

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kapruvia 50 mikrogramów/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka z 1 ml roztworu zawiera 50 mikrogramów difelikefaliny (w postaci octanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór, niezawierający cząstek stałych (pH 4,5).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Kapruvia jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego świądu związanego z przewlekłą chorobą nerek u dorosłych pacjentów poddawanych hemodializie (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Stosowanie produktu leczniczego Kapruvia należy ograniczyć wyłącznie do hemodializy w stacji dializ.

Produkt leczniczy Kapruvia jest przeznaczony do stosowania przez osoby należące do fachowego personelu medycznego mające doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w przypadku których wskazana jest difelikefalina. Przed rozpoczęciem leczenia przy użyciu difelikefaliny należy wykluczyć przyczyny świądu inne niż przewlekła choroba nerek.

Dawkowanie

Difelikefalinę podaje się 3 razy w tygodniu poprzez dożylny wstrzyknięcie bolusa do linii żyłnej obwodu dializacyjnego pod koniec zabiegu hemodializy, podczas etapu płukania wstecznego lub po zakończeniu tego etapu.

Zalecana dawka difelikefaliny wynosi 0,5 mikrograma/kg suchej masy ciała (tj. docelowej masy ciała po zakończeniu dializy). Całkowitą objętość dawki (ml), jaką należy podać z fiolki, oblicza się w następujący sposób: $0,01 \times \text{sucha masa ciała (kg)}$, zaokrąglona do najbliższego miejsca dziesiątego (0,1 ml). W przypadku pacjentów o suchej masie ciała równej 195 kg lub więcej zalecana dawka wynosi 100 mikrogramów (2 ml). Objętości wstrzyknięcia podano w poniższej tabeli:

Zakres masy ciała (sucha masa ciała w kg)	Objętość wstrzyknięcia 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 Jeśli potrzebna jest objętość wstrzyknięcia powyżej 1 ml, może być potrzebnych więcej fiolek niż jedna.

Działanie difelikefallyny polegające na zmniejszeniu świądu powinno nastąpić po 2–3 tygodniach leczenia.

Pominięte dawki

W przypadku pominięcia zaplanowanego zabiegu hemodializy produkt leczniczy Kapruvia należy podać w takiej samej dawce podczas kolejnego zabiegu hemodializy.

Dodatkowe leczenie

Jeśli w tygodniu przeprowadzany jest 4. zabieg hemodializy, produkt leczniczy Kapruvia należy podać w zalecanej dawce na koniec hemodializy. Nie należy podawać więcej niż 4 dawki na tydzień, nawet jeśli liczba zabiegów hemodializy w ciągu tygodnia przekracza 4. Jest mało prawdopodobne, aby podanie czwartej dawki produktu leczniczego Kapruvia prowadziło do akumulacji difelikefallyny, która budziłaby obawy co do bezpieczeństwa stosowania, jako że większość difelikefallyny pozostaje od poprzedniego podania zostanie już usunięta poprzez hemodializę (patrz punkty 4.9 i 5.2). Ze względu na niewystarczające dane nie ustalono jednak w pełni bezpieczeństwa stosowania i skuteczności czwartej dawki.

Pacjenci po niekompletnym zabiegu hemodializy

W przypadku zabiegów hemodializy trwających krócej niż 1 godzinę należy wstrzymać się z podaniem difelikefallyny do czasu kolejnego zabiegu hemodializy.

Po podaniu difelikefallyny pacjentom poddawanych hemodializie do 70% tego związku zostaje wyeliminowane z organizmu przed następnym zabiegiem hemodializy (patrz punkty 4.9 i 5.2). Stężenie difelikefallyny pozostałe w osoczu do czasu kolejnej hemodializy zostaje zmniejszone o około 40–50% w ciągu jednej godziny trwania zabiegu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby dostosowanie dawki nie jest wymagane (patrz punkt 5.2). Stosowania difelikefallyny nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby według klasyfikacji NCI-ODWG (National Cancer Institute (NCI) Organ Dysfunction Working Group (ODWG)), dlatego nie zaleca się jej podawania tej grupie pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku są takie same, jak u dorosłych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności difelikefaliny u dzieci i młodzieży w wieku 0–17 lat.

Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produktu leczniczego Kapruvia nie należy rozcieńczać ani mieszać z innymi produktami leczniczymi.

Difelikefalina jest usuwana przez błonę dializacyjną, dlatego należy ją podawać, gdy krew nie przepływa już przez dializator. Difelikefalinę podaje się 3 razy w tygodniu poprzez dożylny wstrzyknięcie bolusa do linii żyłnej obwodu dializacyjnego pod koniec zabiegu hemodializy, podczas etapu płukania wstecznego lub po zakończeniu tego etapu.

