

I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kepivance 6,25 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā flakonā ir 6,25 mg palifermīna (palifermin).

Palifermīns ir cilvēka keratinocītu augšanas faktors (KGF), ko ražo, izmantojot DNS rekombinanto tehnoloģiju ar *Escherichia coli*.

Pagatavots Kepivance šķīdums satur 5 mg/ml palifermīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai (pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai).

Balts liofilizēts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Kepivance ir indicēts, lai mazinātu orālā mukozīta biežumu, ilgumu un smagumu pieaugušiem pacientiem ar hematoloģiskām ļaundabīgām slimībām, kuri saņem mieloablatīvu staru ķīmijterapiju, kas bieži ir saistīta ar smagu mukozītu, un kuriem nepieciešama atbalsta terapija ar autologām hematopoēzes cilmes šūnām.

4.2 Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Kepivance jāveic ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze pretvēža terapijā.

Devas

Pieaugušie

Kepivance ieteicamā deva ir 60 mikrogrami/kg dienā, ko ievada intravenozi bolus injekcijā trīs secīgas dienas pirms un trīs secīgas dienas pēc mieloablatīvās staru ķīmijterapijas, pavisam 6 devas. Laika periodam starp Kepivance pēdējo devu pirms mieloablatīvās staru ķīmijterapijas un pirmo Kepivance devu pēc mieloablatīvās staru ķīmijterapijas ir jābūt vismaz septiņām dienām.

Pre-mieloablatīvā staru ķīmijterapija

pirmās trīs devas ievada pirms mieloablatīvās terapijas, trešo devu ievadot 24–48 stundas pirms mieloablatīvās staru ķīmijterapijas.

Post-mieloablatīvā staru ķīmijterapija

pēdējās trīs devas jāievada pēc mieloablatīvās staru ķīmijterapijas; pirmā no šīm devām jāievada pēc hemopoēzes cilmes šūnu infūzijas, bet tajā pašā dienā un vismaz septiņas dienas pēc Kepivance pēdējās ievadīšanas reizes (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pediatriskā populācija

Kepivance drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta.

Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.1 un 5.2 apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Nieru mazspēja

Devas pielāgošana slimniekiem ar nieru mazspēju nav nepieciešama (skatīt apakšpunktu 5.2).

Aknu mazspēja

Drošums un efektivitāte slimniekiem ar aknu mazspēju nav izvērtēta (skatīt apakšpunktu 5.2).

Jāievēro piesardzība, nosakot devas pacientiem ar aknu mazspēju.

Vecāka gadagājuma cilvēkiem

Drošums un efektivitāte vecāka gadagājuma cilvēkiem nav izvērtēta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.2 apakšpunktā, taču ieteikumus par devu pielāgošanu nevar sniegt.

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Kepivance nedrīkst ievadīt zem ādas, jo tam ir slikta lokālā panesamība.

Pagatavoto Kepivance šķīdumu nedrīkst atstāt istabas temperatūrā ilgāk par vienu stundu, un tas jāsargā no gaismas. Pirms ievadīšanas šķīdums vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav daļiņas un nav mainījusies krāsa (skatīt apakšpunktu 6.6).

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6 apakšpunktā.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai no *Escherichia coli* iegūtiem proteīniem.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izmantošana ķīmijterapijas laikā

Kepivance nedrīkst lietot 24 stundas pirms citotoksiskās ķīmijterapijas, tās laikā vai 24 stundas pēc tās. Klīniskā pētījumā, ja Kepivance ievadīja 24 stundas pēc ķīmijterapijas, mutes dobuma mukozīts pastiprinājās un paildzinājās.

Heparīna vienlaikus lietošana

Ja intravenozās sistēmas uzturēšanai lieto heparīnu, sistēmas skalošanai pirms un pēc Kepivance ievadīšanas jālieto nātrija hlorīda šķīdums (skatīt apakšpunktu 6.2).

Redzes asums

Zināms, ka KGF receptoru ekspresija izpaužas acs lēcā. Nevar izslēgt paliatīvā ietekmi, kas veicina kataraktas veidošanos (skatīt apakšpunktu 5.1). Ilgstošas zāļu iedarbības sekas pagaidām nav zināmas.

Kopējā dzīvildze

Attiecībā uz kopējo dzīvildzi, dzīvildzi bez malignitātes progresēšanas un sekundāru malignitāti Kepivance drošums ilgstošā periodā nav pilnībā izpētīts.

Nehematoloģiska malignitāte

Kepivance ir augšanas faktors, kas stimulē to epitēlija šūnu proliferāciju, kurās izpaužas KGF receptori. Kepivance drošums un efektivitāte nav pētīti pacientiem ar nehematoloģisku malignitāti un

KGF receptoru ekspresiju. Tāpēc palifermins nav ieteicams pacientiem ar zināmu nehematoloģisku malignitāti vai ja ir aizdomas par to.

