

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kapruvia 50 mikrogramm/ml oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mikrogramm difelikefalint tartalmaz 1 ml-es injekciós üvegenként (acetát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Tiszta, színtelen, szemcséktől mentes oldat (pH: 4,5).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Kapruvia a krónikus vesebetegséggel összefüggő közepesen súlyos vagy súlyos pruritus kezelésére javallott hemodialízissel kezelt felnőtt betegek számára (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Kapruvia kizárólag dialízisközpontban végzett hemodialízishez használható.

A Kapruvia-t olyan egészségügyi szakembernek kell alkalmaznia, aki jártas azon állapotok diagnosztizálásában és kezelésében, amelyekre a difelikefalint javallott. A difelikefalint-kezelés megkezdése előtt ki kell zárni a pruritus krónikus vesebetegségen kívüli egyéb okait.

Adagolás

A difelikefalint hetente 3 alkalommal kell alkalmazni intravénás bolus injekció formájában a dialízis kör vénás szárába a hemodialízis-kezelés végén, a visszaöblítés során vagy a visszaöblítést követően.

A difelikefalint ajánlott dózisa 0,5 mikrogramm száraz testtömegkilogrammonként (vagyis a dialízis utáni testtömegcélértékre vetítve). Az injekciós üvegből szükséges teljes dózistérfogatot (ml) a következők szerint kell kiszámolni: $0,01 \times \text{száraz testtömeg (kg)}$, a legközelebbi tizedesre kerekítve (0,1 ml). A 195 száraz testtömegkilogrammmal vagy annál nagyobb testtömegű betegeknek az ajánlott dózis 100 mikrogramm (2 ml). Az injekció térfogatát az alábbi táblázat ismerteti részletesen:

Testtömegtartomány (száraz testtömeg, kg)	Az injekció térfogata ¹ (ml)
40–44	0,4
45–54	0,5
55–64	0,6
65–74	0,7
75–84	0,8

Testtömegtartomány (száraz testtömeg, kg)	Az injekció térfogata ¹ (ml)
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 Több mint 1 injekciós üvegre lehet szükség, ha 1 ml-t meghaladó térfogatú injekció szükséges.

A difelikefalin viszketést csökkentő hatása 2-3 heti kezelés után várható.

Kimaradt dózis

Ha kimarad egy előre tervezett hemodialízis-kezelés, a Kapruvia-t a következő hemodialízis-kezelés alkalmával kell beadni ugyanabban a dózisban.

Kiegészítő kezelés

Amennyiben egy hét során egy 4. hemodialízis-kezelésre is sor kerül, a Kapruvia-t a hemodialízis végén kell beadni a javasolt dózisban. Hetente legfeljebb 4 dózist lehet beadni még abban az esetben is, ha a hemodialízis-kezelések száma egy héten meghaladja a 4-et. A Kapruvia 4. dózisa várhatóan nem vezet a difelikefalin akkumulációjához, ami biztonságossági aggályt vetne fel, mivel a korábbi kezelésből megmaradt difelikefalin legnagyobb részét a hemodialízis eltávolítja (lásd 4.9 és 5.2 pont). Azonban az adatok elégtelen mennyisége miatt a 4. dózis biztonságosságát és hatásosságát még nem teljesen igazolták.

A hemodialízis-kezelést be nem fejező betegek

Az 1 óránál rövidebb hemodialízis-kezelések esetén a difelikefalin beadását el kell halasztani a következő hemodialízis-kezelésig.

A difelikefalin beadását követően a hemodializált személyeknél a difelikefalin legfeljebb 70%-a eliminálódik a szervezetből a következő hemodialízis előtt (lásd 4.9 és 5.2 pont). A következő hemodialízis idejében a megmaradt difelikefalin plazmaszintje körülbelül 40-50%-kal csökken a hemodialízis egy órányi időtartama alatt.

Májkárosodásban szenvedő betegek

Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont). A difelikefalin alkalmazását nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (az amerikai Nemzeti Rákkutató Intézet (NCI) szervműködési zavarokkal foglalkozó munkacsoportja (ODWG)), ezért alkalmazása nem javasolt ebben a betegcsoportban.

Idősek (≥ 65 évesek)

Az idősek esetében javasolt dózis megegyezik a felnőtt betegekével.

Gyermekek és serdülők

A difelikefalin biztonságosságát és hatásosságát 0–17 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Kapruvia nem hígítható és nem keverhető más gyógyszerekkel.

A dializáló membrán kiszűri a difelikefalint, és azt azután kell beadni, amikor a vér már nem kering a dializálón keresztül. A difelikefalint hetente 3 alkalommal kell beadni intravénás bolus injekció formájában a dializáló kör vénás szárába, a hemodialízis-kezelés végén, a visszaöblítés során vagy a visszaöblítést követően.

