

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kepivance 6,25 mg milteliai injekciniam tirpalui.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename buteliuke yra 6,25 mg palifermino.

Paliferminas yra žmogaus keratinocitų augimo faktorius (KAF), gautas rekombinantinės DNR technologijos būdu iš *Escherichia coli*.

Atskiestame Kepivance tirpale yra 5 mg/ml palifermino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai injekciniam tirpalui (injekciniai milteliai).

Balti liofilizuoti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Kepivance skirtas burnos gleivinės uždegimo dažniui, trukmei ir sunkumui mažinti kraujo piktybiniais navikais sergantiems suaugusiems pacientams, gaunantiems dažnai sunkų burnos gleivinės uždegimą sukeliantį mieloabliacinį radiocheminį gydymą, kai reikalinga autologinė kraujo kamieninių ląstelių transplantacija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Kepivance turi stebėti gydymo priešvėžiniais vaistais patirtį turintis gydytojas.

Dozavimas

Suaugusiesiems

Rekomenduojama Kepivance dozė yra 60 mikrogramų/kg per parą, vartoti intraveninio boliuso būdu tris dienas iš eilės prieš ir tris dienas iš eilės po mieloabliacinės radiochemoterapijos, iš viso šešias dozes. Tarp paskutinės Kepivance dozės ir pirmosios mieloabliacinės radiochemoterapijos bei iki pirmosios Kepivance dozės po mieloabliacinės radiochemoterapijos turi praeiti ne mažiau nei septynios paros.

Prieš mieloabliacinę radiochemoterapiją:

pirmąsias tris dozes reikia vartoti prieš pradedant mieloabliacinį gydymą, trečiąją dozę reikia sušvirkšti likus 24–48 valandoms iki mieloabliacinės radiochemoterapijos pradžios.

Po mieloabliacinės radiochemoterapijos:

paskutiniąsias tris dozes reikia vartoti po mieloabliacinės radiochemoterapijos; pirmąją iš šių trijų dozių reikia sušvirkšti po kraujo kamieninių ląstelių infuzijos, bet dar tą pačią dieną, o nuo prieš tai vartotos paskutinės Kepivance dozės turi būti praėjusios ne mažiau nei septynios dienos (žr. 4.4 skyrių).

Vaiķu populācija

Gydymo Kepivance saugumas ir veiksmīgums vaikiem no 0 iki 18 metų amžiaus nebuvo nustatytas. Turimi duomenys pateikiami 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra įvairaus laipsnio inkstų pažeidimas, dozės koreguoti nebūtina (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Kepivance saugumas ir efektyvumas netirtas pacientams, kurių kepenys pažeistos (žr. 5.2 skyrių). Tokiems pacientams vaistinio preparato dozė turi būti nustatoma atsargiai.

Senyviems pacientams

Kepivance saugumas ir veiksmīgumas senyviems pacientams vertintas nebuvo. Turimi duomenys pateikiami 5.2 skyriuje, tačiau rekomendacijų dėl dozės pritaikymo pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Vartojamas į veną.

Kepivance neturi būti leidžiamas į poodį, nes lokaliai yra menkai toleruojamas.

Paruoštas vartoti Kepivance neturi būti paliktas kambario temperatūroje ilgiau kaip vieną valandą, turi būti saugomas nuo šviesos. Prieš vartojimą apžiūrėkite, ar nepasikeitė tirpalo spalva, ar nėra kietųjų dalelių, žr. 6.6 skyrių.

Nurodymai, kaip paruošti vaistinį preparatą, prieš jį skiriant, pateikti 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai, arba iš *Escherichia coli* gautiems baltymams.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vartojimas su chemoterapija

Kepivance negalima vartoti 24 valandas prieš citotoksinių chemoterapinių vaistų infuziją, jos metu ar 24 valandas po jos. Klinikinių tyrimų metu Kepivance vartojimas mažesniu nei 24 valandų intervalu nuo gydymo chemoterapiniais vaistais pasunkino burnos gleivinės uždegimą ir pailgino jo trukmę.

Vienalaikis heparino vartojimas

Jei lašinės sistemos priežiūrai vartojamas heparinas, lašinę sistemą reikia praplauti natrio chloridu prieš ir po Kepivance vartojimo, žr. 6.2 skyrių.

Regos aštrumas

Žinoma, kad KAF receptorių yra ant akies lęšiuko. Negalima atmesti kataraktogeninio palifermino poveikio galimybės (žr. 5.1 skyrių). Ilgalaikio gydymo poveikis kol kas nežinomas.

Ilgalaikis saugumas

Ilgalaikio gydymo Kepivance saugumas atsižvelgiant į bendrąjį išgyvenamumą, išgyvenamumą be ligos progresavimo ir antrinių piktybinių navikų nėra iki galo ištirtas.