W przypadku podawania po zakończeniu płukania wstecznego po wstrzyknięciu produktu leczniczego Kapruvia należy podać co najmniej 10 ml przeznaczonego do wstrzykiwań roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) jako objętość do płukania wstecznego. Jeśli dawka jest podawana podczas płukania wstecznego, nie trzeba podawać dodatkowego, przeznaczonego do wstrzykiwań roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) w celu wypłukania linii.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hiperkaliemia

U poddawanych hemodializie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek często występuje hiperkaliemia. W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo zgłaszano liczbowo wyższą częstość występowania hiperkaliemii jako zdarzenia niepożądanego wśród pacjentów, którym podawano difelikefalinę (4,7%, 20/424 pacjentów), w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (3,5%; 15/424 pacjentów). Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. Zalecane jest częste monitorowanie poziomu potasu.

Niewydolność serca i migotanie przedsionków

Nie prowadzono badań nad podawaniem difelikefaliny pacjentom z niewydolnością serca IV stopnia w skali New York Heart Association. W głównych badaniach klinicznych zaobserwowano niewielką różnicę liczbową w zdarzeniach niewydolności serca i migotania przedsionków między pacjentami, którym podawano difelikefalinę, a pacjentami otrzymującymi placebo, w szczególności wśród pacjentów z migotaniem przedsionków w wywiadzie, którzy przerwali lub pominieli leczenie migotania przedsionków. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego

Pacjenci z uszkodzoną barierą krew-mózg

Difelikefalina jest agonistą obwodowego receptora opioidowego kappi o ograniczonym dostępie do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W minimalizacji przenikania difelikefaliny do ośrodkowego układu nerwowego istotna jest integralność bariery krew-mózg (patrz punkt 5.1). U pacjentów z klinicznie istotnymi zaburzeniami funkcji bariery krew-mózg (np. pierwotne nowotwory mózgu, przerzuty do OUN lub inne stany zapalne, aktywne stwardnienie rozsiane, zaawansowana choroba Alzheimera) może występować ryzyko przeniknięcia difelikefaliny do ośrodkowego układu nerwowego. W przypadku takich pacjentów produkt leczniczy Kapruvia należy przepisywać z rozwagą, uwzględniając zindywidualizowany stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego oraz monitorując potencjalny wpływ na OUN.

Zawroty głowy i senność

U pacjentów przyjmujących difelikefalinę występowały zawroty głowy i senność. Z czasem, wraz z kontynuacją leczenia, objawy te mogą ustępować (patrz punkt 4.8). Jednoczesne stosowanie uspokajających środków przeciwhistaminowych, analgetyków opioidowych lub innych produktów działających hamująco na OUN może zwiększać prawdopodobieństwo występowania tych działań niepożądanych. Dlatego, stosując je podczas leczenia difelikefalina, należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.5).

Zwiększenie częstości występowania senności podczas leczenia difelikefalina w porównaniu z placebo było bardziej znaczące u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (7,0%) niż u pacjentów w wieku poniżej 65 lat (2,8%) leczonych difelikefalina.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji. Difelikefalina nie hamuje ani nie indukuje enzymów CYP450, nie jest również substratem enzymów CYP450. Nie jest też inhibitorem enzymów biorących udział w procesie glukuronidacji. Difelikefalina nie jest substratem ani inhibitorem ludzkich transporterów (patrz punkt 5.2). Z tych względów interakcje difelikefaliny z innymi produktami leczniczymi są mało prawdopodobne.

Jednoczesne podawanie produktów leczniczych, takich jak uspokajające środki przeciwhistaminowe, analgetyki opioidowe lub inne produkty działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (np. klonidyna, ondansetron, gabapentyna, pregabalina, zolpidem, alprazolam, sertralina, trazodon), może zwiększać prawdopodobieństwo występowania zawrotów głowy i senności (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania difelikefaliny u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Kapruvia w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy difelikefalina przenika do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/wstrzymać podawanie produktu leczniczego Kapruvia, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Badania na zwierzętach wykazały przenikanie difelikefaliny do mleka.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu difelikefaliny na płodność u ludzi. Badania na szczurach nie wykazały wpływu difelikefaliny na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Kapruvia wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

U pacjentów przyjmujących difelikefalinę zgłaszano występowanie senności i/lub zawrotów głowy (patrz punkt 4.8). Pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie niebezpiecznych maszyn, dopóki nie będzie znany wpływ difelikefaliny na ich zdolność wykonywania tych czynności. Senność występowała w ciągu pierwszych 3 tygodni leczenia i przeważnie ustępowała wraz z jego kontynuacją. Zawroty głowy występowały w ciągu pierwszych 9 tygodni leczenia i były na ogół przejściowe.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W kontrolowanych placebo i niekontrolowanych przy jego użyciu badaniach klinicznych fazy III podczas leczenia difelikefaliną u około 6,6% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Do najczęstszych działań niepożądanych należały: senność (1,1%), zawroty głowy (0,9%), parestezje (w tym hipestezja, parestezja jamy ustnej i hipestezja jamy ustnej) (1,1%), ból głowy (0,6%), nudności (0,7%), wymioty (0,7%), biegunka (0,2%) i zmiany stanu psychicznego (w tym stan splątania) (0,3%). Większość z tych zdarzeń miała charakter łagodny lub umiarkowany, nie prowadziła do szkodliwych następstw i ustąpiła wraz z kontynuacją leczenia. Nie wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane, a częstość występowania zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia wynosiła $\leq 0,5\%$ dla każdego ze zdarzeń niepożądanych wymienionych powyżej.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane w kontrolowanych placebo i niekontrolowanych przy jego użyciu badaniach klinicznych fazy III u pacjentów leczonych difelikefaliną (N = 1306) wymieniono w tabeli 1 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, preferowaną terminologią i częstością według MedDRA.

