

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kapruvia 50 microgramas/ml de solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco de 1 ml contém 50 microgramas de difelicefalina (como acetato).

Lista completa dos excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução límpida e incolor, livre de partículas (pH 4,5).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Kapruvia está indicado no tratamento de prurido moderado a grave associado a insuficiência renal crónica em adultos submetidos a hemodiálise (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Kapruvia deve ser utilizado apenas em centros de hemodiálise.

Kapruvia destina-se a ser utilizado por profissionais de saúde com experiência no diagnóstico e tratamento de condições para as quais a difelicefalina está indicada. Deve-se excluir outras causas de prurido que não a insuficiência renal crónica antes de se iniciar o tratamento com difelicefalina.

Posologia

A difelicefalina é administrada 3 vezes por semana por injeção intravenosa de bólus na linha venosa do circuito de diálise no final do tratamento de hemodiálise durante a reinfusão ou após a reinfusão.

A dose recomendada de difelicefalina é de 0,5 microgramas/kg peso seco (ou seja, o peso-alvo pós-diálise). O volume total da dose (ml) a ser retirada do frasco deve ser calculado da seguinte forma: $0,01 \times \text{peso seco (kg)}$, arredondado à décima mais próxima (0,1 ml). Para doentes com um peso seco igual ou superior a 195 kg, a dose recomendada é de 100 microgramas (2 ml). Os volumes de injeção estão detalhados na tabela abaixo:

Intervalo de peso (Peso seco em kg)	Volume de injeção ¹ (ml)
40 – 44	0,4
45 – 54	0,5
55 – 64	0,6
65 – 74	0,7
75 – 84	0,8
85 – 94	0,9

95 – 104	1,0
105 – 114	1,1
115 – 124	1,2
125 – 134	1,3
135 – 144	1,4
145 – 154	1,5
155 – 164	1,6
165 – 174	1,7
175 – 184	1,8
185 – 194	1,9
≥ 195	2,0

¹ Poderá ser preciso mais de 1 frasco se for necessário um volume de injeção superior a 1 ml.

Espera-se que a difelicefalina tenha efeitos na redução do prurido após 2 – 3 semanas de tratamento.

Doses em falta

Caso se falhe um tratamento de hemodiálise regularmente agendado, Kapruvia deve ser administrado no próximo tratamento de hemodiálise, na mesma dose.

Tratamento extra

Se for realizado um 4.º tratamento de hemodiálise numa semana, deve-se administrar a dose recomendada de Kapruvia no final da hemodiálise. Não devem ser administradas mais de 4 doses por semana, mesmo que o número de tratamentos de hemodiálise numa semana seja superior a 4. É pouco provável que uma quarta dose de Kapruvia leve a uma acumulação de difelicefalina que constitua uma preocupação em termos de segurança, uma vez que a maioria da difelicefalina remanescente do tratamento anterior será depurada durante a hemodiálise (ver secções 4.9 e 5.2). Contudo, a segurança e a eficácia de uma quarta dose não foram totalmente estabelecidas devido a dados insuficientes.

Doentes com tratamento de hemodiálise incompleto

No caso de tratamentos de hemodiálise que durem menos de 1 hora, deve-se suspender a administração de difelicefalina até à próxima sessão de hemodiálise.

Após a administração de difelicefalina em indivíduos submetidos a hemodiálise, até 70 % é eliminada do corpo antes da próxima sessão de hemodiálise (ver secções 4.9 e 5.2). O nível plasmático de difelicefalina remanescente no momento da próxima hemodiálise reduz-se em cerca de 40 – 50 % dentro de uma hora de hemodiálise.

Doentes com compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste de dose para doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (ver secção 5.2). A difelicefalina não foi estudada em indivíduos com compromisso hepático grave (National Cancer Institute (NCI) Organ Dysfunction Working Group (ODWG)) e, portanto, não é recomendada para utilização nesta população de doentes.

Idosos (≥ 65 anos de idade)

As recomendações de dosagem para doentes idosos são as mesmas que para doentes adultos.

População pediátrica

A segurança e eficácia da difelicefalina em crianças e adolescentes com idade entre 12 e 17 anos não foram ainda estabelecidas.

Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.1.

A segurança e eficácia da difelicefalina em crianças com menos de 12 anos de idade não foram ainda estabelecidas.

Não existem dados disponíveis em doentes com menos de 12 anos de idade.

Modo de administração

Kapruvia não deve ser diluído e não deve ser misturado com outros medicamentos.

A difelicefalina é removida pela membrana do dialisador e tem de ser administrada quando já não houver sangue a circular através do dialisador. A difelicefalina é administrada 3 vezes por semana por injeção intravenosa de bólus na linha venosa do circuito de diálise no final do tratamento de hemodiálise durante a reinfusão ou após a reinfusão.

