

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kapruvia 50 mikrogram/ml injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas med 1 ml indeholder 50 mikrogram difelikefalin (som acetat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs opløsning, fri for partikler (pH 4,5).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Kapruvia er indiceret til behandling af moderat til svær pruritus i forbindelse med kronisk nyresygdom hos voksne patienter i hæmodialyse (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Kapruvia bør begrænses til brug på hæmodialysecentre.

Kapruvia er beregnet til brug af sundhedspersoner med erfaring i diagnosticering og behandling af tilstande, som difelikefalin er indiceret til. Andre årsager til pruritus end kronisk nyresygdom skal udelukkes, før behandling med difelikefalin påbegyndes.

Dosering

Difelikefalin administreres 3 gange om ugen som en intravenøs bolusinjektion i den venøse slange ved hæmodialysebehandlingens afslutning under eller efter returnering af blodet.

Den anbefalede dosis difelikefalin er 0,5 mikrogram/kg tør legemsvægt (dvs. målvægten efter dialyse). Det samlede dosisvolumen (ml), der skal anvendes fra hætteglasset, bør beregnes som følger: $0,01 \times$ tør legemsvægt (kg), afrundet til nærmeste tiendedel (0,1 ml). Til patienter med en tør legemsvægt på 195 kg eller derover er den anbefalede dosis 100 mikrogram (2 ml). Injektionsvolumenerne er anført i nedenstående tabel:

| Vægtinterval (tør legemsvægt i kg) | Injektionsvolumen 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 |

| Vægtinterval (tør legemsvægt i kg) | Injektionsvolumen ¹ (ml) |
|---------------------------------------|--|
| 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 Mere end 1 hætteglas kan være nødvendigt, hvis injektionsvolumen overstiger 1 ml.

Difelikefalin forventes at reducere pruritus efter 2–3 ugers behandling.

Manglende doser

Hvis en planlagt hæmodialysebehandling springes over, administreres Kapruvia i samme dosis ved den næste hæmodialysebehandling.

Ekstra behandling

Hvis der udføres en 4. hæmodialysebehandling i løbet af en uge, skal Kapruvia administreres i den anbefalede dosis i slutningen af hæmodialyse. Der må højst administreres 4 doser pr. uge, selvom der administreres mere end 4 hæmodialysebehandlinger i løbet af en uge. Det er usandsynligt, at en 4. dosis Kapruvia fører til akkumulation af difelikefalin, som vil være bekymrende i forhold til sikkerhed, da det meste af det difelikefalin, som er tilbage efter den foregående behandling, vil blive fjernet med hæmodialyse (se pkt. 4.9 og 5.2). Sikkerhed og virkning af en 4. dosis er imidlertid ikke fuldt klarlagt på grund af utilstrækkelige data.

Patienter med ufuldstændig hæmodialysebehandling

Ved hæmodialysebehandlinger på under 1 time skal difelikefalin holdes tilbage indtil den næste hæmodialysesession.

Efter administration af difelikefalin hos personer i hæmodialyse elimineres op til 70 % fra kroppen før den næste hæmodialysesession (se pkt. 4.9 og 5.2). Det tilbageværende plasmaniveau af difelikefalin ved næste hæmodialyse reduceres med ca. 40–50 % inden for en times hæmodialyse.

Patienter med nedsat leverfunktion

Dosisreduktion er ikke nødvendig hos patienter med mildt eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Difelikefalin er ikke undersøgt hos personer med svært nedsat leverfunktion (National Cancer Institute (NCI) Organ Dysfunction Working Group (ODWG)) og anbefales derfor ikke til denne patientgruppe.

Ældre patienter (≥ 65 år)

Dosisanbefalingerne til ældre er de samme som til voksne patienter.

Pædiatrisk population

Difelikefalins sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0-17 år er endnu ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

Administration

Kapruvia må ikke fortyndes og må ikke blandes med andre lægemidler.

Difelikefalin fjernes af dialysemembranen og skal administreres efter, at blodet ikke længere cirkulerer gennem dialysemaskinen. Difelikefalin administreres 3 gange om ugen som en intravenøs bolusinjektion i den venøse slange ved hæmodialysebehandlingens afslutning under eller efter returnering af blodet.