Częstość określono jako: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

Tabela 1: Działania niepożądane związane z leczeniem difelikefaliną pacjentów poddawanych hemodializie

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne		Zmiany stanu psychicznego ¹
Zaburzenia układu nerwowego	Senność, parestezje ²	Zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit		Wymioty; nudności; biegunka

¹ W zmianach stanu psychicznego uwzględniono preferowane terminy według MedDRA: stan splątania i zmiany stanu psychicznego.

² W ramach parestezji uwzględniono preferowane terminy według MedDRA: parestezję, hipestezję, parestezję jamy ustnej i hipestezję jamy ustnej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Senność

Senność została zgłoszona jako działanie niepożądane występujące w trakcie leczenia u 2,2% uczestników zrandomizowanych do przyjmowania difelikefaliny. Większość z tych zdarzeń miała charakter łagodny lub umiarkowany. U 0,3% pacjentów senność doprowadziła do przerwania leczenia difelikefaliną. U $< 0,1\%$ uczestników przyjmujących difelikefalinę zgłoszono senność jako poważne zdarzenie niepożądane. U 1,1% pacjentów zgłoszono związek przyczynowo-skutkowy senności z leczeniem difelikefaliną. Senność występowała w ciągu pierwszych 3 tygodni leczenia i przeważnie ustępowała wraz z jego kontynuacją.

Prawdopodobieństwo wystąpienia senności może się zwiększyć w przypadku jednoczesnego stosowania difelikefality wraz z innymi produktami leczniczymi (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Zawroty głowy

Zawroty głowy zostały zgłoszone jako działanie niepożądane występujące w trakcie leczenia u 7,9% uczestników zrandomizowanych do przyjmowania difelikefality. Większość z tych zdarzeń miała charakter łagodny lub umiarkowany. U 0,5% pacjentów zawroty głowy doprowadziły do przerwania leczenia difelikefaliną. U 0,5% uczestników przyjmujących difelikefalinę zgłoszono zawroty głowy jako poważne zdarzenie niepożądane. U 0,9% pacjentów zgłoszono związek przyczynowo-skutkowy zawrotów głowy z leczeniem difelikefaliną. Zawroty głowy występowały w ciągu pierwszych 9 tygodni leczenia i były na ogół przejściowe.

Prawdopodobieństwo wystąpienia zawrotów głowy może się zwiększyć w przypadku jednoczesnego stosowania difelikefality wraz z innymi produktami leczniczymi (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Zmiany stanu psychicznego

Zmiany stanu psychicznego (w tym stan splątania) zostały zgłoszone jako działanie niepożądane występujące w trakcie leczenia u 4,4% uczestników zrandomizowanych do przyjmowania difelikefality.

Większość z tych zdarzeń miała charakter łagodny lub umiarkowany. U 0,2% pacjentów zmiany stanu psychicznego doprowadziły do przerwania leczenia difelikefaliną.

U 2,2% uczestników przyjmujących difelikefalinę zgłoszono zmiany stanu psychicznego jako poważne zdarzenie niepożądane. U 0,3% pacjentów zgłoszono związek przyczynowo-skutkowy zmian stanu psychicznego z leczeniem difelikefaliną.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów poddawanych hemodializie podawano pojedynczą maksymalnie 12-krotną dawkę kliniczną difelikefality oraz wiele maksymalnie 5-krotnych dawek klinicznych difelikefality, przy czym dawka kliniczna difelikefality wynosiła 0,5 mikrograma/kg masy ciała. Zaobserwowano zależne od dawki nasilenie zdarzeń niepożądanych, w tym zawrotów głowy, senności, zmian stanu psychicznego, parestezji, zmęczenia, nadciśnienia tętniczego i wymiotów.

W przypadku przedawkowania należy zapewnić odpowiednią pomoc medyczną w zależności od stanu klinicznego pacjenta. Hemodializa przez 4 godziny przy użyciu dializatora wysokoprzepływowego skutecznie usuwała około 70–80% difelikefality z osocza. Pod koniec drugiego z dwóch cykli dializy difelikefality nie była wykrywalna w osoczu (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wszystkie inne środki lecznicze, inne preparaty lecznicze, kod ATC: V03AX04

Mechanizm działania

Difelikefalina jest selektywnym agonistą receptora opioidowego kappa, który przenika do ośrodkowego układu nerwowego w niewielkim stopniu.

Fizykochemiczne właściwości difelikefaliny (hydrofilowy, syntetyczny peptyd D-aminokwasowy o dużej powierzchni polarnej, zdysocjowany w fizjologicznym pH) minimalizują jej dyfuzję pasywną (przenikalność) i aktywny transport przez błony, co ogranicza przenikanie do ośrodkowego układu nerwowego.

