότερους ασθενείς (≤ 65 ετών) μετά από μια δόση 180 mg/kg. Με βάση αυτά τα περιορισμένα δεδομένα, δεν μπορεί να γίνει

σύσταση για την προσαρμογή της δοσολογίας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια μικρή μελέτη πολλαπλών δόσεων σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 1 έως 16 ετών) στους οποίους χορηγούνταν 40, 60 ή 80 mg/kg/ημέρα για 3 ημέρες πριν και μετά την HSCT, η ηλικία δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική του palifermin, παρόλο που παρατηρήθηκε μεγάλη διακύμανση στις εκτιμώμενες παραμέτρους. Η συστηματική έκθεση δεν φάνηκε να αυξάνεται με τη δόση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα κυριότερα ευρήματα κατά τις τοξικολογικές μελέτες σε επίμυες και πιθήκους ήταν γενικά αποδιδόμενα στη φαρμακολογική δράση του palifermin, και συγκεκριμένα, στον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών ιστών.

Σε μελέτες γονιμότητας / γενικής αναπαραγωγικής τοξικότητας σε επίμυες, η θεραπεία με palifermin συσχετίστηκε με συστηματική τοξικότητα (κλινικές ενδείξεις και / ή αλλαγές στο σωματικό βάρος) και ανεπιθύμητες επιδράσεις στις παραμέτρους αναπαραγωγής / γονιμότητας αρσενικών και θηλυκών σε δόσεις μεγαλύτερες ή ίσες από 300 μg/kg/ημέρα. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στις παραμέτρους αναπαραγωγής / γονιμότητας με δόσεις έως 100 μg/kg/ημέρα. Αυτά τα επίπεδα δόσεων κατά τα οποία δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις (NOAEL) συσχετίστηκαν με συστηματικές εκθέσεις έως 2,5 φορές μεγαλύτερες από την αναμενόμενη κλινική έκθεση. Σε μελέτες τοξικότητας επί της ανάπτυξης του εμβρύου / κύματος σε επίμυες και κονίκλους, η θεραπεία με palifermin συσχετίστηκε με τοξικότητα επί της ανάπτυξης (αυξημένη απώλεια μετά την εμφύτευση, μειωμένο μέγεθος νεογνού και/ή μειωμένο βάρος κύματος) σε δόσεις 500 και 150 μg/kg/ημέρα αντίστοιχα. Η θεραπεία με τις δόσεις αυτές συσχετίστηκε επίσης με επιδράσεις στη μητέρα (κλινικές ενδείξεις και/ή αλλαγές στο σωματικό βάρος / κατανάλωση τροφής), υποδηλώνοντας ότι το palifermin δεν ήταν επιλεκτικά τοξικό στην ανάπτυξη σε κανένα από τα δύο είδη.

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις επί της ανάπτυξης σε επίμυες και κονίκλους με δόσεις έως 300 και 60 μg/kg/ημέρα, αντίστοιχα. Αυτά τα επίπεδα δόσεων κατά τα οποία δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις (NOAEL) συσχετίστηκαν με συστηματικές εκθέσεις (βάσει της AUC) έως 9,7 και 2,1 φορές μεγαλύτερες αντίστοιχα, από την αναμενόμενη κλινική έκθεση. Η περιγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη δεν έχει μελετηθεί.

