

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kepivance 6,25 mg polvo para solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 6,25 mg de palifermina.

Palifermina es un factor de crecimiento queratinocítico (KGF) humano, producido mediante tecnología de ADN recombinante en *Escherichia coli*.

Una vez reconstituido, Kepivance contiene 5 mg/ml de palifermina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable (polvo para inyectable).

Polvo blanco liofilizado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Kepivance está indicado en la disminución de la incidencia, duración y gravedad de la mucositis oral en pacientes adultos con neoplasias hematológicas sometidos a tratamiento de radio-quimioterapia mielosupresora asociado a una incidencia elevada de mucositis grave, y que precisen tratamiento complementario con células madre hematopoyéticas autólogas.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Kepivance debe estar supervisado por un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Adultos

La dosis recomendada de Kepivance es de 60 microgramos/kg/día, administrados en forma de inyección intravenosa rápida durante tres días consecutivos antes y tres días consecutivos después de la radioquimioterapia mielosupresora hasta obtener un total de seis dosis (ver abajo). El intervalo entre la última dosis de Kepivance antes de la radioquimioterapia mielosupresora y la primera dosis de Kepivance después de la radioquimioterapia mielosupresora debe ser de al menos 7 días.

Antes de la radioquimioterapia mielosupresora: Las tres primeras dosis deben administrarse antes del tratamiento mielosupresor, y la tercera dosis debe administrarse entre 24 y 48 horas antes de la radioquimioterapia mielosupresora.

Después de la radioquimioterapia mielosupresora: Las tres últimas dosis deben administrarse después de la radioquimioterapia mielosupresora. La primera de estas dosis debe administrarse después de la infusión de hemocitoblastos, durante el mismo día, y al menos 7 días después de la anterior dosis de Kepivance (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Kepivance en niños de 0 a 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 5.1 y 5.2; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Insuficiencia renal

No es necesario realizar ajustes de la dosis en pacientes con alteración renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se ha evaluado la seguridad y eficacia en pacientes con deterioro hepático (ver sección 5.2). Deben tomarse precauciones al administrar una dosis a pacientes con deterioro hepático.

Pacientes de edad avanzada

No se ha evaluado la seguridad y eficacia en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2; sin embargo, no se puede hacer una recomendación sobre el ajuste de la dosis.

Forma de administración

Uso intravenoso.

Kepivance no se debe administrar por vía subcutánea debido a la baja tolerabilidad local.

Kepivance reconstituido no debe dejarse a temperatura ambiente durante más de una hora y se debe proteger de la luz. Inspeccione visualmente la solución para descartar la decoloración o la presencia de partículas antes de la administración; ver sección 6.6.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a proteínas derivadas de *Escherichia coli*.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Uso con quimioterapia

Kepivance no debe administrarse dentro de las 24 horas previas, durante, o dentro de las 24 horas posteriores a la administración de una quimioterapia citotóxica. En un ensayo clínico, la administración de Kepivance dentro de las 24 horas posteriores a la quimioterapia se asoció a un aumento de la gravedad y duración de la mucositis oral.

Uso simultáneo con heparina

Si se utiliza heparina para mantener la permeabilidad de una vía intravenosa, debe utilizarse solución de cloruro sódico para aclarar la vía antes y después de la administración de Kepivance, ver sección 6.2.

Agudeza visual

Se sabe que los receptores de KGF se manifiestan en el cristalino ocular. No se pueden excluir los efectos cataratogénicos de la palifermina (ver sección 5.1). Se desconocen los efectos a largo plazo.

Seguridad a largo plazo

La seguridad a largo plazo de Kepivance no ha sido evaluada plenamente en lo que se refiere a la supervivencia global, supervivencia libre de progresión y neoplasias secundarias.

