

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kepivance 6,25 mg pó para solução injetável.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco contém 6,25 mg de palifermina.

Palifermina é um fator de crescimento dos queratinócitos humanos (KGF), produzido através de tecnologia de ADN recombinante na *Escherichia coli*.

Após reconstituição, Kepivance contém 5 mg/ml de palifermina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável (pó para uso injetável).

Pó liofilizado branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Kepivance é indicado na diminuição da incidência, duração e gravidade da mucosite oral, em doentes adultos com doenças hematológicas submetidos a radioquimioterapia mieloablativa associada a uma incidência elevada de mucosite grave e que requerem administração autóloga de células estaminais hematopoiéticas.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Kepivance deve ser supervisionado por um médico experiente na utilização de terapêutica antineoplásica.

Posologia

Adultos

A dose recomendada de Kepivance é de 60 microgramas/kg/dia, administrada como bólus intravenoso, durante três dias consecutivos antes e três dias consecutivos depois da radioquimioterapia mieloablativa, num total de seis doses. A duração entre a última dose de Kepivance antes da radioquimioterapia mieloablativa e a primeira dose de Kepivance após a radioquimioterapia mieloablativa deve ser de, pelo menos, sete dias.

Antes da radioquimioterapia mieloablativa: As três primeiras doses devem ser administradas antes da terapêutica mieloablativa, com administração da terceira dose 24 a 48 horas antes da radioquimioterapia mieloablativa.

Após a radioquimioterapia mieloablativa: As últimas três doses devem ser administradas após a radioquimioterapia mieloablativa. A primeira destas doses deve ser administrada após a perfusão de células estaminais hematopoiéticas, mas no mesmo dia desta perfusão e, pelo menos, sete dias após a administração mais recente de Kepivance (ver secção 4.4).

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Kepivance em crianças entre os 0 e os 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 5.1 e 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Compromisso renal

Não é necessário o ajuste posológico em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

A segurança e eficácia não foram avaliadas em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2). Deve-se ter cuidado ao medicar doentes com compromisso hepático.

Idosos

A segurança e eficácia não foram avaliadas em doentes idosos. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação sobre o ajuste da dose.

Modo de administração

Uso intravenoso.

Kepivance não deve ser administrado subcutaneamente devido à fraca tolerância local.

Kepivance reconstituído não deve ser exposto à temperatura ambiente por mais de uma hora e deve ser protegido da luz. Antes da administração, a solução deve ser inspecionada visualmente, para deteção de partículas em suspensão e descoloração (ver secção 6.6).

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, ou a proteínas derivadas da *Escherichia coli*.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Utilização durante a quimioterapia

Kepivance não deve ser administrado nas 24 horas que antecedem a administração da quimioterapia citotóxica, nas 24 horas que se seguem, nem durante a administração da referida quimioterapia. Durante um ensaio clínico, a administração de Kepivance a menos de 24 horas da quimioterapia resultou num aumento da gravidade e da duração da mucosite oral.

Utilização concomitante de heparina

No caso de se utilizar heparina para manter o acesso intravenoso desobstruído, deve recorrer-se a uma solução de cloreto de sódio para lavar o acesso intravenoso antes e após a administração de Kepivance (ver secção 6.2).

Acuidade visual

É conhecido que os recetores KGF existem nas células epiteliais do cristalino. Os efeitos cataratogénicos da palifermina não podem ser excluídos (ver secção 5.1). Não são conhecidos, por enquanto, os efeitos a longo prazo.

Segurança a longo prazo

A segurança a longo prazo de Kepivance não foi completamente avaliada, nomeadamente, no que diz respeito à sobrevida global, sobrevida livre de progressão e neoplasias secundárias.

Doenças não hematológicas

Kepivance é um fator de crescimento que estimula a proliferação de células epiteliais que expressam recetores KGF. A segurança e a eficácia de Kepivance não foram demonstradas em doentes com doenças não hematológicas que apresentem recetores KGF. A palifermina não deve, portanto, ser administrada a pacientes com doenças não hematológicas ou onde exista essa suspeita.