Efektivitātes trūkums un infekcijas risks, nozīmējot melfalānu lielās devās

Pēcregistrācijas pētījumā, kurā tika iekļauti pacienti ar multiplo mielomu un kas ārstēšanas shēmas ietvaros saņēma melfalānu 200 mg/m², palifermins ievadīšana ar četru dienu intervālu starp pēdējo devu pirms un pirmo devu pēc terapijas neuzrādīja terapeitisko ieguvumu attiecībā uz smaga orālā mukozīta biežumu un ilgumu salīdzinājumā ar placebo.

Turklāt tika novērota biežāka infekciju sastopamība pacientiem, kam ievadīja paliferminu pirms un pēc ķīmijterapijas (49,5 %), salīdzinājumā ar pacientiem, kas saņēma placebo (24,6 %). Salīdzinājumā ar placebo grupu, grupai, kas ārstēta pirms un pēc ķīmijterapijas, biežāk bija sastopama herpes vīrusa infekcija (7 % vs 2 %) un sepse/septisks šoks (12 % vs 2 %).

Palifermina efektivitāte un drošums ir noteikti tikai saistībā ar ārstēšanas shēmu atbalsta terapijai ar autologām asinsrades cilmes šūnām, kas ietver visa ķermeņa apstarošanu un ķīmijterapiju lielās devās (ciklofosfamīdu un etoposīdu) (skatīt 5.1. apakšpunktu). Paliferminu nedrīkst lietot mieloablatīvas ķīmijterapijas (tikai ķīmijterapijas) ietvaros.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tā kā Kepivance ir proteīns, mijiedarbības potenciāls ar citām zālēm ir zems.

In vitro un *in vivo* iegūtie dati liecina, ka palifermins saistās ar nefrakcionētu heparīnu, kā arī ar zemas molekulmasas heparīnu. Divos pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgajiem, Kepivance vienlaikus ievadīšana ar heparīnu izraisīja apmēram 5 reizes lielāku palifermina sistēmisko iedarbību, pateicoties zemākam izkļiedes tilpumam. Palifermina farmakodinamiskai iedarbībai, mērot to Ki - 67 ekspresijas izmaiņās, bija tendence mazināties, ievadot vienlaikus ar heparīnu, taču šī fakta klīniskā nozīme nav skaidra. Tomēr, palifermina ievadīšana neietekmēja heparīna antikoagulanto iedarbību eksperimentālos apstākļos (vienreiz ievadot subterapeitiskā dozēšanas režīmā). Tā kā pacientu dati ir ierobežoti, heparīns jālieto ar piesardzību pacientiem, kurus ārstē ar paliferminu un lai kontrolētu ārstēšanu, jāveic atbilstošas asins sarecēšanas pārbaudes.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav adekvātu datu par Kepivance lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Potenciālais risks kaitēt cilvēka embrijam vai auglim nav zināms. Kepivance nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Kepivance izdalās cilvēka pienā, tāpēc Kepivance nedrīkst lietot sievietes, kuras zīda bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Pētījumos ar žurkām, lietojot devas līdz 100 mikrogramiem/kg/dienā, netika novērotas nevēlamas blakusparādības, kas ietekmētu reprodukcijas/fertilitātes rādītājus. Devām ≥ 300 mikrogrami/kg/dienā (5 reizes pārsniedz ieteicamo devu cilvēkiem) tika novērots sistēmisks toksiskums (klīniskas pazīmes un/vai ķermeņa masas izmaiņas) un negatīva ietekme uz tēviņu un mātīšu fertilitātes rādītājiem.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav piemērojama.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Dati par drošumu ir balstīti uz pētījumiem, kuros iekļāva pacientus ar hematoloģiskām malignancēm. Pētījumi bija randomizēti, placebo kontrolēti, kā arī veikts viens farmakokinētisks pētījums. Biežākās ziņotās nevēlamās blakusparādības (ziņojumi par 1/10 pacientiem) ir saistītas ar Kepivance farmakoloģisko iedarbību uz ādu un mutes epitēliju, piemēram, tūska, tostarp perifērā tūska un mutes dobuma audu hipertrofija. Šīs reakcijas galvenokārt bija vieglas vai vidēji smagas un atgriezeniskas. Reakciju parādīšanās vidējais laiks bija apmēram 6 dienas pēc pirmajām 3 secīgām Kepivance dienas devām ar vidējo ilgumu apmēram 5 dienas. Sāpes un artralģijas ir citas bieži sastopamās blakusparādības. Konsekventi ar Kepivance ārstēti pacienti saņēmuši mazāk analgēzijas ar opioīdiem nekā ar placebo ārstēti pacienti (skatīt 2. tabulu). Ar palifermina lietošanu ir saistīta arī paaugstināta jutība, tostarp anafilaktiskas reakcijas.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas reģistrētas klīniskajos pētījumos un spontānajos ziņojumos.