Se administrada após a reinfusão, deverá administrar-se pelo menos 10 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) após a injeção de Kapruvia. Se a dose for administrada durante a reinfusão, não é necessária qualquer solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) adicional para limpar a linha.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipercaliemia

A hipercaliemia ocorre com frequência em doentes com insuficiência renal crónica submetidos a hemodiálise. Nos estudos clínicos controlados por placebo, foi comunicada uma taxa numericamente mais elevada de eventos adversos de hipercaliemia nos doentes tratados com difelicefalina (4,7 %; 20/424 doentes) em comparação com o placebo (3,5 %; 15/424 doentes). Não foi estabelecida uma relação causal. Recomenda-se o acompanhamento frequente dos níveis de potássio.

Insuficiência cardíaca e fibrilhação auricular

A difelicefalina não foi estudada em doentes com insuficiência cardíaca em classe IV da New York Heart Association. Nos estudos clínicos principais, observou-se um pequeno desequilíbrio numérico de eventos de insuficiência cardíaca e fibrilhação auricular nos doentes tratados com difelicefalina em comparação com o placebo, em particular entre os doentes com um historial clínico de fibrilhação auricular que interromperam ou falharam o tratamento para a fibrilhação auricular. Não foi estabelecida uma relação causal.

Doentes com barreira hematoencefálica comprometida

A difelicefalina é um agonista dos recetores opióides κ que atua periféricamente com acesso restrito ao sistema nervoso central (SNC). A integridade da barreira hematoencefálica é importante para minimizar a absorção da difelicefalina pelo SNC (ver secção 5.1). Os doentes com perturbações clinicamente relevantes na barreira hematoencefálica (p. ex., malignidades cerebrais primárias, metástases no SNC ou outras doenças inflamatórias, esclerose múltipla ativa, doença de Alzheimer avançada) podem correr o risco de a difelicefalina entrar no SNC. Deve-se prescrever Kapruvia com prudência a tais doentes, tendo em conta a relação benefício-risco de cada um com observação de potenciais efeitos no SNC.

Tonturas e sonolência

Ocorreram tonturas e sonolência em doentes a tomar difelicefalina e podem atenuar-se ao longo do tempo com tratamento continuado (ver secção 4.8). A utilização concomitante de anti-histamínicos sedativos, analgésicos opióides ou outros depressores do SNC pode aumentar a probabilidade destas reações adversas e devem ser utilizados com prudência durante o tratamento com difelicefalina (ver secção 4.5).

Em comparação com o placebo, a incidência de sonolência foi maior em indivíduos tratados com difelicefalina com 65 anos de idade ou mais velhos (7,0 %) do que em indivíduos tratados com difelicefalina com menos de 65 anos de idade (2,8 %).

Mudanças do estado mental

Podem ocorrer mudanças do estado mental (incluindo estado confusional) (ver secção 4.8), o que deve ser tido em consideração especialmente na população idosa mais vulnerável.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio por frasco, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foi realizado qualquer estudo de interação clínica. A difelicefalina não inibe nem induz as enzimas do CYP450 e não é um substrato para as enzimas do CYP450. Também não é um inibidor das enzimas de glucuronidação. A difelicefalina não é um substrato nem um inibidor dos transportadores humanos (ver secção 5.2). Por conseguinte, é pouco provável a ocorrência de interações da difelicefalina com outros medicamentos.

A administração concomitante de produtos medicinais, como anti-histamínicos sedativos, analgésicos opióides ou outros depressores do SNC (por exemplo, clonidina, ondansetrom, gabapentina, pregabalina, zolpidem, alprazolam, sertralina, trazodona) pode aumentar a probabilidade de tonturas e sonolência (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de difelicefalina em mulheres grávidas é limitada ou inexistente.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Kapruvia durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se a difelicefalina é excretada no leite humano.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Kapruvia tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Os estudos em animais revelaram excreção da difelicefalina no leite animal.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos da difelicefalina na fertilidade humana. Em estudos com ratos utilizando difelicefalina, não houve qualquer efeito na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Kapruvia tem uma influência reduzida sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Foram reportados casos de sonolência e/ou tonturas em doentes a tomar difelicefalina (ver secção 4.8). Os doentes devem ser advertidos da condução ou operação de maquinaria perigosa até que se conheça o efeito da difelicefalina na capacidade do doente de conduzir ou operar maquinaria. A sonolência