Neoplasias no hematológicas

Kepivance es un factor de crecimiento que estimula la proliferación de células epiteliales que manifiestan receptores de KGF. La seguridad y la eficacia de Kepivance no han sido establecidas en pacientes con neoplasias no hematológicas que expresan receptores de KGF. Por tanto, no debe administrarse palifermina a pacientes con neoplasias no hematológicas conocidas o sospechadas.

Falta de eficacia y riesgo de infección en caso de régimen de acondicionamiento con una dosis elevada de melfalan

En un ensayo clínico posterior a la comercialización con pacientes con mieloma múltiple que recibían 200 mg/m² de melfalan como régimen de acondicionamiento, la administración de palifermina con un intervalo de cuatro días entre la última dosis *previa* y la primera dosis *posterior* no mostró ningún beneficio clínico ni en la frecuencia, ni en la duración de la mucositis oral grave en comparación con el placebo.

Además, se observó una elevada incidencia de infecciones en pacientes a los que se administró palifermina antes y después de la quimioterapia (49,5%), en comparación con el placebo (24,6%). Comparado con el grupo placebo, el grupo pre/post-quimioterapia registró una incidencia mayor de infecciones por el virus del herpes (95 frente a 0%), infecciones fúngicas orales (7% frente a 2%) y septicemia/choque septicémico (12% frente a 2%).

La eficacia y seguridad de la palifermina sólo se ha establecido en asociación con regímenes de acondicionamiento para tratamiento complementario con células madre hematopoyéticas autólogas, que incluyan irradiación corporal total y quimioterapia a dosis altas (ciclofosfamida y etopósido) (ver sección 5.1). Por lo tanto, la palifermina no debe utilizarse en combinación con un régimen de acondicionamiento mielosupresor sólo con quimioterapia.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Al ser un fármaco de base proteica, el riesgo de interacción de Kepivance con otros medicamentos es bajo.

Los datos *in-vitro* e *in-vivo* sugieren que la palifermina se une tanto a heparinas de bajo peso molecular como a heparinas no fraccionadas. En dos estudios en voluntarios sanos, la administración conjunta de Kepivance y heparina se tradujo en una exposición sistémica a la palifermina unas 5 veces mayor, debido a su menor volumen de distribución. El efecto farmacodinámico de la palifermina, medido por el cambio en la expresión del gen Ki67, tendió a ser menor cuando se administraba con heparina, aunque la relevancia clínica de estos resultados no está clara. Sin embargo, la administración de palifermina no modificó el efecto anticoagulante de la heparina en las condiciones del ensayo (dosis única, régimen posológico subterapéutico). Debido a que se dispone de datos limitados en pacientes, las heparinas se deben utilizar con precaución en aquellos pacientes que reciban palifermina, y se les deben realizar las pruebas de coagulación necesarias para el control del tratamiento.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos adecuados sobre la utilización de Kepivance en mujeres embarazadas. Estudios realizados en animales han evidenciado toxicidad reproductiva y del desarrollo (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para el embrión o feto humano. Kepivance no debe administrarse durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario.

Lactancia

Se desconoce si Kepivance se excreta en la leche humana. Por lo tanto, Kepivance no debe administrarse a mujeres en período de lactancia.

Fertilidad

En estudios con ratas no se han observado efectos adversos en los parámetros de reproducción/fertilidad con dosis de hasta 100 microgramos/kg/día. Se observaron toxicidad sistémica (signos clínicos y/o cambios en el peso corporal) y efectos adversos en los parámetros de fertilidad masculina y femenina con dosis ≥ 300 microgramos/kg/día (5 veces superiores que la dosis recomendada para humanos).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8 Reacciones adversas

Los datos de seguridad se basan en pacientes con neoplasias hematológicas incluidos en ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, incluido un estudio de farmacocinética, y en la experiencia posterior a la comercialización.

