

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kapruvia 50 mikrogrammaa/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 1 ml:n injektiopullo sisältää 50 mikrogrammaa difelikefaliinia (asetaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos, jossa ei ole hiukkasia (pH 4,5).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kapruvia on tarkoitettu krooniseen munuaistautiin liittyvän keskivaikean tai vaikean kutinan hoitoon aikuisille hemodialyysipotilaille (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Kapruvia-valmisteen käyttö tulee rajoittaa ainoastaan hoitolaitoksessa annettavaan hemodialyysihoitoon.

Kapruvia on tarkoitettu sellaisten terveydenhuollon ammattilaisten käyttöön, joilla on kokemusta difelikefaliinilla hoidettavien tilojen diagnosoinnista ja hoidosta. Muut kutinan aiheuttajat kuin krooninen munuaistauti on suljettava pois ennen difelikefaliinihoidon aloittamista.

Annostus

Difelikefaliinia annetaan 3 kertaa viikossa laskimonsisäisenä bolusinjektiona dialyysikierron laskimolinjaan hemodialyysihoidon lopussa joko takaisinhuuhtelun aikana tai sen jälkeen.

Difelikefaliinin suositeltu annos on 0,5 mikrogrammaa/kuivapainokilo (eli dialyysin jälkeinen tavoitepaino). Injektiopullosta otettavan kokonaisannoksen tilavuus (ml) lasketaan seuraavasti: $0,01 \times$ kuivapaino (kg) pyöristettynä lähimpään kymmenykseen (0,1 ml). Jos potilaan kuivapaino on 195 kg tai enemmän, suositeltu annos on 100 mikrogrammaa (2 ml). Injektio-tilavuudet annetaan seuraavassa taulukossa:

Painoalue (kuivapaino kilogrammoina)	Injektio-tilavuus 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

Painoalue (kuivapaino kilogrammoina)	Injektio tilavuus¹ (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 Jos tarvittava injektio tilavuus on yli 1 ml, saatetaan tarvita enemmän kuin yksi injektio pullo.

Difelikefaliinin kutinaa lievittävän vaikutuksen voidaan odottaa alkavan 2–3 viikon hoidon jälkeen.

Annosten jääminen väliin

Jos säännöllisen aikataulun mukainen hemodialyysihoito jää väliin, sama annos Kapruvia-valmistetta tulee antaa seuraavan hemodialyysihoidon yhteydessä.

Lisähoito

Jos viikon aikana annetaan 4. hemodialyysihoito, suositeltu annos Kapruvia-valmistetta tulee antaa hemodialyysin lopussa. Viikon aikana saa antaa enintään 4 annosta, vaikka hemodialyysihoitoja olisi viikon sisällä enemmän kuin 4. Neljäs Kapruvia-annos ei todennäköisesti aiheuta turvallisuuden vaarantavaa difelikefaliinin kertymistä, sillä hemodialyysi poistaa suurimman osan difelikefaliinista, jota elimistössä vielä on edellisen hoitokerran jäljiltä (ks. kohdat 4.9 ja 5.2). Neljännen annoksen turvallisuutta ja tehoa ei kuitenkaan ole täysin varmistettu, sillä tietoa ei ole riittävästi.

Potilaat, joiden hemodialyysihoitoa ei ole suoritettu loppuun

Jos hemodialyysihoito kestää alle 1 tunnin, difelikefaliinia ei pidä antaa ennen seuraavaa hemodialyysikertaa.

Jopa 70 % hemodialyysipotilaille annetusta difelikefaliinista poistuu potilaan elimistöstä ennen seuraavaa hemodialyysikertaa (ks. kohdat 4.9 ja 5.2). Seuraavan hemodialyysin ajankohtana plasmassa jäljellä oleva difelikefaliinipitoisuus pienenee noin 40–50 %:lla tunnin sisällä hemodialyysin aloittamisesta.

Maksan vajaatoimintapotilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Difelikefaliinia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa (National Cancer Institute (NCI) Organ Dysfunction Working Group (ODWG) -työryhmän määritelmän mukaan) sairastavilla henkilöillä, eikä sitä siksi suositella käytettäväksi tässä potilasryhmässä.

Iäkkäät potilaat (≥ 65 vuoden ikäiset)

Annossuosituksukset iäkkäille potilaille ovat samat kuin aikuisille potilaille.

Pediatriset potilaat

Difelikefaliinin turvallisuutta ja tehoa 0–17 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Kapruvia-valmistetta ei pidä laimentaa eikä sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Difelikefaliini poistuu dialyysikalvon läpi, joten se on annettava, kun verta ei enää kierrätetä dialyysaattorin kautta. Difelikefaliinia annetaan 3 kertaa viikossa laskimonsisäisenä bolusinjektiona dialyysikierron laskimolinjaan hemodialyysihoidon lopussa joko takaisinhuuhtelun aikana tai sen jälkeen.

