

I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kepivance 6,25 mg por oldatos injekcióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

6,25 mg palifermin injekciós üvegenként.

A palifermin egy humán keratinocita növekedési faktor (keratinocyte growth factor, KGF), amelyet rekombináns DNS technológiával *Escherichia coli*-ban állítanak elő.

A feloldott Kepivance 5 mg/ml palifermint tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos injekcióhoz (por injekcióhoz).

Fehér liofilizált por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Kepivance az orális mucositis előfordulási gyakoriságának, időtartamának és súlyossági fokának csökkentésére javallt malignus hematológiai betegségekben szenvedő, autológ hemopoetikus őssejt-transzplantációt igénylő felnőtt betegeknek, akik olyan myeloablatív radio-kemoterápiában részesülnek, melynek következtében nagy a súlyos mucositis kialakulásának kockázata.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Kepivance-kezelést a daganatellenes kezelés alkalmazásában jártas kezelőorvos ellenőrzése mellett kell végezni.

Adagolás

Felnőttek

A Kepivance ajánlott adagja 60 mikrogramm/ttkg/nap, összesen 6 adag intravénás bolus formájában, a myeloablatív radiokemoterápia előtti három egymást követő napon, és az azutáni három egymást követő napon. A Kepivance myeloablatív radiokemoterápia előtti utolsó adagja és a myeloablatív radiokemoterápia utáni első adagja között legalább hét napnak kell eltelnie.

Pre-myeloablatív radiokemoterápia:

Az első három adagot a myeloablatív terápiát megelőzően kell beadni, a harmadik adagot 24-48 órával a myeloablatív radiokemoterápia előtt.

Post-myeloablatív radiokemoterápia:

Az utolsó három adagot a myeloablatív radiokemoterápiát követően kell beadni, ezek közül az első adagot a hemopoetikus őssejt-infúzió után, de még aznap, és legalább hét nappal a legutóbbi Kepivance-kezelés után kell beadni. (Lásd 4.4 pont).

Gyermekek

A Kepivance biztonságosságát és hatásosságát 0-18 éves gyermek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 és az 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Beszűkült vesefunkció

Az adag módosítása beszűkült vesefunkciójú betegeknél nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Beszűkült májfunkció

A hatásosságot és a biztonságosságot beszűkült májfunkciójú betegeknél nem vizsgálták (lásd 5.2 pont). Beszűkült májfunkciójú betegeknél történő adásakor elővigyázatosság szükséges.

Idősek

A hatásosságot és a biztonságosságot nem vizsgálták idős betegeknél. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.2 pontban található, de nincs az adagolás módosítására vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazás.

A Kepivance a nem megfelelő lokális tolerancia miatt subcutan módon nem adható.

A feloldott Kepivance szobahőmérsékleten legfeljebb egy órán át, és fénytől védve tartandó. Beadás előtt az oldatot meg kell nézni, hogy észlelhető-e elszíneződés és láthatók-e benne részecskék, lásd 6.6 pont.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával vagy *Escherichia coli* eredetű fehérjékkel szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Kemoterápia egyidejű alkalmazása

A Kepivance nem alkalmazható a citotoxikus kemoterápia kezelés előtti 24 órában, annak infúziója alatt, vagy az azt követő 24 órában. Egy klinikai vizsgálatban a kemoterápiát megelőző 24 órán belül beadott Kepivance növelte az orális mucositis súlyosságát és időtartamát.

Heparin egyidejű alkalmazása

Ha az intravénás kanül átjárhatóságának fenntartásához heparint használnak, a Kepivance beadása előtt és után a kanült nátrium-klorid oldattal át kell öblíteni, lásd a 6.2 pontot.

Látásélesség

Ismert, hogy a szemlencséken KGF-receptorok helyezkednek el. A palifermin cataractát okozó hatását nem lehet kizárni (lásd 5.1 pont). Hosszú távú hatások még nem ismertek.

Hosszútávú biztonságosság

A Kepivance összes túlélésre, progresszió nélküli túlélésre és másodlagos malignitásokra vonatkozó hosszú távú biztonságosságát nem vizsgálták ki teljes mértékben.

Nem hematológiai rosszindulatú megbetegedések

A Kepivance egy növekedési faktor, amely fokozza a KGF-receptort expresszáló hámsejtek proliferációját. A Kepivance biztonságossága és hatásossága nem igazolt KGF-receptort expresszáló

nem hematológiai rosszindulatú megbetegedésben szenvedő betegekben. Ezért a palifermin nem adható olyan betegeknek, akiknél ismert vagy valószínűsíthető, hogy nem hematológiai rosszindulatú megbetegedésben szenvednek.

