

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Kapruvia 50 mikrograma/ml otopina za injekciju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica od 1 ml sadrži 50 mikrograma difelikefalina (u obliku acetata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna otopina, bez čestica (pH 4,5).

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Kapruvia je indicirana za liječenje umjerenog do teškog svrbeža povezanog s kroničnom bubrežnom bolešću u odraslih bolesnika na hemodijalizi (vidjeti dio 5.1).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Primjenu lijeka Kapruvia potrebno je ograničiti samo na primjenu u bolesnika na hemodijalizi u centrima za hemodijalizu.

Lijek Kapruvia smiju primjenjivati zdravstveni radnici koji imaju iskustva u dijagnozi i liječenju stanja za koje je indiciran difelikefalin. Prije početka liječenja difelikefalinom potrebno je isključiti druge uzroke svrbeža koji nisu kronična bubrežna bolest.

#### Doziranje

Difelikefalin se primjenjuje 3 puta tjedno intravenskom bolusnom injekcijom u vensku liniju dijaliznog kruga, na kraju liječenja hemodijalizom tijekom ispiranja (engl. *rinseback*) ili nakon ispiranja.

Preporučena doza difelikefalina je 0,5 mikrograma/kg suhe tjelesne težine (tj. ciljane težine nakon dijalize). Ukupni volumen doze (u ml) koji je potreban iz bočice računa se na sljedeći način:  $0,01 \times$  suha tjelesna težina (kg), zaokruženo na najbližu desetinu (0,1 ml). Za bolesnike čija je suha tjelesna težina jednaka ili veća od 195 kg preporučena doza iznosi 100 mikrograma (2 ml). Volumeni injekcije detaljno su navedeni u tablici u nastavku:

Raspon težine (suha tjelesna težina u kg)	Volumen injekcije <sup>1</sup> (ml)
40 – 44	0,4
45 – 54	0,5
55 – 64	0,6
65 – 74	0,7

<b>Raspon težine</b> (suha tjelesna težina u kg)	<b>Volumen injekcije<sup>1</sup></b> (ml)
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

<sup>1</sup> U slučaju kada je potreban volumen injekcije veći od 1 ml može biti potrebno upotrijebiti više od jedne bočice.

Učinak difelikefalina u smanjenju svrbeža očekuje se nakon 2 – 3 tjedna liječenja.

#### *Propuštene doze*

Ako se propusti zakazano redovito liječenje hemodijalizom, Kapruvia se treba primijeniti prilikom sljedećeg liječenja hemodijalizom u jednakoj dozi.

#### *Dodatno liječenje*

Ako se tijekom jednog tjedna provede 4. hemodijaliza, Kapruvia se treba primijeniti na kraju hemodijalize u preporučenoj dozi. Ne smije se primijeniti više od 4 doze tjedno, čak i ako se u tjednu provede više od 4 liječenja hemodijalizom. Četvrta doza lijeka Kapruvia vjerojatno neće dovesti do nakupljanja difelikefalina koje bi ugrožavalo sigurnost jer će većina preostalog difelikefalina iz prethodnog liječenja biti uklonjena hemodijalizom (vidjeti dijelove 4.9 i 5.2). No sigurnost i djelotvornost 4. doze nisu u potpunosti ustanovljene zbog nedostatnih podataka.

#### *Bolesnici s nedovršenom hemodijalizom*

Pri liječenju hemodijalizom u trajanju kraćem od 1 sata potrebno je suzdržati se od primjene difelikefalina do sljedeće hemodijalize.

Nakon primjene difelikefalina u bolesnika na hemodijalizi, do 70 % eliminira se iz tijela prije sljedeće hemodijalize (vidjeti dijelove 4.9 i 5.2). Razina difelikefalina u plazmi u vrijeme sljedeće hemodijalize smanjuje se za oko 40 – 50 % tijekom sat vremena hemodijalize.

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre*

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Ispitivanja difelikefalina nisu provedena u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre, definiranim prema kriterijima Radne skupine za disfunkciju organa Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*, NCI ODWG) te se stoga ne preporučuje za uporabu u toj populaciji bolesnika.

#### *Starija populacija (≥ 65 godina)*

Preporučena doza za starije bolesnike jednaka je kao i za odrasle bolesnike.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost difelikefalina u djece u dobi od 0 – 17 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Kapruvia se ne smije razrjeđivati ni miješati s ostalim lijekovima.

Difelikefalin se uklanja kroz membranu dijalizatora i mora se primijeniti nakon što krv više ne cirkulira kroz dijalizator. Difelikefalin se primjenjuje 3 puta tjedno intravenskom bolusnom injekcijom u vensku liniju dijaliznog kruga, na kraju liječenja hemodijalizom tijekom ispiranja ili nakon ispiranja. Kada se primjenjuje nakon ispiranja, nakon injekcije lijeka Kapruvia potrebno je primijeniti najmanje volumen od 10 ml otopine natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije za ispiranje. Ako se doza daje tijekom ispiranja, nije potrebna dodatna otopina natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju za ispiranje linije.

#### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Hiperkalijemija

Hiperkalijemija se često javlja u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću koji su na hemodijalizi. U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima prijavljena je numerički viša stopa štetnih događaja hiperkalijemije za bolesnike liječene difelikefalinom (4,7 %; 20/424 bolesnika) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (3,5 %; 15/424 bolesnika). Nije utvrđena uzročno-posljedična veza. Preporučuje se učestalo praćenje razina kalija.

##### Zatajenje srca i atrijska fibrilacija

Difelikefalin nije ispitan u bolesnika sa zatajenjem srca klase IV prema Njujorškom kardiološkom društvu (engl. *New York Heart Association*, NYHA). U ključnim kliničkim ispitivanjima zapažena je mala numerička neravnoteža događaja zatajenja srca i atrijske fibrilacije u bolesnika liječenih difelikefalinom u odnosu na one koji su primali placebo, osobito u bolesnika s atrijskom fibrilacijom u anamnezi koji su prestali primati ili su propustili liječenje atrijske fibrilacije. Nije utvrđena uzročno-posljedična veza.

##### Bolesnici s oštećenom krvno-moždanom barijerom

Difelikefalin je periferni agonist kapa opioidnog receptora s ograničenim pristupom središnjem živčanom sustavu (SŽS-u). Cjelovitost krvno-moždane barijere važna je da bi se unos difelikefalina u SŽS smanjio na najmanju moguću mjeru (vidjeti dio 5.1). Bolesnici s klinički važnim poremećajima krvno-moždane barijere (npr. primarnim zloćudnim oboljenjima mozga, metastazama u SŽS-u ili drugim upalnim stanjima, aktivnom multiplom sklerozom, uznapredovalom Alzheimerovom bolešću) mogu biti izloženi riziku od ulaska difelikefalina u SŽS. U takvih bolesnika lijek Kapruvia mora se propisivati s oprezom, uzimajući u obzir njihov osobni odnos koristi i rizika, uz promatranje radi zapažanja potencijalnih učinaka na SŽS.

##### Omaglica i somnolencija

U bolesnika koji primaju difelikefalin znale su se pojaviti omaglica i somnolencija koje se mogu povući s vremenom uz nastavak primjene (vidjeti dio 4.8). Istodobna primjena sedativnih antihistaminika, opioidnih analgetika ili drugih depresora središnjeg živčanog sustava može povećati vjerojatnost tih nuspojava, pa ih je tijekom liječenja difelikefalinom potrebno primjenjivati s oprezom (vidjeti dio 4.5).

U usporedbi s placebom, incidencija somnolencije bila je veća u ispitanika liječenih difelikefalinom u dobi od 65 godina i starijih (7,0 %) nego u ispitanika liječenih difelikefalinom mlađih od 65 godina (2,8 %).

##### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Klinička ispitivanja interakcija nisu provedena. Difelikefalin ne inhibira niti ne inducira enzime CYP450 i nije supstrat enzima CYP450. Nije ni inhibitor glukuronidirajućih enzima. Difelikefalin nije supstrat ni inhibitor ljudskih prijenosnika (vidjeti dio 5.2). Stoga su interakcije difelikefalina s drugim lijekovima malo vjerojatne.

Istodobna primjena lijekova, kao što su sedativni antihistaminici, opioidni analgetici ili drugi depresori središnjeg živčanog sustava (npr. klonidin, ondanzetron, gabapentin, pregabalin, zolpidem, alprazolam, sertralin, trazodon) može povećati vjerojatnost pojave omaglice i somnolencije (vidjeti dio 4.4).

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni difelikefalina u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Kapruvia tijekom trudnoće.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se difelikefalin u majčino mlijeko.

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Kapruvia uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Ispitivanja na životinjama pokazala su izlučivanje difelikefalina u mlijeko.

##### Plodnost

Nema podataka o učinku difelikefalina na plodnost u ljudi. U ispitivanjima difelikefalina na štakorima nisu primijećeni učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Kapruvia malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

U bolesnika koji su primali difelikefalin prijavljeni su somnolencija i/ili omaglica (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike je potrebno upozoriti na mogući utjecaj na vožnju ili rukovanje opasnim strojevima dok se ne sazna učinak difelikefalina na bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Somnolencija se pojavila tijekom prva 3 tjedna liječenja i obično se povukla s nastavkom doziranja.

Omaglica se pojavila tijekom prvih 9 tjedana liječenja i uglavnom je bila prolazna.