Visszaöblítés utáni alkalmazás esetén legalább 10 ml térfogatú 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekciót kell alkalmazni visszaöblítés céljából a Kapruvia injekció beadását követően. Amennyiben a dózist visszaöblítés közben adják be, nem kell további 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióval átöblíteni a szerelékét.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hyperkalaemia

Hemodialízisben részesülő krónikus vesebetegeknél gyakran jelentkezik hyperkalaemia. A placebokontrollos klinikai vizsgálatokban számszerűen nagyobb arányban jelentették a hyperkalaemia nemkívánatos eseményt a difelikefalinnal kezelt betegeknél (4,7%; 424 betegből 20-nál), mint a placebót kapóknál (3,5%; 424 betegből 15-nél). Nem állapítottak meg ok-okozati kapcsolatot. Ajánlott a káliumszint gyakori monitorozása.

Szívelégtelenség és pitvarfibrilláció

A difelikefalint nem vizsgálták a New York Heart Association szerinti IV. osztályú szívelégtelenségben szenvedő betegeknél. A kulcsfontosságú klinikai vizsgálatokban kismértékű számbeli különbséget tapasztaltak a szívelégtelenség és pitvarfibrilláció események tekintetében a difelikefalinnal és a placebóval kezelt betegek között, különösen olyan betegek körében, akiknek a kórelőzményében szerepelt a pitvarfibrilláció, és abbahagyták vagy kihagyták a pitvarfibrillációra kapott kezelést. Nem állapítottak meg ok-okozati kapcsolatot.

A vér-agy gát károsodásával érintett betegek

A difelikefalinnal perifériás hatású kappá-opioidreceptor-agonista, amely korlátozott mértékben jut be a központi idegrendszerbe. Fontos a vér-agy gát épsége annak érdekében, hogy a difelikefalinnal központi idegrendszerbe való felvétele minimális legyen (lásd 5.1 pont). Az olyan betegeknél, akiknél klinikailag jelentős mértékben csökkent a vér-agy gát működése (például elsődleges agyi malignitások, központi idegrendszeri metasztázisok vagy más gyulladásos állapotok, aktív sclerosis multiplex, előrehaladott Alzheimer-kór esetén), fennáll annak a kockázata, hogy a difelikefalinnal bejut a központi idegrendszerbe. A Kapruvia ilyen betegeknél történő rendelése esetén elővigyázatosság szükséges, figyelembe véve az egyéni előny/kockázat arányt, a lehetséges központi idegrendszeri hatások megfigyelése mellett.

Szédülés és somnolentia

Difelikefalinnal kapó betegeknél előfordult szédülés és somnolentia, amely idővel, a kezelés folytatása mellett elmúlhat (lásd 4.8 pont). A szedatív antihisztaminok, opioid analgetikumok vagy egyéb központi idegrendszeri depresszánsok egyidejű alkalmazása növelheti ezen mellékhatások valószínűségét, és elővigyázatossággal alkalmazandók difelikefalinnal-kezelés során (lásd 4.5 pont). A placebóval összehasonlítva a somnolentia előfordulása gyakoribb volt difelikefalinnal kezelt 65 éves vagy idősebb személyeknél (7,0%), mint a difelikefalinnal kezelt, 65 évesnél fiatalabb személyeknél (2,8%).

Ismert hatású segédanyagok

A gyógyszer kevesebb mint 1 mmol nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Klinikai interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A difelikefalin nem gátolja és nem indukálja a CYP450 enzimeket, és nem is szubsztrátja a CYP450 enzimeknek. A glükuronidációért felelős enzimeket sem gátolja. A difelikefalin nem szubsztrátja és nem inhibitora a humán transzportereknek (lásd 5.2 pont). Emiatt nem valószínű, hogy a difelikefalin kölcsönhatásba lépne más gyógyszerekkel. Olyan gyógyszerek, mint például a szedatív antihisztaminok, opioid analgetikumok vagy egyéb központi idegrendszeri depresszánsok (pl. klonidin, ondanszetron, gabapentin, pregabalin, zolpidem, alprazolám, szertralin, trazodon) egyidejű alkalmazása növelheti a szédülés és somnolentia előfordulásának valószínűségét (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A difelikefalin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ, vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a reprodukcióra kifejtett toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

A Kapruvia alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a difelikefalin kiválasztódik-e a humán anyatejbe.

Az anyatejjel táplált újszülöttekre/csecsemőkre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A Kapruvia-terápia alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a terápia előnyét az anya szempontjából.

Állatkísérletekben a difelikefalin anyatejbe történő kiválasztódását figyelték meg.