A hatásosság hiánya és a fertőzés kockázata nagy dózisu melfalán kondicionálás esetén

Egy poszt-marketing klinikai vizsgálatban, amelyben myeloma multiplexben szenvedő, kondicionáló kezelésként 200 mg/m² adagban melfalánt kapó betegeket vizsgáltak, az utolsó pre dózis és az első post dózis közötti négy napban alkalmazott palifermin a placebohoz képest nem jelentett terápiás előnyt a súlyos orális mucositis gyakorisága és időtartama szempontjából.

Ezenkívül, a palifermin pre- és poszt-kemoterápiában részesülő betegeknél magasabb volt a fertőzések incidenciája (49,5%) azokhoz a betegekhez képest, akik placebót kaptak (24,6%). A placebo csoporttal összehasonlítva a poszt-kemoterápiás csoportban magasabb volt a herpes vírus fertőzésnek (9% vs. 0%), a száj gombás fertőzésének (7% vs. 2%) és a sepszis/szeptikus sokknak (12% vs. 2%) a kockázata.

A palifermin hatásossága és biztonságossága kizárólag autológ hemopoetikus őssejtbeültetés esetén alkalmazott kondicionáló kezeléseknél igazolt, amelyek a teljes test besugárzásból és nagy dózisu kemoterápiából állnak (ciklofoszfamid és etopozid) (lásd 5.1 pont). A palifermin myeloablatív csak kemoterápiás kondicionáló kezelés során nem alkalmazandó.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Mivel a Kepivance fehérje természetű szer, kicsi annak kockázata, hogy más gyógyszerekkel interakcióba lépjen.

In vitro és *in vivo* adatok arra utalnak, hogy a palifermin egyaránt kötődik a nem-frakcionált és az alacsony molekulahúlyú heparinokhoz. Két, egészséges önkénteseken végzett vizsgálat során a Kepivance és a heparin egyidejű alkalmazása az alacsonyabb eloszlási térfogat miatt a palifermin körülbelül 5-ször magasabb szisztémás expozícióját eredményezte. A palifermin farmakodinámiás hatása, amint ez a Ki67 expresszió változásával mérhető, többnyire alacsonyabb volt, amikor adagolása heparinnal együtt történt, de ezen észlelés klinikai jelentősége nem egyértelmű. Azonban a palifermin adagolása nem befolyásolta a heparin antikoaguláns hatását a kísérleti körülmények között (egyszeri dózis, szubterápiás adagolás). A betegekre vonatkozó korlátozott adatok miatt a paliferminnel kezelt betegeknél a heparint körültekintéssel kell alkalmazni, és a kezelésük ellenőrzése érdekében megfelelő véralvadási vizsgálatokat kell elvégezni.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőkn történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a Kepivance tekintetében. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós és fejlődési toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben az embrióra vagy a magzatra ható potenciális veszély nem ismert. A Kepivance-t terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, ha csak nem feltétlenül szükséges.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a Kepivance kiválasztódik-e az anyatejbe, ezért a Kepivance szoptató anyák esetén nem alkalmazható.

Termékenység

A patkányokon végzett kísérletek során, maximum 100 mikrogramm/kg/napi adagolás esetén nem észleltek a reprodukivitásra/fertilitásra gyakorolt mellékhatásokat. Szisztémás toxicitást (klinikai tüneteket és/vagy a testtömegben bekövetkezett változást), valamint a hím és nőtény patkányok

termékenységet befolyásoló mellékhatásokat több mint 300 mikrogramm/kg/napi adagolás esetén figyeltek meg, amely az ajánlott humán dózis ötszöröse.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem értelmezhető.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági adatok malignus hematológiai betegségben szenvedő betegek randomizált, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatba, többek között egy farmakokinetikai vizsgálatba történő bevonásán, továbbá poszt-marketing tapasztalatokon alapulnak.

A leggyakrabban (a betegek több mint 10%-ánál) megfigyelt mellékhatások összhangban vannak a Kepivance bőrre és a szájjüregi hámra gyakorolt farmakológiai hatásával (pl. ödéma, perifériás ödéma, illetve az orális struktúrák hypertrophiája). Ezek a reakciók elsősorban enyhe, ill. közepes súlyosságúak és reverzibilisek voltak. A megjelenésük idejének medián értéke körülbelül az első, 3 egymást követő napon adott Kepivance adag közül az első utáni 6. napra tehető, medián időtartamuk körülbelül 5 nap volt. A fájdalom és arthralgia szintén gyakori mellékhatások voltak, ami összefügg azzal, hogy a Kepivance-kezelést kapó betegek kevesebb opioid analgeszában részesültek, mint a placebóval kezelt betegek (lásd 2. táblázat). Az allergiás, többek között az anafilaxiás reakció szintén összefüggésbe hozható a paliferminnel.