Turpmāk minētā informācija izteikta šādās blakusparādību biežuma kategorijās: ļoti bieži sastopamas blakusparādības ($> 1/10$), bieži sastopamas blakusparādības ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), nezināms (pamatojoties uz pieejamajiem datiem, blakusparādību biežumu nevar noteikt).

Orgānu sistēma	Biežums	Nevēlamās blakusparādība
Imūnās sistēmas traucējumi	Nav zināmi:	Anafilaktiskas reakcijas/paaugstināta jutība
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži: Bieži:	Garšas sajūtas traucējumi Mutes parestēzija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži: Nav zināmi:	Mutes gļotādas hipertrofija/mēles kārpīņu hipertrofija, mutes gļotādas/mēles krāsas pārmaiņas Mēles bojājumi (piemēram, apsārtums), mēles tūska
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži: Bieži: Nav zināmi:	Izsitumi, nieze un eritēma Ādas hiperpigmentācija Palmāri–plantārās eritrodizestēzijas sindroms (plaukstu un pēdu dizestēzija, eritēma, tūska)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži:	Artralģija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Nav zināmi	Vaginālā tūska un vulvovagināla eritēma
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži: Bieži: Nav zināmi:	Tūska, perifēra tūska, sāpes un drudzis Lūpu pietūkums, plakstiņu tūska Sejas tūska, mutes dobuma gļotādas tūska
Izmeklējumi	Ļoti bieži:	Paaugstināta asins amilāze un lipāze ¹

¹ Kepivance daļai pacientu var izraisīt lipāzes un amilāzes paaugstināšanos ar vai bez abdominālu sāpju simptomiem vai sāpēm mugurā. Šajā populācijā nebija ziņojumu par acīmredzama pankreatīta gadījumiem. Amilāzes paaugstinātā līmeņa frakcionēta analīze atklāja, ka paaugstināšanās bija galvenokārt siekalu izcelsmes.

Hematoloģiska atveseļošanās pēc PBPC infūzijas pacientiem, kuri saņēma Kepivance vai placebo, norisinājās līdzīgi, un slimības progresēšanas vai dzīvildzes atšķirības nenovēroja.

Devu limitējošais toksiskums tika novērots 36 % pacientu (5 no 14), kuri saņēma sešas 80 mikrogrami/kg devas dienā, kas tika ievadītas intravenozi 2 nedēļās (3 devas pirms un 3 devas pēc mieloablatīvās terapijas). Šie gadījumi atbilda tiem, ko novēroja pēc rekomendētām devām, bet parasti toksiskuma gadījumi bija smagāki.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Nav pieredzes ar lielākām par 80 mikrogrami/kg Kepivance devām dienā, kuras ievadītas intravenozi 2 nedēļās (3 devas pirms un 3 devas pēc mieloablatīvās terapijas).

Informāciju par devu limitējošo toksiskumu skatīt apakšpunktā 4.8.

Viena 250 mikrogrami/kg deva tika ievadīta intravenozi 8 veseliem brīvprātīgajiem, un rezultātā izteiktas vai nopietnas nevēlamas blakusparādības netika novērotas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: detoksikācijas līdzeklis antineoplastiskai terapijai, ATĶ kods: V03A F08

Palifermīns ir 140 aminoskābju proteīns ar molekulas masu 16,3 kilodaltoni. Tas atšķiras no cilvēka endogēnā KGF ar to, ka tam N-terminālē ir izslēgtas pirmās 23 aminoskābes, lai uzlabotu proteīna stabilitāti.

Darbības mehānisms

KGF ir proteīns, kura mērķa orgāns ir epitēlija šūnas, un tas saistās ar specifiskiem šūnas virsmas receptoriem, tādējādi stimulējot proliferāciju, diferenciāciju un citoprotektīvo mehānismu noregulēšanos (piemēram, antioksidatīvo enzīmu indukciju). Endogēnais KGF ir epitēlija šūnu specifisks augšanas faktors, ko producē mezenhīmas šūnas, un tā produkcija dabiski tiek noregulēta kā atbildes reakcija uz epitēlija audu bojājumu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Epitēlija šūnu proliferāciju novērtēja ar imūnhistoķīmisko Ki67 krāsošanos veseliem indivīdiem. Trīskārt lielāku vai vēl lielāku krāsošanos ar Ki67 novēroja vaiga biopsijās 3 no 6 veseliem indivīdiem, kas bija saņēmuši palifermīnu 40 mikrogrami/kg dienā intravenozi 3 dienas, veicot mērījumus 24 stundas pēc trešās devas. Devas atkarīgu epitēlija šūnu proliferāciju 48 stundas pēc dozēšanas novēroja veseliem indivīdiem, kas bija saņēmuši vienu intravenozu devu 120–250 mikrogrami/kg.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Palifermīna klīniskajā programmā mielotoksiskās terapijas apstākļos, kad nepieciešama atbalsta terapija ar hemopoēzes cilmes šūnām (HSC), 3 izlases veida, placebo kontrolētos klīniskos pētījumos un farmakokinētikas pētījumā, bija iekļauti 650 pacienti ar hematoloģisku ļaundabīgu slimību.