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

U placebom kontroliranim i nekontroliranim kliničkim ispitivanjima faze 3, otprilike 6,6 % bolesnika doživjelo je barem jednu nuspojavu tijekom liječenja difelikefalinom. Najčešće nuspojave bile su somnolencija (1,1 %), omaglica (0,9 %), parestezija (uključujući hipoesteziiju, oralnu paresteziiju i oralnu hipoesteziiju) (1,1 %), glavobolja (0,6 %), mučnina (0,7 %), povraćanje (0,7 %), proljev (0,2 %) i promjene mentalnog statusa (uključujući stanje konfuzije) (0,3 %). Većina tih događaja bila je blage ili umjerene težine, nisu doveli do štetnih posljedica te su se povukli uz nastavak terapije. Nije bilo

ozbiljnih događaja, a učestalost događaja koji su doveli do prekida liječenja bila je  $\leq 0,5\%$  za sve gore navedene nuspojave.

### Tablica s popisom nuspojava

Nuspojave uočene u placebom kontroliranim i nekontroliranim kliničkim ispitivanjima faze 3 u bolesnika liječenih difelikefalinom (N = 1306) navedene su u Tablici 1 prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, preporučenom pojmu i učestalosti.

Učestalost je klasificirana kao: često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ) i manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ).

**Tablica 1: Nuspojave pripisane liječenju difelikefalinom u bolesnika na hemodijalizi**

Klasa organskih sustava prema sustavu MedDRA	Često	Manje često
Psihijatrijski poremećaji		promjene mentalnog statusa <sup>1</sup>
Poremećaji živčanog sustava	somnolencija, parestezija <sup>2</sup>	omaglica, glavobolja
Poremećaji probavnog sustava		povraćanje, mučnina, proljev

<sup>1</sup> Promjene mentalnog statusa obuhvaćaju preporučene pojmove MedDRA sustava: stanje konfuzije i promjene mentalnog statusa.

<sup>2</sup> Parestezija obuhvaća preporučene pojmove MedDRA sustava: paresteziju, hipoesteziju, oralnu paresteziju i oralnu hipoesteziju.

### Opis odabranih nuspojava

#### *Somnolencija*

Somnolencija je prijavljena kao štetan događaj koji je nastao tijekom liječenja u 2,2 % ispitanika randomiziranih za difelikefalin. Velika većina tih događaja bila je blage ili umjerene težine. U 0,3 % bolesnika somnolencija je dovela do prekida liječenja difelikefalinom. Somnolencija je prijavljena kao ozbiljan štetni događaj u  $< 0,1\%$  ispitanika liječenih difelikefalinom. U 1,1 % bolesnika prijavljeno je da je somnolencija uzročno-posljedično povezana s liječenjem difelikefalinom. Somnolencija se pojavila tijekom prvih 3 tjedna liječenja i obično se povukla s nastavkom doziranja. Vjerojatnost pojave somnolencije može se povećati ako se difelikefalin primjenjuje istodobno s drugim lijekovima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

#### *Omaglica*

Omaglica je prijavljena kao štetan događaj koji je nastao tijekom liječenja u 7,9 % ispitanika randomiziranih za difelikefalin. Velika većina tih događaja bila je blage ili umjerene težine. U 0,5 % bolesnika omaglica je dovela do prekida liječenja difelikefalinom. Omaglica je prijavljena kao ozbiljan štetni događaj u 0,5 % ispitanika liječenih difelikefalinom. U 0,9 % bolesnika prijavljeno je da je omaglica uzročno-posljedično povezana s liječenjem difelikefalinom. Omaglica se pojavila tijekom prvih 9 tjedana liječenja i uglavnom je bila prolazna. Vjerojatnost pojave omaglice može se povećati ako se difelikefalin primjenjuje istodobno s drugim lijekovima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

#### *Promjene mentalnog statusa*

Promjena mentalnog statusa (uključujući stanje konfuzije) prijavljena je kao štetan događaj koji je nastao tijekom liječenja u 4,4 % ispitanika randomiziranih za difelikefalin.

Velika većina tih događaja bila je blage ili umjerene težine. U 0,2 % bolesnika promjene mentalnog statusa dovele su do prekida liječenja difelikefalinom.

Promjene mentalnog statusa prijavljene su kao ozbiljan štetni događaj u 2,2 % ispitanika liječenih difelikefalinom. U 0,3 % bolesnika prijavljeno je da su promjene mentalnog statusa uzročno-posljedično povezane s liječenjem difelikefalinom.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Predoziranje

U kliničkim je ispitivanjima bolesnicima na hemodijalizi primjenjivana pojedinačna doza do 12 puta veća od kliničke doze od 0,5 mikrograma/kg i višestruke doze do pet puta veće od kliničke doze difelikefalina od 0,5 mikrograma/kg. Uočeno je povećanje štetnih događaja ovisno o dozi, uključujući omaglicu, somnolenciju, promjene mentalnog statusa, paresteziju, umor, hipertenziju i povraćanje. U slučaju predoziranja potrebno je pružiti odgovarajuću medicinsku pomoć prema bolesnikovu kliničkom stanju. Hemodijaliza u trajanju od 4 sata pomoću dijalizatora visokog protoka učinkovito je očistila približno 70 – 80 % difelikefalina iz plazme, a difelikefalin se više nije mogao otkriti u plazmi na kraju drugog od dva ciklusa dijalize (vidjeti dio 5.2).