Jos annos annetaan takaisinhuuhtelun jälkeen, Kapruvia-injektion jälkeen tulee antaa takaisinhuuhteluna vähintään 10 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä. Jos annos annetaan takaisinhuuhtelun aikana, letkun huuhteluun ei tarvitse käyttää ylimääräistä 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hyperkalemia

Hyperkalemiaa esiintyy yleisesti kroonista munuaistautia sairastavilla, hemodialyysihoidon saavilla potilailla. Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa hyperkalemiaa raportoitiin haittavaikutuksena numeerisesti enemmän difelikefaliinihoitoa saaneilla potilailla (4,7 %; 20/424 potilasta) kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (3,5 %; 15/424 potilasta). Syy-yhteyttä ei ole osoitettu. Kaliumpitoisuuden tiheää seuranta suositellaan.

Sydämen vajaatoiminta ja eteisvärinä

Difelikefaliinia ei ole tutkittu potilailla, joilla on New York Heart Association -luokan IV sydämen vajaatoiminta. Kliinisissä avaintutkimuksissa difelikefaliinihoitoa saaneilla potilailla ja lumelääkettä saaneilla potilailla todetuissa sydämen vajaatoiminta- ja eteisvärinätapauksissa todettiin pientä numeerista epätasapainoa, erityisesti potilailla, joilla on ollut eteisvärinää ja jotka keskeyttivät eteisvärinän hoidon tai jättivät hoidon väliin. Syy-yhteyttä ei ole osoitettu.

Potilaat, joilla on veri-aivoesteen toimintahäiriö

Difelikefaliini on perifeerisesti vaikuttava kappaa-opioidireseptorin agonisti, jonka pääsy keskushermostoon on rajallista. Veri-aivoesteen läpäisemättömyys on tärkeää, sillä se minimoi difelikefaliinin pääsyn keskushermostoon (ks. kohta 5.1). Jos potilaan veri-aivoesteen toiminta on häiriintynyt kliinisesti merkittävässä määrin (esim. primaarisen pahanlaatuisen aivokasvaimen, keskushermostometastaasien tai muiden tulehdustilojen, aktiivisen multipeliskleroosin tai pitkälle edenneen Alzheimerin taudin takia), voi olla olemassa riski, että difelikefaliinia pääsee keskushermostoon. Kapruvia-valmistetta tulee määrätä tällaisille potilaille varoen ja potilaan yksilöllisen hyöty-haittasapainon huomioiden, ja mahdollisia keskushermostoon kohdistuvia vaikutuksia on tarkkailtava.

Heitehuimaus ja uneliaisuus

Difelikefaliinia saavilla potilailla on esiintynyt heitehuimausta ja uneliaisuutta, jotka saattavat hävitä ajan mittaan hoidon jatkuessa (ks. kohta 4.8). Sedatiivisten antihistamiinien, opioidikipulääkkeiden tai muiden keskushermostoa lamaavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa suurentaa näiden haittavaikutusten todennäköisyyttä, ja näitä lääkkeitä on käytettävä varoen difelikefaliinihoidon aikana (ks. kohta 4.5).

Lumelääkkeeseen verrattuna uneliaisuutta esiintyi yleisemmin vähintään 65-vuotiailla (7,0 %) kuin alle 65-vuotiailla (2,8 %) difelikefaliinia saaneilla tutkittavilla.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia per injektio-pullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Difelikefaliini ei estä eikä indusoi CYP450-entsyymejä eikä ole CYP450-entsyymien substraatti. Se ei ole myöskään glukuronisoivien entsyymien estäjä. Difelikefaliini ei ole ihmisen kuljettajaproteiinien substraatti eikä estäjä (ks. kohta 5.2). Näin ollen difelikefaliinin ja muiden lääkevalmisteiden väliset yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä. Lääkevalmisteiden, kuten sedatiivisten antihistamiinien, opioidikipulääkkeiden tai muiden keskushermostoa lamaavien lääkevalmisteiden (esim. klonidiini, ondansetroni, gabapentiini, pregabaliini, tsolpideemi, alpratsolaami, sertraliini, tratsodoni) samanaikainen anto voi suurentaa heitehuimauksen ja uneliaisuuden todennäköisyyttä (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja difelikefaliinin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi Kapruvia-valmisteiden käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö difelikefaliini ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Kapruvia-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Eläinkokeet ovat osoittaneet difelikefaliinin erittyvän rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Difelikefaliinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Rotilla tehdyissä difelikefaliinitutkimuksissa ei todettu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Kapruvia-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Difelikefaliinia saavilla potilailla on raportoitu uneliaisuutta ja/tai heitehuimausta (ks. kohta 4.8).

Potilaita on varoitettava ajamasta autoa ja käyttämästä vaarallisia koneita, ennen kuin difelikefaliinin vaikutus hänen ajokykyynsä ja koneidenkäyttökykyynsä on tiedossa. Uneliaisuus ilmaantui ensimmäisten 3 hoitoviikon aikana ja yleensä väheni hoidon jatkuessa. Heitehuimaus ilmaantui ensimmäisten 9 hoitoviikon aikana ja oli yleensä ohimenevää.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lumekontrolloiduissa ja kontrolloimattomissa vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa noin 6,6 %:lla potilaista ilmeni vähintään yksi haittavaikutus difelikefaliinihoidon aikana. Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat uneliaisuus (1,1 %), heitehuimaus (0,9 %), parestesia (mukaan lukien hypestesia, suun parestesia ja suun hypestesia) (1,1 %), päänsärky (0,6 %), pahoinvointi (0,7 %), oksentelu (0,7 %), ripuli (0,2 %) ja mielen tilan muutokset (mukaan lukien sekavuustila) (0,3 %). Useimmat näistä tapahtumista olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita, niillä ei ollut haitallisia seurauksia, ja ne korjaantuivat hoidon jatkuessa. Mikään tapahtumista ei ollut vakava, ja hoidon

lopettamiseen johtaneiden tapahtumien ilmaantuvuus oli $\leq 0,5$ % kaikkien edellä mainittujen haittatapahtumien osalta.

