

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Kapruvia 50 míkrogrömm/ml stungulyf, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas með 1 ml inniheldur 50 míkrogrömm difelikefalin (sem asetat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær, litlaus lausn, laus við agnir (pH 4,5).

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Kapruvia er ætlað til meðferðar við í meðallagi til verulegan kláða í tengslum við langvinnan nýrnasjúkdóm hjá fullorðnum sjúklingum í blóðskilun (sjá kafla 5.1).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Notkun Kapruvia skal vera takmörkuð við notkun við blóðskilun á heilbrigðisstofnun eingöngu.

Heilbrigðisstarfsmenn með reynslu af greiningu og meðferð sjúkdóma sem difelikefalin er ætlað til meðferðar við skulu hafa umsjón með notkun Kapruvia. Aðrar orsakir kláða en langvinnan nýrnasjúkdóm þarf að útiloka áður en meðferð með difelikefalini er hafin.

#### Skammtar

Difelikefalin er gefið þrisvar í viku með stökum skammti til inndælingar í bláæðarlegg á skilunarhringrásinni í lok blóðskilunarmeðferðar, meðan á skolun stendur eða eftir hana.

Ráðlagður skammtur difelikefalins er 0,5 míkrogrömm/kg þurrþyngdar (þ.e. æskileg líkamsþyngd eftir blóðskilun). Reikna skal út nauðsynlegt heildarrúmmál skammts (ml) úr hettuglasinu svona:  $0,01 \times$  þurrþyngd (kg), námundað að næsta tugabroti (0,1 ml). Hjá sjúklingum með þurrþyngd 195 kg eða meira er ráðlagður skammtur 100 míkrogrömm (2 ml). Inndælingarrúmmál er sýnt í töflunni hér fyrir neðan:

Þyngdarbil (þurrþyngd í kg)	Inndælingarrúmmál <sup>1</sup> (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

<b>Þyngdarbil</b> (þurrþyngd í kg)	<b>Inndælingarrúmmál<sup>1</sup></b> (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

<sup>1</sup> Það getur þurft að nota fleiri en eitt hettuglas ef nauðsynlegt inndælingarrúmmál er meira en 1 ml.

Búist er við áhrifum difelikefalins til minnkunar kláða eftir 2-3 vikur meðferðar.

#### *Skammtur sem gleymist*

Ef áætluð skilunarmeðferð gleymist, skal gefa Kapruvia í næstu skilunarmeðferð í sama skammti.

#### *Aukameðferð*

Ef 4. skilunarmeðferð fer fram í sömu vikunni, skal gefa Kapruvia í lok blóðskilunar samkvæmt ráðlögðum skammti. Ekki á að gefa fleiri en 4 skammta í viku, jafnvel þótt fjöldi blóðskilunarmeðferða sé meiri en 4. Ólíklegt er að 4. skammtur Kapruvia leiði til uppsöfnunar difelikefalins sem gæti ógnað öryggi vegna þess að meirihluti þess difelikefalins sem eftir verður eftir fyrri meðferðir úthreinsast með blóðskilun (sjá kafla 4.9 og 5.2). Hins vegar hefur öryggi og verkun 4. skammts ekki verið staðfestur að fullu vegna ónógra upplýsinga.

#### *Sjúklingar sem klára ekki blóðskilunarmeðferð*

Fyrir blóðskilunarmeðferðir sem eru styttri en 1 klukkustund skal fresta gjöf difelikefalins fram að næstu blóðskilunarlötu.

Eftir gjöf difelikefalins hjá einstaklingum sem fara í blóðskilun skilst allt að 70% úr líkamanum fyrir næstu blóðskilunarlötu (sjá kafla 4.9 og 5.2). Plasmabéttni difelikefalins sem er eftir við næstu blóðskilun lækkar um u.þ.b. 40-50% innan einnar klukkustundar frá blóðskilun.

#### *Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi*

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2). Difelikefalinn hefur ekki verið rannsakað hjá einstaklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (National Cancer Institute (NCI) Organ Dysfunction Working Group (ODWG)) og er því ekki ráðlagt til notkunar hjá þessum sjúklingahópi.