Når Kapruvia administreres efter returnering af blodet, skal der administreres mindst 10 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning returneringsvolumen efter injektion af Kapruvia. Hvis dosen administreres under returnering af blodet, er ekstra natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning ikke nødvendig til at skylle slangen.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hyperkaliæmi

Hyperkaliæmi forekommer ofte hos hæmodialysepatienter med kronisk nyresygdom. I de placebokontrollerede kliniske studier blev der rapporteret et numerisk højere antal uønskede hændelser med hyperkaliæmi for patienter i behandling med difelikefalin (4,7 %; 20/424 patienter) end med placebo (3,5 %; 15/424 patienter). Intet kausalitetsforhold blev fastslået. Hyppig overvågning af kaliumværdier anbefales.

Hjertesvigt og atrieflimren

Difelikefalin er ikke undersøgt hos patienter med hjertesvigt New York Heart Association klasse IV. I de pivotale kliniske studier blev der observeret en lille numerisk ubalance af hændelser med hjertesvigt og atrieflimren hos patienter i behandling med difelikefalin i forhold til placebo, især blandt patienter med en anamnese med atrieflimren, som seponerede eller glemte deres behandling mod atrieflimren. Intet kausalitetsforhold blev fastslået.

Patienter med nedsat blod-hjerne-barriere

Difelikefalin er en perifert virkende kappaopioidreceptoragonist med begrænset adgang til centralnervesystemet (CNS). Blod-hjerne-barrierens uigennemtrængelighed er vigtig i forhold til at minimere optagelse af difelikefalin i CNS (se pkt. 5.1). Patienter med klinisk betydningsfulde forstyrrelser i blod-hjerne-barrieren (f.eks. primære hjernemaligniteter, CNS-metastaser eller andre inflammatoriske tilstande, aktiv multipel sklerose, fremskreden Alzheimers sygdom) kan have risiko for indtrængen af difelikefalin i CNS. Kapruvia bør ordineres med forsigtighed til disse patienter, og der skal tages højde for deres individuelle benefit-risk-forhold med observation for potentielle CNS-virkninger.

Svimmelhed og døsighed

Svimmelhed og døsighed er observeret hos patienter, som tager difelikefalin, og kan aftage over tid med fortsat behandling (se pkt. 4.8). Samtidig brug af sederende antihistaminer, opioidanalgetika eller andre CNS-deprimerende lægemidler kan øge sandsynligheden for disse bivirkninger og bør anvendes med forsigtighed under behandling med difelikefalin (se pkt. 4.5).

Sammenlignet med placebo var incidensen af døsighed højere hos personer på 65 år og ældre, som blev behandlet med difelikefalin (7,0 %), end hos personer under 65 år, som blev behandlet med difelikefalin (2,8 %).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. Difelikefalin inhiberer eller inducerer ikke CYP450-enzymet og er ikke et substrat af CYP450-enzymet. Det inhiberer heller ikke glucuroniderende enzymet.

Difelikefalin er ikke et substrat eller en inhibitor af humane transportører (se pkt. 5.2). Det er derfor usandsynligt, at der vil være interaktioner mellem difelikefalin og andre lægemidler. Samtidig administration af lægemidler som sederende antihistaminer, opioidanalgetika eller andre CNS-deprimerende lægemidler (f.eks. clonidin, ondansetron, gabapentin, pregabalin, zolpidem, alprazolam, sertralin og trazodon) kan øge sandsynligheden for svimmelhed og døsigthed (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af difelikefalin til gravide kvinder.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

For en sikkerheds skyld bør Kapruvia undgås under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om difelikefalin udskilles i human mælk.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Kapruvia seponeres/afbrydes, idet der skal tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Dyreforsøg har påvist, at difelikefalin udskilles i mælk hos dyr.

Fertilitet

Der er ingen data fra virkningen af difelikefalin på fertiliteten hos mennesker. I studier med rotter og difelikefalin sås der ingen indvirkning på fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Kapruvia påvirker kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er rapporteret om døsigthed og/eller svimmelhed hos patienter, som fik difelikefalin (se pkt. 4.8). Patienterne skal advares om at føre motorkøretøj eller betjene farlige maskiner, indtil difelikefalins indvirkning på patientens evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner er kendt. Døsigthed forekom inden for de første 3 ugers behandling og havde en tendens til at aftage ved fortsat dosering. Svimmelhed forekom inden for de første 9 ugers behandling og var generelt forbigående.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

I placebokontrollerede studier og ukontrollerede fase 3-studier oplevede ca. 6,6% af patienterne mindst én bivirkning under behandling med difelikefalin. De mest almindelige bivirkninger var døsigthed (1,1%), svimmelhed (0,9%), paræstesi (inklusive hypæstesi, oral paræstesi og oral hypæstesi) (1,1 %), hovedpine (0,6%), kvalme (0,7%), opkastning (0,7 %) diarré (0,2%) og ændringer i mental status (inkl. konfusion) (0,3%). De fleste af disse bivirkninger var af mild eller moderat sværhedsgrad, førte ikke til skadelige konsekvenser og fortog sig med fortsat behandling. Ingen hændelser var alvorlige, og incidensen af hændelser, som førte til seponering af behandlingen, var $\leq 0,5$ % for de ovenfor anførte bivirkninger.