Termékenység

Nincsenek adatok a difelikefalin humán fertilitásra kifejtett hatásáról. A difelikefalin patkányokon végzett vizsgálataiban nem tapasztaltak a termékenységre kifejtett hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Kapruvia kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Difelikefalin kapó betegeknél beszámoltak somnolentiáról és/vagy szédülésről (lásd 4.8 pont). A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy ne vezessenek gépjárművet és ne kezeljenek veszélyes gépeket mindaddig, amíg ki nem derül, milyen hatással van a difelikefalin a beteg gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeire. A somnolentia a kezelés első 3 hetében jelentkezett, és az adagolás folytatásával rendszerint megszűnt. A szédülés a kezelés első 9 hetében jelentkezett, és általában átmenetinek bizonyult.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Placebokontrollos és kontrollt nem alkalmazó III. fázisú klinikai vizsgálatokban a betegek körülbelül 6,6%-a tapasztalt legalább egy mellékhatást a difelikefalin-kezelés során. A leggyakoribb mellékhatások az alábbiak voltak: somnolentia (1,1%), szédülés (0,9%), paraesthesia (beleértve a hypoesthesiát, orális paraesthesiát és orális hypoesthesiát) (1,1%), fejfájás (0,6%), hányinger (0,7%), hányás (0,7%), hasmenés (0,2%) és mentális státusz megváltozása (beleértve a zavart állapotot) (0,3%). Ezen események többsége enyhe vagy közepes súlyosságú volt, nem járt káros következményekkel és a terápia folytatása során megszűnt. Egyik esemény sem volt súlyos kimenetelű, és a fent felsorolt mellékhatások esetében a kezelés abbahagyásához vezető események előfordulási gyakorisága $\leq 0,5\%$ volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A placebokontrollos és kontrollt nem alkalmazó III. fázisú klinikai vizsgálatok során difelikefalinnal kezelt betegeknél (N = 1306) megfigyelt mellékhatások az 1. táblázatban található MedDRA szervrendszeri besorolás, preferált kifejezés és gyakoriság szerint.

A gyakorisági kategóriák a következők: gyakori ($\geq 1/100 < 1/10$) és nem gyakori ($\geq 1/1000 < 1/100$).

1. táblázat: A difelikefalin-kezelésnek tulajdonított mellékhatások hemodializált betegeknél

MedDRA-szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori
Pszichiátriai kórképek		A mentális státusz változásai ¹
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Somnolentia; paraesthesia ²	Szédülés; fejfájás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hányás; hányinger; hasmenés

¹ A mentális státusz változásai közé a „zavart állapot” és a „mentális státusz változásai” MedDRA preferált kifejezések tartoztak.

² A paraesthesia közé a „paraesthesia”, „hypoesthesia”, „oralis paraesthesia”, „oralis hypoesthesia” MedDRA preferált kifejezések tartoztak.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Somnolentia

Kezeléssel összefüggő nemkívánatos eseményként a difelikefalinra randomizált alanyok 2,2%-ánál jelentettek somnolentiát. Ezen események döntő többsége enyhe vagy közepes súlyosságú volt. A betegek 0,3%-ánál a somnolentia a difelikefalin-kezelés abbahagyásához vezetett. A difelikefalinnal kezelt alanyok $< 0,1\%$ -ánál jelentettek súlyos kimenetelű nemkívánatos eseményként somnolentiát. A betegek 1,1%-ánál a somnolentiát a difelikefalin-kezeléssel ok-okozati összefüggésben jelentették. A somnolentia a kezelés első 3 hetében jelentkezett, és az adagolás folytatásával rendszerint megszűnt. A somnolentia előfordulásának valószínűsége fokozódhat, ha a difelikefalint más gyógyszerekkel együttesen alkalmazzák (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Szédülés

Kezeléssel összefüggő nemkívánatos eseményként a difelikefalinra randomizált alanyok 7,9%-ánál jelentettek szédülést. Ezen események döntő többsége enyhe vagy közepes súlyosságú volt. A betegek 0,5%-ánál a szédülés a difelikefalin-kezelés abbahagyásához vezetett. A difelikefalinnal kezelt alanyok 0,5%-ánál jelentettek súlyos kimenetelű nemkívánatos eseményként szédülést. A betegek 0,9%-ánál a szédülést a difelikefalin-kezeléssel ok-okozati összefüggésben jelentették. A szédülés a kezelés első 9 hetében jelentkezett, és általában átmenetinek bizonyult. A szédülés előfordulásának valószínűsége fokozódhat, ha a difelikefalint más gyógyszerekkel együttesen alkalmazzák (lásd 4.4 és 4.5 pont).

A mentális státusz változásai

Kezeléssel összefüggő nemkívánatos eseményként a difelikefalinra randomizált alanyok 4,4%-ánál jelentették a mentális státusz változásait (beleérve a zavart állapotot is).

Ezen események többsége enyhe vagy közepes súlyosságú volt. A betegek 0,2%-ánál a mentális státusz változásai a difelikefalin-kezelés abbahagyásához vezettek.

A difelikefalinval kezelt alanyok 2,2%-ánál jelentették súlyos kimenetelű nemkívánatos eseményként a mentális státusz változásait. A betegek 0,3%-ánál a mentális státusz változásait a difelikefalin-kezeléssel ok-okozati összefüggésben jelentették.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Klinikai vizsgálatokban a difelikefalin 0,5 mikrogramm/ttkg-os klinikai dózisát legfeljebb 12-szeresen meghaladó egyszeri dózist, valamint a klinikai dózist legfeljebb 5-szörösen meghaladó többszörös dózist adták be hemodializált betegeknek. A nemkívánatos események – köztük a szédülés, a somnolentia, a mentális státusz változásai, a paraesthesia, a fáradtság, a hypertensio és a hányás – előfordulásának dózisfüggő növekedését figyelték meg.