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: svi ostali terapijski pripravci, ostali terapijski pripravci, ATK oznaka: V03AX04

#### Mehanizam djelovanja

Difelikefalin je selektivni agonist kapa opioidnih receptora s niskom penetracijom u središnji živčani sustav. Fizikalno-kemijska svojstva difelikefalina (hidrofilni, sintetski peptid D-aminokiseline s velikom polarnom površinom i nabojem pri fiziološkom pH) minimiziraju njegovu pasivnu difuziju (permeabilnost) i aktivni transport kroz membrane, čime se ograničava prodiranje u središnji živčani sustav. Smatra se da je patofiziologija svrbeža povezanog s kroničnom bubrežnom bolešću multifaktorijska, uključujući sistemsku upalu i neravnotežu u endogenom opioidnom sustavu (npr. prekomjerna ekspresija mi opioidnih receptora i popratna regulacija kapa opioidnih receptora). Poznato je da opioidni receptori moduliraju signale svrbeža i upalu, pri čemu aktivacija kapa opioidnih receptora smanjuje svrbež i proizvodi imunomodulatorne učinke.

Aktivacija kapa opioidnih receptora na perifernim senzornim neuronima i imunskim stanicama difelikefalinom smatra se mehanički odgovornom za antipruritske i protuupalne učinke.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### *Placebom kontrolirana ispitivanja*

U dva ključna klinička ispitivanja faze 3 sličnog dvostruko slijepog, randomiziranog, placebom kontroliranog dizajna (KALM-1 i KALM-2), bolesnici s kroničnom bubrežnom bolešću na hemodijalizi s umjerenim do teškim svrbežom primali su placebo ili 0,5 mikrograma/kg difelikefalina intravenozno 3 puta tjedno nakon hemodijalize tijekom 12 tjedana. Bila je dopuštena primjena najviše 4 doze tjedno u bolesnika koji su bili podvrgnuti dodatnoj dijalizi tijekom danog tjedna. Primarna mjera ishoda u oba ispitivanja bio je postotak bolesnika koji su postigli smanjenje od najmanje 3 boda u odnosu na početnu vrijednost na brojčanoj ljestvici najgoreg svrbeža (engl. *Worst Itching-Numerical Rating Scale*, WI-NRS) nakon 12 tjedana. Glavne sekundarne mjere ishoda u oba ispitivanja bili su postoci bolesnika s poboljšanjem na WI-NRS-u od najmanje 4 boda nakon 12 tjedana i promjene u jačini svrbeža i kvaliteti života povezanoj sa svrbežom, što je mjereno ljestvicom svrbeža Skindex-10 i 5-D. Obuhvaćena je i analiza odgovora utemeljena na bolesnikovu općenitom dojmu promjene (engl. *Patient Global Impression of Change*).

U ključna je ispitivanja bio uključen ukupno 851 bolesnik s umjerenim do teškim svrbežom (početna vrijednost na WI-NRS-u > 4). Srednja vrijednost dobi bila je 59 godina, 33,1 % bilo je u dobi od 65 i više godina, a 11,1 % bilo je u dobi od 75 i više godina; 60 % bolesnika bili su muškarci. Početna srednja vrijednost rezultata na WI-NRS-u iznosila je 7,18 u obje skupine, skupini difelikefalina i placebo; početni medijani rezultata na WI-NRS-u iznosili su 7,13 (raspon od 4,2 do 10) u skupini koja je primala difelikefalin i 7,13 (raspon od 4,1 do 10) u skupini koja je primala placebo. Druge

karakteristike bolesti na početku su bile usporedive u skupini difelikefalina i placeba: vrijeme od dijagnoze kronične bubrežne bolesti (8,22 godine u odnosu na 8,54 godine), trajanje svrbeža (3,20 godina naspram 3,31 godinu) i primjena lijekova namijenjenih ublažavanju svrbeža, kao što su antihistaminici, kortikosteroidi, gabapentin ili pregabalin (37,5 % naspram 38 %). Difelikefalin je u svim ispitivanjima pokazao značajno smanjenje intenziteta svrbeža i poboljšao kvalitetu života povezanu sa svrbežom tijekom 12 tjedana, kao što je prikazano u Tablici 2.