Las reacciones adversas al medicamento informadas con más frecuencia (detectadas en $> 1/10$ pacientes) concuerdan con la acción farmacológica de Kepivance sobre la piel y el epitelio bucal; p. ej., edema, incluido el edema periférico, y la hipertrofia de las estructuras bucales. Estas reacciones revistieron una gravedad principalmente de leve a moderada y fueron reversibles. La mediana de tiempo hasta su aparición fue de 6 días aproximadamente contados a partir de la primera de las 3 dosis diarias consecutivas de Kepivance, con una duración media de 5 días aproximadamente. Las reacciones adversas de dolor y artralgia en pacientes tratados con Kepivance se correspondieron con una menor analgesia opioide recibida por estos pacientes en comparación con los pacientes tratados con placebo (ver Tabla 2). También se ha asociado la hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas, a la palifermina.

Tabla 1. Reacciones adversas procedentes de ensayos clínicos y notificaciones espontáneas

Las frecuencias de las reacciones adversas incluidas a continuación se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos (SOC)	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida:	Reacción anafiláctica/hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Disgeusia
	Frecuente	Parestesia oral
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Hipertrofia de la mucosa bucal / hipertrofia de las papilas de la lengua, cambio de color de la boca/lengua
	Frecuencia no conocida	Trastornos de la lengua (ej. enrojecimiento, bultos), Edema de la lengua

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente Frecuente Frecuencia no conocida	Erupción, prurito y eritema Hiperpigmentación de la piel Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (disestesia eritema, edema en plantas y palmas)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Artralgia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuencia no conocida	Edema vaginal y eritema vulvovaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente Frecuente Frecuencia no conocida	Edema, edema periférico, dolor y pirexia Hinchazón labial, edema palpebral Edema de cara, edema de la boca
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Amilasa y lipasa elevadas en sangre ¹

¹ Kepivance puede provocar el aumento de los niveles de lipasa y amilasa en algunos pacientes, con o sin síntomas de dolor abdominal o de espalda. No se han notificado casos manifiestos de pancreatitis en esta población de pacientes. El fraccionamiento de los niveles aumentados de amilasa reveló que el incremento era predominantemente de origen salival.

La recuperación hematopoyética después de la infusión de CPSP fue similar en los pacientes tratados con Kepivance y los que recibieron placebo, y no se observaron diferencias en la progresión de la enfermedad o la supervivencia.

Se observó toxicidad limitante de la dosis en el 36% (5 de 14) de los pacientes que recibieron 6 dosis de 80 microgramos/kg/día administradas por vía intravenosa a lo largo de un período de 2 semanas (3 dosis antes y tres dosis después del tratamiento mielosupresor). Estos episodios concordaban con los observados con la dosis recomendada pero, generalmente, revestían mayor gravedad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

No existe experiencia con dosis de Kepivance superiores a 80 microgramos/kg/día administradas por vía intravenosa a los pacientes a lo largo de un período de 2 semanas (3 dosis antes y 3 dosis después del tratamiento mielosupresor).

Para consultar la información sobre la toxicidad limitante de la dosis, ver sección 4.8.

Se ha administrado por vía intravenosa una dosis única de 250 microgramos/kg a 8 voluntarios sanos sin observar reacciones adversas severas o graves.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes detoxificantes para tratamientos antineoplásicos, código ATC: V03AF08.

Palifermina es una proteína de 140 aminoácidos con un peso molecular de 16,3 kD. Se diferencia del KGF humano endógeno por la eliminación de los 23 primeros aminoácidos del extremo N-terminal para mejorar la estabilidad de la proteína.

Mecanismo de acción

El KGF es una proteína que se une a receptores específicos en la superficie de las células epiteliales, estimulando la proliferación, diferenciación y regulación al alza de mecanismos citoprotectores (p.ej. inducción de enzimas antioxidantes). El KGF endógeno es un factor de crecimiento específico de las células epiteliales producido por las células mesenquimales y se regula de forma natural al alza en respuesta a lesiones del tejido epitelial.