Liste over bivirkninger i tabelform

De bivirkninger, som blev observeret hos patienter, der blev behandlet med difelikefalin (N = 1306) i de placebokontrollerede studier og ukontrollerede kliniske fase 3-studier, er anført i tabel 1 efter MedDRA-systemorganklasse, foretrukket term og hyppighed.

Hyppigheden er klassificeret som almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$).

Tabel 1: Bivirkninger, som kan henføres til behandling med difelikefalin hos hæmodialysepatienter

| MedDRA-systemorganklasse | Almindelig | Ikke almindelig |
|--------------------------|-------------------------------------|--|
| Psykiske forstyrrelser | | Ændringer i mental status ¹ |
| Nervesystemet | Døsighed; Paraesthesia ² | Svimmelhed; hovedpine |
| Mave-tarm-kanalen | | Opkastning, kvalme; diarré |

¹ Ændringer i mental status omfattede MedDRA-terminerne konfusion og ændringer i mental status.

² Paræstesi omfattede MedDRA-terminerne paræstesi, hypæstesi, oral paræstesi og oral hypæstesi.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Døsighed

Døsighed blev rapporteret som en behandlingsrelateret uønsket hændelse hos 2,2 % af de deltagere, som blev randomiseret til difelikefalin. Langt de fleste af disse uønskede hændelser var af mild til moderat sværhedsgrad. Hos 0,3 % af patienterne førte døsighed til seponering af behandling med difelikefalin. Døsighed blev rapporteret som en alvorlig uønsket hændelse hos $< 0,1$ % af de deltagere, som blev behandlet med difelikefalin. Hos 1,1 % af patienterne blev døsighed rapporteret som havende kausalitet med difelikefalin-behandlingen. Døsighed forekom inden for de første 3 ugers behandling og havde en tendens til at fortage sig ved fortsat dosering. Sandsynligheden for døsighed kan stige, når difelikefalin anvendes samtidig med andre lægemidler (se pkt. 4.4 og 4.5).

Svimmelhed

Svimmelhed blev rapporteret som en behandlingsrelateret uønsket hændelse hos 7,9% af de deltagere, som blev randomiseret til difelikefalin. Langt de fleste af disse hændelser var af mild eller moderat sværhedsgrad. Hos 0,5% af patienterne førte svimmelhed til seponering af behandling med difelikefalin. Svimmelhed blev rapporteret som en alvorlig uønsket hændelse hos 0,5% af de deltagere, som blev behandlet med difelikefalin. Hos 0,9% af patienterne blev det rapporteret, at der var kausalitet med difelikefalin-behandlingen. Svimmelhed forekom inden for de første 9 ugers behandling og var generelt forbigående. Sandsynligheden for svimmelhed kan stige, når difelikefalin anvendes samtidig med andre lægemidler (se pkt. 4.4 og 4.5).

Ændringer i mental status

Ændringer i mental status (herunder konfusion) blev rapporteret som en behandlingsrelateret uønsket hændelse hos 4,4% af de deltagere, som blev randomiseret til difelikefalin.

De fleste af disse hændelser var af mild til moderat sværhedsgrad. Hos 0,2% af patienterne førte ændringer i mental status til seponering af behandling med difelikefalin.

Ændringer i mental status blev rapporteret som en alvorlig uønsket hændelse hos 2,2% af de deltagere, som blev behandlet med difelikefalin. Hos 0,3% af deltagerne blev det rapporteret, at der var kausalitet med difelikefalin-behandlingen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Enkelt dosis difelikefalin op til 12 gange og flere doser difelikefalin op til 5 gange den kliniske dosis på 0,5 mikrogram/kg blevet administreret i kliniske studier til patienter i hæmodialyse. Der blev observeret en dosisafhængig stigning i bivirkninger, inklusive svimmelhed, døsigthed, ændringer i mental status, paræstesi, træthed, hypertension og opkastning.