ocorreu nas primeiras 3 semanas do tratamento e tendeu a atenuar-se com a continuação da dosagem. As tonturas ocorreram nas primeiras 9 semanas do tratamento e foram, geralmente, transitórias.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em estudos clínicos de fase 3 controlados e não controlados por placebo, aproximadamente 6,6 % dos doentes tiveram, pelo menos, uma reação adversa durante o tratamento com difelicefalina. As reações adversas mais comuns foram sonolência (1,1 %), tonturas (0,9 %), parestesia (incluindo hipostesia, parestesia oral e hipostesia oral) (1,1 %), cefaleia (0,6 %), náuseas (0,7 %), vômitos (0,7 %), diarreia (0,2 %) e mudanças do estado mental (incluindo estado confusional) (0,3 %). A maioria destes eventos teve uma gravidade ligeira ou moderada, não teve consequências nocivas e resolveu-se com terapia continuada. Nenhum evento foi grave e a incidência de eventos que levaram à descontinuação do tratamento foi $\leq 0,5$ % para qualquer uma das reações adversas indicadas acima.

Tabela de reações adversas

As reações adversas observadas nos estudos clínicos de fase 3 controlados e não controlados por placebo em doentes tratados com difelicefalina (N = 1306) estão listadas na Tabela 1 por classes de sistemas de órgãos MedDRA, termo preferencial e frequência.

A frequência é classificada como frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) e pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabela 1: Reações adversas atribuídas ao tratamento com difelicefalina em doentes submetidos a hemodiálise

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Frequentes	Pouco frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico		Mudanças do estado mental ¹
Doenças do sistema nervoso	Sonolência, Parestesia ²	Tonturas; Cefaleia
Doenças gastrointestinais		Vômitos, Náuseas, Diarreia

¹ Mudanças do estado mental inclui os termos preferenciais MedDRA de estado confusional e mudanças do estado mental.

² Parestesia inclui os termos preferenciais MedDRA de parestesia, hipostesia, parestesia oral e hipostesia oral.

Descrição de reações adversas selecionadas

Sonolência

Foram reportados casos de sonolência como evento adverso emergente do tratamento em 2,2 % dos indivíduos aleatorizados para a difelicefalina. A grande maioria destes eventos teve uma gravidade ligeira ou moderada. Em 0,3 % dos doentes, a sonolência levou à descontinuação do tratamento com difelicefalina. A sonolência foi reportada como evento adverso grave em $< 0,1$ % dos indivíduos tratados com difelicefalina. Em 1,1 % dos doentes, foi reportado que a sonolência teve uma relação causal com o tratamento com difelicefalina. A sonolência ocorreu nas primeiras 3 semanas do tratamento e tendeu a atenuar-se com a continuação da dosagem.

A probabilidade de sonolência pode aumentar quando a difelicefalina é utilizada concomitantemente com outros produtos medicinais (ver secções 4.4 e 4.5).

Tonturas

Foram reportados casos de tonturas como evento adverso emergente do tratamento em 7,9 % dos indivíduos aleatorizados para a difelicefalina. A grande maioria destes eventos teve uma gravidade ligeira ou moderada. Em 0,5 % dos doentes, as tonturas levaram à descontinuação do tratamento com difelicefalina. As tonturas foram reportadas como evento adverso grave em 0,5 % dos indivíduos tratados com difelicefalina. Em 0,9 % dos doentes, foi reportado que as tonturas tiveram uma relação causal com o tratamento com difelicefalina. As tonturas ocorreram nas primeiras 9 semanas do tratamento e foram, geralmente, transitórias.

A probabilidade de tonturas pode aumentar quando a difelicefalina é utilizada concomitantemente com outros produtos medicinais (ver secções 4.4 e 4.5).

Mudanças do estado mental

Foram reportados casos de mudanças do estado mental (incluindo estado confusional) como evento adverso emergente do tratamento em 4,4 % dos indivíduos aleatorizados para a difelicefalina.

A grande maioria destes eventos teve uma gravidade ligeira ou moderada. Em 0,2 % dos doentes, as mudanças do estado mental levaram à descontinuação do tratamento com difelicefalina.

As mudanças do estado mental foram reportadas como evento adverso grave em 2,2 % dos indivíduos tratados com difelicefalina. Em 0,3 % dos doentes, foi reportado que as mudanças do estado mental tiveram uma relação causal com o tratamento com difelicefalina (ver secção 4.4).

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

Foram administradas doses únicas de difelicefalina até 12 vezes e doses múltiplas de difelicefalina até 5 vezes a dose clínica de 0,5 microgramas/kg em estudos clínicos com doentes submetidos a hemodiálise. Foi observado um aumento dependente da dose em eventos adversos, incluindo tonturas, sonolência, mudanças do estado mental, parestesia, fadiga, hipertensão e vômitos.