Το palifermin είναι ένας αυξητικός παράγοντας που κυρίως διεγείρει τα επιθηλιακά κύτταρα μέσω του υποδοχέα του KGF. Οι αιματολογικές κακοήθειες δεν εκφράζουν τον υποδοχέα του KGF. Ωστόσο, ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία και/ή ακτινοθεραπεία διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν δευτερογενείς όγκους, ορισμένοι από τους οποίους μπορεί να εκφράζουν τους υποδοχείς του KGF και, θεωρητικά, μπορεί να διεγερθούν από τους συνδέτες του υποδοχέα του KGF. Σε μια μελέτη για την εκτίμηση της πιθανής καρκινογόνου δράσης σε διαγονιδιακούς ποντικούς rasH2, δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις σχετιζόμενες με τη θεραπεία στη συχνότητα εμφάνισης νεοπλασματικών βλαβών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

L- ιστιδίνη
Μαννιτόλη
Σακχαρόζη
Πολυσορβικό 20
Αραιωμένο Υδροχλωρικό οξύ

6.2 Ασυμβατότητες

Λόγω έλλειψης μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Στην περίπτωση που χρησιμοποιηθεί ηπαρίνη για τη διατήρηση μιας ενδοφλέβιας οδού, θα πρέπει να χρησιμοποιείται διάλυμα χλωριούχου νατρίου για την έκπλυση της οδού πριν και μετά τη χορήγηση Kerivance, καθώς το palifermin έχει δείξει *in vitro* ότι δεσμεύεται στην ηπαρίνη.

6.3 Διάρκεια ζωής

6 χρόνια.

Μετά την ανασύσταση: 24 ώρες στους 2 °C – 8 °C, προστατευμένο από το φως.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C).
Μην καταψύχετε.

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6,25 mg κόνεως σε φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) με ελαστικό πώμα εισχώρησης, σφράγιση αλουμινίου και πλαστικό πώμα flip-off.

Χάρτινη συσκευασία που περιέχει 6 φιαλίδια.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Kerivance είναι ένα στείρο αλλά ελεύθερο συντηρητικών προϊόν και προορίζεται μόνο για εφάπαξ χρήση.

Η ανασύσταση του Kerivance θα πρέπει να γίνεται με 1,2 ml ύδατος για ενέσεις. Ο διαλύτης θα πρέπει να ενίεται αργά στο φιαλίδιο του Kerivance. Το περιεχόμενο θα πρέπει να περιδινείται ελαφρά κατά τη διάλυση. Μην ανακινείτε ή αναδεύετε έντονα το φιαλίδιο.

Γενικά, για τη διάλυση του Kerivance απαιτούνται λιγότερο από 5 λεπτά. Επιθεωρήστε οπτικά το διάλυμα για δυσχρωμία ή αιωρούμενα σωματίδια πριν τη χορήγηση. Το Kerivance δεν θα πρέπει να χορηγείται στην περίπτωση που παρατηρηθεί δυσχρωμία ή αιωρούμενα σωματίδια.

Πριν την ένεση, το Kerivance μπορεί να αφεθεί προκειμένου να αποκτήσει θερμοκρασία δωματίου έως και για μία ώρα, αλλά θα πρέπει να προστατεύεται από το φως. Το Kerivance που έχει αφεθεί σε θερμοκρασία δωματίου για περισσότερο από μία ώρα θα πρέπει να απορρίπτεται.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/05/314/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Οκτωβρίου 2005

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Σεπτεμβρίου 2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ
ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ
ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ
ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Amgen Inc
5550 Airport Boulevard
Boulder, Colorado 80301
Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής

Amgen Inc
4000 Nelson Road
Longmont, Colorado 80503
Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Kerivance 6,25 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα
Palifermin

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 6,25 mg palifermin.
Το ανασυσταθέν Kerivance περιέχει 5 mg/ml palifermin

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

L- ιστιδίνη, μαννιτόλη, σακχαρόζη, πολυσορβικό 20 και αραιωμένο υδροχλωρικό οξύ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

6 φιαλίδια που περιέχουν κόνη για ενέσιμο διάλυμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μόνο για εφάπαξ χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Για ενδοφλέβια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μετά την ανασύσταση, να φυλάσσεται σε ψυγείο και να χρησιμοποιείται εντός 24 ωρών.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/05/314/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Kerivance 6,25 mg κόνις για ένεση
Palifermin
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6,25 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Kerivance 6,25 mg κόνις για ενέσιμο διάλυμα palifermin