Nehematologinės piktybinės ligos

Kepivance yra augimo faktorius, kuris skatina KAF receptorių turinčių epitelio ląstelių proliferaciją. Kepivance saugumas ir efektyvumas pacientams, sergantiems KAF receptorių ekspresuojančiais ne kraujotakiniiais navikais, nėra ištirtas. Todėl paliferminas neturi būti skiriamas pacientams, kuriems nustatytos arba įtariamios nehematologinės piktybinės ligos.

Veiksmingumo stoka ir infekcijų rizika skiriant kartu su melfalano didelių dozių palaikomuoju režimu

Poregistraciniame klinikiniame tyrime, tiriančiame daugine mieloma sergančius pacientus, kurie vartoja palaikomuoju režimu 200 mg/m² melfalano, palifermino vartojimas su keturių dienų tarpu tarp paskutinės prieš dozės ir pirmos po dozės neparodė terapinės naudos sunkaus burnos gleivinės uždegimo dažniui ir trukmei, lyginant su placebo.

Be to, pacientams, kuriems palifermino skirta prieš chemoterapiją ir po jos, dažniau pasireiškė infekcijų (49,5 %), palyginti su placebo grupe (24,6 %). Grupėje prieš chemoterapiją ir po jos, palyginti su placebo grupe, dažniau nustatyta herpes viruso infekcijų (9 %, palyginti su 0 %), burnos grybelinių infekcijų (7 %, palyginti su 2 %) ir sepsis arba sepsinis šokas (12 %, palyginti su 2 %).

Palifermino veiksmingumas ir saugumas nustatyti tik kartu su kondicionavimo režimu skiriama autologinių hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacija, į kurią įeina bendrasis kūno švitinimas ir didelių dozių chemoterapija (ciklofosfamidą ir etopozidas) (žr. 5.1 skyrių). Palifermino negalima skirti kartu su mieloabliacine chemoterapija tik kondicionavimo režimu.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kadangi tai baltyminis preparatas, Kepivance sąveikos su kitais mediciniais preparatais rizika yra nedidelė.

In-vitro ir *in-vivo* tyrimų duomenys rodo, kad paliferminas jungiasi ir su nefrakcionuotu heparinu, ir su mažos molekulinės masės heparinais. Dviejose tyrimuose su sveikais savanoriais, kartu vartojusiems Kepivance ir heparino nustatyta maždaug 5 kartus didesnė sisteminė palifermino ekspozicija dėl mažesnio pasiskirstymo tūrio. Nustatyta, kad palifermino farmakodinaminis poveikis, išmatuojamas Ki67 raiškos pokyčiu, mažesnis vaisto vartojant kartu su heparinu, bet šios išvados klinikinė reikšmė neaiški. Bet kuriuo atveju eksperimento sąlygomis (skiriant vieną dozę subterapiniu dozavimo režimu) palifermino vartojimas heparino antikoaguliaciniam poveikiui įtakos neturi. Dėl ribotų duomenų, gautų tiriant pacientus, pacientams, vartojantiems palifermino, heparinų reikia skirti atsargiai ir atlikti atitinkamus kraujo krešumo tyrimus jų gydymui stebėti.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nepakanka duomenų apie nėščiųjų gydymą Kepivance. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai ir vystymuisi (žr. 5.3 skyrių). Galima rizika žmogaus embrionui ar vaisiui nežinoma. Kepivance nevartotinas nėštumo metu, išskyrus būtinus atvejus.

Žindymas

Nežinoma, ar Kepivance išsiskiria su motinos pienu, todėl žindymams Kepivance vartoti negalima.

Vaisingumas

Tiriant žiurkes, nenustatyta neigiamo poveikio reprodukcijai / vaisingumui, skiriant iki 100 mikrogramų / kg per parą dozes. Sisteminis toksiškumas (klinikiniai požymiai ir / arba kūno svorio pokyčiai) bei neigiamas poveikis vyrų ir moterų vaisingumui nenustatytas skiriant ≥ 300 mikrogramų / kg dozes per parą (tai 5 kartus didesnė nei žmogui rekomenduojama dozė).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenys pagrįsti pacientų, sergančių kraujo piktybiniais navikais, tyrimų duomenimis. Buvo atlikti atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojami tyrimai, įskaitant vieną farmakokinetinį tyrimą ir patirtį, sukaupą po vaisto registracijos.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos į vaistą (pranešta apie > 1/10 pacientų) yra susijusios su Kepivance farmakologiniu poveikiu odos ir burnos epiteliui, pvz., edema, įskaitant periferinę edemą bei burnos struktūrinių vienetų hipertrofiją. Šios reakcijos dažniausiai yra silpnos arba vidutinės, jų poveikis grįžtamas. Vidutiniškai jos pasireiškėdavo praėjus maždaug 6 dienoms nuo pirmosios iš trijų nuoseklių kasdienių Kepivance dozių; vidutinė trukmė maždaug 5 dienos. Kitos dažnos nepageidaujamos reakcijos yra skausmas ir artralgija, jos siejamos su tuo, kad Kepivance gydytiems pacientams skirta mažiau opioidinių analgetikų nei placebo gydytiems pacientams (žr. 2 lentelę). Su paliferminu siejamas ir padidėjęs jautrumas, įskaitant anafilaksines reakcijas.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, sukauptos remiantis klinikinių tyrimų ir savanoriškų pranešimų duomenimis.