**Tablica 2: Sažetak primarnih i ključnih sekundarnih ishoda za KALM-1 i KALM-2 u 12. tjednu**

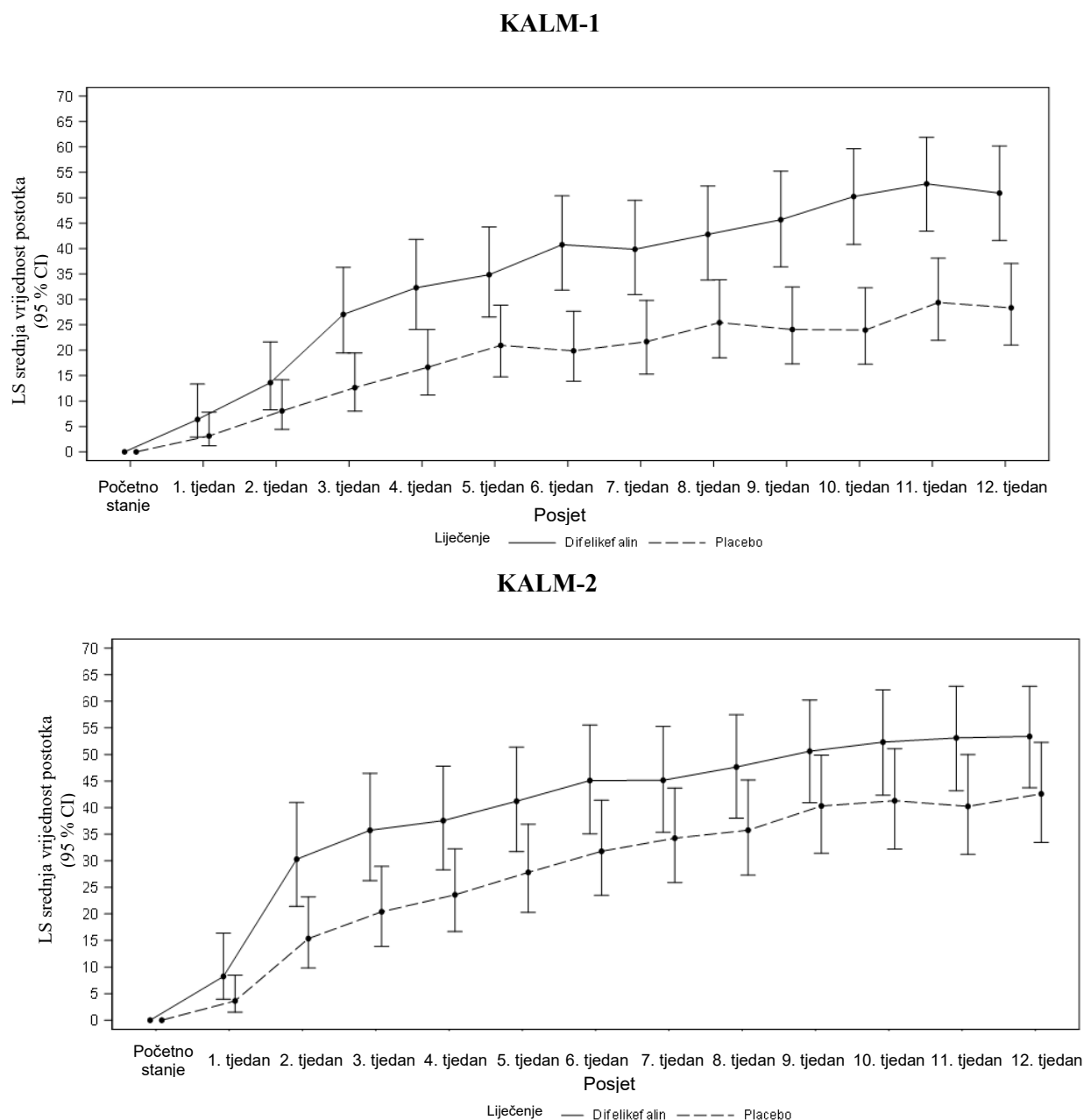
Mjera ishoda na kraju 12. tjedna	KALM-1 (n = 378)		KALM-2 (n = 473)	
	difelikefalin (n = 189)	Placebo (n = 189)	difelikefalin (n = 237)	Placebo (n = 236)
<b>Primarna mjera ishoda</b>				
<b>WI-NRS</b>				
% bolesnika kod kojih je došlo do poboljšanja od 3 boda ili više	51,0 % (p < 0,001)	27,6 %	54,0 % (p = 0,02)	42,2 %
<b>Sekundarne mjere ishoda</b>				
<b>WI-NRS</b>				
% bolesnika kod kojih je došlo do poboljšanja od 4 boda ili više	38,9 % (p < 0,001)	18,0 %	41,2 % (p = 0,01)	28,4 %
<b>Skindex-10</b>				
Promjena od početnog stanja [ukupni rezultat]	-17,2 (p < 0,001)	-12,0	-16,6 (p = 0,171)	-14,8
<b>5-D svrbež</b>				
Promjena od početnog stanja [ukupni rezultat]	-5,0 (p < 0,001)	-3,7	-4,9 Nije primjenjivo <sup>1</sup>	-3,8

<sup>1</sup> Nije testirano na temelju hijerarhijskog redoslijeda testiranja.