#### *Aldraðir (≥ 65 ára)*

Skammtaráðleggingar fyrir aldraða eru þær sömu og hjá fullorðnum sjúklingum.

#### *Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun difelikefalins hjá börnum á aldrinum 0-17 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Lyfjagjöf

Ekki má þynna Kapruvia og því má ekki blanda saman við önnur lyf.

Difelikefalinn er fjarlæggt með himnum í blóðskilunartækinu og það verður að gefa eftir að blóðið hefur farið í gegnum blóðskilunartækið. Difelikefalinn er gefið þrisvar í viku með stökum skammti til inndælingar í bláæðarlegg á skilunarhringrásinni í lok blóðskilunarmeðferðar, meðan á skolun stendur eða eftir hana.

Þegar það er gefið eftir skolun, skal gefa að minnsta kosti 10 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn til skolunar eftir inndælingu Kapruvia. Ef skammturinn er gefinn meðan á skolun stendur, er ekki þörf á meira natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn til að skola legginn.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Blóðkalíumhækkun

Blóðkalíumhækkun kemur oft fyrir hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm sem eru í blóðskilun. Í klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu var tilkynnt um tölulega hærri tíðni aukaverkunarinnar blóðkalíumhækkun hjá sjúklingum sem fengu meðferð með difelikefalini (4,7%; 20 / 424 sjúklingar) samanborið við lyfleysu (3,5%; 15 / 424 sjúklingar). Ekkert orsakasamband hefur verið staðfest. Mælt er með tíðu eftirliti með gildi kalíums í blóðinu.

#### Hjartabilun og gáttatif

Difelikefalin hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með hjartabilun af flokki IV skv. New York Heart Association. Í klínískum lykilrannsóknum kom fram lítið tölulegt ójafnvægi á milli tilvika hjartabilunar og gáttatífs hjá sjúklingum sem fengu meðferð með difelikefalini samanborið við lyfleysu, einkum hjá sjúklingum með sjúkrasögu um gáttatif sem hafa hætt eða misstu af meðferð við gáttatífi. Ekkert orsakasamband hefur verið staðfest.

#### Sjúklingar með skertan blóð-heila þröskuld

Difelikefalin er kappá ópíóíð viðtakaörvi með útlæga verkun með takmarkaða gegnferð í miðtaugakerfið. Mikilvægt er að blóð-heila þröskuldurinn sé ógegndræpur til að lágmarka upptöku difelikefalins í miðtaugakerfið (sjá kafla 5.1). Sjúklingar með klínískt marktækt skaddaðan blóð-heila þröskuld (t.d. frumkomið krabbamein í heila, meinvörp í miðtaugakerfi eða aðra bólgusjúkdóma, virkt heila- og mænusigg, langt genginn Alzheimersjúkdóm) geta verið í meiri hættu á að difelikefalin berist í miðtaugakerfið. Gæta skal varúðar við ávisun Kapruvia hjá þessum sjúklingum og hafa til hliðsjónar jafnvægi ávinnings og áhættu í hverju tilviki fyrir sig með eftirliti með hugsanlegum áhrifum á miðtaugakerfið.

#### Sundl og svefndrungi

Fram hefur komið sundl og svefndrungi hjá sjúklingum sem nota difelikefalin og það getur lagast með tímanum við langvarandi meðferð (sjá kafla 4.8). Samhliðanotkun róandi andhistamínlyfja, ópíóíð-verkjalyfja eða annarra lyfja sem bæla miðtaugakerfið getur aukið líkurnar á þessum aukaverkunum og skal gæta varúðar við notkun þeirra meðan á meðferð með difelikefalini stendur (sjá kafla 4.5). Samanborið við lyfleysu var tíðni svefndrunga hærri hjá sjúklingum sem fengu difelikefalin og voru 65 ára og eldri (7,0%) en hjá sjúklingum sem fengu difelikefalin og voru yngri en 65 ára (2,8%).

#### Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar klínískar rannsóknir á milliverkunum. Difelikefalin hamlar hvorki né örvar CYP450 ensím og er ekki hvarfefni CYP450 ensíma. Það er ekki heldur hemill á glúkúroníðunarensím. Difelikefalin er hvorki hvarfefni né hemill á flutningsferjur manna (sjá kafla 5.2). Þess vegna eru milliverkanir difelikefalins og annarra lyfja ólíklegar.

Samhliðanotkun lyfja eins og róandi andhistamínlyfja, ópíóíð-verkjalyfja eða annarra lyfja sem bæla miðtaugakerfið (t.d. clonidin, ondansetron, gabapentin, pregabalin, zolpidem, alprazolam, sertralin, trazodon) getur aukið líkurnar á sundli og svefndrunga (sjá kafla 4.4).

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun difelikefalins á meðgöngu.

Dýrarrannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun Kaprúvia á meðgöngu.

##### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort difelikefalin skilst út í brjóstamjól.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Kaprúvia.

Dýrarrannsóknir hafa sýnt að difelikefalin skilst út í brjóstamjól.

##### Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif difelikefalins á frjósemi manna. Í rannsóknunum á rottum með difelikefalini komu engin áhrif á frjósemi fram (sjá kafla 5.3).

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Kaprúvia hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Greint hefur verið frá svefndrunga og/eða sundli hjá sjúklingum sem fengu difelikefalin (sjá kafla 4.8). Vara skal sjúklinga við því að aka eða stjórna hættulegum vélbúnaði þar til áhrif difelikefalins á hæfni sjúklings til aksturs og notkunar véla eru staðfest. Svefndrungi kom fram innan fyrstu 3 vikna meðferðar og lagaðist yfirleitt með áframhaldandi skammtgjöf. Sundl kom fram innan fyrstu 9 vikna meðferðar og var yfirleitt skammvinnnt.

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt á öryggi

Í 3. stigs klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu og án samanburðar fengu u.þ.b. 6,6% sjúklinga að minnsta kosti eina aukaverkun meðan á meðferð með difelikefalini stóð. Algengustu aukaverkanirnar voru svefndrungi (1,1%), sundl (0,9%), náladofi (m.a. snertiskynsminnkun, náladofi í munni og snertiskynsminnkun í munni) (1,1%), höfuðverkur (0,6%), ógleði (0,7%), uppköst (0,7%), niðurgangur (0,2%) og breytingar á andlegu ástandi (m.a. ringlun) (0,3%). Flest þessara tilvika voru væg eða í meðallagi alvarleg, höfðu ekki skaðlegar afleiðingar og gengu til baka með áframhaldandi meðferð. Engin tilvik voru alvarleg og tíðni tilvika sem leiddu til þess að meðferð var hætt var  $\leq 0,5\%$  fyrir allar aukaverkanir sem taldar eru upp hér fyrir ofan.

##### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem komu fram í 3. stigs klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu og án samanburðar hjá sjúklingum sem fengu meðferð með difelikefalini (N = 1.306) eru taldar upp í töflu 1 eftir MedDRA líffæraflokkum, kjörheiti og tíðni.

Tíðni tilkynninga er flokkuð sem algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) og sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ).

**Tafla 1: Aukaverkanir sem taldar eru tengjast meðferð með difelikefalini hjá sjúklingum í blóðskilun**

MedDRA flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar
Geðræn vandamál		Breytingar á andlegu ástandi <sup>1</sup>
Taugakerfi	Svefndrungi, náladofi <sup>2</sup>	Sundl, höfuðverkur
Meltingarfæri		Uppköst, ógleði, niðurgangur

<sup>1</sup> Breytingar á andlegu ástandi nær til kjörheitanna ringlun og breytingar á andlegu ástandi skv. MedDRA.