Efectos farmacodinámicos

Se valoró en sujetos sanos la proliferación de células epiteliales mediante tinción inmunohistoquímica para Ki67. Se observó un incremento al triple o más de la tinción Ki67 en 3 de 6 biopsias bucales obtenidas de sujetos sanos que recibieron palifermina a una dosis de 40 microgramos/kg/día por vía intravenosa durante 3 días, medida 24 horas después de la tercera dosis. Se observó, 48 horas después de la administración, una proliferación de las células epiteliales dependiente de la dosis en sujetos sanos que recibieron dosis intravenosas únicas de 120 a 250 microgramos/kg.

Eficacia clínica y seguridad

El programa clínico de palifermina en el marco del tratamiento mielotóxico complementario con células madre hematopoyéticas incluyó a 650 pacientes con neoplasias hematológicas reclutados en 3 ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo y un estudio farmacocinético.

Se establecieron la eficacia y la seguridad de palifermina en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que los pacientes recibieron tratamiento citotóxico a altas dosis consistente en ICT fraccionada (dosis total: 12 Gy; día -8 a -5), etopósido a dosis alta (60 mg/kg; día -4) y ciclofosfamida a dosis alta (100 mg/kg; día -2) seguidos de soporte de CMSP para el tratamiento de neoplasias hematológicas (linfoma no hodgkiniano (LNH), enfermedad de Hodgkin, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia linfocítica crónica (LLC) o mieloma múltiple). En este ensayo, 212 pacientes fueron asignados de manera aleatoria para recibir palifermina o placebo. Palifermina se administró en forma de inyección intravenosa diaria de 60 microgramos/kg durante 3 días consecutivos antes de iniciar el tratamiento citotóxico y durante 3 días consecutivos después de la infusión de células madre de sangre periférica, con un intervalo de 9 días entre la última dosis previa y la primera dosis posterior.

El criterio de valoración principal del estudio fue el número de días durante los cuales los pacientes experimentaron mucositis oral grave (grado 3/4 en la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS)). Otros criterios de valoración estudiados incluyeron la incidencia, duración y gravedad de la mucositis oral y la necesidad de analgesia opioide. No hubo evidencia de una demora en el tiempo hasta la recuperación hematopoyética en los pacientes tratados con palifermina en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los resultados de la eficacia se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Mucositis oral y secuelas clínicas relacionadas - Ensayo de trasplante de células madre hematopoyéticas

	Placebo n = 106	Palifermina (60 microgramos/kg/día) n = 106	Valor p*
Mediana (percentil 25, 75) de días de mucositis oral Grado 3/4 de la OMS**	9 (6, 13)	3 (0, 6)	< 0,001
Incidencia de mucositis oral Grado 3/4 de la OMS	98%	63%	< 0,001
Mediana (percentil 25, 75) de días de mucositis oral Grado 3/4 de la OMS en pacientes afectados	9 (6, 13) (n = 104)	6 (3, 8) (n = 67)	
Incidencia de mucositis oral Grado 4 de la OMS	62%	20%	< 0,001
Mediana (percentil 25, 75) de días de mucositis oral Grado 2/3/4 de la OMS	14 (11, 19)	8 (4, 12)	< 0,001
Analgesia opioide para mucositis oral:			
Mediana (percentil 25, 75) Días	11 (8, 14)	7 (1, 10)	< 0,001
Mediana (percentil 25, 75)	535	212	< 0,001
Dosis acumulativa (equivalentes de mg de morfina)	(269, 1429)	(3, 558)	
Incidencia de nutrición parenteral total (NPT)	55%	31%	< 0,001
Incidencia de neutropenia febril	92%	75%	< 0,001

* Utilizando el test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado por centro.

** Escala de mucositis oral de la OMS: grado 1 = dolor/eritema; grado 2 = eritema, úlceras, puede ingerir alimentos sólidos; grado 3 = úlceras, sólo puede ingerir líquidos; grado 4 = alimentación no posible.