Haittavaikutustaulukko

Lumekontrolloiduissa ja kontrolloimattomissa vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa difelikefaliinihoitoa saaneilla potilailla (N = 1 306) todetut haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 1 MedDRA-elinjärjestelmäluokan, suositeltujen termien ja yleisyyden mukaan.

Yleisyydet määritellään seuraavasti: yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Taulukko 1: Hemodialyysipotilailla esiintyneet haittavaikutukset, joiden katsottiin liittyvän difelikefaliinihoitoon

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Yleinen	Melko harvinainen
Psykkiset häiriöt		Mielentilan muutokset ¹
Hermosto	Uneliaisuus, parestesia ²	Heitehuimaus, päänsärky
Ruoansulatuselimistö		Oksentelu, pahoinvointi, ripuli

¹ Mielentilan muutoksiin sisältyivät suositellut MedDRA-termit sekavuustila ja mielentilan muutokset.

² Parestesiaan sisältyivät suositellut MedDRA-termit parestesia, hypestesia, suun parestesia ja suun hypestesia.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Uneliaisuus

Uneliaisuutta raportoitiin hoidon aikana ilmenneenä haittavaikutuksena 2,2 %:lla difelikefaliinihoitoon satunnaistetuista tutkittavista. Valtaosa näistä tapahtumista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita. Uneliaisuus johti difelikefaliinihoidon lopettamiseen 0,3 %:lla potilaista. Uneliaisuutta raportoitiin vakavana haittatapahtumana $< 0,1$ %:lla difelikefaliinihoitoa saaneista tutkittavista. Uneliaisuuden ja difelikefaliinihoidon välillä raportoitiin syy-yhteys 1,1 %:lla potilaista. Uneliaisuus ilmaantui ensimmäisten 3 hoitoviikon aikana ja yleensä väheni hoidon jatkuessa. Uneliaisuuden todennäköisyys saattaa suurentua, jos difelikefaliinia käytetään samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Heitehuimaus

Heitehuimausta raportoitiin hoidon aikana ilmenneenä haittavaikutuksena 7,9 %:lla difelikefaliinihoitoon satunnaistetuista tutkittavista. Valtaosa näistä tapahtumista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita. Heitehuimaus johti difelikefaliinihoidon lopettamiseen 0,5 %:lla potilaista. Heitehuimausta raportoitiin vakavana haittatapahtumana 0,5 %:lla difelikefaliinihoitoa saaneista tutkittavista. Heitehuimauksen ja difelikefaliinihoidon välillä raportoitiin syy-yhteys 0,9 %:lla potilaista. Heitehuimaus ilmaantui ensimmäisten 9 hoitoviikon aikana ja oli yleensä ohimenevää. Heitehuimauksen todennäköisyys saattaa suurentua, jos difelikefaliinia käytetään samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Mielentilan muutokset

Mielentilan muutoksia (mukaan lukien sekavuustila) raportoitiin hoidon aikana ilmenneenä haittavaikutuksena 4,4 %:lla difelikefaliinihoitoon satunnaistetuista tutkittavista. Suurin osa näistä tapahtumista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita. Mielentilan muutokset johtivat difelikefaliinihoidon lopettamiseen 0,2 %:lla potilaista. Mielentilan muutoksia raportoitiin vakavana haittatapahtumana 2,2 %:lla difelikefaliinihoitoa saaneista tutkittavista. Mielentilan muutosten ja difelikefaliinihoidon välillä raportoitiin syy-yhteys 0,3 %:lla potilaista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Hemodialyysipotilaille annettiin kliinisissä tutkimuksissa difelikefaliinia kerta-annoksina, jotka olivat enintään 12-kertaisia kliiniseen annokseen 0,5 mikrogrammaa/kg nähden, ja toistuvina annoksina, jotka olivat enintään 5-kertaisia kliiniseen annokseen 0,5 mikrogrammaa/kg nähden.

Haittatapahtumien, kuten heitehuimauksen, uneliaisuuden, mielentilan muutosten, parestesian, väsymyksen, hypertension ja oksentelun, esiintyvyyden todettiin lisääntyvän annoksesta riippuvalla tavalla.

Yliannostustapauksessa tulee antaa asianmukaista hoitoa potilaan kliinisen tilan perusteella.

Neljä tuntia kestänyt hemodialyysi suurivirtauksisella dialyysattorilla poisti plasmasta tehokkaasti noin 70–80 % difelikefaliinista, eikä difelikefaliinia havaittu plasmassa enää toisen dialyysikierron lopussa (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut lääkevalmisteet, muut, ATC-koodi: V03AX04

Vaikutusmekanismi

Difelikefaliini on selektiivinen kappa-opioidireseptorin agonisti, joka penetroituu keskushermostoon huonosti.