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Kerivance και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Kerivance
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Kerivance
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Kerivance
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Kerivance και ποια είναι η χρήση του

Το Kerivance περιέχει τη δραστική ουσία palifermin, η οποία είναι μια πρωτεΐνη που παράγεται με εφαρμογή βιοτεχνολογίας σε ένα βακτήριο που ονομάζεται *Escherichia coli*. Το palifermin διεγείρει την ανάπτυξη συγκεκριμένων κυττάρων που ονομάζονται επιθηλιακά κύτταρα, τα οποία σχηματίζουν τον ιστό που καλύπτει το στόμα και το πεπτικό σας σύστημα, καθώς και άλλους ιστούς, όπως το δέρμα. Το palifermin λειτουργεί με τον ίδιο τρόπο με τον αυξητικό παράγοντα των κερατινοκυττάρων (KGF), ο οποίος παράγεται φυσικά από το σώμα σας σε μικρές ποσότητες.

Το Kerivance χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας του στόματος (πόνος, ξηρότητα και φλεγμονή του στόματος), η οποία αποτελεί ανεπιθύμητη ενέργεια των θεραπειών του καρκίνου του αίματος.

Για τη θεραπεία του καρκίνου του αίματος μπορεί να υποβάλλεστε σε χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία και μεταμόσχευση αυτόλογων αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων (κύτταρα του σώματός σας που παράγουν ερυθρά αιμοσφαίρια). Μία από τις ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των θεραπειών είναι η βλεννογονίτιδα του στόματος. Το Kerivance χρησιμοποιείται για τη μείωση της συχνότητας, της διάρκειας και της σοβαρότητας της βλεννογονίτιδας του στόματος.

Το Kerivance θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ενήλικες άνω των 18 ετών.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Kerivance

Μην χρησιμοποιήσετε το Kerivance:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο palifermin, στις πρωτεΐνες που παράγονται από το *Escherichia coli* ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Παιδιά

Το Kerivance δεν συνιστάται σε παιδιά (0 έως 18 ετών).

Άλλα φάρμακα και Kerivance

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να

πάρετε άλλα φάρμακα. Το Kerivance μπορεί να αλληλεπιδράσει με ένα φάρμακο που ονομάζεται ηπαρίνη. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε ή έχετε λάβει πρόσφατα ηπαρίνη.

Κύηση και θηλασμός

Το Kerivance δεν έχει δοκιμαστεί σε έγκυες γυναίκες. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας αν:

- είστε έγκυος
- νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή
- σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.

Εάν είστε έγκυος δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Kerivance εκτός και εάν είναι απολύτως απαραίτητο.

Δεν είναι γνωστό αν το Kerivance απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Μην χρησιμοποιήσετε το Kerivance εάν θηλάζετε.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Kerivance

Το Kerivance θα σας χορηγηθεί από γιατρό ή νοσηλεύτη με εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου.

Η συνήθης δόση Kerivance είναι 60 μικρογραμμάρια Kerivance ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους ανά ημέρα. Αυτή η δόση θα σας χορηγείται ως ενδοφλέβια ένεση (μέσα σε μια φλέβα).

Πότε θα σας χορηγείται το Kerivance

Το Kerivance θα σας χορηγείται για τρεις διαδοχικές ημέρες **πριν** και για τρεις διαδοχικές ημέρες **μετά** τη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία για ένα σύνολο έξι δόσεων.

Η τελευταία από τις τρεις δόσεις που χορηγούνται πριν από τη χημειοθεραπεία και την ακτινογραφία, πρέπει να χορηγηθεί τουλάχιστον 24 με 48 ώρες πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας. Η πρώτη από τις τρεις δόσεις που χορηγούνται μετά τη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία, πρέπει να χορηγηθεί τουλάχιστον 7 ημέρες μετά την πιο πρόσφατη χορήγηση του Kerivance.