Toliau pateiktas dažnis yra nustatytas remiantis tokiu susitarimu: labai dažni (> 1/10), dažni (≥ 1/100 iki < 1/10), dažnis nežinomas (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnis nežinomas:	Anafilaksinės reakcijos / padidėjęs jautrumas
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažni: Dažni:	Dizgeuzija Burnos parestezija
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažni: Dažnis nežinomas:	Burnos ar liežuvio gleivinės sustorėjimas, pakitusi burnos gleivinės ar liežuvio spalva Liežuvio sutrikimai (pvz., paraudimas, iškilimai), liežuvio edema
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažni: Dažni: Dažnis nežinomas:	Bėrimas, niežulys ir eritema Padidėjusi odos pigmentacija Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas (pakitęs delnų ir padų jautrumas, paraudimas ir patinimas)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažni:	Sąnarių skausmas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Dažnis nežinomas:	Makšties pabrinkimas bei makšties ir vulvos eritema
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni: Dažni: Dažnis nežinomas:	Pabrinkimas, periferinis pabrinkimas, skausmas ir karščiavimas Lūpų patinimas, akių vokų pabrinkimas Veido pabrinkimas, burnos pabrinkimas
Tyrimai	Labai dažni:	Padidėjęs lipazės ir amilazės aktyvumas ¹

¹ Dėl Kepivance kai kuriems pacientams gali padidėti lipazės ir amilazės kiekis, jiems gali būti arba ne tokių simptomų kaip pilvo ar nugaros skausmas. Pranešimų apie akivaizdžius pankreatito atvejus šios populiacijos pacientams negauta. Frakcionuojant padidėjusį amilazės kiekį nustatyta, kad labiausiai didėjo seilių amilazės kiekis.

Pacientų, kurie vartojo Kepivance ar placebo hemopoezės atsistatymas po PKKl infuzijos buvo panašus, ligos progresavimo ar išgyvenamumo trukmės skirtumų taip pat nestebėta.

Nuo dozės priklausomi toksiniai reiškiniai stebėti 36 % (5 iš 14) pacientų, vartojusių 6 dozes po 80 mikrogramų/kg per parą į veną per 2 savaites (3 dozės prieš ir trys po mieloabliacinės terapijos). Šie reiškiniai buvo panašūs į tuos, kurie pasireiškė vaisto vartojant rekomenduojamomis dozėmis, bet paprastai buvo sunkesni.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.**

4.9 Perdozavimas

Gydymo Kepivance didesnėmis kaip 80 mikrogramų/kg per parą dozėmis į veną per 2 savaites (3 prieš ir 3 dozės po mieloabliacinės terapijos) patirties nėra.

Informacija apie nuo dozės priklausomus toksinius reiškinius pateikta 4.8 skyriuje.

8 sveikiems savanoriams į veną sušvirkšta vienkartinė 250 mikrogramų/kg dozė nesukėlė sunkių ar pavojingų nepageidaujamų reiškinių.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: Detoksikuojantys preparatai priešnavikiniam gydymui, ATC kodas – V03AF08.

Paliferminas yra 140 amino rūgščių baltymas, jo molekulinė masė – 16,3 kilodaltonų. Nuo žmogaus endogeninio KAF skiriasi tuo, kad pirmosios 23 N-galo amino rūgštys buvo pašalintos tam, kad pagerėtų baltymo stabilumas.

Veikimo mechanizmas

KAF yra baltymas, veikiantis epitelio ląsteles, prisijungdamas prie specifinių ląstelės paviršiaus receptorių jis stimuliuoja proliferaciją, diferenciaciją ir ląstelę apsaugančių mechanizmų aktyvinimą (pvz., antioksidantinių fermentų sužadinimą). Endogeninis KAF yra epitelio ląstelėms specifinis augimo faktorius, kurį gamina mezenchimos ląstelės, jo gamybą paprastai aktyvina epitelinio audinio pažeidimas.