1. táblázat. Mellékhatások a klinikai vizsgálatok és a spontán jelentések alapján

Az alábbi gyakorisági kategóriák meghatározása a következő megállapodás szerint történt: nagyon gyakori ($> 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatások
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem ismert:	Anafilaxiás/allergiás reakció
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori: Gyakori:	Dysgeusia Orális paraesthesia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori: Nem ismert:	Az orális mucosa hypertrophiája / a nyelv papillák hypertrophiája vagy, az orális mucosa elszíneződése / a nyelv elszíneződése A nyelv elváltozása (pl. vörösség, duzzanat), Nyelvödéma
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori: Gyakori: Nem ismert:	Kiütés, viszketés és erythema A bőr hyperpigmentációja Palmaris-plantaris erythrodysaesthesia szindróma (a tenyerek és a talpak dysaesthesiája, erythemája, ödémája)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori:	Arthralgia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem ismert:	Vaginális ödéma és vulvovaginális erythema

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori:	Ödéma, perifériás ödéma, fájdalom és láz
	Gyakori:	Ajakduzzanat, a szemhéj ödémája
	Nem ismert:	Az arc ödémája, a száj ödémája
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori:	A vér amilázszintjének és lipázszintjének megnövekedése ¹

¹A Kepivance néhány betegnél a lipáz- és az amilázszint emelkedését okozhatja, ami járhat hasi fájdalommal, illetve hátfájással, de előfordulhat ezen tünetek nélkül is. Ebben a betegpopulációban nem számoltak be egyértelmű pancreatitistről. Az emelkedett amiláz frakcionálása azt igazolta, hogy az emelkedés döntően nyál eredetű.

A PBPC-infúzió utáni hemopoetikus felépülés hasonló volt a Kepivance-t vagy a placebót kapó betegekben, és a betegség progressziójában vagy a túlélésben nem figyeltek meg különbségeket.

Dózislimitáló toxicitást figyeltek meg azon betegek 36%-ánál (5-nél a 14-ből), akik 6 adag 80 mikrogramm/ttkg/nap dózist kaptak intravénásan 2 hét alatt (3 adagot a myeloablatív terápia előtt, három adagot utána). Ezek az események megegyeztek az ajánlott adagnál megfigyelttel, de általában súlyosabbak voltak.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Nincs tapasztalat a betegeknek 2 hét alatt (3 adag a myeloablatív terápia előtt és 3 adag azután) intravénásan adott 80 mikrogramm/ttkg/nap-nál nagyobb Kepivance adag alkalmazásával kapcsolatban.

A dózislimitáló toxicitással kapcsolatos információkat lásd a 4.8 pontban.

Nyolc egészséges önkéntesben a 250 mikrogramm/ttkg egyszeri, intravénásan adott adag nem okozott súlyos vagy komoly mellékhatásokat.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Detoxikáló szerek daganatellenes kezeléskor, ATC kód: V03A F08.

A palifermin egy 140 aminosavból álló, 16,3 kilodalton molekulású fehérje. Abban különbözik az endogén humán KGF-től, hogy az első 23 N-terminális aminosavat a fehérje stabilitásának növelése érdekében leválasztották.

Hatásmechanizmus

A KGF egy fehérje, ami a hámsejteket célozza meg, specifikus sejtfelszíni receptorokhoz kötődve, ezáltal serkenti a proliferációt, a differenciálódást és fokozza a cytoprotektív mechanizmusokat (pl. az antioxidáns enzimek indukcióját). Az endogén KGF egy hámsejt-specifikus növekedési faktor, amelyet a mesenchymasejtek termelnek, és amelynek a termelése a hámszövet sérülésekor természetes módon fokozódik.