Falta de eficácia e risco de infeção com regime de condicionamento com dose elevada de melfalan

Num ensaio clínico após a comercialização estudando doentes com mieloma múltiplo a receber melfalan 200mg/m² como regime de condicionamento, a administração de palifermina com quatro dias de intervalo entre a última pré-dose e a primeira pós-dose não mostrou benefício terapêutico na frequência ou duração da mucosite oral grave em comparação com placebo.

Além disso, verificou-se uma incidência superior de infeções em doentes nos quais foi administrada palifermina antes e após a quimioterapia (49,5%), quando comparados com doentes que receberam o placebo (24,6%). Em comparação com o grupo placebo, o grupo pré/pós-quimioterapia registou uma incidência superior de infeção com vírus do herpes (9% vs. 0%), infeção fúngica oral (7% vs. 2%) e septicemia/choque séptico (12% vs. 2%).

A eficácia e segurança da palifermina foram apenas estabelecidas em associação com regimes de condicionamento para apoio de células estaminais hematopoéticas autólogas, que inclui irradiação do corpo total e quimioterapia de dose elevada (ciclofosfamida e etoposido) (ver secção 5.1). A palifermina não deve ser utilizada em associação com um regime de condicionamento apenas por quimioterapia mieloablativa.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Sendo uma proteína terapêutica, o risco de interação de Kepivance com outros medicamentos é reduzido.

Dados *in-vitro* e *in-vivo* sugerem que a palifermina se liga a heparinas não fracionadas e de baixo peso molecular. Em dois estudos em voluntários saudáveis, a coadministração de Kepivance e de heparina resultou numa exposição sistémica a palifermina aproximadamente 5 vezes superior, devido a um menor volume de distribuição. O efeito farmacodinâmico da palifermina, conforme medida pela alteração na expressão de Ki67, tendia a ser menor quando administrado com heparina, mas a relevância clínica deste resultado não é clara. No entanto, a administração de palifermina não afetou o efeito anticoagulante da heparina em condições experimentais (dose única, posologia subterapêutica). Devido à existência de dados limitados sobre os doentes, as heparinas devem ser utilizadas nos cuidados prestados a doentes que recebem palifermina e devem realizar-se testes de coagulação do sangue adequados para monitorizar o seu tratamento.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existe informação adequada sobre a utilização de Kepivance em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento (ver secção 5.3). Não se conhece o potencial risco para o embrião ou feto humano. Kepivance não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que seja estritamente necessário.

Amamentação

Desconhece-se se Kepivance é excretado no leite humano, não devendo por isso ser administrado a mulheres que estejam a amamentar.

Fertilidade

Em estudos realizados em ratos, não foram observados quaisquer efeitos adversos à reprodutividade/fertilidade, em doses até 100 microgramas/kg/dia. Em doses ≥ 300 microgramas/kg/dia (5 vezes superior à dose humana recomendada), verificou-se toxicidade sistêmica (sinais clínicos e/ou alterações do peso corporal) e efeitos adversos em parâmetros de fertilidade masculina e feminina

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os dados de segurança baseiam-se em doentes com doenças hematológicas que participaram em estudos clínicos aleatorizados e controlados por placebo, incluindo um estudo farmacocinético e experiência após a comercialização. As reações adversas ao medicamento mais comuns (registadas em $> 1/10$ doentes) são reações consistentes com a ação farmacológica de Kepivance na pele e no epitélio oral, como por exemplo, edemas, incluindo o edema periférico e hipertrofia das estruturas orais. Estas reações eram inicialmente ligeiras a moderadas a nível de gravidade e eram reversíveis. O tempo mediano até ao seu aparecimento foi de aproximadamente 6 dias após a primeira das 3 doses de Kepivance em dias consecutivos, com uma duração mediana de aproximadamente 5 dias. Dores e artralgia são outras reações adversas comuns, consistentes com o facto de os doentes tratados com Kepivance terem recebido menos analgesia opióide do que os doentes tratados com placebo (ver tabela 2). A hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas, tem também estado associada à palifermina.