Farmakodinaminis poveikis

Epitelio ląstelių proliferacija buvo vertinama naudojant Ki67 imunohistocheminį dažymo metodą dalyvaujant sveikiems savanoriams. Trims iš šešių sveikų asmenų, vartojusių po 40 mikrogramų/kg per parą į veną 3 dienas, po paskutinės trečiosios dozės praėjus 24 valandoms žando biopsijų medžiaga Ki67 metodu dažėsi 3 ar daugiau kartų intensyviau. Nuo dozės priklausoma epitelio ląstelių

proliferacija sveikiems savanoriams stebėta praėjus 48 valandoms po vienkartinės 120–250 mikrogramų/kg dozės į veną.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Palifermino klinikinėje programoje gydymo mielotoksiniais vaistais, kai kartu skiriama kraujo kamieninių ląstelių (KKL) infuzija, srityje stebėta 650 pacientų, sergančių piktybiniais kraujo navikais, dalyvavusių 3 atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose ir farmakokinetikos tyrime.

Palifermino efektyvumas ir saugumas patvirtinti atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo tyrimo metu, kuriame pacientai kraujo piktybinių navikų gydymui (ne Hodžkino limfomai (NHL), Hodžkino ligai, ūminei mielocitinei leukemijai (ÜML), ūminei limfocitinei leukemijai (ÜLL), lėtinei mielocitinei leukemijai (LML), lėtinei limfocitinei leukemijai (LLL) ar dauginei mielomai) gavo didelių dozių citotoksinį gydymą, kurį sudarė frakcionuotas viso kūno apšvitinimas (bendra dozė – 12 Gy; nuo –8 iki –5 paros), didelės dozės etopozido (60 mg/kg; –4-ąją parą) ir didelės dozės ciklofosfamido (100 mg/kg; –2-ąją parą), po kurių buvo skiriama PKK. Šiame tyrime buvo atsitiktine tvarka atrinkta 212 pacientų, kurie gavo arba paliferminą, arba placebo. Palifermino buvo švirkščiamas į veną kasdien po 60 mikrogramų/kg 3 dienas iš eilės prieš pradėdant citotoksinį gydymą ir 3 dienas iš eilės po periferinio kraujo kamieninių ląstelių infuzijos su devynių parų intervalu nuo paskutinės pradinės dozės iki pirmosios baigiamosios dozės.

Pagrindinis tyrimo efektyvumo tikslas buvo dienų skaičius, per kurį pacientui pasireiškė sunkus burnos gleivinės uždegimas (3 ir 4 balų pagal Pasaulinės sveikatos organizacijos (PSO) skalę). Kiti tikslai buvo burnos gleivinės uždegimo dažnis, trukmė ir sunkumas bei nuskausminimo opioidiniais analgetikais poreikis. Nebuvo duomenų, kad paliferminu gydytiems pacientams lyginant su placebo gavusiais, pailgėtų hemopoezės atsistatymo laikotarpis. Efektyvumo rezultatai pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė. Burnos gleivinės uždegimas ir susiję klinikiniai pažeidimai – KKL persodinimo tyrimas

	Placebas n = 106	Paliferminas (60 mikrogramų/kg per parą) n = 106	p-vertė*
3 ir 4 balų pagal PSO burnos gleivinės uždegimo trukmės dienų mediana (25-oji, 75-oji procentilės)**	9 (6, 13)	3 (0, 6)	< 0,001
3 ir 4 balų pagal PSO burnos gleivinės uždegimo pacientų dažnis	98 %	63 %	< 0,001
3 ir 4 balų pagal PSO burnos gleivinės uždegimo trukmės dienų mediana (25-oji, 75-oji procentilės) pacientams, kuriems pasireiškė pažeidimas	9 (6, 13) (n = 104)	6 (3, 8) (n = 67)	
4 balų pagal PSO burnos gleivinės uždegimo pacientų dažnis	62 %	20 %	< 0,001
2, 3 ir 4 balų pagal PSO burnos gleivinės uždegimo trukmės dienų mediana (25-oji, 75-oji procentilės)	14 (11, 19)	8 (4, 12)	< 0,001
Burnos gleivinės uždegimo analgezija opioidais:			
Dienų mediana (25-oji, 75-oji procentilės)	11 (8, 14)	7 (1, 10)	< 0,001
Suminės dozės (25-oji, 75-oji procentilės) mediana (atitinkamai morfino mg)	535 (269, 1429)	212 (3, 558)	< 0,001
Pilno parenterinio maitinimo (PPN) pacientų dažnis	55 %	31 %	< 0,001
Febrilinės neutropenijos pacientų dažnis	92 %	75 %	< 0,001

-
- * Naudojant Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) testą, pagal tyrimo centrus.
- ** PSO burnos gleivinės uždegimo skalė: 1 balas = skausmas ir eritema; 2 balai = eritema, opos, gali valgyti kietą maistą; 3 balai = opos, reikalinga skysčių dieta; 4 balai = negali valgyti

Šio 3 fazės klinikinio tyrimo metu paliferminu gydomi pacientai reikšmingai geriau patys vertino rezultatą burnos ir gerklės skausmui ir jo įtakai rijimui, gėrimui, valgymui ir kalbėjimui. Šie pačių pacientų vertinimai stipriai koreliavo su klinikiniu burnos gleivinės uždegimo laipsniavimu naudojant PSO skalę.