Farmakodinámiás hatások

A hámsejtek proliferációját egészséges alanyokban, Ki67 immunhisztokémiai festéssel értékelték. 24 órával a harmadik adag után mérve a Ki67 festés háromszoros vagy nagyobb emelkedést mutatott 6-ból 3 egészséges alany buccalis biopsziájában, akik intravénásan 40 mikrogramm/ttkg/nap palifermint kaptak 3 napon keresztül. Egészséges alanyokban dózisfüggő hámsejt-proliferációt figyeltek meg 48 órával az egyszeri 120-250 mikrogramm/ttkg intravénás dózis beadása után.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A palifermin klinikai programba 650, malignus hematológiai betegségekben szenvedő, hemopoetikus őssejt- (HSC) transzplantációt igénylő, myelotoxikus terápiával kezelt beteg került bevonásra, 3 randomizált, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatba és egy farmakokinetikai vizsgálatba.

A palifermin hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat során bizonyították, melyben a betegek a malignus hematológiai betegségek [non-Hodgkin lymphoma (NHL), Hodgkin-kór, akut myeloid leukaemia (AML), akut lymphocytás leukaemia (ALL), krónikus myeloid leukaemia (CML), krónikus lymphocytás leukaemia (CLL) vagy myeloma multiplex] terápiájaként nagy dózisú citotoxikus kezelésben részesültek, amely frakcionált teljes test-besugárzásból (12 Gy teljes dózis, -8 – -5. nap), nagy dózisú etopozidból (60 mg/ttkg, -4. nap) és nagy dózisú ciklofoszfamidból (100 mg/ttkg, -2. nap) állt, és amelyet PBPC transzplantáció követett. Ebben a vizsgálatban 212 beteget randomizáltak, akik vagy palifermint vagy placebót kaptak. A palifermint napi intravénás injekció formájában, 60 mikrogramm/ttkg dózisban, a citotoxikus terápia kezdetét megelőző, 3 egymást követő napon és a perifériás vérképző-progenitor őssejtek infúziója után 3 egymást követő napon adták úgy, hogy az utolsó pre dózis és az első poszt dózis között kilenc nap telt el.

A vizsgálat fő hatásossági végpontja azoknak a napoknak a száma volt, amelyeken a betegek súlyos orális mucositist tapasztaltak (3./4. fokozat az Egészségügyi Világszervezet (WHO) skáláján). További végpontok voltak: az orális mucositis előfordulási gyakorisága, időtartama és súlyossága és az opioid fájdalomcsillapítás szükségessége. Nem figyelték meg a hemopoetikus felépülés időbeli elhúzódsát a palifermint kapó betegekben a placebót kapó betegekhez képest. A hatásossági eredményeket a 2. táblázat foglalja össze.

2. táblázat Orális mucositis és a kapcsolódó klinikai következmények – HSC transzplantációs vizsgálat

	Placebo n = 106	Palifermin (60 mikrogramm/ttkg/nap) n = 106	p-érték*
WHO 3./4. fokozatú orális mucositis napok mediánja** (25., 75. percentilis)	9 (6, 13)	3 (0, 6)	< 0,001
WHO 3./4. fokozatú orális mucositis incidenciája betegekben	98%	63%	< 0,001
WHO 3./4. fokozatú orális mucositis napok mediánja az érintett betegekben (25., 75. percentilis)	9 (6, 13) (n = 104)	6 (3, 8) (n = 67)	
WHO 4. fokozatú orális mucositis incidenciája betegekben	62%	20%	< 0,001
WHO 2./3./4. fokozatú orális mucositis napok mediánja (25., 75. percentilis)	14 (11, 19)	8 (4, 12)	< 0,001
Opioid analgesia az orális mucositis kezelésére			
Napok mediánja (25., 75. percentilis)	11 (8, 14)	7 (1, 10)	< 0,001

	Placebo n = 106	Palifermin (60 mikrogramm/ttkg/nap) n = 106	p-érték*
Kumulatív dózis mediánja (morfin mg ekvivalens) (25., 75. percentilis)	535 (269, 1429)	212 (3, 558)	< 0,001
Teljes parenterális táplálás incidenciája betegekben	55%	31%	< 0,001
Lázzal járó neutropenia incidenciája betegekben	92%	75%	< 0,001

* Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) próba alapján, vizsgálati központ szerint rétegezve

** WHO Oralis mucositis skála: 1. fokozat = érzékenység/erythema; 2. fokozat = erythema, fekély, szilárd ételt képes fogyasztani; 3. fokozat = fekély, csak folyékony táplálékot tud fogyasztani; 4. fokozat = táplálkozni nem képes

Ebben a fázis-III klinikai vizsgálatban a paliferminnel kezeltéknél jelentős javulást mutattak a betegek által jelentett, a száj- és torokfájdalomra, valamint annak a nyelésre, ivásra, evésre és beszédre gyakorolt hatására vonatkozó eredmények. Ezek, a betegek által jelentett eredmények nagymértékben korreláltak az oralis mucositis WHO skála szerinti klinikusi osztályozásával.