Tabela 1. Reações adversas em ensaios clínicos e de notificações espontâneas.

A frequência listada a seguir é definida usando a seguinte convenção: muito frequentes ($> 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), desconhecidas (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sistema imunitário	Desconhecidas:	Reação anafilática/Hipersensibilidade
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes: Frequentes:	Disgeusia Parestesia oral
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes: Desconhecidas:	Hipertrofia da mucosa bucal / Hipertrofia das papilas da língua, descoloração da mucosa bucal / descoloração da língua Alterações na língua (ex.: vermelhidão, saliências), Edema da língua
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes: Frequentes: Desconhecidas:	Erupção cutânea, prurido e eritema Hiperpigmentação da pele Síndrome de Eritrodisestesia palmo-plantar (disestesia, eritema, edema nas palmas das mãos e plantas dos pés)

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes:	Artralgia
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Desconhecidas:	Edema vaginal e eritema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes: Frequentes: Desconhecidas:	Edema, edema periférico, dor e pirexia Inchaço nos lábios, edema nas pálpebras Edema da face, edema da boca
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes:	Aumento de amilase e lipase no sangue ¹

¹ Kepivance pode provocar aumento dos níveis de lipase e amilase nalguns doentes com ou sem sintomas de dor abdominal ou lombar. Não foram registados casos explícitos de pancreatite nesta população de doentes. O fracionamento dos níveis elevados de amilase revelou que este aumento tem uma origem predominantemente salivar.

A recuperação hematopoiética após a perfusão com PBPC foi idêntica nos doentes que receberam Kepivance ou placebo, e não se observaram diferenças ao nível da progressão da doença ou na sobrevida.

Foram observadas toxicidades limitantes da dose em 36% (5 em 14) dos doentes que receberam 6 doses de 80 microgramas/kg/dia administradas por via intravenosa durante 2 semanas (3 doses antes e 3 doses após a terapêutica mieloablativa). Estes acontecimentos foram semelhantes aos observados com as doses clínicas recomendadas mas apresentaram, em geral, maior gravidade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência clínica com doses de Kepivance superiores a 80 microgramas/kg/dia administradas a doentes por via intravenosa, por um período superior a 2 semanas (3 doses antes e 3 doses após a terapêutica mieloablativa).

Para obter informações sobre as doses limitantes de toxicidade, ver secção 4.8.

A administração intravenosa de uma dose única de 250 microgramas/kg a 8 voluntários saudáveis não provocou reações adversas graves.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agente destoxicante para tratamento antineoplásico, código ATC: V03A F08.

Palifermina é uma proteína com 140 aminoácidos com um peso molecular de 16,3 kilodaltons. Difere do KGF humano endógeno pelo facto dos 23 primeiros aminoácidos do seu terminal N terem sido removidos, de forma a aumentar a estabilidade da proteína.

Mecanismo de ação

O KGF é uma proteína que atua ao nível das células epiteliais através da ligação a recetores específicos da superfície celular, estimulando a proliferação, a diferenciação e a regulação positiva de mecanismos citoprotectores (p. ex. a indução de enzimas antioxidantes). O KGF endógeno é um fator de crescimento específico das células epiteliais que é produzido pelas células mesenquimatosas e que é naturalmente sujeito a regulação positiva em resposta a lesões do tecido epitelial.

Efeitos farmacodinâmicos

A proliferação das células epiteliais foi avaliada por coloração imuno-histoquímica de Ki67 em indivíduos saudáveis. Verificou-se que a coloração da Ki67 aumentou três vezes ou mais nas biópsias bucais de três de um total de seis indivíduos saudáveis que receberam 40 microgramas/kg/dia de palifermina por via intravenosa durante três dias, de acordo com a medição efetuada 24 horas após a terceira dose. A proliferação dependente da dose de células epiteliais foi observada em indivíduos saudáveis 48 horas depois de terem recebido doses intravenosas individuais de 120 a 250 microgramas/kg.