Difelikefaliinin fysikaalis-kemialliset ominaisuudet (vesiliukoinen, synteettinen D-aminohappopeptidi, jolla on suuri poolinen pinta-ala ja varaus fysiologisessa pH:ssa) minimoivat sen passiivisen diffuusion (läpäisevyyden) ja aktiivisen kuljetuksen solukalvojen läpi ja rajoittavat siten sen penetroitumista keskushermostoon.

Krooniseen munuaistautiin liittyvän kutinan patofysiologian arvellaan olevan monisyinen. Siihen liittyy systeemistä tulehdusta ja endogeenisen opioidijärjestelmän epätasapainoa (esim. myy-opioidireseptorien yli-ilmentymistä ja samanaikaista kappa-opioidireseptorien vaimennussäätelyä). Opioidireseptorien tiedetään vaikuttavan kutinasignaaleihin ja tulehdukseen, ja kappa-opioidireseptorien aktivaatio vähentää kutinaa ja saa aikaan immunomodulatorisia vaikutuksia. Ääreishermoston tuntohermosoluissa ja immuunisoluissa tapahtuvan, difelikefaliinin aikaansaaman kappa-opioidireseptorien aktivaation katsotaan olevan mekanistisesti vastuussa lääkkeen kutinaa vähentävistä ja tulehdusta estävistä vaikutuksista.

Kliininen teho ja turvallisuus

Lumekontrolloidut tutkimukset

Kahdessa kliinisessä vaiheen 3 avaintutkimuksessa, joissa käytettiin samankaltaista kaksoissokkoutettua, satunnaistettua, lumekontrolloitua tutkimusasetelmaa (KALM-1 ja KALM-2), kroonista munuaistautia sairastaville hemodialyysipotilaille, joilla esiintyi keskivaikeaa tai vaikeaa kutinaa, annettiin joko lumelääkettä tai difelikefaliinia annoksena 0,5 mikrogrammaa/kg laskimoon 3 kertaa viikossa hemodialyysin jälkeen 12 viikon ajan. Annosten enimmäismäärä oli 4 annosta viikossa, mikäli potilas sai viikon aikana ylimääräisen dialyysihoidon. Molemmissa tutkimuksissa ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden prosenttiosuus, joiden pahinta kutinaa mittaavan Worst Itching-Numerical Rating Scale (WI-NRS) -arviointiasteikon pistearvo oli pienentynyt vähintään 3 pisteellä lähtötilanteesta viikolla 12. Molemmissa tutkimuksissa tärkeimpiä toissijaisia päätetapahtumia olivat niiden potilaiden prosenttiosuudet, joiden WI-NRS-pisteet olivat parantuneet vähintään 4 pisteellä 12 viikon jälkeen, sekä kutinan vaikeusasteen ja kutinaan liittyvän elämänlaadun (QoL) muutokset Skindex-10- ja 5-D Itch -asteikoilla mitattuna. Mukana oli myös hoitovasteen saavuttaneiden analyysi, joka perustui potilaan yleisarvioon muutoksesta.

Avaintutkimukseen otettiin yhteensä 851 potilasta, joilla oli keskivaikeaa tai vaikeaa kutinaa (lähtötilanteen WI-NRS > 4). Potilaiden keski-ikä oli 59 vuotta, 33,1 % potilaista oli vähintään 65-vuotiaita ja 11,1 % vähintään 75-vuotiaita, ja 60 % potilaista oli miehiä. Lähtötilanteen keskimääräiset WI-NRS-pisteet olivat 7,18 sekä difelikefaliini- että lumeryhmässä; lähtötilanteen mediaani WI-NRS-pisteet olivat 7,13 (vaihteluväli 4,2–10) difelikefaliini- ja 7,13 (vaihteluväli 4,1–10) lumeryhmässä. Muut taudin piirteet olivat lähtötilanteessa vertailukelpoiset difelikefaliini- ja lumeryhmissä: kroonisen munuaistaudin diagnosoinnista kulunut aika (8,22 vuotta vs. 8,54 vuotta), kutinan kesto (3,20 vuotta vs. 3,31 vuotta) ja kutinaa lievittävien lääkkeiden kuten antihistamiinien, kortikosteroidien, gabapentiinin tai pregabaliinin käyttö (37,5 % vs. 38 %). Tutkimuksissa difelikefaliini vähensi kutinan voimakkuutta merkitsevästi ja paransi kutinaan liittyvää elämänlaatua 12 viikon aikana taulukossa 2 kuvatulla tavalla.