En este ensayo clínico en fase 3, los pacientes tratados con palifermina demostraron beneficios significativos en la frecuencia de dolor de boca y garganta referido por el paciente y su impacto sobre las actividades de tragar, beber, comer y hablar. Estos resultados referidos por los pacientes estaban estrechamente correlacionados con la graduación de la mucositis oral realizada por el médico utilizando la escala de la OMS.

Se llevó a cabo un ensayo post-autorización doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo para evaluar la eficacia de palifermina administrada antes o antes y después de la quimioterapia (QT). El ensayo incluía tres grupos de tratamiento y fue diseñado para comparar cada uno de los brazos de tratamiento con palifermina (o bien antes o bien antes y después) frente al placebo. En este ensayo (n = 281) los pacientes con mieloma múltiple recibieron régimen de acondicionamiento con melfalan (200 mg/m²) antes del trasplante de células madre autólogas hematopoyéticas.

La incidencia de mucositis ulcerativa oral fue de 57,9% en el grupo placebo, de 68,7% en el grupo antes/después de la QT y de 51,4% en el grupo antes de la QT. En ninguno de los dos regímenes de dosificación se obtuvieron resultados estadísticamente significativos frente a placebo. La incidencia de mucositis oral grave, (grados 3 y 4) en los 3 grupos - placebo, antes/después de la QT y antes de la QT,- fue de 36,8%, 38,3% y 23,9% respectivamente, sin que se alcanzara significación estadística.

Los efectos cataratogénicos de la palifermina no se pueden excluir según los resultados de los exámenes oftalmológicos en un subconjunto de pacientes (n = 66; 14 en el grupo de placebo, 52 en el grupo de palifermina) a los que se realizó un seguimiento de 12 meses tras la fase aguda del estudio de post- aprobación anterior. Para el criterio principal de valoración, que era la incidencia del desarrollo o la progresión de cataratas a los 12 meses (definido como un aumento del $\geq 0,3$ en la puntuación LOCS III), una proporción mayor de pacientes experimentaron un desarrollo de cataratas en el grupo de palifermina en comparación con el grupo de placebo (28,6 % del grupo de placebo frente al 48,1% del grupo de palifermina). Esta diferencia no era significativa estadísticamente. La

agudeza visual no se vio afectada a los 6 o 12 meses en ningún grupo de tratamiento. Hubo un desequilibrio en la distribución de edades, con pacientes de mayor edad (> 65 años) en el grupo de palifermina.

Población pediátrica

Se realizó un estudio de fase 1 con escalada de dosis en pacientes pediátricos de 1 a 16 años de edad, en el cual se aleatorizó a un total de 27 participantes con leucemia a recibir 40, 60 u 80 microgramos/kg/día de palifermina durante 3 días antes y después del trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT). El régimen de acondicionamiento consistió en irradiación corporal total (TBI), etopósido y ciclofosfamida. La incidencia de mucositis oral grave fue más baja en los pacientes que recibieron 80 microgramos/kg/día, pero no afectó a la incidencia de casos agudos de enfermedad del injerto contra el huésped (GVHD). Aunque la palifermina fue segura a todas las dosis probadas, la incidencia de reacciones cutáneas aumentó con la dosis.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se estudió la farmacocinética de palifermina en voluntarios sanos y pacientes con neoplasias hematológicas. Tras dosis intravenosas únicas de 20 a 250 microgramos/kg (voluntarios sanos) y 60 microgramos/kg (pacientes oncológicos), palifermina presentó una distribución extravascular rápida. En pacientes con neoplasias hematológicas, el V_{ss} medio era de 5 l/kg y el aclaramiento medio alrededor de 1300 ml/hora/kg con una semivida terminal media de aproximadamente 4,5 horas. Se observó una farmacocinética aproximadamente lineal con la dosis en voluntarios sanos después de la administración de una dosis única de hasta 250 microgramos/kg. No se produjo acumulación de palifermina después de 3 dosis diarias consecutivas de 20 y 40 microgramos/kg (voluntarios sanos) o 60 microgramos/kg (pacientes adultos) o 40 a 80 microgramos/kg (pacientes pediátricos). La variabilidad entre sujetos es alta, con un CV% de cerca del 50% para CL y 60% para V_{ss} .