Eficiência e segurança clínicas

O programa de ensaios clínicos de palifermina no âmbito da terapêutica mielotóxica que requer perfusão de células estaminais hematopoiéticas (CEH) incluiu 650 doentes com doenças hematológicas que participaram em três ensaios clínicos aleatorizados e controlados por placebo, bem como num estudo de farmacocinética.

A eficácia e a segurança de palifermina foram demonstradas num estudo aleatorizado, controlado por placebo, em dupla ocultação, no qual os doentes receberam doses elevadas de terapêutica citotóxica. Essa terapêutica consistiu em irradiação corporal total fracionada (dose total de 12 Gy; Dia -8 a -5), doses elevadas de etoposido (60 mg/kg; Dia -4) e doses elevadas de ciclofosfamida (100 mg/kg; Dia -2), seguidas por perfusão de PBPC no tratamento de doenças hematológicas (Linfoma não Hodgkin (LNH), Doença de Hodgkin, Leucemia Mieloide Aguda (LMA), Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), Leucemia Mieloide Crónica (LMC), Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) ou mieloma múltiplo). Neste estudo, foram incluídos 212 doentes que receberam aleatoriamente palifermina ou placebo. A palifermina foi administrada através de uma injeção intravenosa diária de 60 microgramas/kg durante três dias consecutivos antes do início da terapêutica citotóxica e durante três dias consecutivos após a perfusão de células hematopoiéticas progenitoras periféricas com nove dias entre a última pré-dose e a primeira pós-dose.

O parâmetro de avaliação final de eficácia principal do estudo consistiu no número de dias durante os quais os doentes apresentaram mucosite oral grave (grau 3/4 da escala da Organização Mundial de Saúde – OMS). Outros parâmetros de avaliação final incluíram a incidência, a duração e a gravidade da mucosite oral e a necessidade de recorrer a analgesia opioide. Não foi observado qualquer atraso no tempo de recuperação hematopoiética nos doentes que receberam palifermina, em comparação com os doentes que receberam placebo. Os resultados relativos à eficácia estão apresentados na tabela 2.

Tabela 2. Mucosite oral e Efeitos Clínicos Relacionados – Estudo com Transplante de CEH

	Placebo n = 106	Palifermina (60 microgramas/kg/dia) n = 106	valor p*
Mediana (percentil 25, percentil 75) dos dias com mucosite oral de Grau 3/4 da escala da OMS**	9 (6, 13)	3 (0, 6)	< 0,001
Incidência de mucosite oral de Grau 3/4 da escala da OMS nos doentes	98%	63%	< 0,001

	Placebo n = 106	Palifermina (60 microgramas/kg/dia) n = 106	valor p*
Mediana (percentil 25, percentil 75) dos dias com mucosite oral de grau 3/4 da escala da OMS nos doentes afetados	9 (6, 13) (n = 104)	6 (3, 8) (n = 67)	
Incidência de mucosite oral de Grau 4 da escala da OMS nos doentes	62%	20%	< 0,001
Mediana (percentil 25, percentil 75) dos dias com mucosite oral de Grau 2/3/4 da escala da OMS	14 (11, 19)	8 (4, 12)	< 0,001
Analgesia opioide para a mucosite oral: Mediana (percentil 25, percentil 75) dos dias	11 (8, 14)	7 (1, 10)	< 0,001
Mediana (percentil 25, percentil 75) da dose acumulada (mg equivalentes de morfina)	535 (269, 1429)	212 (3, 558)	< 0,001
Incidência de Nutrição Parental Total (TPN) nos doentes	55%	31%	< 0,001
Incidência de neutropenia febril nos doentes	92%	75%	< 0,001

* Usando o teste Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado por centro de estudos.

** Escala da OMS para a Mucosite Oral: Grau 1 = dor/eritema; Grau 2 = eritema, úlceras, ingestão de sólidos possível; Grau 3 = úlceras, necessidade de dieta líquida; Grau 4 = ingestão de alimentos impossível

Neste ensaio clínico de Fase 3, o tratamento com palifermina demonstrou benefícios significativos dos casos referidos pelos doentes de dores na boca e na garganta, bem como da capacidade para deglutir, beber, comer e falar. Estes resultados apresentados pelos doentes estavam intimamente relacionados com o grau de mucosite oral determinado pelo médico segundo a escala da OMS.