I tilfælde af overdosering bør passende medicinsk behandling administreres ud fra patientens kliniske status. Hæmodialyse med high-flux-dialysemaskine i 4 timer fjernede effektivt ca. 70-80% af difelikefalin fra plasma, og difelikefalin kunne ikke påvises i plasma efter den anden ud af to dialysecykler (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: alle andre terapeutiske produkter, andre terapeutiske produkter, ATC-kode: V03AX04

Virkningsmekanisme

Difelikefalin er en selektiv kappa-opioidreceptoragonist med lav CNS-penetration.

Difelikefalins fysiske-kemiske egenskaber (hydrofilt, syntetisk D-aminosyrepeptid med stort polært overfladeareal og ladning ved fysiologisk pH) minimerer dets passive diffusion (permeabilitet) og aktive transport over membraner og begrænser dermed penetrationen i centralnervesystemet.

Patofysiologien ved pruritus i forbindelse med kronisk nyresygdom menes at være multifaktoriel, inklusive systemisk inflammation og en ubalance i det endogene opioidsystem (f.eks. overeksprimering af my-opioidreceptorer og samtidig nedregulering af kappa-opioidreceptorer). Det er kendt, at opioidreceptorerne modulerer kløesignaler og inflammation, hvor aktivering af kappa-opioidreceptorer reducerer kløe og producerer immunmodulatoriske virkninger.

Difelikefalins aktivering af kappa-opioidreceptorer på perifere sensoriske neuroner og immunceller betragtes som mekanistisk ansvarlig for antipruritiske og antiinflammatoriske virkninger.

Klinisk virkning og sikkerhed

Placebokontrollerede studier

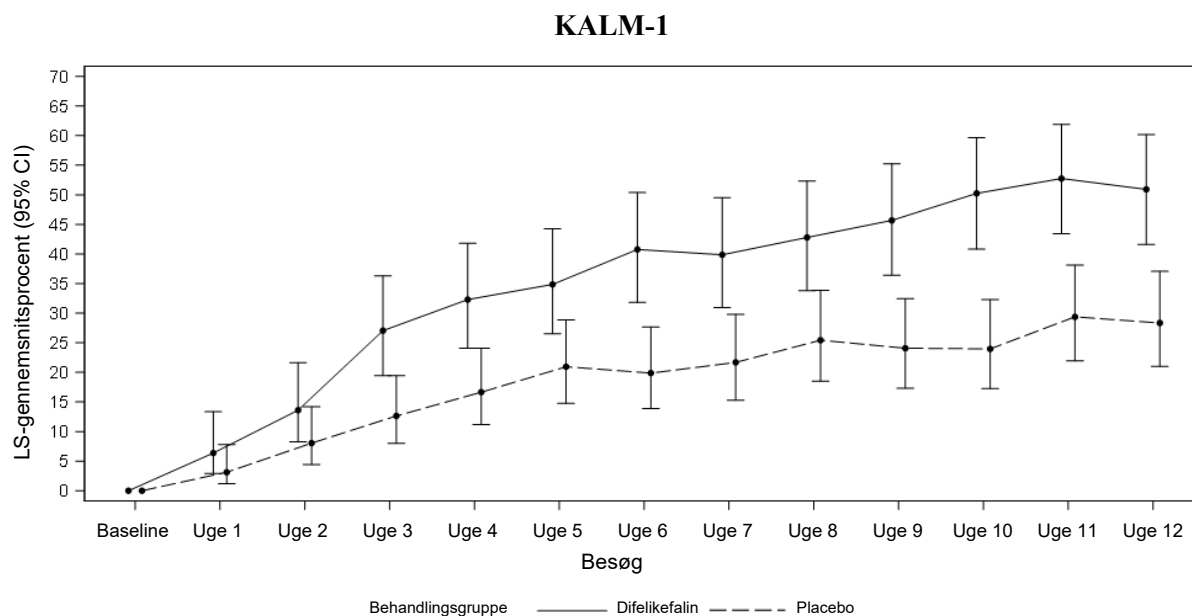
I to pivotale kliniske fase 3-studier med sammenligneligt dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret design (KALM-1 og KALM-2) fik patienter med kronisk nyresygdom i hæmodialyse med moderat til svær pruritus enten placebo eller 0,5 mikrogram/kg difelikefalin intravenøst 3 gange ugentligt efter hæmodialyse i 12 uger. Maksimalt 4 doser pr. uge var tilladt hos patienter, som fik en yderligere dialysebehandling i en given uge. Det primære endepunkt i begge studier var procentdelen af patienter, som opnåede mindst 3 points reduktion fra baseline på Worst Itching-Numerical Rating Scale (WI-NRS) ved 12 uger. De væsentligste sekundære endepunkter i begge studier var procentdelen af patienter med en forbedring i WI-NRS på mindst 4 point efter 12 uger og ændringerne i kløegrade og kløerelateret livskvalitet (QoL) målt med den totale Skindex-10- og 5-D Itch-skala. Der blev også udført en responderanalyse på Patient Global Impression of Change. I alt 851 patienter med moderat til svær pruritus (WI-NRS > 4 ved baseline) blev optaget i de pivotale studier. Gennemsnitsalderen var 59 år, 33,1 % var i alderen 65 og derover, og 11,1% var i alderen 75 år og derover; 60% af patienterne var mænd. Den gennemsnitlige WI-NRS-score ved baseline var 7,18 i både difelikefalin- og placeboarmene; median WI-NRS-scoren ved baseline var 7,13 (interval 4,2 til 10) i difelikefalin- og 7,13 (interval 4,1 til 10) i placeboarmen. Andre sygdomskaraktistika ved baseline var sammenlignelige i difelikefalin- og placeboarmene: tid fra diagnosen kronisk nyresygdom (8,22 år vs. 8,54 år), varighed af pruritus (3,20 år vs. 3,31 år) og brug af lægemidler til lindring af pruritus som f.eks. antihistaminer, kortikosteroider, gabapentin eller pregabalin (37,5% vs. 38%). På tværs af studierne reducerede difelikefalin kløeintensiteten signifikant og forbedrede den kløerelaterede QoL over 12 uger som vist i tabel 2.