Po registracijos buvo atliktas atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamas dvigubai koduotas tyrimas, skirtas įvertinti palifermino efektyvumą skiriant jį tik prieš chemoterapiją (ChT) arba prieš ChT ir po jos Tyrimo, kurį sudarė trys gydymo grupės, metu buvo planuota palyginti kiekvieną palifermino grupę (prieš ir prieš/po) su placebo.

Šiame tyrime daugine mieloma sergantys pacientai ($n = 281$), vartojo palaikomuoju režimu melfalaną ($200\text{mg}/\text{m}^2$) prieš autologinę kraujodaros kamieninių ląstelių transplantaciją.

Opinio burnos gleivinės uždegimo pasireiškimo dažnis placebo grupėje buvo 57.9%, prieš ir po ChT grupėje buvo 68.7% ir prieš ChT grupėje buvo 51.4%. Lyginant su placebo, nei vienas iš dviejų dozavimo režimų neparodė statistiškai reikšmingų rezultatų. Sunkaus (3 ir 4 laipsnio) burnos gleivinės uždegimo pasireiškimo dažnis trijose grupėse buvo atitinkamai 36.8% placebo grupėje, 38.3% prieš/po ChT ir 23.9% prieš ChT, neparodant jokio statistinio reikšmingumo.

Remiantis dalies pacientų ($n = 66$, iš jų 14 buvo placebo grupėje ir 52 – palifermino grupėje), kurių būklė buvo stebima 12 mėnesių po intensyvios po registracijos atlikto tyrimo fazės metu, oftalmologinių tyrimų rezultatais, negalima atmesti kataraktogeninio palifermino poveikio galimybės. Vertinant pirminę vertinamąją baigtį, t. y., kataraktos išsivystymo ar progresavimo praėjus 12 mėnesių dažnį (pagal LOCS III skalę apibrėžiama kaip $\geq 0,3$ balo padidėjimas), kataraktos išsivystymas pasireiškė didesniai palifermino grupės pacientų skaičiui, nei placebo grupėje (28,6 % pacientų placebo grupėje ir 48,1 % – palifermino grupėje). Šis skirtumas buvo statistiškai nereikšmingas. Regos aštrumas po 6 ar 12 mėnesių nebuvo pakitęs nė vienoje gydymo grupėje. Pacientų pasiskirstymas pagal amžių tiriamosiose grupėse buvo netolygus, kai palifermino grupėje buvo daugiau senyvų (vyresnių kaip 65 metų) pacientų.

Vaikų populiacija

Su 1–16 metų vaikais buvo atlikta I fazės dozės didinimo studija. Iš viso 27 leukemija sergantys vaikai atsitiktinių imčių būdu buvo paskirstyti į 40, 60 arba 80 mikrogramų/kg per parą palifermino grupes ir gydyti 3 dienas prieš kraujodaros kamieninių ląstelių persodinimą ir po jo. Paruošiamąjį režimą sudarė bendrasis kūno švitinimas, etopozidas ir ciklofosfamidai. Sunkus burnos mukozitas pasireiškė rečiau pacientams, vartojusiems 80 mikrogramų/kg per parą, tačiau poveikio ūminės transplanto prieš šeimininką ligos dažniui nenustatyta. Nors visos tiriamos palifermino dozės buvo saugios, odos reakcijų dažnis didėjo tiesiogiai proporcingai dozės dydžiui.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Tirta sveikų savanorių ir kraujo piktybiniais navikais sergančių pacientų palifermino farmakokinetika. Po vienkartinės 20–250 mikrogramų/kg (sveikiems savanoriams) ir 60 mikrogramų/kg (vėžiu sergantiems pacientams) dozės į veną, paliferminas greitai pasiskirstė ekstravaskulinėje terpėje. Kraujo piktybiniais navikais sergančių pacientų vidutinis $V_{pusiausv.}$ buvo 5 l/kg, o vidutinis klirensas buvo apie 1300 ml/val./kg, vidutinis galutinis pusinės eliminacijos periodas – maždaug 4,5 val. Sveikų savanorių farmakokinetika po vienkartinės iki 250 mikrogramų/kg dozės buvo dozei linijinė. Po 3 iš eilės dienų vartotų 20 mikrogramų/kg ir 40 mikrogramų/kg (sveikiems savanoriams) ar 60 mikrogramų/kg (suaugusiems pacientams) arba 40–80 mikrogramų/kg (vaikams) palifermino dozių, jo kaupimosi nenustatyta. Tarp asmenų rodiklių įvairovė didelė, VK % buvo CL – 50 %, $V_{pusiausv.}$ – 60 %.