Túlادagolás esetén a beteg klinikai állapotának megfelelő orvosi kezelést kell biztosítani. A high-flux dializálóval 4 órán keresztül végzett hemodialízis hatásosan eltávolította a difelikefalin 70–80%-át a vérplazmából, és két dialízisciklus végzése esetén a második után már nem volt kimutatható a difelikefalin a vérplazmában (lásd 5.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: minden egyéb terápiás készítmény, egyéb terápiás készítmények, ATC kód: V03AX04

Hatásmechanizmus

A difelikefalin szelektív kappa-opioidreceptor-agonista, amely kismértékben jut át a központi idegrendszerbe.

A difelikefalin fizikai-kémiai tulajdonságai (hidrofil, szintetikus D-aminosav-peptid nagy poláris molekulafelszínnel, valamint töltéssel fiziológiás pH mellett) minimálisra csökkentik a molekula passzív diffúzióját (permeabilitását) és membránokon keresztüli aktív transzportját, így korlátozzák a központi idegrendszerbe történő bejutását.

A krónikus vesebetegséggel összefüggő pruritus patofiziológiája feltételezések szerint soktényezős, beleértve a szisztémás gyulladást és az endogén opioidrendszer egyensúlyának felborulását (vagyis a mü-opioidreceptorok túlzott expresszióját és a kappa-opioidreceptorok ezzel egyidejű csökkenését (downregulációját)). Ismert, hogy az opioidreceptorok modulálják a viszketés szignáljait és a gyulladást, a kappa-opioidreceptor aktiválása mérsékli a viszketést és immunmodulátor hatásokat vált ki.

A perifériás érzékelő neuronokon és immunsejteken található kappa-opioidreceptorok difelikefalin általi aktiválását tekintik a viszketéscsillapító és gyulladáscsökkentő hatásokat előidéző mechanizmusnak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Placebokontrollos vizsgálatok

Két hasonló kettős vak, randomizált, placebokontrollos elrendezésű, kulcsfontosságú III. fázisú vizsgálatban (KALM-1 és KALM-2) a közepesen súlyos vagy súlyos pruritusban szenvedő, hemodialízisben részesülő krónikus vesebetegek vagy placebót, vagy pedig 0,5 mikrogramm/ttkg difelikefalint kaptak intravénásan heti 3 alkalommal hemodialízist követően, 12 héten keresztül. Legfeljebb heti 4 dózist engedélyeztek azoknak a betegeknek, akiknél egy kiegészítő dialízist is végeztek az adott héten. Mindkét vizsgálat elsődleges végpontja azon betegek százalékos aránya volt, akiknél a legsúlyosabb viszketés numerikus értékelőskáláján (Worst Itching-Numerical Rating Scale, WI-NRS) legalább 3 pontos csökkenés következett be a kiinduláshoz képest a 12. hétre. A fő másodlagos végpontok mindkét vizsgálatban a következők voltak: azon betegek százalékos aránya, akiknél legalább 4 ponttal javult a WI-NRS 12 hét elteltével, illetve a viszketés súlyosságának és a viszketéssel összefüggő életminőségnek az összesített Skindex-10 és az 5-D Itch skálán megállapított változása. A beteg globális benyomásán alapuló válaszdóji elemzés is szerepelt a vizsgálatban. Összesen 851, közepesen súlyos vagy súlyos pruritusban szenvedő (kiindulási WI-NRS > 4) beteget választottak be a kulcsfontosságú vizsgálatokba. Az átlagéletkor 59 év volt, 33,1%-uk volt 65 éves vagy idősebb, míg 11,1%-uk volt 75 éves vagy idősebb; a betegek 60%-a férfi volt. A kiindulási WI-NRS-átlagpontszám 7,18 volt mind a difelikefalint, mind a placebót kapó vizsgálati karon: a kiindulási medián WI-NRS-pontszám 7,13 volt (tartomány: 4,2–10) a difelikefalint és 7,13 volt (tartomány: 4,1–10) a placebót kapó vizsgálati karon. Az egyéb kiindulási betegségjellemzők hasonlóak voltak a difelikefalint és a placebót kapó vizsgálati karon: a krónikus vesebetegség diagnózisa óta eltelt idő (8,22 év, illetve 8,54 év), a pruritus fennállásának időtartama (3,20 év, illetve 3,31 év), valamint a pruritus enyhítésére szánt gyógyszerek – például antihisztaminok, kortikoszteroidok, gabapentin vagy pregabalin – alkalmazása (37,5%, illetve 38%). A vizsgálatokban a difelikefalint szignifikánsan csökkentette a viszketés intenzitását és javította a viszketéssel összefüggő életminőséget 12 hét alatt, ahogy az a 2. táblázatban látható.