Uważa się, że patofizjologiczne przyczyny świądu związanego z przewlekłą chorobą nerek mają charakter wieloczynnikowy. Należą do nich m.in. ogólnoustrojowy stan zapalny i zaburzenia równowagi endogenego układu opioidowego (np. nadmierna ekspresja receptorów opioidowych „mu” i współistniejąca negatywna regulacja receptorów opioidowych kappa). Wiadomo, że receptory opioidowe modulują sygnały świądu i stan zapalny, przy czym aktywacja receptora opioidowego kappa zmniejsza świąd i powoduje działanie immunomodulacyjne.

Uważa się, że mechanizm działania przeciwświądowego i przeciwzapalnego difelikefaliny polega na aktywacji receptorów opioidowych kappa w obwodowych neuronach czuciowych i komórkach układu odpornościowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania kontrolowane placebo

W dwóch głównych badaniach klinicznych fazy III o podobnym planie, obejmującym kontrolę przy użyciu placebo, randomizację i zastosowanie podwójnie ślepej próby (KALM-1 i KALM-2), poddawani hemodializie pacjenci z przewlekłą chorobą nerek, u których występował świąd umiarkowany do ciężkiego, otrzymywali dożylnie po zabiegu hemodializy placebo lub 0,5 mikrograma/kg masy ciała difelikefaliny 3 razy w tygodniu przez 12 tygodni. W przypadku pacjentów poddawanych w określonym tygodniu dodatkowym zabiegom dializy dozwolone było podanie maksymalnie 4 dawek na tydzień. Pierwszorzędowym punktem końcowym obu badań był odsetek pacjentów, u których po upływie 12 tygodni osiągnięto co najmniej 3-punktowe zmniejszenie oceny świądu w skali WI-NRS (ang. Worst Itching-Numerical Rating Scale) względem stanu początkowego. Głównymi drugorzędowymi punktami końcowymi obu badań były odsetki pacjentów z poprawą oceny w skali WI-NRS o co najmniej 4 punkty po upływie 12 tygodni oraz ze zmianami w nasileniu świądu i związanej ze świądem jakości życia (ang. quality of life, QoL) w ocenie łącznej w skali Skindex-10 oraz ocenie świądu w 5-stopniowej skali (ang. 5-D Itch). Uwzględniono też analizę opinii respondentów na podstawie skali ogólnego wrażenia zmiany stanu w ocenie pacjenta (ang. Patient Global Impression of Change).

W tych głównych badaniach zarejestrowano łącznie 851 pacjentów z objawami świądu w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego (stan wyjściowy WI-NRS >4). Średnia wieku wynosiła 59 lat, przy czym wiek 33,1% pacjentów wynosił co najmniej 65 lat, a 11,1% — co najmniej 75 lat; 60% pacjentów stanowili mężczyźni. Początkowy średni wynik WI-NRS wynosił 7,18 w obu grupach z difelikefalina i placebo; początkowa mediana wyników WI-NRS wynosiła 7,13 (zakres od 4,2 do 10) w grupie difelikefaliny i 7,13 (zakres 4,1 do 10) w grupie placebo. Pozostałe charakterystyki choroby w punkcie początkowym były porównywalne w grupach przyjmujących difelikefalina i placebo pod względem: czasu rozpoznania przewlekłej choroby nerek (8,22 roku w porównaniu do 8,54 roku), czasu trwania świądu (3,20 roku w porównaniu z 3,31 roku) oraz zastosowania produktów medycznych przeznaczonych do łagodzenia świądu, takich jak leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy, gabapentyna czy pregabalina (37,5% w porównaniu do 38%). W tych badaniach po upływie 12 tygodni difelikefalina znacząco zmniejszała nasilenie świądu i poprawiała jakość życia związaną ze świądem, jak pokazano w tabeli 2.