Για πληροφορίες σχετικά με την προετοιμασία και τη χορήγηση του Kerivance, δείτε τις πληροφορίες για επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης στο τέλος αυτού του φύλλου.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πολύ συχνές (επιηρεάζει περισσότερους από 1 ανά 10 χρήστες) ανεπιθύμητες ενέργειες είναι:

- δερματικό εξάνθημα, φαγούρα και ερυθρότητα (κνησμός και ερύθημα),
- αύξηση του πάχους του στόματος ή της γλώσσας,
- αλλαγή του χρώματος του στόματος ή της γλώσσας,
- γενικευμένο πρήξιμο (οίδημα),
- οίδημα στα χέρια, τους αστραγάλους ή τα πόδια,
- άλγος,
- πυρετός,
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία),

- αλλαγή της γεύσης,
- αύξηση των επιπέδων λιπάσης και αμυλάσης (πεπτικά ένζυμα) στο αίμα (για τα οποία δεν απαιτείται θεραπεία και συνήθως επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα μετά από τη διακοπή της θεραπείας με Kerivance).

Συχνές (επηρεάζει 1 έως 10 χρήστες στους 100) ανεπιθύμητες ενέργειες είναι:

- αίσθημα μυρμηκίασης στο στόμα,
- σκουρότερος χρωματισμός μιας περιοχής του δέρματος (υπέρχρωση),
- οίδημα βλεφάρου,
- οίδημα στα χείλη.

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- ερυθρότητα, εξογκώματα ή διόγκωση της γλώσσας,
- διόγκωση (οίδημα) του προσώπου ή του στόματος,
- διόγκωση ή ερυθρότητα του κόλπου,
- αντιδράσεις του δέρματος των χεριών και των ποδιών (οι παλάμες και τα πέλματα μουνδιάζουν πονούν, πρήζονται ή κοκκινίζουν),
- αλλεργικές αντιδράσεις.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Kerivance

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου, μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική χάρτινη συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Kerivance

- Η δραστική ουσία είναι το palifermin. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 6,25 mg palifermin.
- Τα άλλα συστατικά είναι μαννιτόλη, σακχαρόζη, L- ιστιδίνη, πολυσορβικό 20 και αραιωμένο υδροχλωρικό οξύ.

Εμφάνιση του Kerivance και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Kerivance είναι μια λευκή κόνις που παρέχεται σε φιαλίδια. Κάθε συσκευασία περιέχει 6 φιαλίδια.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης:

Το Kerivance είναι ένα στείρο αλλά ελεύθερο συντηρητικών προϊόν και προορίζεται μόνο για εφάπαξ χρήση.

Η ανασύσταση του Kerivance θα πρέπει να γίνεται με 1,2 ml ύδατος για ενέσεις. Το αραιωτικό θα πρέπει να ενίεται αργά στο φιαλίδιο του Kerivance. Το περιεχόμενο θα πρέπει να περιδινείται ελαφρά κατά τη διάλυση. Μην ανακινείτε ή αναδεύετε έντονα το φιαλίδιο.

Γενικά, για τη διάλυση του Kerivance απαιτούνται λιγότερο από 5 λεπτά. Επιθεωρήστε οπτικά το διάλυμα για δυσχρωμία ή αιωρούμενα σωματίδια πριν τη χορήγηση. Το Kerivance δεν θα πρέπει να χορηγείται στην περίπτωση που παρατηρηθεί δυσχρωμία ή αιωρούμενα σωματίδια.

Πριν την ένεση, το Kerivance μπορεί να αφεθεί προκειμένου να αποκτήσει θερμοκρασία δωματίου έως και για μία ώρα, αλλά θα πρέπει να προστατεύεται από το φως. Το Kerivance που έχει αφεθεί σε θερμοκρασία δωματίου για περισσότερο από μία ώρα θα πρέπει να απορρίπτεται.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.