Palifermino farmakokinetikos skirtumų tarp lyčių nebuvo stebėta. Nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų pažeidimas (kreatinino klirensas 30–80 ml/min.) palifermino farmakokinetikos neveikė.

Pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų pažeidimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), klirensas sumažėjo 22 % ($n = 5$). Paskutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams (kai reikėjo dializės) palifermino klirensas sumažėjo 10 % ($n = 6$). Pacientų, kuriems yra kepenų nepakankamumas, farmakokinetika netirta.

Vyresnio amžiaus pacientai

Vienos dozės tyrime palifermino klirensas 8 sveikiems 66–73 metų asmenims po 90 mikrogramų/kg dozės buvo maždaug 30 % mažesnis nei jaunesniems (≤ 65 metų) asmenims, gavusiems 180 mikrogramų/kg dozę. Remiantis šiais ribotais duomenimis rekomendacijų dėl dozės pritaikymo pateikti negalima.

Vaikų populiacija

Mažame kartotinių dozių tyrime su vaikais (nuo 1 iki 16 metų amžiaus), gavusiems 40, 60 arba 80 mikrogramų/kg per parą dozes 3 dienas prieš KKL persodinimą ir po jo, amžiaus įtakos palifermino farmakokinetikai nenustatyta, tačiau pastebėtas didelis vertinamųjų parametrų kintamumas. Atrodo, kad sisteminė ekspozicija nedidėja priklausomai nuo dozės.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Svarbiausi žiurkių ir beždžionių toksikologinių tyrimų metu nustatyti pakitimai dažniausiai atsirado dėl palifermino farmakologinio veikimo, ypač dėl epitelinio audinio proliferacijos.

Žiurkių vaisingumo ir bendro reprodukcinio toksiškumo tyrimuose palifermino 300 mikrogramų/kg per parą ar didesnės dozės sukėlė sisteminius toksiškus reiškinius (klinikinius požymius ir (ar) pakitusį kūno svorį bei nepageidaujamus reiškinius patinų ir patelių reprodukcijai ar vaisingumui. Kai dozės buvo iki 100 mikrogramų/kg per parą, nepageidaujamų reiškinių reprodukcijai ar vaisingumui nestebėta. Po šių dozių, kai gaunama koncentracija be stebėto nepageidaujamo poveikio (KBSNP), sisteminė ekspozicija būna iki 2,5 karto didesnė už numatomą klinikinę.

Žiurkių ir triušių embriono ir vaisiaus vystymosi toksiškumo tyrimuose gydymas paliferminu toksiškai veikė vystymąsi (padidėjęs atmetimas po implantacijos, sumažėjęs vados dydis, ir (ar) sumažėjęs vaisiaus svoris), kai dozės buvo atitinkamai 500 mikrogramų/kg per parą ir 150 mikrogramų/kg per parą. Gydymas tokiomis dozėmis taip pat paveikė motiną (klinikiniai reiškiniai ir (ar) pakitęs kūno svoris ar maisto suvartojimas), tai rodo, kad paliferminas selektyviai toksiškai vystymosi neveikė nei vienai rūšiai. Žiurkėms ir triušiams dozės, atitinkamai, iki 300 mikrogramų/kg ir 60 mikrogramų/kg per parą nepageidaujamų reiškinių vystymuisi nesukėlė. Po šių KBSNP dozių sisteminė ekspozicija (apskaičiuota pagal AUC) buvo, atitinkamai, iki 9,7 ir 2,1 karto didesnė už numatomą klinikinę. Vystymasis perinataliniu ir postnataliniu periodu netirtas.

Paliferminas yra augimo faktorius, epitelines ląsteles pirmiausia stimuliuojantis per KAF receptorių. Kraujo piktybiniai navikai KAF receptorių neekspresuoja. Tačiau, chemoterapija ir (ar) radioterapija gydomiems pacientams yra didesnė antrinių navikų, kurie gali ekspresuoti KAF receptorių ir todėl, teoriškai, juos gali stimuliuoti KAF receptorių ligandai, atsiradimo rizika. Galimo kancerogeninio poveikio tyrimo su transgeninėmis rasH2 pelėmis duomenimis, su gydymu susijusio navikinių pažeidimų padažnėjimo nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

L-histidinas

Manitolis

Sacharozė

Polisorbatas 20

Praskiesta vandenilio chlorido rūgštis

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

Jei lašinės sistemos priežiūrai vartojamas heparinas, lašinę sistemą reikia praplauti natrio chloridu prieš ir po Kepivance vartojimo, kadangi yra duomenų, kad *in vitro* paliferminas jungiasi su heparinu.