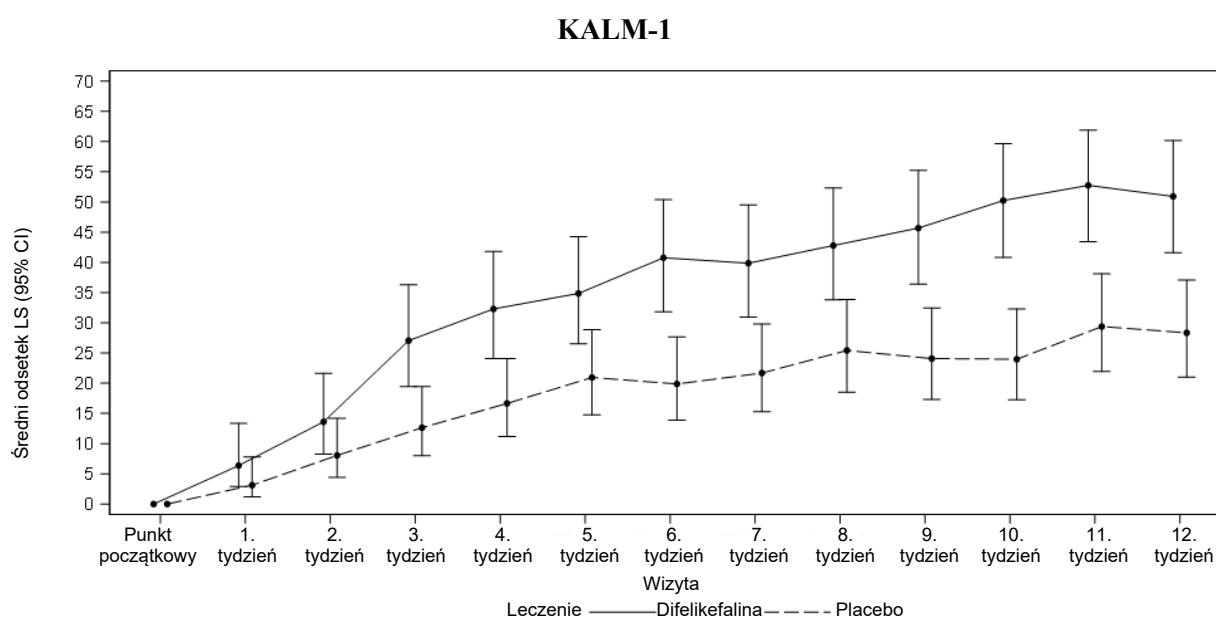
Tabela 2: Podsumowanie pierwszorzędowych i najważniejszych drugorzędowych wyników badań KALM-1 i KALM-2 po upływie 12 tygodni

Punkt końcowy do zakończenia 12. tygodnia	KALM-1 (n = 378)		KALM-2 (n = 473)	
	Difelikefalina (n = 189)	Placebo (n = 189)	Difelikefalina (n = 237)	Placebo (n = 236)
Pierwszorzędowy punkt końcowy				
Wynik w skali WI-NRS				
Pacjenci z poprawą ≥ 3 -punktową (%)	51,0% (p < 0,001)	27,6%	54,0% (p = 0,02)	42,2%
Drugorzędowe punkty końcowe				
Wynik w skali WI-NRS				
Pacjenci z poprawą ≥ 4 -punktową (%)	38,9% (p < 0,001)	18,0%	41,2% (p = 0,01)	28,4%
Wynik w skali Skindex-10				
Zmiana względem stanu początkowego [ocena łączna]	-17,2 (p < 0,001)	-12,0	-16,6 (p = 0,171)	-14,8
Wynik w skali 5-D Itch				
Zmiana względem stanu początkowego [ocena łączna]	-5,0 (p < 0,001)	-3,7	-4,9 Nie dotyczy ¹	-3,8

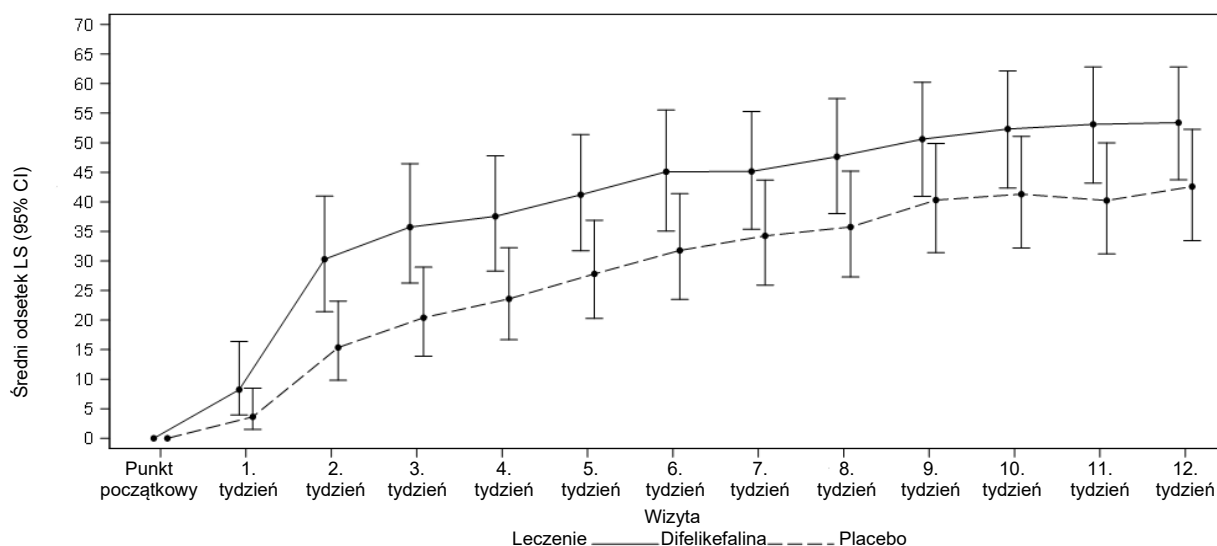
¹ Nie analizowano na podstawie hierarchicznej kolejności analizy.