Na eventualidade de overdose, deve-se prestar os cuidados médicos apropriados com base no estado clínico do doente. Hemodiálise durante 4 horas utilizando um dialisador de fluxo elevado depurou eficazmente cerca de 70 % a 80 % da difelicefalina do plasma e a difelicefalina não foi detetável no plasma no fim do segundo dos dois ciclos de diálise (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: todos os outros produtos terapêuticos, outros produtos terapêuticos, código ATC: V03AX04

Mecanismo de ação

A difelicefalina é um agonista seletivo dos recetores opióides κ com baixa penetração no sistema nervoso central.

As propriedades físico-químicas da difelicefalina (péptido D-aminoácido sintético hidrófilo com elevada área de superfície polar e carga no pH fisiológico) minimizam a sua difusão passiva (permeabilidade) e transporte ativo através das membranas, limitando assim a penetração no sistema nervoso central.

Pensa-se que a fisiopatologia do prurido associado à insuficiência renal crónica é multifatorial, incluindo inflamação sistémica e um desequilíbrio no sistema opióide endógeno (p. ex., superexpressão dos recetores opióides μ e regulação descendente concomitante dos recetores opióides κ). Os recetores opióides são conhecidos por modular sinais de prurido e inflamação, com a ativação do recetor opióide κ reduzindo o prurido e produzindo efeitos imunomoduladores. A ativação por parte da difelicefalina dos recetores opióides κ nos neurónios sensoriais periféricos e nas células do sistema imunitário é considerada mecanicamente responsável pelos efeitos anti-inflamatórios e antiprurido.

Estudos controlados por placebo

Em dois estudos clínicos principais de fase 3 de desenho semelhante de dupla ocultação, aleatorizado e controlado por placebo (KALM-1 e KALM-2), os doentes com insuficiência renal crónica submetidos a hemodiálise com prurido moderado a grave receberam um placebo ou 0,5 microgramas/kg de difelicefalina por via intravenosa 3 vezes por semana após hemodiálise durante 12 semanas. Foi permitido um máximo de 4 doses por semana em doentes que estavam a receber diálise adicional numa determinada semana. O objetivo primário em ambos os estudos era a percentagem de doentes que alcançaram uma redução de, pelo menos, 3 pontos desde o início do estudo na Escala de Classificação Numérica do Pior Prurido (WI-NRS) na semana 12. Os objetivos secundários principais em ambos os estudos eram as percentagens de doentes com uma melhoria na WI-NRS de, pelo menos, 4 pontos após 12 semanas e as alterações na gravidade do prurido e na qualidade de vida (QV) relacionada com o prurido conforme medidas pela pontuação total Skindex-10 e pela Escala de Prurido 5-D. Também foi incluída uma análise de respostas com base na Escala de Perceção Global de Mudança (PGIC).

Um total de 851 doentes com prurido moderado a grave (WI-NRS no início do estudo > 4) estava inscrito nos estudos principais. A idade média dos doentes foi de 59 anos, 33,1 % com idade igual ou superior a 65 anos e 11,1 % com idade igual ou superior a 75 anos; 60 % dos doentes eram homens. As pontuações médias da WI-NRS no início do estudo foram 7,18 em ambos os braços da difelicefalina e do placebo; as pontuações medianas da WI-NRS no início do estudo foram 7,13 (intervalo de 4,2 a 10) no braço da difelicefalina e 7,13 (intervalo de 4,1 a 10) no braço do placebo. Outras características da doença no início do estudo eram comparáveis nos braços da difelicefalina e do placebo: tempo decorrido desde o diagnóstico da insuficiência renal crónica (8,22 anos vs. 8,54 anos), duração do prurido (3,20 anos vs. 3,31 anos) e a utilização de medicamentos destinados a aliviar o prurido, como anti-histamínicos, corticosteroides, gabapentina ou pregabalina (37,5% vs. 38%). Em ambos os estudos, a difelicefalina reduziu significativamente a intensidade do prurido e melhorou a QV relacionada com o prurido ao longo de 12 semanas conforme apresentado na Tabela 2.