Palifermīna efektivitāte un drošums tika noskaidroti izlases veida, dubultaklā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā pacienti hematoloģiskas ļaundabīgas slimības ārstēšanai (ne-Hodžkina limfoma (NHL), Hodžkina slimība, akūta mieloīda leukēmija (AML), akūta limfocitāra leukēmija (ALL), hroniska mieloīda leukēmija (CML), hroniska limfocitāra leukēmija (CLL) vai multiplā mieloma) saņēma lielā devā citotoksisku terapiju, kas ietvēra frakcionētu vispārēju ķermeņa apstarošanu (12 Gy kopējā deva; no -8. līdz -5. dienai), lielu devu etopozīda (60 mg/kg; -4. dienā) un lielu devu ciklofosfamīda (100 mg/kg; -2. dienā) ar sekojošu PBPC atbalstu. Šajā pētījumā 212 pacienti bija nejauši izvēlēti un saņēma vai nu palifermīnu, vai placebo. Palifermīnu ievadīja intravenozi injekcijā vienreiz dienā 60 mikrogrami/kg 3 secīgas dienas pirms citotoksiskās terapijas un 3 secīgas dienas pēc perifērisko asins cilmes šūnu infūzijas, ievērojot deviņu dienu starplaiku starp pēdējo devu pirms un pirmo devu pēc terapijas.

Galvenais efektivitātes vērtēšanas kritērijs pētījumā bija dienu skaits, kad pacientiem attīstījās izteikts orālais mukozīts (3/4 pakāpe pēc Pasaules Veselības organizācijas (PVO) skolas). Citi vērtēšanas kritēriji bija orālā mukozīta biežums, ilgums un smagums, kā arī nepieciešamība veikt analgēziju ar opioīdiem. Pacientiem, kuri saņēma palifermīnu, nenovēroja hemopoētiskas atveseļošanās aizkavēšanos laikā salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo. Efektivitātes dati atspoguļoti 2. tabulā.

2. tabula. Orālais mukozīts un ar to saistītās sekas — HSC Transplant pētījums

	Placebo n = 106	Palifermīns (60 mikrogrami/kg/dienā) n = 106	p-vērtība*
Vidēji dienas (25., 75. procentīle) ar PVO 3/4 pakāpē orālu mukozītu**	9 (6, 13)	3 (0,6)	< 0,001
PVO 3/4 pakāpē orāla mukozīta biežums	98 %	63 %	< 0,001
Vidēji dienas (25., 75. procentīle) ar PVO 3/4 pakāpē orāla mukozīta skartiem pacientiem	9 (6, 13) (n = 104)	6 (3, 8) (n = 67)	
Pacientu biežums ar PVO 4. pakāpē orālu mukozītu	62 %	20 %	< 0,001
Vidēji dienas (25., 75. procentīle) ar PVO 2/3/4 pakāpes orālu mukozītu	14 (11, 19)	8 (4, 12)	< 0,001
Analgēzija ar opioīdiem orālā mukozīta dēļ:			
Vidēji dienas (25., 75. procentīle)	11 (8, 14)	7 (1, 10)	< 0,001
Vidējā (25., 75. procentīle) kimulatīvā deva (morfīna mg ekvivalents)	535 (269, 1429)	212 (3, 558)	< 0,001
Pacientu biežums ar totālu parenterālu barošanu (TPN)	55 %	31 %	< 0,001
Pacientu biežums ar neitropēnijas drudzi	92 %	75 %	< 0,001

* Izmantojot Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) testu, kas stratificēts pētniecības centram.

** PVO orālā mukozīta skala: 1. pakāpe = iekaisums/eritēma; 2. pakāpe = eritēma, čūlas, var būt cietu barību; 3. pakāpe = čūlas, nepieciešama tikai šķidra diēta; 4. pakāpe = ēšana nav iespējama

Šajā 3. fāzes klīniskajā pētījumā ar palifermīnu ārstētie pacienti pašvērtējumā ziņoja par mutes un rīkles iekaisuma mazināšanos, tas labvēlīgi ietekmēja rīšanu, dzeršanu, ēšanu un runāšanu. Šis pašvērtējums bija saskaņā ar orālā mukozīta klīnisko iedalījumu atbilstoši PVO skalai.