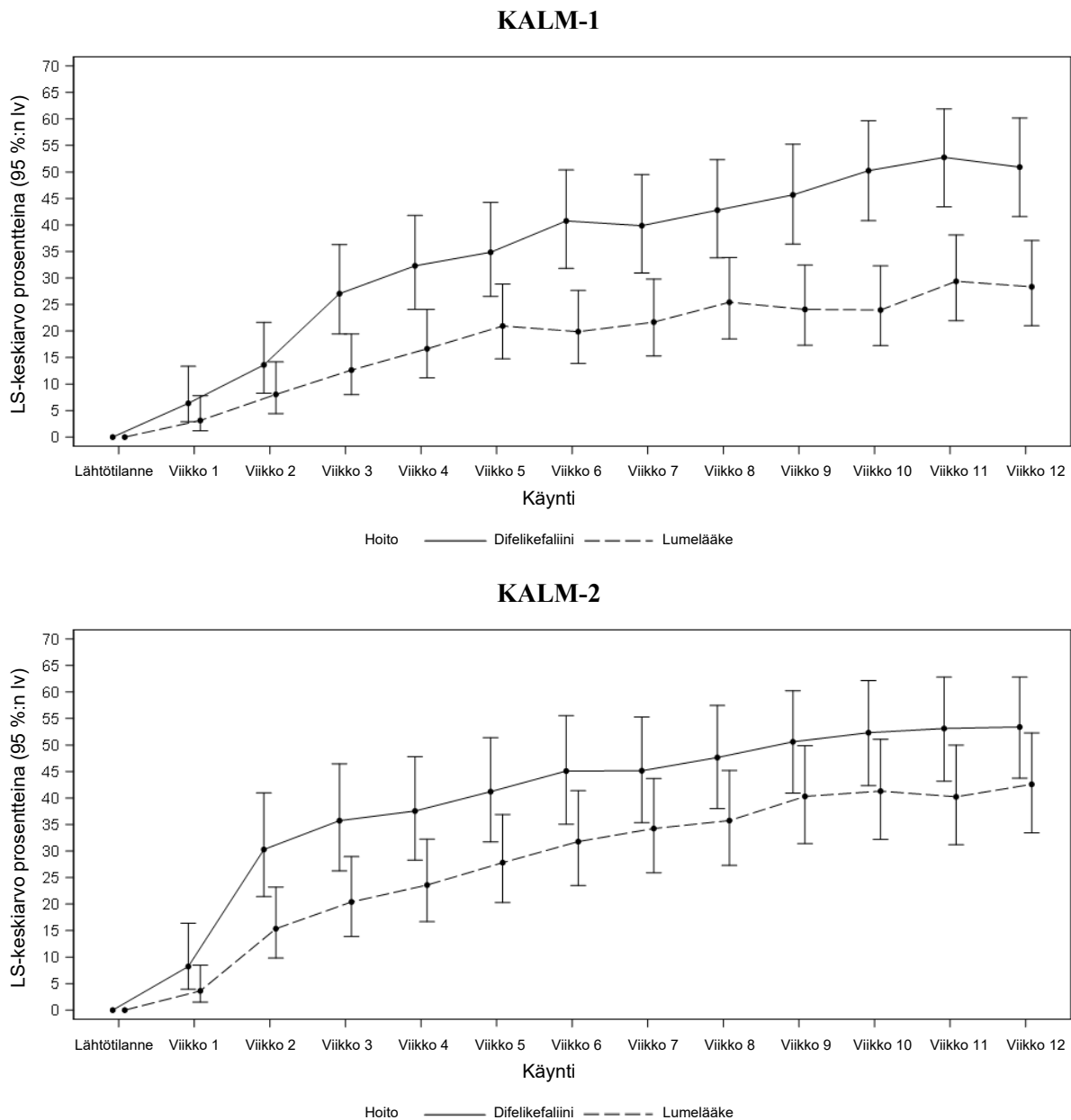
Taulukko 2: Yhteenveto ensisijaisista ja tärkeimmistä toissijaisista tuloksista KALM-1- ja KALM-2-tutkimuksissa viikolla 12

Päätetapahtuma viikon 12 loppuun mennessä	KALM-1 (n = 378)		KALM-2 (n = 473)	
	difelikefaliini (n = 189)	Lumelääke (n = 189)	difelikefaliini (n = 237)	Lumelääke (n = 236)
Ensisijainen päätetapahtuma				
WI-NRS				
Potilaat, joiden pistearvo parani ≥ 3 pisteellä (%)	51,0 % (p < 0,001)	27,6 %	54,0 % (p = 0,02)	42,2 %
Toissijaiset päätetapahtumat				
WI-NRS				
Potilaat, joiden pistearvo parani ≥ 4 pisteellä (%)	38,9 % (p < 0,001)	18,0 %	41,2 % (p = 0,01)	28,4 %
Skindex-10				
Muutos lähtötilanteesta [kokonaispisteet]	-17,2 (p < 0,001)	-12,0	-16,6 (p = 0,171)	-14,8
5-D Itch				
Muutos lähtötilanteesta [kokonaispisteet]	-5,0 (p < 0,001)	-3,7	-4,9 Ei soveltuva ¹	-3,8

¹ Ei testattu hierarkkisen testausjärjestyksen perusteella.