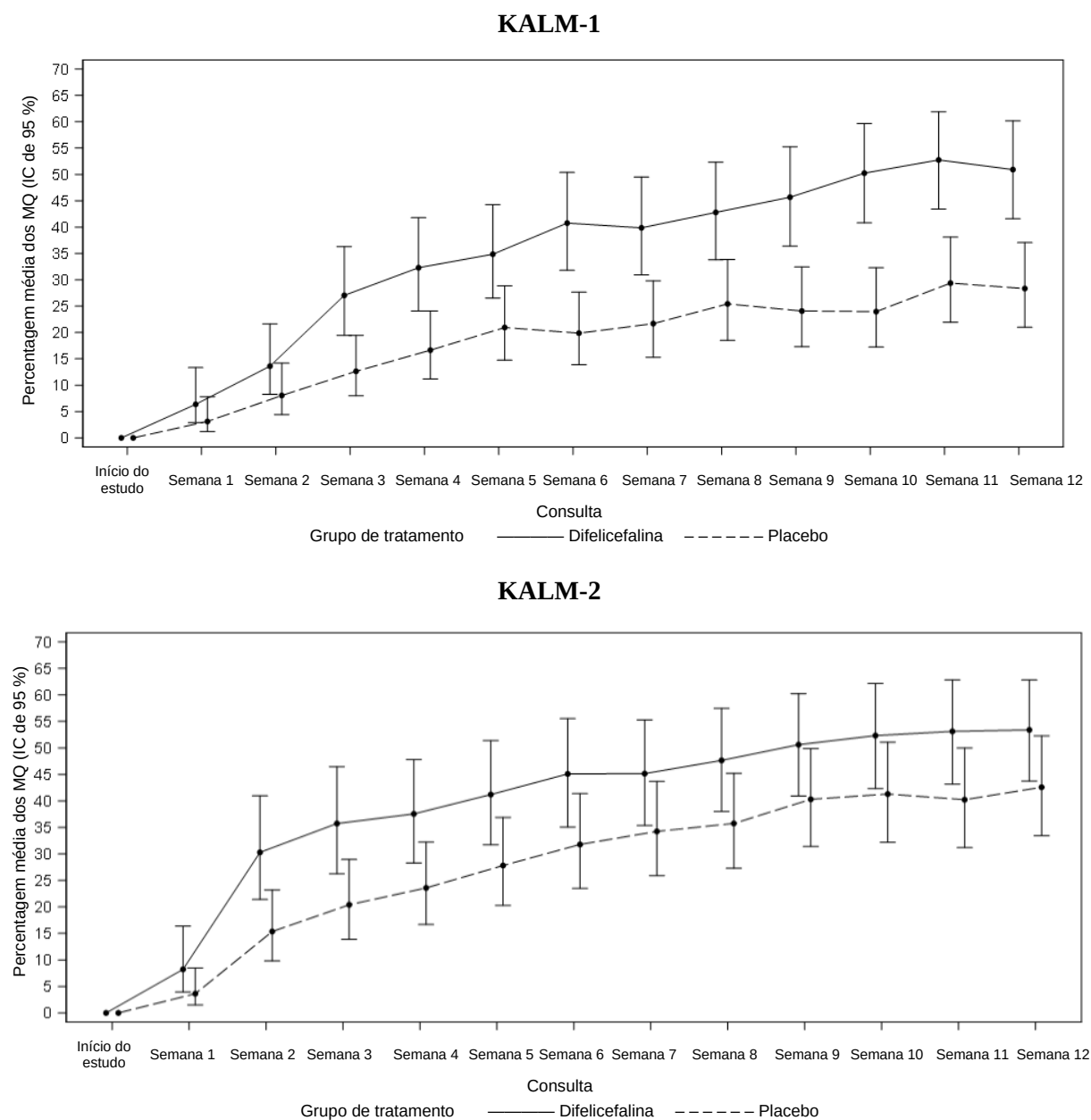
Tabela 2: Resumo dos resultados primários e secundários principais no KALM-1 e no KALM-2 na semana 12

Objetivo no final da semana 12	KALM-1 (n = 378)		KALM-2 (n = 473)	
	difelicefalina (n = 189)	Placebo (n = 189)	difelicefalina (n = 237)	Placebo (n = 236)
Objetivo primário				
WI-NRS				
Doentes com melhoria ≥ 3 pontos (%)	51,0 % (p < 0,001)	27,6 %	54,0 % (p = 0,02)	42,2 %
Objetivos secundários				
WI-NRS				
Doentes com melhoria ≥ 4 pontos (%)	38,9 % (p < 0,001)	18,0 %	41,2 % (p = 0,01)	28,4 %
Skindex-10				
Alteração desde o início do estudo [Pontuação total]	-17,2 (p < 0,001)	-12,0	-16,6 (p = 0,171)	-14,8
Escala de Prurido 5-D				
Alteração desde o início do estudo [Pontuação total]	-5,0 (p < 0,001)	-3,7	-4,9 Não aplicável ¹	-3,8

¹ Não testado com base na ordem hierárquica de testes.

A Figura 1 mostra a percentagem média do KALM-1 e KALM-2 com uma melhoria ≥ 3 pontos desde o início do estudo na pontuação da WI-NRS por semana do estudo. Com base nas taxas de probabilidade, observaram-se melhorias estatisticamente significativas favorecendo o grupo da difelicefalina na semana 3 no KALM-1 e na semana 2 no KALM-2, as quais continuaram em cada semana subsequente até à semana 12 em ambos os estudos.