<sup>2</sup> Náladofi nær til kjörheitanna náladofi, snertiskynsminnkun, náladofi í munni og snertiskynsminnkun í munni skv. MedDRA.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Svefndrungi*

Tilkynnt var um svefndrunga sem meðferðartengda aukaverkun hjá 2,2% einstaklinga sem var slembiraðað til að fá difelikefalinn. Mikill meirihluti þessara tilvika var vægur eða í meðallagi alvarlegur. Hjá 0,3% sjúklinga leiddi svefndrungi til þess að meðferð með difelikefalini var hætt. Tilkynnt var um svefndrunga sem alvarlega meðferðartengda aukaverkun hjá  $< 0,1%$  einstaklinga sem fengu meðferð með difelikefalini. Hjá 1,1% sjúklinga var tilkynnt um orsakasamband á milli svefndrunga og difelikefalinn meðferðar. Svefndrungi kom fram innan fyrstu 3 vikna meðferðar og lagaðist yfirleitt með áframhaldandi skammtagjöf. Líkurnar á svefndrunga geta aukist þegar difelikefalinn er notað samhliða öðrum lyfjum (sjá kafla 4.4 og 4.5).

#### *Sundl*

Tilkynnt var um sundl sem meðferðartengda aukaverkun hjá 7,9% einstaklinga sem var slembiraðað til að fá difelikefalinn. Mikill meirihluti þessara tilvika var vægur eða í meðallagi alvarlegur. Hjá 0,5% sjúklinga leiddi sundl til þess að meðferð með difelikefalini var hætt. Tilkynnt var um sundl sem alvarlega meðferðartengda aukaverkun hjá 0,5% einstaklinga sem fengu meðferð með difelikefalini. Hjá 0,9% sjúklinga var tilkynnt um orsakasamband á milli sundls og difelikefalinn meðferðar. Sundl kom fram innan fyrstu 9 vikna meðferðar og var yfirleitt skammvinnnt. Líkurnar á sundli geta aukist þegar difelikefalinn er notað samhliða öðrum lyfjum (sjá kafla 4.4 og 4.5).

#### *Breytingar á andlegu ástandi*

Tilkynnt var um breytingar á andlegu ástandi (meðal annars ringlun) sem meðferðartengda aukaverkun hjá 4,4% einstaklinga sem var slembiraðað til að fá difelikefalinn. Meirihluti þessara tilvika var vægur eða í meðallagi alvarlegur. Hjá 0,2% sjúklinga leiddu breytingar á andlegu ástandi til þess að meðferð með difelikefalini var hætt. Tilkynnt var um breytingar á andlegu ástandi sem alvarlega aukaverkun hjá 2,2% einstaklinga sem fengu meðferð með difelikefalini. Hjá 0,3% sjúklinga var tilkynnt um orsakasamband á milli breytinga á andlegu ástandi og difelikefalinn meðferðar.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

Stakur skammtur af difelikefalini sem var allt að 12-faldur og margir skammtar af difelikefalini sem voru allt að 5-faldur klínískur skammtur sem er 0,5 míkrogrömm/kg voru gefnir í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum í blóðskilun. Skammtaháð aukning aukaverkana kom fram, m.a. að því er varðar sundl, svefndrunga, breytingar á andlegu ástandi, náladofa, þreytu, háþrýsting og uppköst. Við ofskömmun skal veita viðeigandi lækni meðferð byggð á klínísku ástandi sjúklings.

Blóðskilun í 4 klukkustundir í blóðskilunartæki með háflæði hreinsaði með góðum árangri u.þ.b. 70-80% af difelikefalini úr plasma og difelikefalin fannst ekki í plasma í lok seinni af tveimur skilunarlotum (sjá kafla 5.2).

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: öll önnur lyf til lækninga, önnur lyf til lækninga, ATC-flokkur: V03AX04

#### Verkunarháttur

Difelikefalin er sértækur kappá ópíóíð viðtakaörvi með litla gegnferð í miðtaugakerfið.

Eðlisefnafræðilegir eiginleikar difelikefalins (vatnssækið, samtengt D-amínósýrupeptíð með stóran skautflöt og hleðslu við lífeðlisfræðilegt sýrustig (pH)) lágmarka óvirkt flæði (gegndræpi) þess og virkan flutning í gegnum himnur og takmarka því gegnferð í miðtaugakerfið.