A törzskönyvezés után végzett randomizált, placebo-oskontrollált, kettős-vak vizsgálatban értékelték a kemoterápia előtt, illetve a kemoterápia előtt és után alkalmazott palifermin hatásosságát. A vizsgálat három kezelési karból állt, és célja az volt, hogy összehasonlítsák az egyes palifermin kezelési karokat (kemoterápia előtti illetve előtti/utáni) a placebóval.

Ebben a vizsgálatban (n = 281) myeloma multiplexben szenvedő betegek az autológ hemopoetikus őssejt transzplantáció előtt (200 mg/m²) melfalán kondicionáló kezelésben részesültek.

Az ulceratív oralis mucositis incidenciája a placebo-karon 57,9%, a kemoterápia előtti/utáni kezelési karon 68,7%, a kemoterápia előtti karon pedig 51,4% volt. A placebóhoz képest egyik adagolási séma esetén sem volt statisztikailag szignifikáns eredmény kimutatható. A súlyos (3. és 4. fokú) oralis mucositis incidenciája a három csoportban a következő volt: a placebo-karon 36,8%, a kemoterápia előtti/utáni kezelési karon 38,3%, a kemoterápia előtti karon pedig 23,9%, statisztikai szignifikancia nem volt kimutatható.

A betegek egyik alcsoportjában (n = 66, 14 beteg a placebo-csoportban és 52 beteg a palifermin-csoportban) végzett szemészeti vizsgálatok eredménye alapján a palifermin cataractát okozó hatását nem lehet kizárni. A betegeket 12 hónapig követték a fenti, a törzskönyvezés után végzett vizsgálat akut fázisa után. Az elsődleges végpont esetén, ami a cataracta kialakulásának vagy súlyosbodásának incidenciája volt a 12. hónapban (definíció szerint az LOCS III-pontszám $\geq 0,3$ -nyi emelkedése), a palifermin-csoport tagjainak nagyobb részénél észleltek cataractát, mint a placebo-csoport tagjai esetében (28,6% a placebo-csoportban és 48,1% a palifermin-csoportban). Ez a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns. A látásélesség a 6. hónapban és a 12. hónapban sem változott egyik kezelési csoportban sem. A koreláció egyenlőtlen volt, a palifermin-csoportban több idős (> 65 éves) beteg volt.

Gyermekek

Egy I. fázisú dóziseszkalációs vizsgálatot végeztek 1-16 éves gyermekgyógyászati betegek körében. Összesen 27, leukaemiában szenvedő pediátriai beteget randomizálás után kezeltek 40, 60 vagy 80 mikrogramm/kg/nap paliferminnel 3 napig a hemopoetikus őssejt-transzplantáció (HSCT) előtt és után. A kondicionáló kezelés teljes test besugárzásból (TBI9, etopozidból és ciklofoszfamidból állt. A súlyos oralis mucositis előfordulási gyakorisága alacsonyabb volt a 80 mikrogramm/kg/nap adaggal kezelt betegeknél, de nem volt hatással az akut graft versus host betegség (GVHD) gyakoriságára. Bár a palifermin biztonságos volt minden vizsgált dózisban, a bőrreakciók előfordulási gyakorisága növekedett az adaggal.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A palifermin farmakokinetikáját egészséges önkéntesekben és malignus hematológiai betegségeken szenvedő betegekben vizsgálták. Egyszeri 20-250 mikrogramm/ttkg (egészséges önkéntesek) és 60 mikrogramm/ttkg (daganatos betegek) dózis intravénás adása után a palifermin gyors extravascularis megoszlást mutatott. A malignus hematológiai betegségben szenvedő betegeknél az átlagos egyensúlyi megoszlási térfogat (V_{ss}) 5 l/kg és az átlagos clearance kb. 1300 ml/óra/kg volt, nagyjából 4,5 óra átlagos terminális felezési idővel. Megközelítőleg lineáris farmakokinetikát figyeltek meg az egészséges önkéntesekben egyszeri, 250 mikrogramm/ttkg-ig növelt adag beadása során. Nem volt megfigyelhető palifermin akkumuláció a 3 egymást követő napon adott, 20 és 40 mikrogramm/ttkg (egészséges önkéntesekben) vagy 60 mikrogramm/ttkg (felölt betegek) vagy 40-80 mikrogramm/kg (pediátriai betegek) napi dózis után. Az egyének közötti variabilitás magas volt, a clearance (CL) esetén a CV% körülbelül 50% és 60% a V_{ss} esetében.