Um estudo aleatorizado, controlado por placebo, em dupla ocultação foi realizado após a aprovação, para avaliar a eficácia de palifermina utilizada pré- ou pré- e pós- quimioterapia (QT). O estudo incluiu três braços de tratamento e foi desenhado para comparar cada braço de palifermina (pré- e pré/pós-) com placebo.

Neste estudo (n = 281), doentes com mieloma múltiplo receberam regime de condicionamento com melfalan (200 mg/m²) antes da transplantação autóloga de células estaminais hematopoiéticas.

A incidência de mucosite oral ulcerativa foi de 57,9% no braço placebo, 68,7% no grupo pré/pós QT e 51,4% no grupo pré-QT. Nenhum dos dois regimes de dose demonstrou resultados estatisticamente significativos em comparação com placebo. A incidência de mucosite oral grave (graus 3 e 4) nos 3 grupos foi 36,8%, 38,3% e 23,9% para os grupos placebo, pré/pós QT e pré-QT, respetivamente, sem significância estatística demonstrada.

Os efeitos cataratogénicos da palifermina não podem ser excluídos com base nos resultados dos exames oftalmológicos de um subconjunto de doentes (n = 66; 14 no grupo placebo, 52 no grupo palifermina) acompanhado durante 12 meses, depois da fase aguda do estudo realizado após a aprovação, acima referido. No que se refere ao principal parâmetro de avaliação final, que foi a incidência do desenvolvimento de cataratas ou a progressão aos 12 meses (aumento de 0,3 de acordo com a classificação LOCS III), uma maior proporção de indivíduos experienciou o desenvolvimento de cataratas no grupo palifermina, em comparação com o grupo placebo (28,6% no grupo placebo vs. 48,1% no grupo palifermina). Esta diferença não foi estatisticamente significativa. A acuidade visual não foi afetada aos 6 ou 12 meses, em nenhum dos grupos de tratamento. Tendo em conta a idade dos indivíduos, houve uma distribuição desequilibrada entre os dois grupos, sendo que o grupo palifermina ficou com mais doentes idosos (> 65 anos).

População pediátrica

Realizou-se um estudo de escalação de dose de fase I em doentes pediátricos entre 1 e 16 anos de idade. Um total de 27 doentes pediátricos com leucemia foi selecionado aleatoriamente para 40, 60 ou 80 microgramas/kg/dia de palifermina durante 3 dias pré- e pós- transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH). O regime de condicionamento consistiu em irradiação corporal total (ICT), etoposido e ciclofosfamida. Registou-se uma menor incidência de mucosite oral grave em doentes que receberam 80 microgramas/kg/dia mas nenhum efeito sobre a incidência de doença do enxerto contra hospedeiro aguda (DECH). Embora a palifermina fosse segura em todas as doses testadas, a incidência de reações cutâneas aumentou com a dose.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da palifermina foi estudada em voluntários saudáveis e doentes com doenças hematológicas. Após doses únicas por via intravenosa de 20 a 250 microgramas/kg (em voluntários saudáveis) e de 60 microgramas/kg (em doentes com cancro), a palifermina apresentou uma rápida distribuição extravascular. Em doentes com doenças hematológicas o V_{ss} médio foi de 5 l/kg e a depuração média cerca de 1300 ml/hora/kg, com uma semivida terminal média de aproximadamente 4,5 horas. Após administração a voluntários saudáveis de uma dose única até 250 microgramas/kg, observou-se uma farmacocinética proporcional e aproximadamente linear à dose. Não ocorreu acumulação de palifermina após 3 administrações diárias consecutivas de 20 e 40 microgramas/kg (em voluntários saudáveis) ou de 60 microgramas/kg (em adultos) ou 40 a 80 microgramas/kg (em doentes pediátricos). A variabilidade interindividual foi elevada com um CV% (coeficiente de variação) de cerca de 50% para a depuração e de 60% para o V_{ss} .