Na Rysunek 1 przedstawiono średni odsetek pacjentów z badań KALM-1 i KALM-2 z ≥ 3 -punktową poprawą oceny w skali WI-NRS względem stanu początkowego w kolejnych tygodniach badania. Statystycznie znaczącą poprawę na korzyść grupy przyjmującej difelikefalinę zaobserwowano w oparciu o ilorazy szans do 3. tygodnia w badaniu KALM-1 oraz do 2. tygodnia w badaniu KALM-2, przy czym w obu badaniach utrzymywała się ona przez cały czas do 12. tygodnia.

Rysunek 1: Odsetek pacjentów z ≥ 3 -punktową poprawą oceny w skali WI-NRS według tygodni w badaniu KALM-1 i KALM-2 (populacja ITT)



KALM-2



CI = przedział ufności (ang. confidence interval); ITT = populacja zgodna z zamiarem leczenia (ang. intent to treat); LS = obliczenie metodą najmniejszych kwadratów (ang. least squares); WI-NRS = punktowa skala oceny najgorszego nasilenia świądu (ang. Worst Itching-Numerical Rating Scale)

Otwarte badania rozszerzone

Oceniono skutki leczenia difelikefaliną trwającego maksymalnie 52 tygodni, stosując 5-stopniową skalę oceny świądu (5-D Itch) w jednej grupie w ramach otwartych badań rozszerzonych, stanowiących kontynuację badań KALM-1 i KALM-2, z udziałem 712 pacjentów.

U pacjentów, którym po zakończeniu fazy podwójnie ślepej próby podawano difelikefalinę zamiast placebo, po 4 tygodniach leczenia obserwowano poprawę wyniku w skali 5-D Itch, przy czym średnia LS (SE) zmiany względem stanu początkowego była porównywalna do tej wartości u pacjentów otrzymujących difelikefalinę od początku badania: -6,0 (0,22) w porównaniu z -5,7 (0,23). Poprawa wyniku w skali 5-D Itch utrzymywała się w obu grupach przez całe 52-tygodniowe leczenie.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań difelikefaliny w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu świądu związanego z przewlekłą chorobą nerek (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U poddawanych hemodializie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek klirens całkowity difelikefaliny jest zmniejszony w porównaniu ze zdrowymi uczestnikami i stężenia w osoczu zmniejszały się powoli do czasu usunięcia podczas dializy. Ze względu na usuwanie 70-80% difelikefaliny podczas dializy, difelikefalinę należy podawać tym pacjentom po każdym zabiegu hemodializy. Dostępne dane dotyczące zmienności osobniczej wśród pacjentów poddawanych hemodializie otrzymujących difelikefalinę w dawce 0,5 mikrograma/kg sugerują, że współczynnik zmienności parametru AUC może przekraczać 30%.

Dystrybucja

Difelikefalina wiąże się z białkami osocza w stopniu niewielkim do umiarkowanego (od 24% do 32%), przy czym zaburzenia czynności nerek nie mają na to wpływu. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła od 145 do 189 ml/kg masy ciała u osób zdrowych i od 214 do 301 ml/kg masy ciała u poddawanych hemodializie pacjentów, u których występował świąd umiarkowany do ciężkiego. Przenikanie difelikefaliny do ośrodkowego układu nerwowego jest ograniczone (poniżej granicy oznaczalności), co potwierdzają dane z badań fizykochemicznych, *in-vitro* i przeprowadzonych na zwierzętach.

Eliminacja

U osób zdrowych podstawową drogą eliminacji difelikefaliny są nerki, przy czym około 81% dawki jest wydalane z moczem w porównaniu z 11% dawki wydalanej z kałem. W obu grupach, zdrowych ochotników i pacjentów poddawanych hemodializie, większość dawki wydalanej z moczem i kałem stanowiła niezmienną difelikefalina, z mniejszymi ilościami przypuszczalnych metabolitów, przy czym żaden z nich nie przekraczał 2,5%. Średni klirens całkowity wynosił od 54 do 71 ml/godz./kg masy ciała, a średnie okresy półtrwania wynosiły od 2 do 3 godzin. Natomiast u pacjentów poddawanych hemodializie eliminacja zachodziła głównie z kałem, stanowiąc średnio około 59% dawki, około 19% odzyskiwano w dializacie, a 11% wykrywano w moczu. W porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek średni klirens całkowity zmniejszał się, a okresy półtrwania wzrastały około 10-krotnie, przy czym zakresy wartości wynosiły odpowiednio od 5,3 do 7,5 ml/godz./kg masy ciała oraz od 23 do 31 godz.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Difelikefalina nie jest substratem enzymów CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 lub CYP3A4 ani inhibitorem enzymów CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 lub CYP3A4/5 i ma minimalny potencjał indukowania ludzkich enzymów CYP1A2, CYP2B6 lub CYP3A, lub nie ma go wcale. Nie jest też inhibitorem enzymów biorących udział w procesie glukuronidacji (UGT1A3, UGT1A9 lub UGT2B7).

Dodatkowo difelikefalina nie jest inhibitorem BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OCT3, glikoproteiny P, PEPT1 lub PEPT2 ani nie jest substratem ASBT, BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT2, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, OCT2, OCT3, OCTN1, OCTN2, OST α , glikoproteiny P, PEPT1 lub PEPT2.