No se observaron diferencias de género en la farmacocinética de palifermina. La farmacocinética de palifermina no fue influenciada por insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min). En pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), el aclaramiento disminuyó un 22% (n = 5). En pacientes con alteración renal crónica terminal (requiriendo diálisis), el aclaramiento de palifermina disminuyó un 10% (n = 6). No se ha valorado el perfil farmacocinético en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

En un estudio de dosis única, el aclaramiento de palifermina fue aproximadamente un 30% inferior en 8 voluntarios sanos de 66 a 73 años, tras la administración de 90 microgramos/kg, que en sujetos más jóvenes (≤ 65 años) tras la administración de 180 microgramos/kg. Basándose en estos datos limitados, no se pueden hacer recomendaciones sobre el ajuste de la dosis.

Población pediátrica

En un estudio de dosis múltiples con pacientes pediátricos (1 a 16 años) que recibieron 40, 60 u 80 microgramos/kg/día durante 3 días antes y después del HSCT, no se constataron efectos de la edad sobre la farmacocinética de palifermina, aunque se observó una gran variabilidad en los parámetros calculados. La exposición sistémica no pareció incrementarse con la dosis.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los hallazgos más destacados en los estudios toxicológicos realizados con ratas y monos generalmente eran atribuibles a la actividad farmacológica de palifermina, concretamente, la proliferación de tejidos epiteliales.

En estudios de toxicidad reproductiva general/de la fertilidad realizados con ratas, el tratamiento con palifermina se asoció a toxicidad sistémica (signos clínicos y/o cambios en el peso corporal) y efectos adversos en los parámetros de reproducción/fertilidad de los animales macho y hembra con dosis de ≥ 300 microgramos/kg/día. No se observaron efectos adversos sobre los parámetros de reproducción/fertilidad con dosis de hasta 100 microgramos/kg/día. Estas dosis de nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) se asociaron a exposiciones sistémicas hasta 2,5 veces superiores a la exposición clínica prevista.

En estudios de toxicidad de desarrollo embriofetal realizados con ratas y conejos, el tratamiento con palifermina se asoció a toxicidad de desarrollo (aumento de las pérdidas postimplantación, reducción del tamaño de la camada y/o reducción del peso fetal) con dosis de 500 y 150 microgramos/kg/día, respectivamente. El tratamiento con estas dosis también se asoció a efectos maternos (signos clínicos y/o cambios en el peso corporal/consumo de alimento), lo que sugiere la ausencia de una toxicidad selectiva del desarrollo de palifermina en las dos especies. No se observaron efectos adversos sobre el desarrollo con ratas y conejos a dosis de hasta 300 y 60 microgramos/kg/día, respectivamente. Estas dosis NOAEL se asociaron a exposiciones sistémicas (basadas en el AUC) hasta 9,7 y 2,1 veces, respectivamente, superiores a la exposición clínica prevista. No se ha estudiado el desarrollo peri- y postnatal.

Palifermina es un factor de crecimiento que estimula principalmente las células epiteliales a través del receptor de KGF. Las neoplasias hematológicas no expresan el receptor de KGF. Sin embargo, los pacientes tratados con quimioterapia y/o radioterapia presentan un riesgo superior de desarrollar tumores secundarios, algunos de los cuales pueden expresar receptores de KGF y, teóricamente, ser estimulados por ligandos de receptores de KGF. En un estudio en el que se evaluaba el potencial carcinogénico en ratones transgénicos *rash2*, no se observó un aumento de la incidencia de lesiones neoplásicas relacionadas con el tratamiento.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-Histidina
Manitol
Sacarosa
Polisorbato 20
Ácido clorhídrico diluido

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

Si se utiliza heparina para mantener una vía intravenosa, debe utilizarse una solución de cloruro sódico para aclarar la vía antes y después de la administración de Kepivance, ya que se ha demostrado que palifermina se une a la heparina *in vitro*.