2. táblázat: A KALM-1 és a KALM-2 vizsgálat 12. heti elsődleges és kulcsfontosságú másodlagos kimeneteleinek összefoglalása

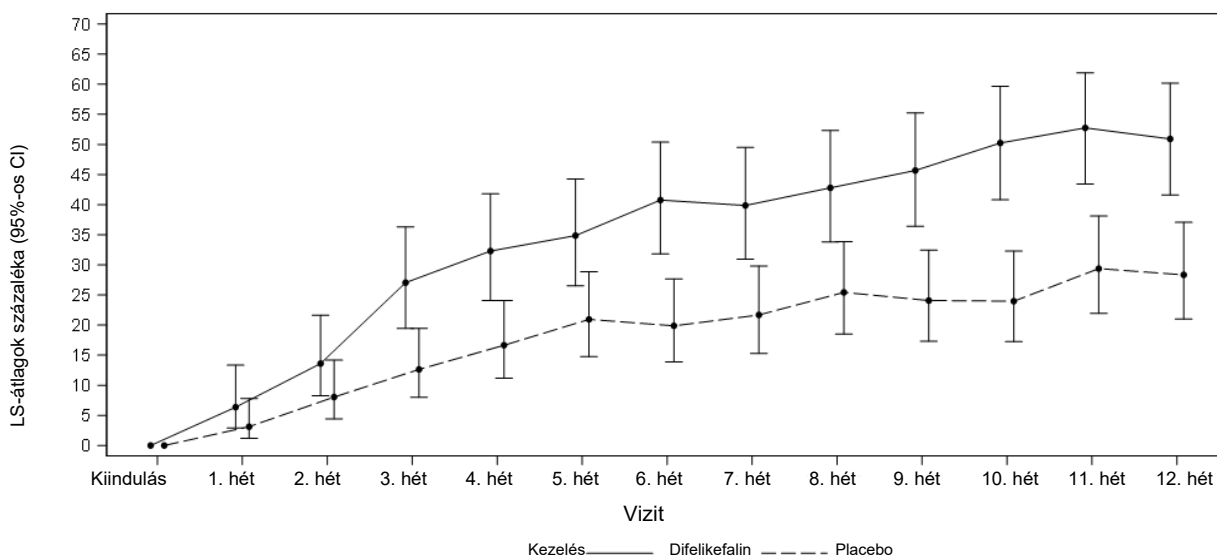
Végpont a 12. hét végén	KALM-1 (n = 378)		KALM-2 (n = 473)	
	difelikefalint (n = 189)	Placebo (n = 189)	difelikefalint (n = 237)	Placebo (n = 236)
Elsődleges végpont				
WI-NRS				
≥ 3 pontos javulást elért betegek (%)	51,0% (p < 0,001)	27,6%	54,0% (p = 0,02)	42,2%
Másodlagos végpontok				
WI-NRS				
≥ 4 pontos javulást elért betegek (%)	38,9% (p < 0,001)	18,0%	41,2% (p = 0,01)	28,4%
Skindex-10				
Változás a kiinduláshoz képest [összpontszám]	-17,2 (p < 0,001)	-12,0	-16,6 (p = 0,171)	-14,8
5-D Itch				
Változás a kiinduláshoz képest [összpontszám]	-5,0 (p < 0,001)	-3,7	-4,9 Nem értelmezhető ¹	-3,8

¹ A próbák hierarchikus sorrendje miatt nem vizsgálták.

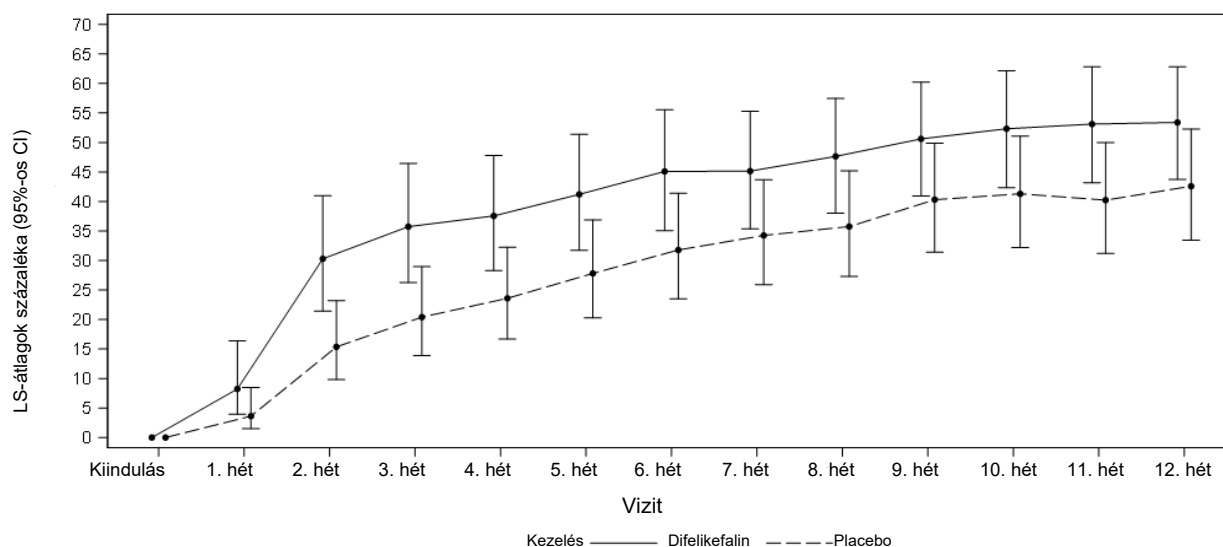
Az 1. ábra azon betegek átlagos százalékos arányát mutatja a KALM-1 és KALM-2 vizsgálatban, akiknél ≥ 3 ponttal javult a kiindulási WI-NRS pontszám az adott vizsgálati héten. Az esélyhányadosok alapján statisztikailag szignifikáns javulást figyeltek meg a difelikefalint-csoportban a KALM-1 vizsgálatban a 3. hétre és a KALM-2 vizsgálatban a 2. hétre, és ez mindkét vizsgálatban minden további héten kitartott a 12. hétig.