Nem figyeltek meg nemtől függő különbségeket a palifermin farmakokinetikájában. Az enyhe/mérsékelt vesekárosodás (kreatinin clearance 30-80 ml/perc) nem befolyásolta a palifermin farmakokinetikáját. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekben (kreatinin clearance < 30 ml/perc) a clearance 22%-kal csökkent ($n = 5$). Végstádiumú vesebetegségben szenvedő (dialíziskezelést igénylő) betegekben a palifermin clearance 10%-kal csökkent ($n = 6$). Májelégtelenségben szenvedő betegekben a farmakokinetikai profilt nem vizsgálták.

Idősek

Egy egyszeri adaggal végzett vizsgálatban a palifermin kiürülése körülbelül 30%-kal alacsonyabb volt 8 egészséges, 66-73 éves vizsgálati alanyánál egy 90 mikrogramm/kg-os adag után, mint fiatalabb alanyoknál (≤ 65 év) egy 180 mikrogramm/kg-os dózis után. E korlátozott mennyiségű adatok alapján nem adható ajánlás a dózismódosításra vonatkozóan.

Gyermekek

Egy pediátriai betegekkel (1-16 éves korig) végzett kis, ismételt dózissú vizsgálatban, melyben a vizsgálati alanyok 40, 60 vagy 80 mikrogramm/kg/nap adagot kaptak 3 napig a HSCT előtt és után, az életkor nem volt hatással a palifermin farmakokinetikájára, bár nagyfokú változékonyságot figyeltek meg a becsült paraméterek terén. Úgy tűnik, a szisztémás expozíció nem nőtt az adag növelésével.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A patkányokon és majmokon végzett toxikológiai vizsgálatok során tapasztalt feltűnő vizsgálati eredmények általában a palifermin farmakológiai hatásának, kimondottan a hámszövetek proliferációjának voltak tulajdoníthatók.

A patkányokon végzett fertilitási/általános reprodukciós toxicitási vizsgálatok során a palifermin kezelés 300 mikrogramm/ttkg/nap vagy nagyobb dózissnál szisztémás toxicitással (klinikai jelek és/vagy testtömegváltozás) és a hím és nőstény állatok reprodukciós/fertilitási paramétereit érintő mellékhatásokkal járt. Napi 100 mikrogramm/ttkg dózissig nem figyeltek meg mellékhatásokat a reprodukciós/fertilitási paraméterekre vonatkozóan. Ezek a mellékhatást még nem okozó (no observed adverse effect level, NOAEL) dózisszintek a várható klinikai expozíciónál 2,5-szer nagyobb mértékű szisztémás expozíciót jelentettek.

A patkányokon és nyulakon végzett embrionális/magzati fejlődés-toxicitási vizsgálatok során a sorrendben az 500, illetve 150 mikrogramm/ttkg/nap dózissú palifermin-kezelés fejlődés-toxicitással (megemelkedett post-implantációs veszteség, csökkent alomméret, és/vagy csökkent magzati testtömeg) járt. Az ezekkel a dózissokkal történt kezelés maternalis hatásokkal (klinikai jelek és/vagy a testtömeg/táplálékfogyasztás változásai) is összefüggött, ami arra utal, hogy a palifermin egyik fajtában sem volt szelektíven toxikus a fejlődésre. A patkányokban és a nyulakban sorrendben a 300, illetve 60 mikrogramm/ttkg/nap dózissig nem voltak megfigyelhetők fejlődésre gyakorolt mellékhatások. Ezek a NOAEL dózissok a várható klinikai expozíciónál sorrendben 9,7-szer, illetve 2,1-szer nagyobb mértékű (AUC-n alapuló) szisztémás expozíciót jelentettek. A peri- és postnatális fejlődést nem vizsgálták.

A palifermin egy növekedési faktor, ami elsősorban a hámsejteket stimulálja a KGF receptoron keresztül. A hematológiai tumorok nem expresszálnak KGF receptort. Azonban kemoterápiával és/vagy radioterápiával kezelt betegekben nagyobb az esélye másodlagos tumorok fejlődésének, amelyek közül néhány KGF receptorokat expresszálhat, és amelyeket elméletileg KGF receptor ligandok stimulálhatnak. Egy, a karcinogenitási potenciált értékelő, transzgénikus rasH2 egerekben elvégzett vizsgálatban nem figyelték meg a neoplasztikus léziók incidenciájának kezeléssel összefüggő növekedését.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

L-hisztidin
Mannit
Szacharóz
Poliszorbát 20
Hígított sósav

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

Ha az intravénás kanül átjárhatóságának fenntartásához heparint használnak, a Kepivance beadása előtt és után a kanült nátrium-klorid oldattal át kell öblíteni, mivel kimutatták, hogy a palifermin *in vitro* kötődik a heparinhoz.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

6 év.