6.3 Periodo de validez

6 años.

Después de la reconstitución: 24 horas a 2 °C – 8 °C, protegido de la luz.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

6,25 mg de polvo en un vial (vidrio Tipo I) con tapón de goma, precinto de aluminio y cápsula de plástico tipo “flip-off”.

Caja con 6 viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Kepivance es un producto estéril sin conservantes de un solo uso.

Kepivance debe reconstituirse con 1,2 ml de agua para preparaciones inyectables. El diluyente debe inyectarse lentamente en el vial de Kepivance. El contenido debe removerse suavemente durante la disolución. No agitar vigorosamente el vial.

Generalmente, Kepivance se disuelve en menos de 5 minutos. La solución debe inspeccionarse visualmente para descartar la decoloración o la presencia de partículas antes de la administración. Kepivance no debe administrarse si se observa decoloración o partículas.

Antes de inyectarlo, puede dejarse que Kepivance alcance la temperatura ambiente durante un máximo de 1 hora, protegido de la luz. Kepivance debe desecharse si se deja a temperatura ambiente durante más de 1 hora.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Estocolmo
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/05/314/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 25 de Octubre 2005
Fecha de la última renovación: 23 de Septiembre 2010

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

Amgen Inc
5550 Airport Boulevard
Boulder, Colorado 80301
USA

Amgen Inc
4000 Nelson Road
Longmont, Colorado 80503
USA

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Estocolmo
Suecia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo,

o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kepivance 6,25 mg polvo para solución inyectable
Palifermina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 6,25 mg de palifermina.
Kepivance reconstituido contiene 5 mg/ml de palifermina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

L-Histidina, manitol, sacarosa, polisorbato 20 y ácido clorhídrico diluido

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

6 viales que contienen polvo para solución inyectable

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para administración intravenosa

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Una vez reconstituido, conservar en nevera y utilizar dentro de las 24 horas siguientes.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Estocolmo

Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/05/314/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Kepivance 6,25 mg polvo para inyección
Palifermina
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6,25 mg

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Kepivance 6,25 mg polvo para solución inyectable Palifermina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Kepivance y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Kepivance
3. Cómo usar Kepivance
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Kepivance
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Kepivance y para qué se utiliza

Kepivance contiene el principio activo palifermina, que es una proteína producida mediante biotecnología en una bacteria llamada *Escherichia coli*. Palifermina estimula el crecimiento de células específicas llamadas células epiteliales que forman el tejido que recubre la boca y tracto digestivo, además de otros tejidos como la piel. Palifermina actúa del mismo modo que el factor de crecimiento queratinocítico (KGF), que es sintetizado de forma natural por el organismo en cantidades pequeñas.

Kepivance se usa para tratar la mucositis oral (dolor, sequedad e inflamación de la boca) que se da como efecto adverso de los tratamientos de la leucemia.

Para tratar la leucemia puede que esté recibiendo quimioterapia, radioterapia y trasplante de células madre hematopoyéticas autólogas (células de su propia sangre que producen células sanguíneas). Uno de los efectos adversos de este tratamiento es la mucositis oral. Kepivance se usa para reducir la frecuencia, duración y gravedad de los síntomas de la mucositis oral.

Kepivance sólo debe utilizarse en adultos mayores de 18 años.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Kepivance

No use Kepivance:

- si es alérgico a la palifermina, proteínas derivadas de *Escherichia coli* o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Niños y adolescentes

No se recomienda la administración de Kepivance a niños y adolescentes (de 0 a 18 años).

Uso de Kepivance con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Kepivance puede interactuar con un medicamento llamado heparina. Informe a su médico si recibe o ha recibido heparina recientemente.