Tabel 2: Resumé af primære og sekundære udfald i KALM-1 og KALM-2 ved uge 12

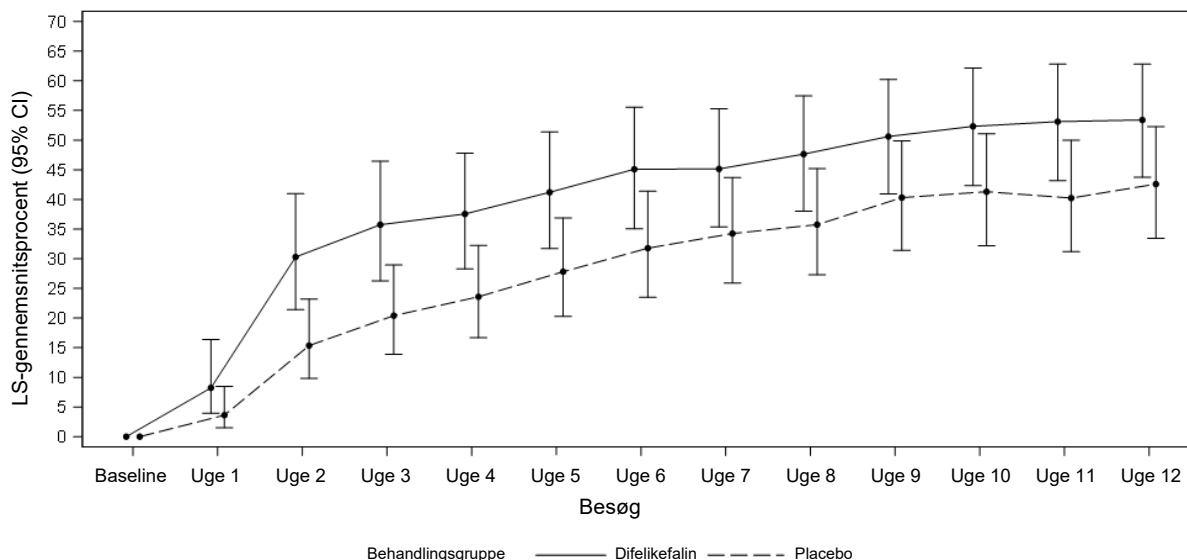
| Endepunkt ved udgangen af uge 12 | KALM-1 (n = 378) | | KALM-2 (n = 473) | |
|---|-----------------------|-----------------|------------------------------------|-----------------|
| | difelikefalin (n=189) | Placebo (n=189) | difelikefalin (n=237) | Placebo (n=236) |
| Primært endepunkt | | | | |
| WI-NRS | | | | |
| Patienter med ≥ 3 points forbedring (%) | 51,0% (p < 0,001) | 27,6% | 54,0% (p < 0,02) | 42,2% |
| Sekundært endepunkt | | | | |
| WI-NRS | | | | |
| Patienter med ≥ 4 -points forbedring (%) | 38,9% (p < 0,001) | 18,0% | 41,2% (p = 0,01) | 28,4% |
| Skindex-10 | | | | |
| Ændring fra baseline [total score] | -17,2 (p < 0,001) | -12,0 | -16,6 (p = 0,171) | -14,8 |
| 5-D Itch | | | | |
| Ændring fra baseline [total score] | -5,0 (p < 0,001) | -3,7 | -4,9 Ikke relevant ¹ | -3,8 |

¹ Blev ikke testet ud fra den hierarkiske testrækkefølge.