Liniowość lub nieliniowość

Wykazano liniowość farmakokinetyki difelikefaliny i proporcjonalną zależność od dawki u osób zdrowych (badanie w zakresie dawek 1 do 40 oraz 1 do 20 mikrogramów/kg masy ciała odpowiednio w badaniach z podaniem pojedynczej dawki i wielu dawek). Stwierdzono też proporcjonalną zależność od dawki w stanie stacjonarnym u poddawanych hemodializie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, otrzymujących wielokrotnie dawki od 0,5 do 2,5 mikrograma/kg masy ciała, 3 razy na tydzień przez 1 tydzień. Jednak w innym badaniu zaobserwowano proporcjonalną zależność od dawki przy jej wielkościach 0,5 i 1 mikrogram/kg masy ciała, ale nie przy dawce 1,5 mikrograma/kg masy ciała. Wartości minimalnego stężenia w osoczu osiągały stan równowagi do czasu podania drugiej dawki. Średni współczynnik akumulacji w przypadku podania dawki 0,5 mikrograma/kg masy ciała w jednym badaniu wynosił 1,144 na podstawie parametru $AUC_{0-48 \text{ godz.}}$, a w innym badaniu wynosił 1,33 na podstawie parametru $AUC_{0-44 \text{ godz.}}$, co wskazuje, że zmienność parametrów akumulacji może przekraczać 30%.

Charakterystyka w określonych grupach uczestników badań lub pacjentów

Na podstawie dostępnych dowodów nie ma wskazań, że czynniki takie jak wiek, płeć, pochodzenie etniczne lub zaburzenia czynności wątroby łagodne do umiarkowanych mają jakikolwiek wpływ na farmakokinetykę difelikefaliny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po wielokrotnym podaniu, genotoksyczności oraz rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Szkodliwy wpływ na reprodukcję

U szczurów płodność samców i samic, wczesny rozwój zarodka, rozwój prenatalny i postnatalny nie były zaburzone przy ekspozycji do 2000-krotności wartości parametru AUC u ludzi. U królików, mimo wyraźnego działania toksycznego dla matek, również nie zaobserwowano negatywnego wpływu na rozwój prenatalny przy ekspozycji wynoszącej 30-krotność wartości parametru AUC u ludzi.

U szczurów difelikefalina przenika przez barierę łożyskową.

Potencjał nadużywania i uzależnienia

Badania dotyczące potencjału nadużywania i uzależnienia przeprowadzone na szczurach sugerują, że jest mało prawdopodobne, aby difelikefalina stwarzała ryzyko uzależnienia fizycznego lub nadużywania.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Kwas octowy (do regulacji pH)
Trójwodny octan sodu (do regulacji pH)
Chlorek sodu
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Kapruvia jest dostarczany w przeznaczonej do jednorazowego użytku szklanej fiolce (typu I) o objętości 2 ml z korkiem z gumy bromobutyłowej, aluminiowym uszczelnieniem i niebieską nasadką zamykającą.

Dostępne są wielkości opakowań po 3 i 12 fiolek zawierających 1 ml roztworu do wstrzykiwań. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 kwietnia 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTONOWE OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kapruvia 50 mikrogramów/ml, roztwór do wstrzykiwań
difelikefalina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 50 mikrogramów difelikefaliny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas octowy i trójwodny octan sodu (do regulacji pH), chlorek sodu i woda do wstrzykiwań.

Więcej informacji zawiera ulotka dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
3 fiolki po 1 ml
12 fiolek po 1 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podawania dożylnego.
Wyłącznie do jednorazowego użytku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1643/001 – 3 fiołki
EU/1/22/1643/002 – 12 fiolek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Kapruvia 50 mikrogramów/ml do wstrzykiwań
difelikefalina
iv

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

50 µg/ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Kapruvia 50 mikrogramów/ml, roztwór do wstrzykiwań difelikefalina

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Kapruvia i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Kapruvia
3. Jak stosować lek Kapruvia
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Kapruvia
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Kapruvia i w jakim celu się go stosuje

Lek Kapruvia zawiera substancję czynną: difelikefalinę. Służy do **leczenia świądu** u osób dorosłych z przewlekłą chorobą nerek, które potrzebują dializy w celu oczyszczenia krwi.