Pēcregistrācijas periodā tika veikts nejaušināts, placebo kontrolēts, dubultakls pētījums, lai noteiktu palifermīna efektivitāti, ja tas ievadīts vai nu pirms, vai pirms un pēc ķīmijterapijas (ĶT). Pētījumā bija trīs ārstēšanas grupas, bet pētījuma dizains tika izstrādāts tā, lai salīdzinātu katru šo palifermīna grupu (pirms-ĶT un pirms/pēc-ĶT) ar placebo.

Šajā pētījumā (n = 281) pacienti ar multiplo mielomu pirms autologo asinsrades cilmes šūnu transplantācijas saņēma ārstēšanu ar melfalānu (200 mg/m²).

Čūlainā orālā mukozīta sastopamība bija 57,9 % placebo grupā, 68,7 % pirms/pēc-ĶT grupā un 51,4 % pirms-ĶT grupā. Nevienam no diviem devu režīmiem neuzrādījās statistiski nozīmīgus rezultātus salīdzinājumā ar placebo. Smaga (3. un 4. pakāpe) orālā mukozīta sastopamība šajās 3 grupās bija 36,8 % placebo grupā, 38,3% pirms/pēc-ĶT grupā un 23,9 % pirms-ĶT grupā bez statistiski nozīmīgiem rezultātiem.

Ņemot vērā oftalmoloģisko izmeklējumu rezultātus pacientu apakšgrupā (n = 66; 14 placebo grupā, 52 palifermīna grupā), kuru novēroja 12 mēnešus pēc iepriekš minētā pēcregistrācijas pētījuma akūtās fāzes, nevar izslēgt palifermīna ietekmi, kas veicina kataraktas veidošanos. Attiecībā uz primāro vērtēto raksturlielumu, kas bija kataraktas veidošanās vai progresēšanas sastopamība pēc 12 mēnešiem (definēta kā LOCS III punktu skaita palielināšanās par $\geq 0,3$), palifermīna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, lielākai daļai pacientu veidojās katarakta (28,6 % placebo grupā salīdzinājumā ar 48,1 % palifermīna grupā). Šī atšķirība nebija statistiski nozīmīga.

Pēc 6 vai 12 mēnešiem redzes asums nevienā terapijas grupā nebija izmainījies. Konstatēja nelīdzsvarotu vecuma sadalījumu - palifermīna grupā bija vairāk gadus vecāku (> 65 gadi) pacientu.

Pediatriskā populācija

1-16 gadus veciem pediatrijas pacientiem tika veikts I fāzes devas palielināšanas pētījums. Kopumā 27 pediatrijas pacienti, kas slimoja ar leikozī, tika randomizēti palifermīna devām 40, 60 vai 80 mikrogrami/kg/dienā, 3 dienas pirms un pēc hemopoēzes cilmes šūnu transplantācijas (HSCT). Ārstēšanas režīmus veidoja totālā visa ķermeņa apstarošana (TBI), etoposīds un ciklofosfamīds. Tika konstatēta retāka smaga mutes dobuma mukozīta sastopamība pacientiem, ārstētiem ar devu 80 mikrogrami/kg/dienā, taču netika konstatēta ietekme uz akūto transplantāta reakcijas pret recipientu sasilšanu (GVHD). Tomēr visas palifermīna devas bija drošas, pārbaudot pastiprināto ādas reakciju sastopamību atkarībā no devas.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Palifermīna farmakokinētika tika pētīta veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ar hematoloģisku ļaundabīgu slimību. Pēc atsevišķas intravenozas 20–250 mikrogrami/kg (veseliem brīvprātīgajiem) un 60 mikrogrami/kg (vēža slimniekiem) devas, palifermīnam novēroja strauju ekstravaskulāru izplatīšanos. Pacientiem ar hematoloģisku ļaundabīgu slimību vidējais V_{ss} bija 5 l/kg un vidējais klīrenss apmēram 1300 ml/h/kg ar vidējo terminālo puseliminācijas periodu aptuveni 4,5 stundas. Gandrīz lineāru farmakokinētiku novēroja pēc atsevišķām devām veseliem brīvprātīgajiem robežās līdz 250 mikrogrami/kg. Pēc 3 secīgām 20 un 40 mikrogrami/kg dienā (veseliem brīvprātīgajiem) vai 60 mikrogrami/kg dienā (pieaugušiem slimniekiem) vai 40 līdz 80 mikrogrami/kg (pediatrijas pacientiem) devām palifermīna uzkrāšanos nenovēroja. Cl un V_{ss} individuālā variabilitāte ir augsta: CV % attiecīgi ir 50 % un 60 %.