Figur 1 viser den gennemsnitlige procentdel fra KALM-1 og KALM-2 med en ≥ 3 -pointsforbedring i forhold til baseline i WI-NRS-score per studieuge. På grundlag af odds-ratios sås der statistisk signifikante forbedringer i difelikefalin-gruppens favør per uge 3 i KALM-1 og per uge 2 i KALM-2, og dette fortsatte ved hver efterfølgende uge til og med uge 12 i begge studier.

Figur 1: Procentdel af patienter med ≥ 3 -pointsforbedring med hensyn til WI-NRS-score per uge i KALM-1 og KALM-2 (ITT-population)

KALM-2



CI = konfidensinterval; ITT = intent to treat; LS = mindste kvadraters metode; WI-NRS = Worst Itching-Numerical Rating Scale

Åbne forlængelsesstudier

Effekten af behandling med difelikefalin i op til 52 uger blev evalueret med 5-D Itch Scale i enarmede, åbne forlængelser af studierne KALM-1 og KALM-2 med 712 patienter.

Hos patienter, som skiftede fra placebo til difelikefalin ved afslutningen af den dobbeltblindede fase, blev der observeret en forbedring i 5-D Itch-scoren efter 4 ugers behandling med et LS-gennemsnit (SE) af ændringen fra baseline, som var sammenligneligt med de patienter, som fik difelikefalin fra studiestart: $-6,0 (0,22)$ vs. $-5,7 (0,23)$. Forbedringen i 5-D Itch-scoren blev opretholdt i begge behandlingsgrupper i alle 52 ugers behandling.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med difelikefalin i én eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af pruritus associeret med kronisk nyresygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, som er i hæmodialyse, er helkropsclearance af difelikefalin nedsat i forhold til raske forsøgsdeltagere, og plasmakoncentrationerne falder langsomt, indtil de fjernes under dialyse. På grund af at 70-80% difelikefalin fjernes under dialyse, administreres difelikefalin efter hver hæmodialysesession hos disse patienter. De foreliggende data vedrørende variation blandt individer hos hæmodialysepatienter, som fik 0,5 mikrogram/kg difelikefalin tyder på, at variationen i AUC kan overstige 30 %.

Fordeling

Difelikefalins plasmaproteinbinding er lav til moderat (24-32%), og forbliver upåvirket af nedsat nyrefunktion. Det gennemsnitlige fordelingsvolumen ved steady state lå fra 145 til 189 ml/kg hos raske forsøgsdeltagere og fra 214 til 301 ml/kg hos hæmodialysepatienter med moderat til svær pruritus. Difelikefalins penetration i centralnervesystemet er begrænset (under kvantificeringsgrænsen) som vist med fysisk-kemiske, *in-vitro*- og dyredata.

Elimination

Hos raske forsøgsdeltagere er den primære eliminationsvej for difelikefalin renal, hvor ca. 81% af dosen udskilles i urinen mod 11% i fæces. Hos både raske forsøgsdeltagere og patienter i hæmodialyse var det meste af dosen, som blev udskilt i urin og fæces, uændret difelikefalin med mindre mængder formodede metabolitter, og ingen oversteg 2,5%. Den gennemsnitlige totale clearance var 54 til 71 ml/h/kg og den gennemsnitlige halveringstid 2 til 3 timer. Hos hæmodialysepatienter skete eliminationen derimod hovedsageligt med fæces med gennemsnitligt ca. 59% af dosen, omkring 19% blev genfundet i dialysat, og ca. 11% blev fundet i urinen. I forhold til forsøgsdeltagere med normal nyrefunktion faldt den gennemsnitlige totale clearance, og halveringstiden steg ca. 10-fold med intervaller fra henholdsvis 5,3 til 7,5 ml/h/kg og 23 til 31 timer.

Interaktion med andre lægemidler

Difelikefalin er hverken substrat for CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 eller inhibitor af CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4/5 og har minimalt til intet potentiale for induktion af humant CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A. Det inhiberer heller ikke glucuroniderende enzymer (UGT1A3, UGT1A9 eller UGT2B7).