Lek Kapruvia oddziałuje na znajdujące się w ciele receptory opioidowe kappa, które uczestniczą w kontrolowaniu odczuwania świądu. Dzięki stymulacji tych receptorów na nerwach i komórkach układu odpornościowego poza mózgiem lek Kapruvia łagodzi wrażenie świądu wywoływane przez przewlekłą chorobę nerek. Substancja czynna difelikefalina nie przechodzi przez barierę krew-mózg (naturalną barierę ochronną między naczyniami krwionośnymi a mózgiem), co zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Kapruvia

Kiedy nie stosować leku Kapruvia

- jeśli pacjent ma uczulenie na difelikefalinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed otrzymaniem leku Kapruvia należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli:

- U pacjenta występuje podwyższone stężenie potasu we krwi.
- U pacjenta występują lub występowały w przeszłości niewydolność serca lub zaburzenia rytmu serca.
- U pacjenta występuje nadmierna przepuszczalność bariery krew-mózg (na przykład rak mózgu lub układu nerwowego albo choroba ośrodkowego układu nerwowego, taka jak stwardnienie

rozsziane lub demencja), ponieważ może to zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

- Pacjent ma 65 lat lub więcej, ponieważ zwiększa to prawdopodobieństwo występowania senności.
- Pacjent przyjmuje leki, które mogą powodować senność lub zawroty głowy, takie jak:
 - leki spowalniające aktywność mózgu, stosowane na przykład przy zaburzeniach snu i zaburzeniach lękowych;
 - leki stosowane w leczeniu alergii, przeziębienia, nudności i/lub wymiotów zwane uspokajającymi środkami przeciwhistaminowymi;
 - silne leki przeciwbólowe, zwane analgetykami opioidowymi.

W przypadku przyjmowania któregośkolwiek z tych leków należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku Kapruvia nie jest zalecane u dzieci w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie badano go w tej grupie pacjentów.

Lek Kapruvia a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed otrzymaniem leku Kapruvia.

Nie badano stosowania leku Kapruvia u kobiet w ciąży. Nie wiadomo, czy lek Kapruvia może działać szkodliwie na nienarodzone dziecko. Decyzja o możliwości zastosowania leku Kapruvia w okresie ciąży powinna zostać omówiona z lekarzem.

Nie wiadomo, czy difelikefalina może przenikać do mleka ludzkiego. W przypadku karmienia piersią w podjęciu decyzji, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać stosowanie leku Kapruvia, pomoże lekarz po uwzględnieniu korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści ze stosowania leku Kapruvia dla matki (pacjentki).

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Kapruvia może powodować senność i zawroty głowy, które mogą wpływać na zdolność reakcji. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli zdolność reakcji jest zmniejszona lub nie jest znany wpływ leku Kapruvia na zdolność reakcji.

Lek Kapruvia zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Kapruvia

Lekarz określi odpowiednią dawkę leku Kapruvia na podstawie masy ciała pacjenta. Lek zostanie podany przez wstrzyknięcie dożylnie przez lekarza lub pielęgniarkę na koniec zabiegu dializy poprzez rurkę łączącą pacjenta z aparatem do dializy.

Lek Kapruvia będzie podawany 3 razy na tydzień. W przypadku czwartej dializy lek zostanie podany 4 razy w tygodniu. Nie zaleca się podawania więcej niż 4 dawek na tydzień, nawet jeśli liczba zabiegów dializy w ciągu tygodnia jest większa niż 4.

Jeśli zabieg dializy nie zostanie dokończony, lekarz oceni, czy korzystniej będzie podać lek Kapruvia po niedokończonej dializie czy też poczekać do następnego zabiegu dializy.

W przypadku pominięcia zabiegu dializy lek Kapruvia zostanie podany w zwykłej dawce podczas kolejnego zabiegu dializy.

Oczekuje się, że świąd zmniejszy się po 2–3 tygodniach leczenia lekiem Kapruvia.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby dostosowanie dawki nie jest wymagane. Stosowanie leku Kapruvia nie jest zalecane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, ponieważ nie badano go w tej grupie pacjentów.

Otrzymanie większej niż zalecana dawki leku Kapruvia

Taka sytuacja zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wymienionych w punkcie 4. Jeśli pacjent uważa, że go to dotyczy, powinien poinformować o tym swojego lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

U pacjentów otrzymujących ten lek zgłaszano następujące działania niepożądane:

Często — mogą występować maksymalnie u 1 na 10 pacjentów:

- senność
- zaburzenia odczuwania na skórze, takie jak mrowienie, klucie, pieczenie, drętwienie, zmniejszenie odczuwania lub wrażliwości

Niezbyt często — mogą występować maksymalnie u 1 na 100 pacjentów:

- zawroty głowy;
- ból głowy;
- zmiany stanu psychicznego (czujność i jasność umysłu), w tym splątanie;
- nudności, wymioty
- biegunka.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Kapruvia

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku kartonowym po: „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Kapruvia

- Substancją czynną leku jest difelikefalina.
Każda fiolka zawiera 50 mikrogramów difelikefaliny (w postaci octanu) w 1,0 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: kwas octowy (do regulacji pH), trójwodny octan sodu (do regulacji pH), chlorek sodu, woda do wstrzykiwań. Patrz punkt 2 „Lek Kapruvia zawiera sól”.

Jak wygląda lek Kapruvia i co zawiera opakowanie

Lek Kapruvia to przezroczysty, bezbarwny roztwór, niezawierający cząstek stałych (pH 4,5). Lek jest dostarczany w szklanej fiolce z gumowym korkiem, aluminiowym uszczelnieniem i niebieską nasadką zamykającą.

Dostępne są opakowania zawierające 3 fiolki i 12 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego.

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.