1. ábra: Azon betegek százalékos aránya hetenkénti bontásban, akik elérték a WI-NRS pontszám ≥ 3 pontos javulását a KALM-1 és KALM-2 vizsgálatban (beválasztás szerinti populáció)

KALM-1



KALM-2



CI = konfidenciaintervallum; ITT = beválasztás szerinti; LS = legkisebb négyzetek; WI-NRS = a legsúlyosabb viszketés numerikus értékelőskálája

Nyílt elrendezésű kiterjesztési vizsgálatok

Az 52 hétig tartó difelikefalin-kezelés hatását az 5-D Itch skála alkalmazásával értékelték a KALM-1 és a KALM-2 egykaros, nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgályaiban, amelyekben 712 beteg vett részt. A kettős vak szakasz végén placebóról difelikefalinra átállított betegeknél az 5-D Itch pontszám javulását figyelték meg 4 heti kezelést követően. A kiinduláshoz képest bekövetkezett változás legkisebb négyzeteinek átlaga (SE) $-6,0$ (0,22) volt, és ez összehasonlítható volt a $-5,7$ (0,23) értékkel, amely azon betegeké, akik a vizsgálat kezdete óta kaptak difelikefalint. Az 5-D Itch pontszámának javulása az 52 hetes kezelés során végig fennmaradt mindkét kezelési csoportban.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a difelikefalin vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a krónikus vesebetegséggel összefüggő pruritus kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Hemodialízissel kezelt, súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a difelikefalin teljes testi clearance-e csökken az egészséges alanyokhoz képest, a plazmakoncentráció pedig lassan csökken mindaddig, amíg a dialízis során ki nem ürül a szervezetből. Mivel a dialízis során a difelikefalin 70-80%-a kiürül, a difelikefalint minden hemodialízis-alkalom után be kell adni ezeknek a betegeknél. A 0,5 mikrogramm/ttkg difelikefalint kapó, hemodialízisben részesülő személyek közötti variabilitással kapcsolatban elérhető adatok arra utalnak, hogy az AUC variabilitása meghaladhatja a 30%-ot.

Eloszlás

A difelikefalin plazmafehérje-kötődése alacsony vagy közepes (24–32%), és nem befolyásolja a vesekárosodás. Dinamikus egyensúlyi állapotban az átlagos eloszlási térfogat 145–189 ml/ttkg egészséges alanyoknál, míg 214–301 ml/ttkg közepesen súlyos vagy súlyos pruritusban szenvedő, hemodializált betegeknél. Fizikai-kémiai, *in vitro* és állatkísérletes adatok alapján a difelikefalin központi idegrendszerbe való penetrációja korlátozott (nem éri el a meghatározhatósági határértéket).

Elimináció

Egészséges alanyoknál a difelikefalin elsődlegesen a vesén át ürül, a dózis mintegy 81%-a ürül a vizelettel, míg 11%-a a széklettel. Mind az egészséges önkénteseknél, mind a hemodializált alanyoknál a vizeletbe és a székletbe kiválasztódott dózis nagy része változatlan difelikefalin volt, kisebb mennyiségű feltételezett metabolitokkal, amelyek közül egyik sem haladta meg a 2,5%-ot. A teljes clearance átlaga 54–71 ml/óra/ttkg volt, az átlagos felezési idő 2–3 óra. Összehasonlításként, hemodializált betegeknél az elimináció elsősorban a széklettel történt, amely a dózis mintegy 59%-át tette ki; körülbelül 19%-ot nyertek vissza a dializátumból, és körülbelül 11%-ot találtak a vizeletben. A normál veseműködésű alanyokhoz képest a teljes clearance átlaga csökkent, a felezési idő pedig mintegy 10-szeresére nőtt (a clearance 5,3–7,5 ml/óra/ttkg, míg a felezési idő a 23–31 óra tartományban volt).

Gyógyszerkölcsonhatások

A difelikefalin nem szubsztrátja a CYP1A2-nek, a CYP2C8-nak, a CYP2C9-nek, a CYP2C19-nek, a CYP2D6-nak vagy a CYP3A4-nek, illetve nem inhibitora a CYP1A2-nek, a CYP2B6-nak, a CYP2C8-nak, a CYP2C9-nek, a CYP2C19-nek, a CYP2D6-nak vagy a CYP3A4/5-nek, továbbá minimálisan vagy egyáltalán nem képes a humán CYP1A2, CYP2B6 vagy CYP3A indukálására. A glükuronidációért felelős enzimeket (UGT1A3, UGT1A9 vagy UGT2B7) sem gátolja.