Feloldás után: 24 óra, 2 °C – 8 °C között, fénytől védve.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tartandó.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

6,25 mg por gumidugóval és rollnizott alumínium kupakkal lezárt, lepattintható műanyag sapkával ellátott (I. típusú) injekciós üvegben.

Egy doboz 6 injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Kepivance steril, de nem tartósított készítmény, és csak egyszer használható.

A Kepivance-t 1,2 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani. Az oldószert lassan kell befecskendezni a Kepivance injekciós üvegébe. Az üveg tartalmát finoman, körkörös irányban kell mozgatni az oldódás közben. Az üveget nem szabad rázni, vagy erőteljesen mozgatni.

A Kepivance feloldódása rendszerint 5 percnél kevesebb időt vesz igénybe. Az alkalmazás előtt az oldatot ellenőrizni kell, hogy észlelhető-e elszíneződés és láthatók-e benne részecskék. Elszíneződés esetén vagy ha az oldatban részecskék láthatók, a Kepivance-t nem szabad felhasználni.

Az injekció beadása előtt az oldatot legfeljebb 1 óráig lehet állni hagyni, hogy a Kepivance szobahőmérsékletűre melegedjen, de közben fénytől védeni kell. A szobahőmérsékleten 1 óránál tovább tárolt Kepivance-t nem szabad felhasználni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) SZÁMA

EU/1/05/314/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2005. október 25.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújítás dátuma: 2010. szeptember 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

Amgen Inc
5550 Airport Boulevard
Boulder, Colorado 80301
Amerikai Egyesült Államok

Amgen Inc
4000 Nelson Road
Longmont, Colorado 80503
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani..

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kepivance 6,25 mg por oldatos injekcióhoz
Palifermin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

6,25 mg palifermin injekciós üvegenként.
A feloldott Kepivance 5 mg/ml palifermint tartalmaz

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

L-hisztidin, mannit, szacharóz, poliszorbát 20 és hígított sósav.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

6 db, oldatos injekcióhoz való port tartalmazó injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtve tárolandó és szállítandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Feloldás után hűtve tárolandó és szállítandó, és 24 órán belül fel kell használni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/05/314/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kepivance 6,25 mg por injekcióhoz
Palifermin
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6,25 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Kepivance 6,25 mg por oldatos injekcióhoz palifermin

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Kepivance és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Kepivance alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Kepivance-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Kepivance-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Kepivance és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Kepivance hatóanyaga a palifermin, ami egy, az *Escherichia coli* nevű baktériumban biotechnológiai módszerekkel előállított fehérje. A palifermin bizonyos sejtek, az ún. hámsejtek növekedését fokozza, melyek a szájat és az emésztőrendszert bélelő nyálkahártyát, illetve más szöveteket, mint például a bőrt alkotják. A palifermin ugyanúgy működik, mint a hámsejt (keratinocita) növekedési faktor (KGF), amely kis mennyiségben a szervezetben természetes úton termelődik.

A Kepivance a rosszindulatú vérképzőszervi betegsége kezelésének a mellékhatásként fellépő szájnyálkahártya-gyulladás (orális mukozitisz, a szájnyálkahártya érzékenysége, szárazsága és gyulladása) kezelésére szolgál.

Rosszindulatú vérképzőszervi betegségének kezelésére Ön kemoterápiában, sugárterápiában és úgynevezett autológ hemopoetikus őssejt (a saját szervezetből származó vérképző sejtek) transzplantációban részesülhet. E kezelés egyik mellékhatása a szájnyálkahártya-gyulladás. A Kepivance a szájnyálkahártya-gyulladás gyakoriságának, időtartamának és súlyosságának csökkentésére szolgál.

A Kepivance kizárólag a 18. életévüket betöltött, felnőtt betegek esetében alkalmazható.

2. Tudnivalók a Kepivance alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Kepivance-t:

- ha allergiás a paliferminre, az *Escherichia coli* eredetű fehérjékre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Gyermekek

A Kepivance (0-18 éves) gyermekeknek nem ajánlott.