Figura 1: Percentagem de doentes com melhoria ≥ 3 pontos relativamente à pontuação da WI-NRS por semana no KALM-1 e KALM-2 – (população ITT)



IC = intervalo de confiança; ITT = intenção de tratamento; MQ = mínimos quadrados; WI-NRS = Escala de Classificação Numérica do Pior Prurido

Estudos de extensão abertos

O efeito do tratamento com difelicefalina durante até 52 semanas foi avaliado usando a Escala de Prurido 5-D em extensões abertas de braço único dos estudos KALM-1 e KALM-2 incluindo 712 doentes.

Em doentes que mudaram de placebo para difelicefalina no final da fase de dupla ocultação, observou-se uma melhoria na pontuação da Escala de Prurido 5-D após 4 semanas de tratamento, com uma média de MQ (EP) da alteração desde o início do estudo comparável com os doentes que estavam a receber difelicefalina desde o início do estudo: $-6,0$ (0,22) vs. $-5,7$ (0,23). A melhoria na pontuação da Escala de Prurido 5-D manteve-se em ambos os grupos de tratamento durante o tratamento de 52 semanas.

População pediátrica

Um total de 8 adolescentes (12 a 17 anos de idade) submetidos a hemodiálise foram inscritos num estudo em regime aberto com um único braço para avaliar a farmacocinética de uma dose única de

difelicefalina por via intravenosa. Foi demonstrado que a administração de uma dose única de difelicefalina de 0,5 µg/kg, com base no peso a seco, oferece uma exposição comparável entre adolescentes e adultos submetidos a hemodiálise. O perfil de segurança da difelicefalina 0,5 µg/kg de peso a seco, administrada em adolescentes como uma dose única por via intravenosa, foi consistente com o perfil de segurança conhecido da difelicefalina em adultos.

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com difelicefalina em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento do prurido associado à insuficiência renal crônica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Em doentes com insuficiência renal grave submetidos a hemodiálise, a depuração corporal total da difelicefalina é reduzida em comparação com indivíduos saudáveis e as concentrações de plasma diminuem lentamente até serem depuradas durante a diálise. Devido à remoção de 70-80 % da difelicefalina durante a diálise, nestes doentes, a difelicefalina é administrada após cada sessão de hemodiálise. Os dados disponíveis sobre a variabilidade interindividual em indivíduos submetidos a hemodiálise a tomar 0,5 microgramas/kg de difelicefalina sugerem que a variabilidade para AUC pode exceder 30 %.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas da difelicefalina é baixa a moderada (24-32 %) e permanece não afetada pela insuficiência renal. O volume médio de distribuição em estado estacionário variou entre 145 e 189 ml/kg em indivíduos saudáveis e entre 214 e 301 ml/kg em doentes submetidos a hemodiálise com prurido moderado a grave. A penetração da difelicefalina no sistema nervoso central é limitada (abaixo do limite de quantificação) como demonstrado pelos dados físico-químicos, *in-vitro* e animais.

Eliminação

Em indivíduos saudáveis, a via principal de eliminação da difelicefalina é renal, sendo que cerca de 81 % da dose é excretada na urina em comparação com 11 % através da excreção fecal. Tanto em voluntários saudáveis como em indivíduos sujeitos a hemodiálise, a maior parte da dose excretada na urina e nas fezes era difelicefalina inalterada com quantidades pequenas de metabolitos putativos, nenhum excedendo 2,5 %. A depuração total média variou entre 54 e 71 ml/h/kg e as semividas médias entre 2 e 3 horas. Por outro lado, nos doentes submetidos a hemodiálise, a eliminação foi predominantemente através das fezes, correspondendo em média em cerca de 59 % da dose; cerca de 19 % foi recuperada no dialisato e cerca de 11 % foi encontrada na urina. Em comparação com indivíduos com função renal normal, a depuração total média diminuiu e as semividas aumentaram em cerca de 10 vezes, variando entre 5,3 e 7,5 ml/h/kg e entre 23 e 31 horas, respetivamente.

Interação com outros medicamentos

A difelicefalina não é um substrato para CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4, nem um inibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4/5 e tem um potencial mínimo ou inexistente de indução do CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A humano. Também não é um inibidor das enzimas de glucuronidação (UGT1A3, UGT1A9 ou UGT2B7).

Adicionalmente, a difelicefalina não é um inibidor de BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OCT3, glicoproteína-P, PEPT1 ou PEPT2, e não é um substrato para ASBT, BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT2, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, OCT2, OCT3, OCTN1, OCTN2, OSTαβ, glicoproteína-P, PEPT1 ou PEPT2.