Não foram observadas diferenças ao nível da farmacocinética de palifermina relacionadas com o sexo. O compromisso renal ligeiro a moderado (depuração de creatinina 30-80 ml/min) não influenciou a farmacocinética de palifermina. Em doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina < 30 ml/min), o valor de depuração decresceu até 22% (n = 5). Em doentes com compromisso renal grave (que requerem diálise) a depuração de palifermina decresceu até 10% (n = 6). O perfil farmacocinético não foi avaliado em doentes com compromisso hepático.

Idosos

Num estudo de dose única, a depuração da palifermina foi aproximadamente 30% mais baixa em 8 indivíduos saudáveis entre 66 e 73 anos de idade após uma dose de 90 microgramas/kg do que em doentes mais jovens (≤ 65 anos), após uma dose de 180 microgramas/kg. Com base nestes dados limitados, não pode ser feita qualquer recomendação sobre o ajuste da dose.

População pediátrica

Num pequeno estudo de dose múltipla em doentes pediátricos (entre 1 e 16 anos de idade) a receber 40, 60 ou 80 microgramas/kg/dia durante 3 dias pré e pós-TCEH, não se registou qualquer efeito da idade sobre a farmacocinética da palifermina embora se tenha observado uma grande variabilidade nos parâmetros estimados. A exposição sistémica não pareceu ter aumentado com a dose.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os efeitos mais relevantes observados em estudos toxicológicos com ratos e macacos foram, na maioria dos casos, atribuídos à atividade farmacológica de palifermina, particularmente à proliferação dos tecidos epiteliais.

Em estudos sobre a toxicidade ao nível da fertilidade e da reprodução em geral, realizados em ratos, o tratamento com palifermina com doses iguais ou superiores a 300 microgramas/kg/dia foi associado a toxicidade sistémica (sinais clínicos e/ou alterações do peso corporal) e a efeitos adversos nos parâmetros de reprodução/fertilidade de machos e fêmeas. Não foram observados efeitos adversos nos parâmetros de reprodução/fertilidade, com doses inferiores a 100 microgramas/kg/dia. As exposições

sistêmicas associadas a estas doses, em que não foram observados efeitos adversos (NOAEL - *No Observed Adverse Effect Level*), foram até 2,5 vezes superiores à exposição clínica prevista.

Em estudos de toxicidade no desenvolvimento embrionário e fetal, realizados em ratos e coelhos, o tratamento com palifermina com doses de 500 e 150 microgramas/kg/dia, respetivamente, foi associado ao aparecimento de toxicidade (aumento da mortalidade embrionária, diminuição do tamanho das ninhadas e/ou redução do peso dos fetos). O tratamento com estas doses foi igualmente associado a efeitos maternos (sinais clínicos e/ou alterações do peso corporal/consumo de alimentos), sugerindo que palifermina não foi seletivamente tóxica para o desenvolvimento em qualquer das espécies estudadas. Não foram observados efeitos adversos ao nível do desenvolvimento em ratos e coelhos, com doses inferiores a 300 e 60 microgramas/kg/dia, respetivamente. As exposições sistêmicas (baseadas em valores de AUC) associadas a estas doses NOAEL foram até 9,7 e 2,1 vezes superiores à exposição clínica prevista, respetivamente. Não foram estudados os efeitos sobre o desenvolvimento peri- ou pós-natal.

A palifermina é um fator de crescimento que estimula principalmente as células epiteliais através dos recetores do KGF. As doenças hematológicas não apresentam recetores KGF. Contudo, os doentes tratados com quimioterapia e/ou radioterapia apresentam um maior risco de desenvolvimento de tumores secundários, alguns dos quais podem apresentar recetores KGF e, teoricamente, ser estimulados por ligandos dos recetores KGF. Não foram observados aumentos de incidência de lesões neoplásicas relacionadas com o tratamento, num estudo para avaliar o potencial de carcinogénese em ratos transgénicos rasH2.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

L-histidina
Manitol
Sacarose
Polissorbato 20
Ácido clorídrico diluído

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

No caso de se utilizar heparina para manter o acesso intravenoso desobstruído, deve recorrer-se a uma solução de cloreto de sódio para lavar o acesso intravenoso antes e após a administração de Kevivance, uma vez que foi demonstrado *in vitro* que a palifermina se liga à heparina.