Embarazo y lactancia

Kepivance no ha sido estudiado en mujeres embarazadas. Es importante informar a su médico si:

- está embarazada;
- cree que puede estar embarazada, o
- planea ser madre.

No tome Kepivance si está embarazada a no ser que sea estrictamente necesario.

Se desconoce si Kepivance está presente en la leche humana. No utilice Kepivance si se encuentra en período de lactancia.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

3. Cómo usar Kepivance

Kepivance le será administrado por un médico o enfermero experto en la aplicación de tratamientos contra el cáncer.

La dosis recomendada es de 60 microgramos por kilogramo de peso corporal al día. Esta dosis se administra en forma de inyección intravenosa (en una vena).

Cuándo se administrará Kepivance

Kepivance se administrará durante tres días seguidos **antes** de la quimioterapia y radioterapia y durante tres días seguidos **después** de la quimioterapia y radioterapia, lo que da un total de seis dosis.

La última de las tres dosis administradas antes de la quimioterapia y radioterapia se debe administrar como mínimo de 24 a 48 horas antes de que empiece la quimioterapia y radioterapia. La primera de las tres dosis administradas después de la quimioterapia y radioterapia se debe administrar al menos 7 días después de la última dosis de Kepivance.

Para obtener información acerca de la preparación y administración de Kepivance, consulte la información destinada a los profesionales del sector sanitario al final de este prospecto.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Kepivance puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes) son:

- erupción cutánea, picazón y enrojecimiento (prurito y eritema);
- engrosamiento de la boca o la lengua;
- cambio de color de la boca o la lengua;
- hinchazón generalizada (edema);
- hinchazón en manos, tobillos o pies;
- dolor;
- fiebre;
- dolor en articulaciones (artralgia); y
- gusto alterado.
- aumento de los niveles de lipasa y amilasa (enzimas digestivas) en la sangre (que no necesitan tratamiento y suele normalizarse después de interrumpir el tratamiento con Kepivance).

Los efectos adversos frecuentes (afectan a hasta 1 de cada 10 pacientes) son:

- hormigueo en la boca
- oscurecimiento de alguna zona de la piel (hiperpigmentación)

- hinchazón del párpado
- hinchazón labial

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- enrojecimiento, bultos o hinchazón de la lengua;
- hinchazón (edema) de la cara o boca;
- hinchazón o enrojecimiento de la vagina
- reacción cutánea en pies y manos (hormigueo en las palmas de las manos o las plantas de los pies, entumecimiento, dolor, hinchazón o enrojecimiento)
- reacciones alérgicas.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Kepivance

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la etiqueta del vial, después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (2 °C – 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Kepivance

- El principio activo es palifermina. Cada vial contiene 6,25 mg de palifermina.
- Los demás componentes son manitol, sacarosa, l-histidina, polisorbato 20 y ácido clorhídrico diluido.

Aspecto del producto y contenido del envase

Kepivance se presenta en forma de polvo blanco en viales. Cada caja contiene 6 viales.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
SE-112 76 Estocolmo
Suecia

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Kepivance es un producto estéril sin conservantes de un solo uso.

Kepivance debe reconstituirse con 1,2 ml de agua para inyectables. El diluyente debe inyectarse lentamente en el vial de Kepivance. El contenido debe removerse suavemente durante la disolución. No agitar vigorosamente el vial.

Generalmente, Kepivance se disuelve en menos de 5 minutos. La solución debe inspeccionarse visualmente para descartar la decoloración o la presencia de partículas antes de la administración. Kepivance no debe administrarse si se observa decoloración o partículas.

Antes de inyectarlo, puede dejarse que Kepivance alcance la temperatura ambiente durante un máximo de 1 hora, protegido de la luz. Kepivance se debe desechar si se deja a temperatura ambiente durante más de 1 hora.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Medicamento con autorización pendiente