Kuvassa 1 esitetään tutkimusviikoittain niiden KALM-1- ja KALM-2-tutkimuksiin osallistuneiden potilaiden keskimääräiset prosenttiosuudet, joiden WI-NRS-pistearvo parani ≥ 3 pisteellä lähtötilanteesta. Kerroinsuhteiden perusteella difelikefaliinia suosiva tilastollisesti merkitsevä paranema oli nähtävissä viikkoon 3 mennessä KALM-1-tutkimuksessa ja viikkoon 2 mennessä KALM-2-tutkimuksessa, ja sama suuntaus jatkui molemmissa tutkimuksissa kaikilla seuraavilla viikoilla viikon 12 loppuun asti.

Kuva 1: Niiden potilaiden viikoittaiset prosenttiosuudet, joiden WI-NRS-pisteet paranivat ≥ 3 pisteellä KALM-1- ja KALM-2-tutkimuksissa (ITT-populaatio)



Iv = luottamusväli; ITT = hoitoaikkeen mukainen; LS = pienin neliösumma; WI-NRS = Worst Itching-Numerical Rating Scale -arviointiasteikko

Avoimet jatkotutkimukset

Difelikefaliinihoidon vaikutusta arvioitiin enintään 52 viikon ajalta 5-D Itch -asteikolla KALM-1- ja KALM-2-tutkimusten yhdellä hoitoryhmällä toteutetuissa avoimissa jatkotutkimuksissa, joihin osallistui 712 potilasta.

Potilailla, jotka siirtyivät lumelääkkeestä difelikefaliiniin kaksoissokkoutetun vaiheen lopussa, 5-D Itch -pisteissä todettiin paranemista 4 viikkoa kestäneen hoidon jälkeen. Lähtötilanteen jälkeen tapahtuneen muutoksen pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe) oli verrattavissa potilaisiin, jotka olivat saaneet difelikefaliinia tutkimuksen alusta asti: -6,0 (0,22) vs. -5,7 (0,23). 5-D Itch -pisteiden paranema säilyi molemmissa hoitoryhmissä koko 52 viikkoa kestäneen hoidon ajan.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset difelikefaliinin käytöstä krooniseen munuaistautiin liittyvän kutinan hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla hemodialyysipotilailla difelikefaliinin kokonaispuhdistuma vähenee terveisiin henkilöihin verrattuna, ja plasman lääkeainepitoisuudet pienenevät hitaasti, kunnes dialyysi poistaa lääkkeen. Koska difelikefaliinista poistuu dialyysissä 70-80 %, difelikefaliini annetaan näille potilaille kunkin hemodialyysikerran jälkeen. Saatavilla olevat tiedot yksilöiden välisestä vaihtelusta hemodialyysipotilailla, jotka saavat difelikefaliinia annoksena 0,5 mikrogrammaa/kg, viittaavat siihen, että AUC-arvo voi vaihdella yli 30 %.

Jakautuminen

Difelikefaliinin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä tai kohtalaista (24–32 %), eikä munuaisten vajaatoiminta vaikuta siihen. Keskimääräinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa oli terveillä tutkittavilla 145–189 ml/kg ja keskivaikkeasta tai vaikeasta kutinasta kärsivillä hemodialyysipotilailla 214–301 ml/kg. Difelikefaliinin penetroituminen keskushermostoon on vähäistä (alle määritysrajan) fysikaalis-kemiallisten tietojen, *in vitro* -tietojen ja eläimistä saatujen tietojen perusteella.

Eliminaatio

Terveillä henkilöillä difelikefaliini poistuu elimistöstä pääasiassa munuaisteitse, sillä noin 81 % annoksesta erittyy virtsaan ja 11 % ulosteeseen. Sekä terveillä vapaaehtoisilla että hemodialyysipotilailla suurin osa virtsaan ja ulosteeseen erittyneestä annoksesta oli muuttumattomassa muodossa olevaa difelikefaliinia ja vain pieni määrä oletettuja metaboliitteja, joista yhdenkään osuus ei ollut yli 2,5 %. Keskimääräinen kokonaispuhdistuma oli 54–71 ml/h/kg ja keskimääräiset puoliintumisajat 2–3 tuntia. Sitä vastoin hemodialyysipotilailla eliminaatio tapahtui pääasiassa ulosteen kautta, sillä keskimäärin noin 59 % annoksesta erittyi ulosteeseen, 19 % hemodialysoitiin ja noin 11 % virtsaan. Verrattuna tutkittaviin, joiden munuaiset toimivat normaalisti, keskimääräinen kokonaispuhdistuma pieneni ja puoliintumisajat suurenivat noin 10-kertaisesti, ja niiden vaihteluvälit olivat 5,3–7,5 ml/h/kg ja vastaavasti 23–31 tuntia.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Difelikefaliini ei ole CYP1A2:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n, CYP2D6:n tai CYP3A4:n substraatti eikä CYP1A2:n, CYP2B6:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n, CYP2D6:n tai CYP3A4/5:n estäjä, eikä se indusoi ihmisen CYP1A2:ta, CYP2B6:ta tai CYP3A:ta lainkaan tai juuri lainkaan. Se ei ole myöskään glukuronidaatioentsyymien (UGT1A3, UGT1A9 tai UGT2B7) estäjä.