6.3 Prazo de validade

6 anos.

Após a reconstituição: 24 horas entre 2°C e 8°C, conservado ao abrigo da luz.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).
Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

6,25 mg de pó num frasco (vidro do tipo I) com uma rolha de borracha, uma cápsula de alumínio e uma tampa destacável de plástico do tipo *flip-off*.

Caixa de cartão contendo 6 frascos.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Kepivance é estéril, mas trata-se de um produto sem conservantes, destinando-se apenas a uma única utilização.

Kepivance deve ser reconstituído com 1,2 ml de água para preparações injetáveis. O solvente deve ser injetado lentamente no frasco de Kepivance. O conteúdo deve ser agitado cuidadosamente durante a dissolução. Não agitar vigorosamente o frasco.

Geralmente, a dissolução de Kepivance ocorre em menos de 5 minutos. Antes da administração, a solução deve ser inspecionada visualmente, para deteção de partículas em suspensão e descoloração. Kepivance não deve ser administrado no caso de se observar descoloração ou partículas em suspensão.

Antes da administração, Kepivance pode atingir a temperatura ambiente (durante 1 hora, no máximo), devendo durante este período ser protegido da luz. Deve rejeitar-se Kepivance que tenha sido exposto à temperatura ambiente por mais de 1 hora.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/314/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 25 de outubro de 2005
Data da última renovação: 23 de setembro de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Amgen Inc
5550 Airport Boulevard
Boulder, Colorado 80301
Estados Unidos da América

Amgen Inc
4000 Nelson Road
Longmont, Colorado 80503
Estados Unidos da América

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se as datas de apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidirem com a da atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

Medicamento já não autorizado

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kepivance 6,25 mg pó para solução injetável
Palifermina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco contém 6,25 mg de palifermina.
Após reconstituição, o Kepivance contém 5 mg/ml de palifermina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

L-histidina, manitol, sacarose, polissorbato 20 e ácido clorídrico diluído

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

6 frascos contendo pó para solução injetável

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única
Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Para administração por via intravenosa

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Após reconstituição, conservar no frigorífico e utilizar no prazo de 24 horas.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/314/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

ROTULAGEM DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Kepivance 6,25 mg pó para injetável
Palifermina
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6,25 mg

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Kepivance 6,25 mg pó para solução injetável palifermina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Kepivance e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Kepivance
3. Como utilizar Kepivance
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Kepivance
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Kepivance e para que é utilizado

Kepivance contém como substância ativa a palifermina, proteína produzida por biotecnologia numa bactéria, a *Escherichia coli*. A palifermina estimula o crescimento de células específicas, as células epiteliais, que constituem o tecido que reveste a boca e o trato digestivo, bem como outros tecidos, como a pele. A palifermina atua da mesma forma que o fator de crescimento dos queratinócitos (KGF) que é produzido, naturalmente, em pequenas quantidades pelo organismo humano.

Kepivance é utilizado no tratamento da mucosite oral (feridas, secura e inflamação na boca), um efeito secundário dos tratamentos do seu cancro do sangue.

Para o tratamento do seu cancro do sangue, pode estar a receber quimioterapia, radioterapia e administração autóloga de células estaminais hematopoiéticas (células do seu organismo responsáveis pela produção do sangue). Um dos efeitos secundários destes tratamentos é a mucosite oral. Kepivance é utilizado para reduzir a frequência, duração e gravidade dos sintomas da mucosite oral.

Kepivance só deve ser utilizado em adultos com mais de 18 anos.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Kepivance

Não utilize Kepivance:

- se tem alergia à palifermina, proteínas derivadas da *Escherichia coli* ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Crianças

Kepivance não é recomendado para crianças (0 aos 18 anos de idade).