6.3 Tinkamumo laikas

6 metai

Atskiesto tirpalo – 24 valandos 2 °C – 8 °C temperatūroje, saugoti nuo šviesos.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Buteliuke (I tipo stiklas) su guminiu kamščeliu, aliumininiu gaubteliu ir plastikiniu nuimamu dangteliu yra 6,25 mg miltelių.

Dėžutėje yra 6 buteliukai.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Kepivance yra sterilus preparatas, bet jame nėra konservantų, todėl galima vartoti tik vieną kartą.

Kepivance reikia atskiesti 1,2 ml injekcinio vandens. Skiediklį lėtai sušvirkšti į Kepivance buteliuką. Tirpinant švelniai pasukti buteliuką. Buteliuko negalima kratyti ar smarkiai plakti.

Paprastai Kepivance ištirpsta per mažiau nei 5 minutes. Prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar nepakito tirpalo spalva ir ar nesusidarė dalelių. Jei pakito spalva ir atsirado dalelių, Kepivance vartoti negalima.

Prieš injekciją Kepivance galima sušildyti iki kambario temperatūros daugiausiai vienai valandai, bet tirpalą reikia saugoti nuo šviesos. Jeigu Kepivance tirpalas buvo laikomas kambario temperatūroje daugiau kaip 1 valandą, jį reikia atiduoti sunaikinti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

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

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/05/314/001

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta: 2005 m. spalio 25 d.

Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta: 2010 m. rugsėjo 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS
TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Amgen Inc
5550 Airport!Boulevard
Boulder, Colorado 80301
JAV

Amgen Inc
4000 Nelson Road
Longmont, Colorado 80503
JAV

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo „Preparato charakteristikų santrauka“ 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Rinkodaros teisės turėtojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos orientacinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų interneto portale, nustatytais reikalavimais.

D SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelę naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Kepivance 6,25 mg milteliai injekciniam tirpalui
Paliferminas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Buteliuke yra 6,25 mg palifermino.
Atskiestame Kepivance yra 5 mg/ml palifermino

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

l-histidinas, manitolis, sacharozė, polisorbatas 20 ir praskiesta vandenilio chlorido rūgštis

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

6 miltelių injekciniam tirpalui buteliukai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti vieną kartą
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Vartoti į veną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Atskiestą laikyti šaldytuve ir suvartoti per 24 valandas.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Švedija

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS

EU/1/05/314/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Kepivance 6,25 mg injekciniai milteliai
Palifermin
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6,25 mg

6. KITA

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Nebereģistrētas vaistinis preparatas

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Kepivance 6,25 mg milteliai injekciniam tirpalui paliferminas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Kepivance ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Kepivance
3. Kaip vartoti Kepivance
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Kepivance
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Kepivance ir kam jis vartojamas

Kepivance veiklioji medžiaga yra paliferminas, biotechnologijos būdu iš bakterijos *Escherichia coli* gautas baltymas. Paliferminas stimuliuoja specifinių epitelio ląstelių, kurios sudaro burnos ir virškinimo trakto gleivinę, taip pat kitus audinius (pvz., odą), augimą. Paliferminas veikia taip pat, kaip ir keratinocitų augimo faktorius (KAF), kuris natūraliai gaminamas organizmo nedideliais kiekiais.

Kepivance naudojamas gydyti burnos gleivinės uždegimą (burnos skausmą, sausumą ir uždegimą), atsiradusį dėl kraujo vėžio gydymo kaip šalutinis poveikis.

Kraujo vėžiui gydyti Jums gali būti skiriama chemoterapija, radioterapija ir autologinė kraujodaros kamieninių ląstelių (Jūsų pačių organizmo ląstelių, gaminančių kraujo kūnelius) transplantacija. Vienas iš šalutinių šio gydymo poveikių yra burnos gleivinės uždegimas. Kepivance naudojamas siekiant sumažinti burnos gleivinės uždegimo simptomų dažnumą, trukmę ir sunkumą.

Kepivance turi būti skiriamas tik vyresniems kaip 18 metų pacientams.