Difelikefaliini ei ole myöskään BCRP:n, BSEP:n, LAT1:n, MATE1:n, MATE2-K:n, MRP2:n, OAT1:n, OAT3:n, OATP1A2:n, OATP1B1:n, OATP1B3:n, OCT1:n, OCT2:n, OCT3:n, P-glykoproteiinin, PEPT1:n tai PEPT2:n estäjä eikä ASBT:n, BCRP:n, BSEP:n, LAT1:n, MATE1:n, MATE2-K:n, MRP2:n, OAT1:n, OAT2:n, OAT3:n, OATP1A2:n, OATP1B1:n, OATP1B3:n, OATP2B1:n, OCT1:n, OCT2:n, OCT3:n, OCTN1:n, OCTN2:n, OST $\alpha\beta$:n, P-glykoproteiinin, PEPT1:n tai PEPT2:n substraatti.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Terveillä tutkittavilla difelikefaliinin farmakokinetiikan osoitettiin olevan lineaarista ja suhteessa annokseen (testatut annosalueet olivat kerta-annostutkimuksissa 1–40 mikrogrammaa/kg ja toistuvan altistuksen tutkimuksissa 1–20 mikrogrammaa/kg). Suhteellisuus annokseen vakaassa tilassa vahvistettiin myös kroonista munuaistautia sairastavilla hemodialyysipotilailla, jotka saivat toistuvasti

0,5–2,5 mikrogrammaa/kg 3 kertaa viikossa 1 viikon ajan. Eräässä toisessa tutkimuksessa suhteellisuus annokseen todettiin kuitenkin annoksilla 0,5 ja 1 mikrogrammaa/kg mutta ei annoksella 1,5 mikrogrammaa/kg. Plasman pienimmät lääkeainepitoisuudet saavuttivat vakaan tilan toiseen annokseen mennessä, ja annoksella 0,5 mikrogrammaa/kg keskimääräinen kertymissuhde oli yhdessä tutkimuksessa 1,144 AUC_{0–48h}-arvon perusteella ja toisessa tutkimuksessa 1,33 AUC_{0–44h}-arvon perusteella, mikä osoittaa, että kertymisparametrit voivat vaihdella yli 30 %.

Ominaisuudet tutkittavien tai potilaiden erityisryhmissä

Saatavilla olevan näytön perusteella ei ole viitteitä siitä, että iän, sukupuolen, etnisen alkuperän tai lievän tai keskivaikean maksan vajaatoiminnan kaltaisilla tekijöillä olisi mitään vaikutusta difelikefaliinin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ei todettu vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen, varhaisvaiheen alkionkehitykseen eikä prenataaliseen tai postnataaliseen kehitykseen altistuksella, joka oli jopa 2 000-kertainen ihmisen AUC-arvoon verrattuna. Myöskään kaniineilla ei todettu prenataaliseen kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia, vaikka ihmisen AUC-arvoon nähden 30-kertainen altistus aiheutti emoille huomattavia haittavaikutuksia.

Rotilla difelikefaliini läpäisee istukan.

Väärinkäytön ja riippuvuuden mahdollisuus

Rotilla tehtyjen väärinkäytön ja riippuvuuden mahdollisuutta selvittäneiden tutkimusten mukaan difelikefaliiniin ei todennäköisesti liity fyysisen riippuvuuden tai väärinkäytön riskiä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etikkahappo (pH:n säätöön)
Natriumasetaattitrihydraatti (pH:n säätöön)
Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kapruvia toimitetaan kertakäyttöisissä 2 ml:n lasisissa (tyypin I lasista valmistetuissa) injektiopulloissa, joissa on bromobutylikumitulppa, alumiinisinetti ja sininen irti napsautettava muovikorkki.

Pakkauskoot: 3 ja 12 injektiopulloa, jotka sisältävät 1 ml injektionestettä.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Vain kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25 huhtikuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Kapruvia 50 mikrogrammaa/ml injektioneste, liuos
difelikefaliini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 50 mikrogrammaa difelikefaliinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: etikkahappo ja natriumasetaattitrihydraatti (pH:n säätöön), natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
3 x 1 ml:n injektiopulloja
12 x 1 ml:n injektiopulloja

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.
Vain kertakäyttöön.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Kapruvia 50 mikrog/ml injektioneste
difelikefaliini
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

50 mikrog/ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Kapruvia 50 mikrogrammaa/ml injektioneste, liuos difelikefaliini

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Kapruvia on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Kapruvia-valmistetta
3. Miten Kapruvia-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Kapruvia-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Kapruvia on ja mihin sitä käytetään

Kapruvia-valmisteen vaikuttava aine on difelikefaliini. Sitä käytetään **kutinan hoitoon** kroonista munuaistautia sairastaville aikuisille, jotka tarvitsevat dialyysihoitoa veren puhdistamiseksi.