Desuden inhiberer difelikefalin ikke BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OCT3, P-glycoprotein, PEPT1 eller PEPT2 og er ikke substrat for ASBT, BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT2, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, OCT2, OCT3, OCTN1, OCTN2, OST α , P-glycoprotein, PEPT1 eller PEPT2.

Linearitet/non-linearitet

Difelikefalins farmakokinetik blev påvist at være lineær og dosisproportional hos raske forsøgsdeltagere (testet over dosisintervaller på 1 til 40 og 1 til 20 mikrogram/kg i studier med henholdsvis enkeltdoser og gentagne doser). Steady state-dosisproportionalitet blev også fastslået hos patienter med kronisk nyresygdom i hæmodialyse, som fik gentagne doser fra 0,5 til 2,5 mikrogram/kg, 3 gange om ugen i 1 uge. I et andet studie blev dosisproportionalitet imidlertid observeret ved doser på 0,5 og 1 mikrogram/kg, men ikke ved dosen på 1,5 mikrogram/kg. Plasmakonzentrationsværdier nåede steady state med anden dosis, og for dosen på 0,5 mikrogram/kg var den gennemsnitlige akkumulationsrate 1,144 i et studie baseret på AUC_{0-48h} og 1,33 i et andet studie baseret på AUC_{0-44h}; dette viser, at variationen for akkumulationsparametre kan overstige 30 %

Karakteristika i specifikke grupper af forsøgsdeltagere eller patienter

Ud fra den tilgængelige dokumentation er der ingen indikation af, at faktorer som alder, køn, etnicitet eller mildt til moderat nedsat leverfunktion har nogen indvirkning på difelikefalins farmakokinetik.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale.

Reproduktionstoksicitet

Hos rotter blev hanners og hunners fertilitet, den tidligere fosterudvikling samt den præ- og postnatale udvikling ikke påvirket ved op til 2000-fold den humane AUC. Hos kaniner var den prænatale udvikling heller ikke nedsat trods markant maternel toksicitet ved 30-fold den humane AUC.

Difelikefalin krydser placentabarrieren hos rotter.

Misbrug og potentiel afhængighed

Studierne af misbrug og afhængighedspotentiale hos rotter tyder på, at difelikefalin sandsynligvis ikke vil udgøre en risiko for fysisk afhængighed eller misbrug.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Eddikesyre (til regulering af pH)
Natriumacetattrihydrat (til regulering af pH).
Natriumchlorid
Vand til injektionsvæske

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Kapruvia leveres i hætteglas i glas på 2 ml (type I) til engangsbrug, med en bromobutylgummiprop, aluminiumsforsøgling og en blå flip-off-plastikhætte.

Pakningsstørrelser med 3 og 12 hætteglas med 1 ml injektionsvæske, opløsning.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25 april 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Kapruvia 50 mikrogram/ml injektionsvæske, opløsning
difelikefalin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 50 mikrogram difelikefalin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Eddikesyre og natriumacetattrihydrat (til regulering af pH), natriumchlorid og vand til injektionsvæske.

Læs indlægssedlen for at få flere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

3 hætteglas med 1 ml

12 hætteglas med 1 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til intravenøs brug.

Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1643/001 – 3 hætteglas
EU/1/22/1643/002 – 12 hætteglas

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kapruvia 50 mikrog./ml injektion
difelikefalin
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

50 mikrog./ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Kapruvia 50 mikrogram/ml injektionsvæske, opløsning difelikefalin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Kapruvia
3. Sådan skal du bruge Kapruvia
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Kapruvia indeholder det aktive stof difelikefalin. Det bruges til at **behandle kløe** hos voksne med kronisk nyresygdom, som har behov for dialyse til at få rensset blodet.