2. Kas žinotina prieš vartojant Kepivance

Kepivance vartoti negalima:

- jeigu yra alergija paliferminui, iš *Escherichia coli* gautiems baltymams arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Vaikams

Kepivance nerekomenduojamas vaikams (0–18 metų amžiaus)

Kiti vaistai ir Kepivance

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Kepivance gali sąveikauti su heparinu. Praneškite savo gydytojui, jei vartojate arba neseniai vartojote hepariną.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Kepivance poveikis nėščiosioms netirtas. Svarbu pasakyti gydytojui, jeigu:

- esate nėščia;
- manote, kad galite būti nėščia; ar
- planuojate pastoti.

Jei esate nėščia, turite nevartoti Kepivance, jeigu tai nėra akivaizdžiai būtina.

Nežinoma, ar Kepivance patenka į motinos pieną. Nevartokite Kepivance, jeigu žindote kūdikį.

Prieš vartojant šį vaistą būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

3. Kaip vartoti Kepivance

Kepivance Jums skirs gydytojas ar slaugytoja, turintys vėžio gydymo patirties.

Įprasta Kepivance dozė yra 60 mikrogramų kilogramui kūno svorio per parą. Ši dozė bus suleista kaip intraveninė injekcija (į veną).

Kada Jums skirs Kepivance

Kepivance Jums skirs tris dienas iš eilės **prieš** chemoterapiją ir radioterapiją ir tris dienas iš eilės **po** chemoterapijos ir radioterapijos, iš viso šešias dozes.

Paskutinė iš trijų dozių, kurios skiriamos prieš chemoterapiją ir radioterapiją, turi būti skiriama iki chemoterapijos ir radioterapijos pradžios likus bent 24–48 valandoms. Pirmoji iš trijų dozių, kurios vartojamos po chemoterapijos ir radioterapijos, turi būti skiriama praėjus ne mažiau nei 7 dienoms nuo paskutinio Kepivance vartojimo.

Informacijos apie Kepivance paruošimą ir vartojimą žr. šio pakuotės lapelio pabaigoje pateiktoje informacijoje, kuri skirta sveikatos priežiūros specialistams.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai dažni (pasireiškia daugiau kaip 1 pacientui iš 10) šalutiniai reiškiniai yra:

- odos bėrimas, niežulys ir paraudimas (niežulys ir eritema);
- burnos ir liežuvio gleivinės sustorėjimas;
- pakitusi burnos ir liežuvio spalva;
- generalizuoti patinimai (edemos);
- rankų, kulkšnių ir pėdų patinimai;
- skausmas;
- karščiavimas;
- sąnarių skausmas (artralgija);
- pakitęs skonis;
- padidėjęs lipazės ir amilazės (virškinimo fermentų) kiekis kraujyje (šios būklės gydyti nereikia, rodikliai paprastai normalizuojasi nutraukus gydymą Kepivance).

Dažni (pasireiškia 1–10 pacientų iš 100) šalutiniai reiškiniai yra:

- burnos dilgčiojimas;
- odos plotų patamsėjimas (hiperpigmentacija);
- akių vokų patinimas;
- lūpų patinimas.

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- liežuvio paraudimas, gumbai ar tinimas;
- veido ar burnos tinimas (edema);
- makšties tinimas ar paraudimas;
- plaštakų ir pėdų odos reakcija (plaštakų delnai ir pėdų padai dilgčioja, nutirpsta, pasidaro skausmingi, patinsta ar parausta);
- alerginės reakcijos.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Kepivance

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko etiketės po Tinka iki: nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija**Kepivance sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra paliferminas. Buteliuke yra 6,25 mg palifermino.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, sacharozė, l-histidinas, polisorbatai 20 ir praskiesta vandenilio chlorido rūgštis

Kepivance išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kepivance yra balti milteliai buteliuke. Kiekvienoje dėžutėje yra 6 buteliukai.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Kepivance yra sterilus preparatas, bet jame nėra konservantų, todėl galima vartoti tik vieną kartą. Kepivance reikia atskiesti 1,2 ml injekcinio vandens. Skiediklį lėtai sušvirkšti į Kepivance buteliuką. Tirpinant švelniai pasukti buteliuką. Buteliuko negalima kratyti ar smarkiai plakti.

Paprastai Kepivance ištirpsta per mažiau nei 5 minutes. Prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar nepakito tirpalo spalva ir ar nesusidarė dalelių. Jei pakito spalva ir atsirado dalelių, Kepivance vartoti negalima.

Prieš injekciją Kepivance galima sušildyti iki kambario temperatūros daugiausiai vienai valandai, bet tirpalą reikia saugoti nuo šviesos. Jeigu Kepivance tirpalas buvo laikomas kambario temperatūroje daugiau kaip 1 valandą, jį reikia atiduoti sunaikinti.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Neberegistruotas vaistinis preparatas