Lífeðlismeinafræði kláða í tengslum við langvinnan nýrnasjúkdóm er talin vera fjölpætt, m.a. altæk bólga og ójafnvægi í innrænu ópíóíðkerfi (t.d. ofurtjáning mu ópíóíðviðtaka og samhliða minni virkni kappá ópíóíðviðtaka). Þekkt er að ópíóíðviðtakar temprar ræsimerki kláða og bólgu, þar sem virkjun kappá ópíóíðviðtaka dregur úr kláða og veldur áhrifum sem stýra ónæmissvörum.

Virkjunaráhrif kappá ópíóíðviðtaka á útlægar skyntaugar og ónæmisfrumur af völdum difelikefalins eru talin vera verkunarlega ábyrg fyrir kláðastillandi og bólgueyðandi áhrifum þess.

#### Verkun og öryggi

##### *Rannsóknir með samanburði við lyfleysu*

Í tveimur klínískum 3. stigs lykilrannsóknum með sambærilegu tvíblindu, slembiröðuðu sniði með samanburði við lyfleysu (KALM-1 og KALM-2) fengu sjúklingar með langvinnan nýrnasjúkdóm í blóðskilun og með í meðallagi til verulegan kláða annað hvort lyfleysu eða 0,5 míkrogrömm/kg difelikefalin í bláæð 3 sinnum í viku eftir blóðskilunarmeðferð í 12 vikur. Leyfðir voru að hámarki 4 skammtar í viku hjá sjúklingum sem þurftu að fara í viðbótarskilun í þeirri viku. Aðalendapunktur í báðum rannsóknunum var prósentuhlutfall sjúklinga sem náði að minnsta kosti 3-punkta lækun frá upphafi samkvæmt kláðakvarðanum Worst Itching-Numerical Rating Scale (WI-NRS) eftir 12 vikur. Aðalaukaendapunktur í báðum rannsóknunum voru prósentuhlutfall sjúklinga sem náðu bata skv. WI-NRS kvarðanum um a.m.k. 4 punkta eftir 12 vikur og breytingar á alvarleika kláða og lífsgæðum (QoL) tengdum kláða samkvæmt mælingum á Skindex-10 heildarkvarðanum og 5-D Itch kláðakvarðanum. Greining svarenda byggð á heildarmati sjúklings á breytingum (Patient Global Impression of Change) fór einnig fram.

Samtals tók 851 sjúklingur með í meðallagi til verulegan kláða (upphafsgildi WI-NRS > 4) þátt í lykilrannsóknunum. Meðalaldurinn var 59 ár, 33,1% voru 65 ára og eldri og 11,1% voru 75 ára og eldri; 60% voru karlar. Meðaltal WI-NRS skors í upphafi var 7,18 hjá báðum hópnum, difelikefalin og lyfleysu; miðgildi WI-NRS skors í upphafi var 7,13 (á bilinu frá 4,2 til 10) hjá difelikefalin hópnum og 7,13 (á bilinu frá 4,1 til 10) hjá lyfleysuhópnum. Önnur sjúkdómseinkenni í upphafi voru sambærileg hjá hópnum sem fékk difelikefalin og hópnum sem fékk lyfleysu: tími frá greiningu langvinnis nýrnasjúkdóms (8,22 ár samanborið við 8,54 ár), tímalengd kláða (3,20 ár samanborið við 3,31 ár) og notkun lyfja til að lina kláða eins og andhistamínlyf, barkstera, gabapentin eða pregabalin (37,5% samanborið við 38%). Í öllum rannsóknunum dró difelikefalin marktækt úr alvarleika kláðans og leiddi til betri lífsgæða í tengslum við kláðann á 12 vikum eins og sýnt er í töflu 2.