Kapruvia virker på steder i kroppen, som kaldes kappa-opioidreceptorer, som medvirker til at kontrollere opfattelsen af kløe. Ved at stimulere disse receptorer på nerver og immunceller uden for hjernen, lindrer Kapruvia følelsen af kløe, som skyldes kronisk nyresygdom. Det aktive stof, difelikefalin, passerer ikke blod-hjerne-barrieren (den naturlige beskyttende barriere mellem blodkarrene og hjernen), hvilket mindsker risikoen for bivirkninger.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Kapruvia

Brug ikke Kapruvia

- hvis du er allergisk over for difelikefalin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Kapruvia (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får Kapruvia, hvis du:

- har et forøget kalium-niveau i blodet
- har eller har haft hjertesvigt eller en hjerterytmeforstyrrelse
- har nedsat funktion af blod-hjerne-barrieren, (som f.eks. kræft i hjernen eller centralnervesystemet eller en sygdom i centralnervesystemet som multipel sklerose eller demens), da det kan øge risikoen for bivirkninger.
- Er 65 år eller ældre, da du i så fald har større sandsynlighed for at blive døs af medicinen

- bruger lægemidler, som kan øge risikoen for dødsghed eller svimmelhed som f.eks.:
 - lægemidler, der giver langsommere hjerneaktivitet, f.eks. lægemidler, der hjælper mod søvnforstyrrelser og angst
 - lægemidler til behandling af allergi, forkølelse, kvalme og/eller opkastning, som kaldes sederende (sløvende) antihistaminer
 - stærke smertestillende midler, kaldet opioide analgetika
 Tal med lægen, hvis du tager nogle af disse lægemidler.

Børn og unge

Kapruvia anbefales ikke til børn under 18 år, da det ikke er undersøgt i denne patientgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Kapruvia

Fortæl lægen, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får Kapruvia.

Kapruvia er ikke undersøgt hos gravide kvinder. Det vides ikke, om Kapruvia kan skade det ufødte barn. Din læge vil tale med dig om, hvorvidt du må bruge Kapruvia under graviditeten.

Det vides ikke, om difelikefalin kan blive udskilt i brystmælk. Hvis du ammer, vil din læge rådgive dig om, hvorvidt du skal holde op med at amme eller med at bruge Kapruvia, idet han eller hun afvejer fordele og ulemper ved Kapruvia for barnet og dig, moderen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kapruvia kan give dødsghed og svimmelhed, som kan påvirke din reaktionsevne. Lad være med at køre bil eller betjene maskiner, hvis din reaktionsevne er nedsat, eller hvis du ikke kender Kapruvias virkning på din reaktionsevne.

Kapruvia indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge Kapruvia

Lægen vil finde frem til den rigtige dosis af Kapruvia til dig ud fra din kropsvægt. Lægemidlet vil blive givet som en indsprøjtning i en vene af en læge eller sygeplejerske, når din dialysebehandling er slut, via den slange, som forbinder dig med dialysemaskinen.

Kapruvia vil blive givet 3 gange om ugen. Det stiger til 4 gange om ugen, hvis du skal have en fjerde dialysebehandling. Der må højst gives 4 doser i løbet af en uge, selvom du får mere end 4 dialysebehandlinger.

Hvis en dialysebehandling ikke afsluttes, vil din læge beslutte, om det er bedst for dig at få Kapruvia efter den uafsluttede dialysebehandling eller vente til den næste dialysebehandling.

Hvis en dialysebehandling springes over, vil du få den samme dosis Kapruvia ved den næste dialysebehandling.

Kløen forventes at mindskes efter 2-3 ugers behandling med Kapruvia.

Patienter med nedsat leverfunktion

Dosisreduktion er ikke nødvendig hos patienter med mild eller moderat nedsat leverfunktion. Kapruvia anbefales ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion, da det ikke er undersøgt i denne patientgruppe.

Hvis du har fået for meget Kapruvia

Dette øger forekomsten af de bivirkninger, som er angivet i punkt 4. Informer lægen, hvis du mener, at det gælder for dig.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger er rapporteret hos patienter, der får dette lægemiddel:

Almindelige kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer:

- døsighed
- føleforstyrrelse i huden som stikkende, prikkende eller brændende fornemmelse eller følelsesløshed, nedsat følelse eller følsomhed

Ikke almindelige kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer:

- svimmelhed
- hovedpine
- ændringer i mental status (vågenhed og evne til at tænke klart), inkl. forvirring
- kvalme, opkastning
- diarré

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Kapruvia indeholder:

- Aktivt stof: difelikefalin.
Hvert hætteglas indeholder 50 mikrogram difelikefalin (som acetat) i 1.0 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: eddikesyre (til regulering af pH), natriumacetattrihydrat (til regulering af pH), natriumchlorid, vand til injektionsvæske. Se punkt 2 "Kapruvia indeholder natrium".

Udseende og pakningsstørrelser

Kapruvia er en klar, farveløs opløsning og fri for partikler (pH 4.5). Det leveres i hætteglas af glas med gummiprop, aluminiumsforsegling og blå flip-off-plastikhætte.

Pakningsstørrelser med 3 og 12 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.