Palifermīna farmakokinētikā nenovēroja dzimumatšķirības. Viegli vai mēreni nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss 30–80 ml/min) neietekmēja palifermīna farmakokinētiku. Pacientiem ar smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min), klīrenss samazinājās par 22 % (n = 5). Slimniekiem ar nieru terminālu slimību (nepieciešama dialīze) palifermīna klīrenss samazinājās par 10 % (n = 6). Farmakokinētikas raksturlielumi pacientiem ar aknu mazspēju nav vērtēti.

Vecāka gadagājuma cilvēkiem

Vienas devas pētījumā palifermīna klīrenss bija apmēram par 30% zemāks 8 veseliem cilvēkiem, 66-73 gadu vecumā, ievadot 90 mikrogramus/kg lielu devu, nekā jaunākiem pētījuma dalībniekiem (≤ 65 gadu vecumā), ievadot 180 mikrogramus/kg lielu devu. Pamatojoties uz šiem ierobežotajiem datiem, ieteikumus par devu pielāgošanu nevar sniegt.

Pediatriiskā populācija

Nelielā vairākdevu pētījumā pediatrijas pacientiem (1 līdz 16 gadus veciem), kuri saņēma 40, 60 vai 80 mikrogramus/kg/dienā lielu devu, 3 dienas pirms un pēc hemopoēzes cilmes šūnu transplantācijas (HSCT), netika konstatēta vecuma ietekme un palifermīna farmakokinētiku, lai gan tika pētīta liela vērtējamo parametru variabilitāte. Palielinoties devai, nenovēro sistēmiskās iedarbības palielināšanos.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Ievērojamākās atrades toksikoloģiskajos pētījumos ar žurkām un pērtiķiem parasti bija saistībā ar palifermīna farmakoloģisko aktivitāti, sevišķi ar epitēlija audu proliferāciju.

Fertilitātes/vispārējā reprodukcijas toksiskuma pētījumos žurkām palifermīna lietošana bija saistīta ar sistēmisku toksiskumu (klīniskas pazīmes un/vai ķermeņa masas pārmaiņas) un nevēlamas ietekmes uz tēviņu un mātīšu reprodukcijas/fertilitātes parametriem 300 mikrogrami/kg dienā vai lielākās devās. Devās līdz 100 mikrogrami/kg dienā nenovēroja nevēlamās blakusparādības saistībā ar reprodukcijas/fertilitātes parametriem. Šo devu līmenis, kas neizraisa nevēlamās blakusparādības (NOAEL), rada sistēmisko iedarbi, kas 2,5 reizes vai vairāk pārsniedz klīnikā paredzamo.

Embrio/fetālās attīstības toksicitātes pētījumos žurkām un trušiem palifermīna lietošana bija saistīta ar toksisku ietekmi uz attīstību (palielinājās pēcimplantācijas zudums, samazinājās metiena lielums, un /vai samazinājās embrija masa) devās attiecīgi 500 un 150 mikrogrami/kg dienā. Šīm devām bija ietekme uz mātes organismu (klīniskas pazīmes un/vai ķermeņa masas/barības patēriņa pārmaiņas), kas norāda, ka palifermīnam nebija selektīvas toksiskas ietekmes uz attīstību abās sugās. Nevēlamas iedarbes uz attīstību nenovēroja žurkām un trušiem devās atbilstoši līdz 300 un 60 mikrogrami/kg dienā. Šo bez nevēlamas iedarbes devu līmeņa (NOAEL) radītā sistēmiskā iedarbība (pamatojoties uz LZL) attiecīgi bija 9,7 un 2,1 reizes lielāka par paredzamo klīnisko ietekmi. Peri- un postnatālā attīstība nav pētīta.

Palifermīns ir augšanas faktors, kas galvenokārt stimulē epitēlija šūnas, ietekmējot KGF receptorus. Hematoloģiskām ļaundabīgām slimībām nenovēro KGF receptoru ekspresiju. Tomēr pacientiem, kas saņem ķīmijterapiju un/vai staru terapiju, ir paaugstināts sekundāru audzēju, no kuriem daļai var būt KGF receptoru ekspresija, attīstības risks; teorētiski tos var stimulēt KGF receptoru ligandi. Novērtējot kancerogēno potenciālu pētījumā ar starpgēnu rasH2 pelēm, netika novērota ar ārstēšanu saistīta neoplastisko bojājumu sastopamības palielināšanās.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

L-histidīns
Mannīts
Saharoze
Polisorbāts 20
Atšķaidīta sālskābe

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

Ja intravenozās sistēmas uzturēšanai lieto heparīnu, sistēmas skalošanai pirms un pēc Kepivance ievadīšanas jālieto nātrija hlorīda šķīdums, jo *in vitro* ir pierādīts, ka palifermins saistās ar heparīnu.