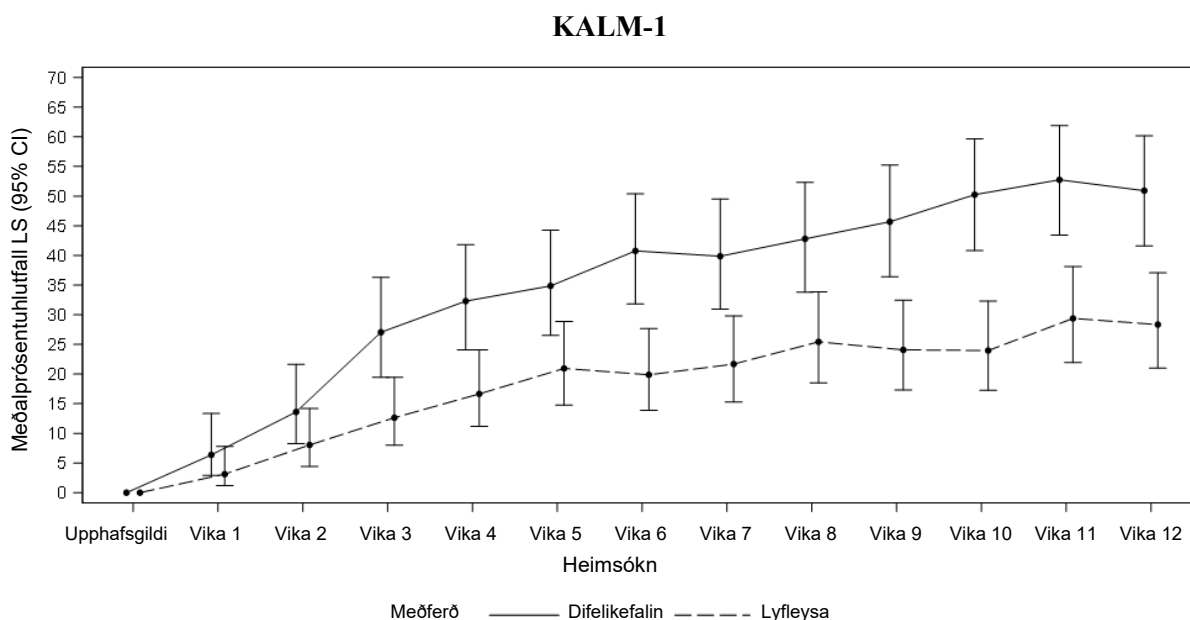
**Tafla 2: Samantekt á aðal- og helstu aukaniðurstöðum í KALM-1 og KALM-2 rannsóknunum eftir 12 vikur**

	KALM-1 (n = 378)		KALM-2 (n = 473)	
	difelikefalin (n = 189)	Lyfleysa (n = 189)	difelikefalin (n = 237)	Lyfleysa (n = 236)
<b>Endapunktur í lok viku 12</b>				
<b>Aðalendapunktur</b>				
<b>WI-NRS</b>				
Sjúklingar með $\geq 3$ -punkta framför (%)	51,0% (p < 0,001)	27,6%	54,0% (p = 0,02)	42,2%
<b>Aukaendapunktur</b>				
<b>WI-NRS</b>				
Sjúklingar með $\geq 4$ -punkta framför (%)	38,9% (p < 0,001)	18,0%	41,2% (p = 0,01)	28,4%
<b>Skindex-10</b>				
Breyting frá upphafi [heildarskor]	-17,2 (p < 0,001)	-12,0	-16,6 (p = 0,171)	-14,8
<b>5-D Itch</b>				
Breyting frá upphafi [heildarskor]	-5,0 (p < 0,001)	-3,7	-4,9 Á ekki við <sup>1</sup>	-3,8

<sup>1</sup> Var ekki prófað byggt á stigskiptri prófunarröð.