Egyéb gyógyszerek és a Kepivance

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. A Kepivance kölcsönhatásba léphet a heparin nevű gyógyszerrel. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha jelenleg heparint kap vagy nemrégiben heparint kapott.

Terhesség és szoptatás

A Kepivance-t nem vizsgálták terhes nőkben. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha:

- terhes;
- úgy gondolja, hogy terhes; vagy
- gyermeket szeretne.

Ha Ön terhes, nem kaphatja a Kepivance-t kivéve, ha az egyértelműen indokolt.

Nem ismeretes, hogy a Kepivance bejut-e az anyatejbe. Szoptatás ideje alatt a Kepivance nem alkalmazható.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

3. Hogyan kell alkalmazni a Kepivance-t?

Az Ön Kepivance-kezelését a daganatellenes kezelés alkalmazásában jártas orvos vagy szakszemélyzet végzi.

A Kepivance szokásos napi adagja 60 mikrogramm Kepivance testtömeg-kilogrammonként. Ezt az adagot intravénás injekció formájában (vénába) kapja.

Mikor fogja megkapni a Kepivance-t?

A Kepivance-kezelést három egymás utáni napon a kemoterápia és sugárterápia **előtt**, valamint három egymás utáni napon a kemoterápia és sugárterápia **után**, összesen 6 adagban fogja megkapni.

A kemoterápiát és sugárkezelést megelőzően beadott három adag közül az utolsót legalább 24-48 órával a kemoterápia és sugárkezelés megkezdése előtt kell beadni. A kemoterápiát és sugárkezelést követően beadott három adag közül az elsőt legalább 7 nappal a legutóbbi Kepivance-kezelés után kell beadni.

A Kepivance elkészítésével és beadásával kapcsolatos információk a beteg tájékoztató végén, az egészségügyi szakembereknek szóló részben találhatók.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori (10 beteg közül több, mint 1 esetben előforduló) mellékhatások:

- bőrkíutések, viszketés és bőrvörösség (pruritusz és eritéma);
- a száj vagy nyelv megvastagodása;
- a száj vagy nyelv elszíneződése;
- kiterjedt vizenyő (ödéma);
- a kezek, bokák, lábfejek duzzanata;
- fájdalom;
- láz;
- ízületi fájdalom (artralgia);
- ízérzési zavarok;

- a lipáz és az amiláz (emésztőenzimek) vérszintjének emelkedése (ami nem igényel kezelést, és általában a Kepivance-kezelés abbahagyása után visszatér a normális szintre).

Gyakori (100 betegből 1-10 esetében előforduló) mellékhatások:

- a száj zsibbadása;
- egy bőrterület sötét elszíneződése (hiperpigmentáció);
- szemhéjduzzanat;
- ajakduzzanat.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- a nyelv vörössége, dudorok a nyelven vagy a nyelv feldagadása;
- az arc vagy a száj feldagadása (vizenyő);
- a hüvely területének duzzanata és kivörösödése;
- a kézen és a lábon jelentkező bőrreakciók (a tenyér vagy a talp bizsergése, zsibbadása, fájdalomérzése, dagadása vagy kivörösödése);
- allergiás reakciók.

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Kepivance-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Kepivance

- A készítmény hatóanyaga a palifermin. Az injekciós üvegek egyenként 6,25 mg palifermint tartalmaznak.
- Egyéb összetevői: mannit, szacharóz, L-hisztidin, poliszorbát 20 és hígított sósav.

Milyen a Kepivance külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Kepivance injekciós üvegekben található fehér por. Csomagolási egység: 6 db injekciós üveg.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Kepivance steril, de nem tartósított készítmény, és csak egyszer használható.

A Kepivance-t 1,2 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani. Az oldószert lassan kell befecskendezni a Kepivance injekciós üvegébe. Az üveg tartalmát finoman, körkörös irányban kell mozgatni az oldódás közben. Az üveget nem szabad rázni, vagy erőteljesen mozgatni.

A Kepivance feloldódása rendszerint 5 percnél kevesebb időt vesz igénybe. Az alkalmazás előtt az oldatot ellenőrizni kell, hogy észlelhető-e elszíneződés és láthatók-e benne részecskék. Elszíneződés esetén, vagy ha az oldatban részecskék láthatók, a Kepivance-t nem szabad felhasználni.

Az injekció beadása előtt az oldatot legfeljebb 1 óráig lehet állni hagyni, hogy a Kepivance szobahőmérsékletre melegedjen, de közben fénytől védeni kell. A szobahőmérsékleten 1 óránál tovább tárolt Kepivance-t nem szabad felhasználni.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.