Kapruvia-valmisteen vaikutus kohdistuu elimistössä kappi-opioidireseptoreihin, jotka säätelevät kutinan aistimista. Stimuloimalla näitä reseptoreita aivojen ulkopuolella sijaitsevissa hermoissa ja immuunisoluissa Kapruvia lievittää kroonisen munuaistaudin aiheuttamaa kutinan tunnetta. Vaikuttava aine, difelikefaliini, ei läpäise veri-aivoestettä (verisuonten ja aivojen välinen luonnollinen suojaeste), mikä pienentää haittavaikutusten riskiä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Kapruvia-valmistetta

Älä käytä Kapruvia-valmistetta

- jos olet allerginen difelikefaliinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Kapruvia-valmistetta, jos:

- veresi kaliumpitoisuus on korkea
- sinulla on tai on ollut heikko sydän tai sydämen rytmihäiriö
- sinulla on veri-aivoesteen toimintahäiriö (kuten aivojen tai keskushermoston syöpäsairaus tai jokin keskushermoston sairaus, kuten multippeliskleroosi tai dementia), sillä tämä voi suurentaa haittavaikutusten riskiä
- olet vähintään 65-vuotias, sillä lääke saattaa aiheuttaa sinulle todennäköisemmin uneliaisuutta

- käytät seuraavanlaisia lääkkeitä, jotka voivat suurentaa uneliaisuuden tai heitehuimauksen riskiä:
 - lääkkeitä, jotka hidastavat aivojen toimintaa, kuten unihäiriöiden ja ahdistuneisuuden hoitoon käytettävät lääkkeet
 - rauhoittavat antihistamiinit, joita käytetään allergioiden, flunssan, pahoinvoinnin ja/tai oksentelun hoitoon
 - opioidikipuläläkkeitä, jotka ovat voimakkaita kipuläläkkeitä

Keskustele lääkärin kanssa, jos käytät jotakin näistä lääkkeistä.

Lapset ja nuoret

Kapruvia-valmistetta ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille, sillä sitä ei ole tutkittu näillä potilailla.

Muut lääkevalmisteet ja Kapruvia

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin sinulle annetaan Kapruvia-valmistetta.

Kapruvia-valmistetta ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla. Ei tiedetä, voiko Kapruvia vahingoittaa syntymätöntä lasta. Lääkäri keskustelee kansasi siitä, voitko käyttää Kapruvia-valmistetta raskauden aikana.

Ei tiedetä, erittyykö difelikefaliini rintamaitoon. Jos imetät, lääkäri kertoo, onko sinun lopetettava imetys vai Kapruvia-valmisteen käyttö, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille eli sinulle.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Kapruvia voi aiheuttaa uneliaisuutta ja heitehuimausta, jotka saattavat vaikuttaa reaktiokykyyn. Älä aja autoa äläkä käytä koneita, jos reaktiokykyysi on heikentynyt tai et tiedä, miten Kapruvia vaikuttaa reaktiokykyysi.

Kapruvia sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioipullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Kapruvia-valmistetta käytetään

Lääkäri määrittää sinulle sopivan Kapruvia-annoksen painosi perusteella. Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa lääkkeen pistoksena laskimoon dialyysihoidon lopussa saman letkun kautta, jolla sinut on kytketty dialyysilaitteeseen.

Kapruvia-valmistetta annetaan 3 kertaa viikossa. Antokertojen määrää lisätään neljään, jos viikon aikana tehdään neljäs dialyysi. Enempää kuin neljää annosta ei suositella, vaikka dialyysihoitokertoja olisi viikon sisällä enemmän kuin 4.

Jos dialyysihoito jää kesken, lääkäri päättää, onko Kapruvia-valmistetta parempi antaa kesken jääneen dialyysikerran jälkeen vai vasta seuraavan dialyysihoidon yhteydessä.

Jos dialyysihoito jää väliin, saat tavanomaisen annoksen Kapruvia-valmistetta seuraavan dialyysihoidon yhteydessä.

Kutinan odotetaan lievittyvän 2–3 viikon Kapruvia-hoidon jälkeen.

Maksan vajaatoimintapotilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Kapruvia-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, sillä sitä ei ole tutkittu näillä potilailla.

Jos sinulle annetaan enemmän Kapruvia-valmistetta kuin pitäisi

Tämä suurentaa kohdassa 4 lueteltujen haittavaikutusten esiintymistodennäköisyyttä. Kerro lääkärille, jos epäilet, että tämä koskee sinua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu tätä lääkettä saavilla potilailla:

Yleinen, voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä:

- uneliaisuus
- ihon tuntohäiriö, kuten kihelmöinnin, pistelyn, kuumotuksen tai puutumisen tunne, heikentynyt tuntoaisti tai vähentynyt herkkyys.

Melko harvinainen, voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta:

- heitehuimaus
- päänsärky
- mielentilan muutokset (vireystilassa ja ajattelun selkeydessä), mukaan lukien sekavuus
- pahoinvointi, oksentelu
- ripuli.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Kapruvia-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Kapruvia sisältää

- Vaikuttava aine on difelikefaliini.
Yksi injektiopullo sisältää 50 mikrogrammaa difelikefaliinia (asetaattina) 1,0 ml:ssa liuosta.
- Muut aineet ovat etikkahappo (pH:n säätöön), natriumasetaatitrihydraatti (pH:n säätöön), natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. kohta 2 ”Kapruvia sisältää natriumia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Kapruvia on kirkas, väritön liuos, jossa ei ole hiukkasia (pH 4,5). Se toimitetaan lasisessa injektiopullossa, jossa on kumitulppa, alumiinisineti ja sininen irti napsautettava muovikorkki.

Pakkauskoot: 3 ja 12 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltija.

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.