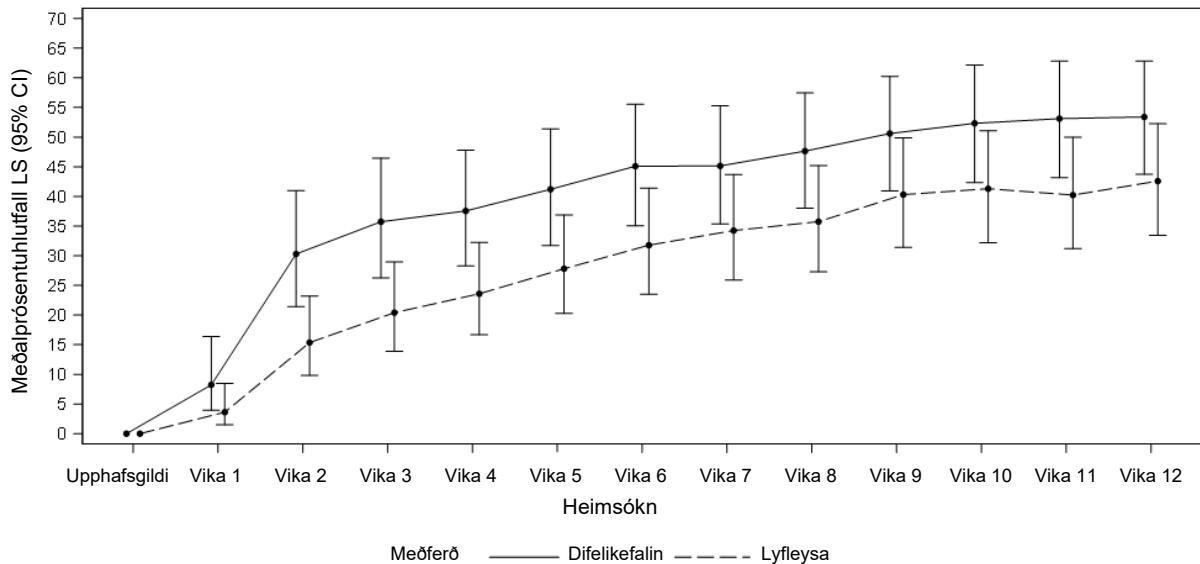
Mynd 1 sýnir meðalprósentuhlutfall úr KALM-1 og KALM-2 rannsóknum með  $\geq 3$ -punkta framför á WI-NRS skori frá upphafi eftir rannsóknarviku. Byggt á líkindahlutfalli sáust tölfræðilega marktækar framfarir difelikefalin hópnunum í vil í viku 3 í KALM-1 og í viku 2 í KALM-2 rannsókninni og hélt áfram í hverri viku eftir það til og með viku 12 í báðum rannsóknum.

**Mynd 1: Hlutfall sjúklinga með  $\geq 3$ -punkta framför á WI-NRS skori eftir vikum í KALM-1 og KALM-2 rannsóknum (ITT þýði)**





## KALM-2



CI = öryggisbil; ITT = meðferðarþýði; LS = minnstu fervik; WI-NRS = tölulegur kvarði fyrir versta kláða (Worst Itching-Numerical Rating Scale)

### Opnar framhaldsrannsóknir

Áhrif meðferðar með difelikefalini í allt að 52 vikur voru metin með 5-D Itch mælikvarðanum í einsarma, opnum framhaldsrannsóknum KALM-1 og KALM-2 sem tóku til 712 sjúklinga. Hjá sjúklingum sem skiptu úr lyfleysu yfir í difelikefalin í lok tvíblinda tímabilsins sást framför á 5-D Itch skori eftir 4 vikur meðferðar, með meðaltal minnstu fervika (SE) breytinga frá upphafi sem var sambærilegt hjá sjúklingum sem fengu difelikefalin frá upphafi rannsóknarinnar: -6,0 (0,22) samanborið við -5,7 (0,23). Framför á 5-D Itch skori var viðhaldið hjá báðum meðferðarhópunum allar 52 meðferðarvikurnar.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á difelikefalini hjá einum eða fleiri undirhópum barna við kláða í tengslum við langvinnan nýrnasjúkdóm (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

Heildarúthreinsun difelikefalins úr líkamanum er minnkuð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi í blóðskilun samanborið við heilbrigða einstaklinga og plasmabéttni minnkar smám saman þar til hún verður engin meðan á skilun stendur. Vegna þess að 70-80% af difelikefalini er fjarlægt í blóðskilun er þessum sjúklingum gefið difelikefalin eftir hverja blóðskilunarmeðferð. Fyrirliggjandi upplýsingar um breytileika á milli einstaklinga í blóðskilun sem fengu 0,5 míkrogrömm/kg difelikefalin benda til þess að breytileiki AUC geti verið meiri en 30%.