Továbbá a difelikefalin nem gátolja a következőket: BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OCT3, P-glikoprotein, PEPT1, PEPT2, továbbá nem szubsztrátja a következőknek: ASBT, BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT2, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, OCT2, OCT3, OCTN1, OCTN2, OST $\alpha\beta$, P-glikoprotein, PEPT1, PEPT2.

Linearitás/nem-linearitás

A difelikefalin farmakokinetikája igazoltan lineáris és dózisarányos volt egészséges alanyoknál (ezt egyszeri adagolású vizsgálatokban 1–40, ismételt adagolású vizsgálatokban pedig 1-20 mikrogramm/ttkg közötti dózistartományokban vizsgálták). A dózisarányosságot dinamikus

egyensúlyi állapotban is megállapították hemodializált krónikus vesebetegeknél, akik 0,5 és 2,5 mikrogramm/ttkg közötti ismételt dózisokat kaptak hetente 3-szor 1 hétig. Egy másik vizsgálatban azonban 0,5 és 1 mikrogramm/ttkg-os dózisoknál figyeltek csak meg dózisarányosságot, míg 1,5 mikrogramm/ttkg-os dózisonál nem. A plazmakoncentráció mélyponti értéke a második dózisonál elérte a dinamikus egyensúlyi állapotot; 0,5 mikrogramm/ttkg dózis esetében az átlagos akkumulációs arány 1,144 volt egy vizsgálatban az AUC_{0-48h} alapján, illetve 1,33 volt egy másik vizsgálatban az AUC_{0-44h} alapján – ennek alapján az akkumulációs paraméterek variabilitása meghaladhatja a 30%-ot.

Alanyok vagy betegek meghatározott csoportjaiban megfigyelt tulajdonságok

A rendelkezésre álló bizonyítékok nem utalnak arra, hogy a difelikefalin farmakokinetikájára bármilyen hatással lennének olyan tényezők, mint az életkor, a nem, az etnikai hovatartozás, illetve az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodás.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Reprodukcióra kifejtett toxicitás

Patkányoknál a hímek és nőstények termékenységet, a korai embrionális, prenatális és postnatalis fejlődést nem befolyásolta a humán AUC-érték legfeljebb 2000-szerese. Nyulaknál a prenatális fejlődés a jelentős anyai toxicitás ellenére sem károsodott a humán AUC-érték legfeljebb 30-szorosánál.

Patkányoknál a difelikefalin átjut a méhlepényen.

Abúzus- és függőségi potenciál

Az abúzus- és függőségi potenciál patkányoknál végzett vizsgálata alapján nem valószínű, hogy a difelikefalin esetében felmerülne a fizikális függőség vagy az abúzuspotenciál kockázata.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Ecetsav (a pH beállítására)
Nátrium-acetát-trihidrát (a pH beállítására)
Nátrium-klorid
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A Kapruvia egyszeri felhasználásra szánt, 2 ml-es, brómbutil gumidugóval, alumínium záróelemmel és kék lepattintható műanyag kupakkal ellátott (I. típusú) injekciós üvegben kerül forgalomba.

Kiszerelések: 3 db vagy 12 db injekciós üveg, amelyek egyenként 1 ml oldatos injekciót tartalmaznak. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2022. április 25.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Vifor France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Párizs, la Défense Cedex
Franciaország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kapruvia 50 mikrogramm/ml oldatos injekció
difelikefalin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mikrogramm difelikefalint tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Ecetsav és nátrium-acetát-trihidrát (a pH beállítására), nátrium-klorid és injekcióhoz való víz.

Bővebb információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

3 db 1 ml-es injekciós üveg

12 db 1 ml-es injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1643/001 – 3 injekciós üveg
EU/1/22/1643/002 – 12 injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG – CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kapruvia 50 mikrogramm/ml injekció
difelikefalin
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

50 mikrogramm/ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Kapruvia 50 mikrogramm/ml oldatos injekció difelikefalin

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Kapruvia és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Kapruvia alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Kapruvia-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Kapruvia-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Kapruvia és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Kapruvia hatóanyaga a difelikefalin. **Viszketés kezelésére** alkalmazzák olyan krónikus vesebetegségben szenvedő felnőtteknél, akiknek dialízisre van szükségük a vérük megtisztításához.

A Kapruvia a szervezetben azokon a kappa-ópiatreceptorokon fejti ki hatását, amely receptorok a viszketés érzékelésének szabályozásában vesznek részt. Az agy területén kívüli idegek és immunsejtek ezen receptorainak serkentésével a Kapruvia enyhíti a krónikus vesebetegség által okozott viszketés érzését. Hatóanyaga, a difelikefalin nem jut át a vér-agy gáton (ez a vérerek és az agy közötti természetes védelmet jelentő akadály) – ez csökkenti a mellékhatások kockázatát.