Slika 1 prikazuje srednju vrijednost postotka za KALM-1 i KALM-2 s poboljšanjem od  $\geq 3$  boda u odnosu na početnu vrijednost rezultata na WI-NRS-u po tjednu ispitivanja. Na temelju omjera izgleda statistički značajna poboljšanja koja su pogodovala skupini difelikefalina uočena su do 3. tjedna za KALM-1 i do 2. tjedna za KALM-2 i nastavila se svaki sljedeći tjedan do 12. tjedna u oba ispitivanja.



**Slika 1: Postotak bolesnika s poboljšanjem od  $\geq 3$  boda u odnosu na tjedni rezultat po WI-NRS-u za KALM-1 i KALM-2 (ITT populacija)**



CI = interval pouzdanosti; ITT = namjera liječenja; LS = najmanji kvadrati; WI-NRS = brojčana ljestvica najgoreg svrbeža

#### *Otvoreni nastavci ispitivanja*

Učinak liječenja difelikefalinom do 52 tjedna procijenjen je pomoću 5-D ljestvice svrbeža u otvorenim nastavcima ispitivanja KALM-1 i KALM-2 s jednom skupinom, koji su obuhvaćali 712 bolesnika. U bolesnika koji su prešli s placeba na difelikefalin na kraju dvostruko slijepe faze, nakon četiri tjedna liječenja opaženo je poboljšanje rezultata prema 5-D ljestvici svrbeža, uz LS srednju vrijednost (SE) promjene od početne vrijednosti usporedivu s bolesnicima koji su primali difelikefalin od početka ispitivanja:  $-6,0$  (0,22) naspram  $-5,7$  (0,23). Poboljšanje rezultata na 5-D ljestvici svrbeža održalo se u obje skupine tijekom 52-tjednog liječenja.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja difelikefalina u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju svrbeža povezanog s kroničnom bubrežnom bolešću (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega na hemodijalizi ukupni tjelesni klirens difelikefalina smanjuje se u usporedbi sa zdravim ispitanicima, a koncentracije u plazmi polako se smanjuju dok se ne eliminira tijekom dijalize. Zbog uklanjanja 70 – 80 % difelikefalina tijekom dijalize difelikefalin se u ovih bolesnika primjenjuje nakon svake hemodijalize. Dostupni podaci o varijabilnosti među pojedincima u bolesnika na hemodijalizi koji su primali 0,5 mikrograma/kg difelikefalina pokazuju da varijabilnost AUC-a može prelaziti 30 %.

### Distribucija

Vežanje difelikefalina na proteine plazme je nisko do umjereno (24 – 32 %) i na njega ne utječe oštećenje funkcije bubrega. Srednja vrijednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže kretala se od 145 do 189 ml/kg u zdravih ispitanika i od 214 do 301 ml/kg u bolesnika na hemodijalizi s umjerenim do teškim svrbežom. Prodor difelikefalina u središnji živčani sustav ograničen je (ispod granice kvantifikacije), što pokazuju fizikalno-kemijski, *in vitro* podaci i podaci dobiveni iz ispitivanja na životinjama.

### Eliminacija

U zdravih ispitanika primarni je put eliminacije difelikefalina putem bubrega, zbog čega se oko 81 % doze izlučuje urinom naspram 11 % izlučeno stolicom. I u zdravih dobrovoljaca i u ispitanika na hemodijalizi većina je doze izlučene urinom i stolicom bila nepromijenjeni difelikefalin uz manje količine vjerojatnih metabolita, od kojih nijedan nije prelazio koncentraciju od 2,5 %. Srednja vrijednost ukupnog klirensa kretala se od 54 do 71 ml/h/kg, a srednja vrijednost poluvijeka od 2 do 3 sata. Nasuprot tome, u bolesnika na hemodijalizi eliminacija je bila pretežno putem stolice, što je u prosjeku činilo oko 59 % doze. Oko 19 % prikupljeno je u dijalizatu, a oko 11 % pronađeno je u urinu. U usporedbi s ispitanicima s normalnom bubrežnom funkcijom, srednja vrijednost ukupnog klirensa se smanjila, a poluvijek se povećao oko 10 puta, s rasponima od 5,3 do 7,5 ml/h/kg odnosno 23 do 31 sat.

### Interakcije s drugim lijekovima

Difelikefalin nije supstrat enzima CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4 niti je inhibitor enzima CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4/5 te ima minimalan ili nikakav potencijal induciranja ljudskog enzima CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A. Nije ni inhibitor enzima glukuronidacije (UGT1A3, UGT1A9 ili UGT2B7).

Povrh toga, difelikefalin ne inhibira BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OCT3, P-glikoprotein, PEPT1 ni PEPT2 te nije supstrat za ASBT, BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT2, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, OCT2, OCT3, OCTN1, OCTN2, OST $\alpha$ , P-glikoprotein, PEPT1 i PEPT2.