Linearidade/não linearidade

A farmacocinética da difelicefalina demonstrou ser linear e proporcional à dose em indivíduos saudáveis (testados com doses variando entre 1 e 40 e entre 1 e 20 microgramas/kg em estudos de dose única e repetida, respetivamente). A proporcionalidade da dose em estado estacionário também foi estabelecida em doentes com insuficiência renal crónica submetidos a hemodiálise a receber doses repetidas entre 0,5 e 2,5 microgramas/kg, 3 vezes por semana durante 1 semana. Contudo, noutro estudo, a proporcionalidade da dose foi observada em doses de 0,5 e 1 microgramas/kg, mas não na dose de 1,5 microgramas/kg. Através da concentração plasmática, os valores atingiram um estado constante na segunda dose e para a dose de 0,5 microgramas/kg, a taxa de acumulação média foi de 1,144 num estudo baseado na AUC_{0-48h} e 1,33 noutro estudo baseado na AUC_{0-44h} ; mostrando que a variabilidade para os parâmetros de acumulação pode exceder 30 %.

Características em grupos específicos de indivíduos ou doentes

Com base nas evidências disponíveis, não há indicação de que fatores como idade, sexo, etnia ou compromisso hepático ligeiro ou moderado tenham algum impacto na farmacocinética da difelicefalina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Toxicidade reprodutiva

Nos ratos, a fertilidade em machos e fêmeas, o desenvolvimento embrionário inicial e o desenvolvimento pré e pós-natal não foram afetados até 2000 vezes a AUC humana. No coelho, o desenvolvimento pré-natal também não foi comprometido apesar da toxicidade maternal marcada a 30 vezes a AUC humana.

A difelicefalina atravessa a placenta nos ratos.

Potencial de abuso e dependência

Os estudos de potencial de abuso e dependência no rato sugerem que é pouco provável que a difelicefalina represente um risco de potencial de dependência física ou abuso.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido acético (para ajuste do pH)
Acetato de sódio tri-hidratado (para ajuste do pH)
Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Kapruvia é fornecido num frasco para injetáveis de vidro (tipo I) de 2 ml de utilização única, com uma rolha de borracha de bromobutil, um selo de alumínio e uma cápsula de fecho de plástico azul.

Embalagens de 3 e 12 frascos contendo 1 ml de solução injetável.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Apenas para utilização única.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris la Défense Cedex
França

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

EU/1/22/1643/001
EU/1/22/1643/002

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

Data da primeira autorização: 25 de abril de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) 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(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Vifor France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris la Défense Cedex
França

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita (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 (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão 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 e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

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 que sejam 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).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

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

Kapruvia 50 microgramas/ml de solução injetável
difelicefalina

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

Cada frasco contém 50 microgramas de difelicefalina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ácido acético e acetato de sódio tri-hidratado (para ajuste do pH), cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.

Ver o folheto informativo para informações adicionais.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
3 frascos de 1 ml
12 frascos de 1 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa.

Apenas para utilização única.

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

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

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris la Défense Cedex
França

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

EU/1/22/1643/001 – 3 frascos para injetáveis
EU/1/22/1643/002 – 12 frascos para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

RÓTULO DO FRASCO

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

Kapruvia 50 mcg/ml para injeção
difelicefalina
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

50 mcg/ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Kapruvia 50 microgramas/ml de solução injetável difelicefalina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

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 enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Kapruvia e para que é utilizado

Kapruvia contém a substância ativa difelicefalina. É utilizado para **tratar a comichão** em adultos com insuficiência renal crónica que precisam de diálise para purificar o sangue.

Kapruvia atua em alvos no organismo denominados recetores opióides k, os quais estão envolvidos no controlo da perceção da comichão. Ao estimular estes recetores nos nervos e nas células do sistema imunitário fora do cérebro, Kapruvia alivia a sensação de comichão causada pela insuficiência renal crónica. A substância ativa difelicefalina não atravessa a barreira hematoencefálica (a barreira protetora natural entre os vasos sanguíneos e o cérebro), o que reduz o risco de efeitos indesejáveis.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Kapruvia

Não utilize Kapruvia

- se tem alergia à difelicefalina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de tomar Kapruvia se:

- tiver um nível elevado de potássio no sangue.
- tiver ou tiver tido debilidade do coração ou alguma alteração do ritmo do coração.
- tiver função reduzida da barreira hematoencefálica (como cancro no cérebro ou no sistema nervoso central, ou uma doença do sistema nervoso central, como esclerose múltipla ou demência), pois esta condição pode aumentar o risco de efeitos indesejáveis.
- tiver 65 anos de idade ou mais, pois pode ter uma probabilidade maior de sentir sonolência ou apresentar mudanças do estado mental com este medicamento.

- estiver a tomar medicamentos que possam aumentar o risco de sonolência ou tonturas, como:
 - medicamentos que diminuem a atividade cerebral, como os que ajudam com perturbações do sono e ansiedade.
 - medicamentos para tratar alergias, constipações, náuseas e/ou vômitos denominados anti-histamínicos sedativos
 - analgésicos fortes, denominados analgésicos opióides

Fale com o seu médico se estiver a tomar algum destes medicamentos.