2. Tudnivalók a Kapruvia alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Kapruvia-t

- ha allergiás a difelikefalinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Kapruvia beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- emelkedett a vérében a káliumszint.
- szívgyengesége vagy szívritmuszavara van vagy volt.
- Önnél a vér-agy gát funkciója csökkent (például ha az agyat vagy a központi idegrendszert érintő daganata van, illetve ha központi idegrendszeri betegsége van, például szklerózis multiplex vagy demencia), mivel ez fokozhatja a mellékhatások kockázatát.

- Ön 65 éves vagy idősebb, mivel ebben az esetben nagyobb lehet a valószínűsége annak, hogy a gyógyszer álmoságot okoz.
- bizonyos gyógyszereket alkalmaz, amelyek fokozhatják az álmoság és a szédülés kockázatát, például:
 - az agyi tevékenységet lassító gyógyszerek, például az alvászavarok és a szorongás kezelésére szolgáló gyógyszerek,
 - allergiák, megfázás, hányinger és/vagy hányás kezelésére szolgáló gyógyszerek, úgynevezett szedatív hatású antihisztaminok,
 - erős fájdalomcsillapítók, úgynevezett opiát fájdalomcsillapítók.

Beszéljen kezelőorvosával, ha ezen gyógyszerek bármelyikét szedi.

Gyermekek és serdülők

A Kapruvia nem ajánlott 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők számára, ugyanis nem vizsgálták ezeknél a betegeknél.

Egyéb gyógyszerek és a Kapruvia

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a Kapruvia beadása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A Kapruvia alkalmazását nem vizsgálták terhes nőknél. Nem ismert, hogy a Kapruvia ártalmas-e a magzatra. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel, hogy alkalmazza-e a Kapruvia-t terhesség ideje alatt.

Nem ismert, hogy a difelikefalin kiválasztódik-e az anyatejbe. Ha szoptat, kezelőorvosa tanácsot ad arra vonatkozóan, hogy a szoptatást vagy a Kapruvia alkalmazását kell-e abbahagyni, figyelembe véve a szoptatás előnyét a baba és a Kapruvia alkalmazásának előnyét az Ön, az anya szempontjából.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Kapruvia álmoságot és szédülést okozhat, ezek befolyásolhatják a reakcióképességét. Ne vezessen és ne kezeljen gépeket, ha a reakcióképessége lecsökkent, illetve ha nem tudja, milyen hatással van a Kapruvia a reakcióképességére.

A Kapruvia nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Kapruvia-t?

Az orvos az Ön testtömege alapján kiszámítja a Kapruvia Önnek megfelelő adagját. A gyógyszert injekcióban, vénán keresztül adja be az orvos vagy az ápoló a dialíziskezelés végén, a dializáló géphez csatlakozó csövön keresztül.

A Kapruvia-t hetente 3 alkalommal kapja. Ez heti 4 alkalomra emelkedik, ha egy negyedik dialízist is végeznek Önnél. Legfeljebb 4 adag javasolt még abban az esetben is, ha a dialíziskezelések száma egy héten belül 4-nél több.

Ha egy dialízist nem fejeznek be, kezelőorvosa fog dönteni arról, hogy előnyösebb-e a befejezetlen dialízis után megkapnia a Kapruvia-t, vagy várja meg a következő dialíziskezelést.

Ha kimarad egy előre tervezett dialíziskezelés, a szokásos Kapruvia-adagot a következő dialízis alkalmával fogja megkapni.

A viszketés várhatóan 2-3 hét Kapruvia-kezelés után csökken.

Csökkent májműködésű betegek

Nem szükséges az adag módosítása enyhe vagy közepes májkárosodásban szenvedő betegeknél. A Kapruvia nem ajánlott súlyos májkárosodásban szenvedő betegek számára, ugyanis az alkalmazását nem vizsgálták ezeknél a betegeknél.

Ha az előírtnál több Kapruvia-t kapott

Ez növeli a 4. pontban felsorolt mellékhatások előfordulását. Szóljon kezelőorvosának, ha úgy gondolja, hogy ez történt Önnel.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A következő mellékhatásokról számoltak be a Kapruvia-t kapó betegeknél:

Gyakori, 10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet:

- álmoság,
- érzészavar a bőrben, például bizsergő, szúró, égő érzés vagy zsibbadás, csökkent érzetek vagy érzékenység.

Nem gyakori, 100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet:

- szédülés,
- fejfájás,
- a szellemi állapot (az éberség és a gondolatok tisztaságának) változásai, a zavartságot is beleértve,
- hányinger, hányás,
- hasmenés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Kapruvia-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Kapruvia?

- A készítmény hatóanyaga a difelikefalin.
50 mikrogramm difelikefalint tartalmaz (acetát formájában) 1,0 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők: ecetsav (a pH beállítására), nátrium-acetát-trihidrát (a pH beállítására), nátrium-klorid és injekcióhoz való víz. Lásd 2. pont: „A Kapruvia nátriumot tartalmaz”.

Milyen a Kapruvia külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Kapruvia tiszta, színtelen, szemcséktől mentes oldat (pH: 4,5). Gumidugóval, alumínium záróelemmel és kék lepattintható műanyag kupakkal ellátott injekciós üvegben kerül forgalomba.

Kiszerezések: 3 db vagy 12 db injekciós üveg, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjához.

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.