6.3 Uzglabāšanas laiks

6 gadi

Pēc šķīdināšanas 24 stundas, uzglabājot 2 °C–8 °C temperatūrā, sargājot no gaismas.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3 apakšpunktā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Flakonā (I klases stikls) ar gumijas aizbāzni, kas hermetizēts ar alumīnija un plastmasas vāciņu, ir 6,25 mg pulvera.

Kartona kārbīņā ir 6 flakoni.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Kepivance ir sterils, bet nav konservēts produkts, un paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Kepivance jāšķīdina 1,2 ml ūdenī injekcijām. Šķīdinātāju lēni injicē Kepivance flakonā. Šķīdināšanas laikā saturs viegli jāvirpuļo. Flakonu nedrīkst enerģiski kratīt vai purināt.

Parasti Kepivance izšķīst ātrāk nekā 5 minūtes. Pirms ievadīšanas jāpārlicinās, vai šķīdums nav mainījis krāsu un vai tajā nav daļiņu. Kepivance nedrīkst ievadīt, ja novēro krāsas pārmaiņas vai ja tajā ir daļiņas.

Pirms injicēšanas drīkst uzgaidīt, lai Kepivance sasniedz istabas temperatūru, bet ne ilgāk kā vienu stundu, sargājot no gaismas. Kepivance, kas atstāts istabas temperatūrā ilgāk par stundu, jāiznīcina.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/05/314/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2005. gada 25. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 23. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

Zāles vairs nav reģistrētas

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Amgen Inc
5550 Airport Boulevard
Boulder, Colorado 80301
ASV

Amgen Inc
4000 Nelson Road
Longmont, Colorado 80503
ASV

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2 apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KĀRBIŅA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kepivance 6,25 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Palifermin

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrā flakonā ir 6,25 mg palifermīna
Pagatavots Kepivance šķīdums satur 5 mg/ml palifermīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

L-histidīns, mannīts, saharoze, polisorbāts 20 un atšķaidīta sāļsskābe

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

6 flakoni, kas satur pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Tikai vienreizējai lietošanai
Pirms lietošanas izlasīt lietošanas instrukciju
Intravenozai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas

Pagatavotais šķīdums jāuzglabā ledusskapī un jāizlieto 24 stundu laikā

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/05/314/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZIZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA ETIKETE UZ FLAKONA
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Kepivance 6,25 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai
Palifermin
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

6,25 mg

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Kepivance 6,25 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai Palifermin

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Kepivance un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Kepivance lietošanas
3. Kā lietot Kepivance
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Kepivance
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Kepivance un kādam nolūkam tās lieto

Kepivance satur aktīvu vielu palifermīnu, kurš ir proteīns; to ražo ar biotehnoloģijas metodi *Escherichia coli* baktērijās. Palifermīns stimulē specifisku, par epitēlija šūnām sauktu, šūnu augšanu. Šīs šūnas veido audu slāni, kas izklāj muti un gremošanas traktu, kā arī pārklāj citus audus, piemēram, ādu. Palifermīns darbojas tāpat kā keratinocītu augšanas faktors (KGF), ko Jūsu organisms nelielā daudzumā sintezē dabīgā veidā.

Kepivance lieto, lai ārstētu mutes dobuma mukozītu (sāpīgumu, sausumu un iekaisumu mutes dobumā), kas radies kā blakusparādība, ārstējot Jūsu asins vēzi.

Asins vēža ārstēšanai Jūs varat saņemt ķīmijterapiju, staru terapiju un autologu asinsrades cilmes šūnu transplantāciju (Jums tiek transplantētas Jūsu paša organisma šūnas, kas veido asins šūnas). Viena no šo terapijas veidu blakusparādībām ir mutes dobuma mukozīts. Kepivance lieto, lai mazinātu mutes dobuma mukozīta simptomu sastopamību, ilgumu un smaguma pakāpi.

Kepivance drīkst lietot tikai pieaugušie, kas ir vecāki par 18 gadiem.

2. Kas Jums jāzina pirms Kepivance lietošanas

Nelietojiet Kepivance šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret palifermīnu, no *Escherichia coli* iegūtiem proteīniem vai kādu citu (6.punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Bērni

Kepivance nav ieteicams lietot bērniem (vecumā no 0 līdz 18 gadiem).