Outros medicamentos e Kepivance

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Kepivance pode interagir com um medicamento chamado heparina. Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente heparina.

Gravidez e amamentação

Kepivance não foi testado em mulheres grávidas. É importante informar o seu médico se:

- estiver grávida;
- suspeitar que possa estar grávida; ou
- planejar engravidar.

Se estiver grávida, não deveria utilizar Kepivance a não ser que seja estritamente necessário.

Desconhece-se se Kepivance é excretado no leite humano. Não utilize Kepivance se estiver a amamentar.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

3. Como utilizar Kepivance

Kepivance ser-lhe-á administrado por um médico ou enfermeiro experiente em tratamentos para o cancro.

A dose diária habitual de Kepivance é de 60 microgramas de Kepivance por quilograma de peso corporal. Esta dose ser-lhe-á administrada por injeção intravenosa (numa veia).

Quando será Kepivance administrado

Kepivance será administrado durante três dias consecutivos **antes** da quimioterapia e radioterapia e durante três dias consecutivos **a seguir** à quimioterapia e radioterapia, num total de seis doses.

A última das três doses dada antes da quimioterapia e radioterapia deve ser administrada pelo menos 24 a 48 horas antes da quimioterapia e radioterapia ser iniciada. A primeira das três doses administradas depois da quimioterapia e radioterapia deve ser administrada, pelo menos, 7 dias depois da mais recente administração de Kepivance.

Para informações acerca da preparação e administração de Kepivance, consulte a informação para profissionais de saúde no final deste folheto.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos secundários muito frequentes (mais de 1 em cada 10 doentes) incluem:

- erupção cutânea, comichão e vermelhidão (prurido e eritema);
- aumento da espessura da boca e da língua;
- alteração da cor da boca e da língua;
- inchaço generalizado (edema);
- inchaço das mãos, tornozelos ou pés;
- dor;
- febre;
- dor nas articulações (artralgia);
- alteração do paladar;
- aumento dos níveis de lipase e amilase (enzimas digestivas) no sangue (que não necessitam de tratamento e normalmente voltam aos valores normais após interrupção do tratamento com Kepivance).

Efeitos secundários frequentes (menos de 1 em cada 10 doentes) incluem:

- formiguelo na boca;

- escurecimento de áreas na pele (hiperpigmentação);
- inchaço nas pálpebras;
- inchaço nos lábios.

Desconhecidos (a frequência não pode ser calculada através dos dados disponíveis):

- vermelhidão, saliências ou inchaço da língua;
- inchaço (edema) da face ou da boca;
- inchaço ou vermelhidão da vagina;
- reação cutânea para as mãos e dos pés (formigueiro, dormência, dor, inchaço ou vermelhidão das palmas das mãos ou plantas dos pés);
- reações alérgicas.

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Kepivance

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Kepivance

- A substância ativa é a palifermina. Cada frasco contém 6,25 mg de palifermina.
- Os outros componentes são o manitol, sacarose, L-histidina, polissorbato 20 e ácido clorídrico diluído.

Qual o aspeto de Kepivance e conteúdo da embalagem

Kepivance é um pó branco acondicionado em frascos. Cada embalagem contém 6 frascos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Kepivance é um produto esterilizado, mas não conservado e tem por objetivo ser utilizado uma única vez.

Kepivance deve ser reconstituído com 1,2 ml de água para preparações injetáveis. O solvente deve ser injetado lentamente no frasco de Kepivance. O conteúdo deve ser agitado cuidadosamente durante a dissolução. Não agitar vigorosamente o frasco.

Geralmente, a dissolução de Kepivance ocorre em menos de 5 minutos. Antes da administração, a solução deve ser inspecionada visualmente, para deteção de partículas em suspensão e descoloração. Kepivance não deve ser administrado no caso de se observar descoloração ou partículas em suspensão.

Antes da administração, Kepivance pode atingir a temperatura ambiente (durante 1 hora, no máximo), devendo durante este período ser protegido da luz. Deve rejeitar-se Kepivance que tenha sido exposto à temperatura ambiente por mais de 1 hora.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.