### Linearnost/nelinearnost

Pokazalo se da je farmakokinetika difelikefalina linearna i proporcionalna dozi u zdravih ispitanika (testirana u rasponima doza od 1 do 40, odnosno od 1 do 20 mikrograma/kg u ispitivanjima s jednom i ponovljenom dozom). Proporcionalnost doze u stanju dinamičke ravnoteže također je utvrđena u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću na hemodijalizi koji su primali ponovljene doze od 0,5 do 2,5 mikrograma/kg 3 puta tjedno tijekom 1 tjedna. Međutim, u drugom ispitivanju uočena je proporcionalnost doze pri dozama od 0,5 i 1 mikrograma/kg, ali ne i pri dozi od 1,5 mikrograma/kg. Najniže vrijednosti koncentracije u plazmi dosegle su stanje dinamičke ravnoteže do druge doze, a za dozu od 0,5 mikrograma/kg srednja vrijednost omjera nakupljanja bila je 1,144 u jednom ispitivanju utemeljenom na AUC<sub>0–48h</sub> i 1,33 u drugom ispitivanju, utemeljenom na AUC<sub>0–44h</sub>, što pokazuje da varijabilnost parametara nakupljanja može prelaziti 30 %.

## Karakteristike u specifičnim skupinama ispitanika ili bolesnika

Na temelju dostupnih dokaza, nema naznaka da čimbenici kao što su dob, spol, etnička pripadnost ili blago do umjereno oštećenje funkcije jetre imaju bilo kakav utjecaj na farmakokinetiku difelikefalina.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

#### Reproduktivna toksičnost

U štakora nije bilo utjecaja na plodnost mužjaka i ženki, rani embrionalni te prenatalni i postnatalni razvoj pri izloženosti koja je do 2000 puta veća od AUC-a u ljudi. Ni u kunića nije bio narušen prenatalni razvoj unatoč prisutnosti izražene toksičnosti za majku pri 30 puta većoj izloženosti od AUC-a u ljudi.

Difelikefalin u štakora prolazi kroz posteljicu.

#### Potencijal zlorabe i ovisnosti

Ispitivanja potencijala zlorabe i ovisnosti u štakora upućuju na to da difelikefalin vjerojatno ne predstavlja rizik u smislu fizičke ovisnosti i potencijala zlorabe.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

acetatna kiselina (za prilagodbu pH vrijednosti)  
natrijev acetat trihidrat (za prilagodbu pH vrijednosti)  
natrijev klorid  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Kapruvia se isporučuje u staklenoj bočici za jednokratnu uporabu (staklo tip I) od 2 ml, s bromobutilnim gumenim čepom, aluminijskim prstenom i plavom plastičnom *flip-off* kapičicom.

Veličine pakiranja su od 3 i 12 bočica koje sadrže 1 ml otopine za injekciju.  
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 25 travanj 2022

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Kapruvia 50 mikrograma/ml otopina za injekciju  
difelikefalin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 50 mikrograma difelikefalina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: acetatna kiselina i natrijev acetat trihidrat (za prilagodbu pH vrijednosti), natrijev klorid i voda za injekcije.

Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju

3 bočice od 1 ml

12 bočica od 1 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intravensku primjenu.

Samo za jednokratnu uporabu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/22/1643/001 – 3 bočice  
EU/1/22/1643/002 – 12 bočica

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NA BOČICI**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Kapruvia 50 µg/ml injekcija  
difelikefalin  
i.v.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Seriya

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

50 µg/ml

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Kapruvia 50 mikrograma/ml otopina za injekciju difelikefalin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Kapruvia i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Kapruvia
3. Kako uzimati lijek Kapruvia
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Kapruvia
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Kapruvia i za što se koristi

Kapruvia sadrži djelatnu tvar difelikefalin. Ona se upotrebljava za **liječenje svrbeža** u odraslih bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću kojima je potrebna dijaliza radi čišćenja krvi.

Kapruvia djeluje na ciljna mjesta u tijelu koja se nazivaju kapa opioidni receptori, koji sudjeluju u kontroli percepcije svrbeža. Stimuliranjem tih receptora na živcima i imunskim stanicama izvan mozga, Kapruvia otklanja osjet svrbeža kojeg uzrokuje kronična bubrežna bolest. Djelatna tvar difelikefalin ne prelazi krvno-moždanu barijeru (prirodnu zaštitnu barijeru između krvnih žila i mozga), čime se smanjuje rizik od nuspojava.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Kapruvia

##### Nemojte uzimati lijek Kapruvia

- ako ste alergični na difelikefalin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

##### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego Vam se primijeni lijek Kapruvia ako:

- imate povišenu razinu kalija u krvi
- imate ili ste imali srčanu slabost ili poremećaj srčanog ritma
- imate smanjenu funkciju krvno-moždane barijere (kao što je rak u mozgu ili središnjem živčanom sustavu, odnosno bolest središnjeg živčanog sustava, kao što su multipla skleroza ili demencija) jer to može povećati rizik od nuspojava
- imate 65 godina ili ste stariji, zbog čega je veća vjerojatnost da će lijek u Vas izazvati omamljenost

- koristite lijekove koji mogu povećati rizik od omamljenosti ili omaglice, kao što su:
  - lijekovi koji usporavaju aktivnost mozga, poput onih koji pomažu pri poremećajima spavanja i tjeskobi
  - lijekovi za liječenje alergija, prehlade, mučnine i/ili povraćanja koji se nazivaju sedativni antihistaminici
  - jaki lijekovi protiv bolova, zvani opioidni analgetici.

Posavjetujte se s liječnikom ako uzimate bilo koji od tih lijekova.

### **Djeca i adolescenti**

Kapruvia se ne preporučuje djeci mlađoj od 18 godina jer nije ispitana na toj skupini bolesnika.

### **Drugi lijekovi i Kapruvia**

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Kapruvia nije ispitana na trudnicama. Nije poznato može li Kapruvia naštetiti nerođenom djetetu. Vaš će liječnik porazgovarati s Vama o tome trebate li uzimati lijek Kapruvia tijekom trudnoće.

Nije poznato prelazi li difelikefalin u majčino mlijeko. Ako dojite, Vaš će Vas liječnik posavjetovati trebate li prestati dojit ili primati lijek Kapruvia, uzimajući u obzir dobrobiti dojenja za dijete i lijeka Kapruvia za Vas, majku.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Kapruvia može uzrokovati omamljenost i omaglicu, koje mogu utjecati na Vašu sposobnost reagiranja. Nemojte voziti ni upravljati strojevima ako Vam je sposobnost reagiranja smanjena ili Vam nije poznat učinak lijeka Kapruvia na Vašu sposobnost reagiranja.

### **Kapruvia sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako uzimati lijek Kapruvia**

Liječnik će utvrditi odgovarajuću dozu lijeka Kapruvia za Vas na temelju Vaše tjelesne težine. Liječnik ili medicinska sestra primijenit će Vam je kao injekciju u venu na kraju dijalize kroz cjevčicukoja Vas povezuje s uređajem za dijalizu.

Kapruvia se primjenjuje 3 puta tjedno. To se povećava na 4 puta tjedno u slučaju četvrte dijalize. Ne preporučuje se više od 4 doze tjedno, čak i ako se u tjednu provede više od 4 dijalize.

Ako dijaliza nije dovršena, liječnik će odlučiti je li bolje da primite lijek Kapruvia nakon nedovršenog liječenja dijalizom ili je bolje pričekati do sljedećeg liječenja dijalizom.

Ako se propusti zakazano liječenje dijalizom, uobičajena doza lijeka Kapruvia primijenit će se prilikom sljedećeg liječenja dijalizom.

Očekuje se da će se svrbež smanjiti nakon 2 – 3 tjedna liječenja lijekom Kapruvia.

### **Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre**

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Kapruvia se ne preporučuje bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre jer uporaba nije ispitana u takvih bolesnika.

### **Ako primite više lijeka Kapruvia nego što ste trebali**

Time se povećava učestalost nuspojava koje su navedene u dijelu 4. Ako mislite da se to odnosi na Vas, obavijestite liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

U bolesnika koji su primali ovaj lijek zabilježene su sljedeće nuspojave:

**Često**, mogu utjecati na najviše 1 od 10 osoba:

- omamljenost
- poremećaj osjeta na koži, kao što su trnci, bockanje, pečenje ili utrnulost, smanjen osjet ili smanjena osjetljivost

**Manje često**, mogu utjecati na najviše 1 od 100 osoba:

- omaglica
- glavobolja
- promjene mentalnog statusa (pozornost i jasnoća misli), uključujući smetenost
- mučnina, povraćanje
- proljev

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavljivanje nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek Kapruvia**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji ili vrećici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što sadrži Kapruvia**

- Djelatna tvar je difelikefalin.  
Jedna bočica sadrži 50 mikrograma difelikefalina (u obliku acetata) u otopini od 1,0 ml.
- Drugi sastojci su acetatna kiselina (za prilagođavanje pH vrijednosti), natrijev acetat trihidrat (za prilagođavanje pH vrijednosti), natrijev klorid, voda za injekcije. Pogledajte dio 2: „Kapruvia sadrži natrij“.

### **Kako Kapruvia izgleda i sadržaj pakiranja**

Kapruvia je bistra, bezbojna otopina bez čestica (pH 4,5). Isporučuje se u staklenoj bočici s gumenim čepom, aluminijskim prstenom i plavom plastičnom *flip-off* kapičicom.

Pakiranje može sadržavati 3 i 12 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

**Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.