Crianças e adolescentes

Kapruvia não é recomendado para crianças com menos de 18 anos de idade, pois não foi estudado nestes doentes.

Outros medicamentos e Kapruvia

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar Kapruvia.

Kapruvia não foi estudado em grávidas. Desconhece-se se Kapruvia pode prejudicar o feto. O seu médico irá falar consigo sobre se deve utilizar Kapruvia durante a gravidez.

Desconhece-se se a difelicefalina pode passar para o leite humano. Se estiver a amamentar, o seu médico irá aconselhá-la a parar de amamentar ou de utilizar Kapruvia, considerando o benefício da amamentação para o bebé e do Kapruvia para si, a mãe.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Kapruvia pode causar sonolência e tonturas, o que poderá afetar a sua capacidade para reagir. Não conduza ou utilize máquinas se a sua capacidade de reação estiver reduzida ou se desconhecer o efeito do Kapruvia na sua capacidade para reagir.

Kapruvia contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Kapruvia

O médico irá calcular a dose adequada de Kapruvia para si, com base no seu peso corporal. Será administrado, por um médico ou enfermeiro, em forma de injeção numa veia no final do seu tratamento de diálise através do tubo o liga à máquina de diálise.

Kapruvia será administrado 3 vezes por semana. Aumenta para 4 vezes por semana no caso de uma quarta diálise. Não se recomendam mais de 4 doses, mesmo que o número de tratamentos de diálise numa semana seja superior a 4.

Caso um tratamento de diálise fique incompleto, o seu médico irá decidir se é melhor para si receber Kapruvia depois da sessão de diálise incompleta ou esperar até ao próximo tratamento de diálise. Caso falhe um tratamento de diálise, ser-lhe-á administrada a dose habitual de Kapruvia no próximo tratamento de diálise.

Espera-se que a comichão seja reduzida após 2-3 semanas de tratamento com Kapruvia.

Doentes com função hepática reduzida

Não é necessário qualquer ajuste de dose para doentes com função hepática reduzida ligeira ou moderada. Kapruvia não é recomendado para doentes com função hepática gravemente reduzida, pois a sua utilização não foi estudada nestes doentes.

Se tomar mais Kapruvia do que deveria

Isto aumenta a ocorrência dos efeitos indesejáveis indicados na secção 4. Informe o seu médico caso considere que isto se aplica a si.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Registaram-se os seguintes efeitos indesejáveis em doentes a tomar este medicamento:

Frequentes, podem afetar até 1 em 10 pessoas:

- sonolência
- sensação de perturbação na pele, como formigueiro, picadas, ardor ou adormecimento, diminuição da sensação ou sensibilidade

Pouco frequentes, podem afetar até 1 em 100 pessoas:

- tonturas
- dor de cabeça
- mudanças do estado mental (estado de alerta e clareza de pensamento), incluindo confusão
- náuseas, vômitos
- diarreia

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Kapruvia

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

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

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Kapruvia

- A substância ativa é a difelicefalina.
Cada frasco contém 50 microgramas de difelicefalina (como acetato) em 1,0 ml de solução.
- Os outros ingredientes são ácido acético (para ajuste do pH), acetato de sódio tri-hidratado (para ajuste do pH), cloreto de sódio, água para preparações injetáveis . Ver secção 2 “Kapruvia contém sódio”.

Qual o aspeto de Kapruvia e conteúdo da embalagem

Kapruvia é uma solução límpida e incolor, livre de partículas (pH 4,5). É fornecido num frasco para injetáveis de vidro com uma rolha de borracha, um selo de alumínio e uma cápsula de fecho de plástico azul.

Embalagens de 3 e 12 frascos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
França

Fabricante

Vifor France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

Este folheto foi revisto pela última vez em

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

Anexo IV

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para difelicefalina, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Durante esta avaliação do RPS, foi realizada uma análise detalhada dos casos de doentes idosos com deterioração do estado mental considerada relacionada com o tratamento com difelicefalina (ou seja, aqueles com causalidade temporal e resposta positiva à suspensão do medicamento). Nesta análise, foram identificados 24 casos com resposta positiva à suspensão do medicamento e 1 caso com resposta positiva à reintrodução do medicamento (alucinações). As “mudanças do estado mental (incluindo estado confusional)” já se encontram descritas na secção 4.8 do RCM, mas o PRAC considera que a advertência na secção 4.4 deve ser alterada, uma vez que a atual advertência na secção 4.4 apenas descreve tonturas e sonolência. Por conseguinte, propõe-se adicionar “mudanças do estado mental” à advertência já existente, com uma referência à secção 4.8. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm difelicefalina deve ser alterada em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a difelicefalina, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) difelicefalina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.