Citas zāles un Kepivance

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Kepivance var mijiedarboties ar zālēm, ko sauc par heparīnu. Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat vai nesen esat lietojis heparīnu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Kepivance nav pārbaudīts grūtniecēm. Ir svarīgi informēt ārstu, ja Jums

- ir iestājusies grūtniecība;
- Jūs domājat, ka varētu būt grūtniecība, vai
- plānojat grūtniecību.

Ja Jūs esat grūtniece, Kepivance nevajadzētu lietot, ja vien tas nav īpaši nepieciešams.

Nav zināms, vai Kepivance nonāk mātes pienā. Nelietojiet Kepivance, ja zīdāt bērnu ar krūti.

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

3. Kā lietot Kepivance

Kepivance Jums ievadīs ārsts vai medicīnas māsa, kam ir pieredze vēža ārstēšanā.

Kepivance parastā dienas deva ir 60 mikrogrami Kepivance uz kilogramu ķermeņa masas. Šo devu Jums ievadīs intravenozas injekcijas veidā (vēnā).

Kad Jums ievadīs Kepivance

Jums Kepivance ievadīs trīs secīgas dienas **pirms** ķīmijterapijas un staru terapijas un trīs secīgas dienas **pēc** ķīmijterapijas un staru terapijas, kopumā sešas devas.

Pēdējā no trīs devām pirms ķīmijterapijas un staru terapijas ir jāievada vismaz 24 līdz 48 stundas pirms ķīmijterapijas un staru terapijas sākuma. Pirmā no trīs devām pēc ķīmijterapijas un staru terapijas ir jāievada vismaz 7 dienas pēc pēdējās Kepivance ievadīšanas.

Informāciju par Kepivance sagatavošanu un lietošanu, lūdzu skatiet šīs lietošanas instrukcijas beigās, informācijā, kas paredzēta tikai medicīnas un veselības aprūpes speciālistiem.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti bieži sastopamas (vairāk nekā 1 no 10 lietotājiem) blakusparādības:

- izsitumi uz ādas, nieze un apsārtums (*pruritus* un *eritēma*);
- mutes un mēles audu pastiprināta sabiezināšanās;
- mutes gļotādas un mēles krāsas izmaiņas;
- vispārējs pietūkums (tūska);
- roku, potīšu un vai pēdu pietūkums;
- sāpes;
- drudzis;
- sāpīgas locītavas (*artralģija*);
- garšas pārmaiņas;
- lipāzes un amilāzes (gremošanas enzīmi) līmeņa paaugstināšanās asinīs (tādēļ nav nepieciešama ārstēšana un normalizēšanās parasti notiek pēc Kepivance pārtraukšanas).

Bieži sastopamas (vairāk nekā 1 līdz 10 no 100 lietotāju) blakusparādības:

- tirpšanas sajūta mutē;
- tumšāki ādas laukumi (*hiperpigmentācija*);
- plakstiņu pietūkums;
- lūpu pietūkums.

Nezināmas (biežums nav nosakāms pēc pieejamajiem datiem)

- mēles apsārtums vai tūska;
- sejas vai mutes pietūkums (tūska);
- maksts pietūkums vai apsārtums;
- plauktu un pēdu ādas reakcija (roku plauktas vai kāju pēdas tirpst, kļūst nejutīgas, sāpīgas, pietūkušas vai apsārtušas);
- alerģiskas reakcijas.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Kepivance

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona marķējuma (EXP). Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Kepivance satur

- Aktīvā viela ir palifermins. Katrā flakonā ir 6,25 mg palifermina.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, saharoze, L-histidīns, polisorbāts 20 un atšķaidīta sālsskābe.

Kepivance ārējais izskats un iepakojums

Kepivance ir balts pulveris, kas tiek piegādāts flakonos. Katrā iepakojumā ir 6 flakoni.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Kepivance ir sterils, bet nav konservēts produkts, un paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Kepivance jāšķīdina 1,2 ml ūdenī injekcijām. Šķīdinātāju lēni injicē Kepivance flakonā. Šķīdināšanas laikā saturs viegli jāvirpuļo. Flakonu nedrīkst enerģiski kratīt vai purināt.

Parasti Kepivance izšķīst ātrāk nekā 5 minūtēs. Pirms ievadīšanas jāpārlicinās, vai šķīdums nav mainījis krāsu un vai tajā nav daļiņu. Kepivance nedrīkst ievadīt, ja novēro krāsas pārmaiņas vai ja tajā ir daļiņas.

Pirms injicēšanas drīkst uzgaidīt, lai Kepivance sasniedz istabas temperatūru, bet ne ilgāk kā vienu stundu un sargājot no gaismas. Kepivance, kas atstāts istabas temperatūrā ilgāk par stundu, jāiznīcina.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.