### Dreifing

Próteinbinding difelikefalins í plasma er lítil til í meðallagi (24-32%) og verður ekki fyrir áhrifum af skertri nýrnastarfsemi. Meðaldreifingarrúmmál við jafnvægi var á bilinu frá 145 til 189 ml/kg hjá heilbrigðum einstaklingum og frá 214 til 301 ml/kg hjá sjúklingum í blóðskilun með í meðallagi til verulegan kláða. Gegnferð difelikefalins í miðtaugakerfið er takmörkuð (undir magngreiningarmörkum) eins og fram kemur í eðlis- og efnafræðilegum gögnum *in-vitro* og upplýsingum úr dýrarrannsóknum.

## Brotthvarf

Hjá heilbrigðum einstaklingum er aðalbrotthvarfsleiðin fyrir difelikefalin um nýrun þar sem um 81% af skammtinum skilst út í þvagi samanborið við 11% í saur. Hjá bæði heilbrigðum sjálfboðaliðum og einstaklingum í blóðskilun var stærsti hluti skammtsins sem skilst út í þvagi og saur óbreytt difelikefalin en lítið af meintum umbrotsefnum, ekkert þeirra meira en 2,5%. Heildarúthreinsun var að meðaltali á bilinu frá 54 til 71 ml/klst./kg og meðalhelmingunartími frá 2 til 3 klukkustundir. Hjá sjúklingum í blóðskilun var brotthvarf aftur á móti aðallega í saur, að meðaltali um 59% af skammtinum; um 19% skilaði sér í skiljuvökva og um 11% fannst í þvagi. Samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi lækkaði meðaltal heildarúthreinsunar og helmingunartími hækkaði u.þ.b. 10-falt og var á bilinu frá 5,3 til 7,5 ml/klst./kg og 23 til 31 klukkustundir, talið upp í sömu röð.

## Milliverkanir við önnur lyf

Difelikefalin er hvorki hvarfefni fyrir CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 né CYP3A4, né heldur hemill á CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP3A4/5 og hefur lítil sem engin áhrif til örvarunar á CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A hjá mönnum. Það er ekki heldur hemill á glúkúroníðunarensím (UGT1A3, UGT1A9 eða UGT2B7).

Auk þess er difelikefalin ekki hemill á BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OCT3, P-glýkóprótein, PEPT1 eða PEPT2, og er ekki hvarfefni fyrir ASBT, BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT2, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, OCT2, OCT3, OCTN1, OCTN2, OST $\alpha\beta$ , P-glýkóprótein, PEPT1 eða PEPT2.

## Línulegt/ólínulegt samband

Sýnt var fram á að lyfjahvörf difelikefalins eru línuleg og skammtaháð hjá heilbrigðum einstaklingum (prófað á skammtabilinu 1 til 40 og 1 til 20 míkrogrömm/kg í rannsóknum á stökum og endurteknum skömmtum, talið upp í sömu röð). Einnig voru staðfest skammtaháð áhrif við jafnvægi hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm í blóðskilun sem fengu endurtekna skammta sem námu frá 0,5 til 2,5 míkrogrömm/kg, þrisvar í viku í eina viku. Hins vegar komu í annarri rannsókn fram skammtaháð áhrif við skammta sem námu 0,5 og 1 míkrogrömm/kg, en ekki við skammt sem nam 1,5 míkrogrömm/kg. Lágildir plasmabéttir náðu jafnvægi eftir annan skammtinn og við 0,5 míkrogrömm/kg skammtinn var meðaltal uppsöfnunarhlutfalls 1,144 í einni rannsókn byggt á  $AUC_{0-48 \text{ klst.}}$  og 1,33 í annarri rannsókn byggt á  $AUC_{0-44 \text{ klst.}}$  sem sýnir að breytileiki uppsöfnunarbreyta getur verið meiri en 30%.

## Eiginleikar hjá tilteknum hópum einstaklinga eða sjúklinga

Byggt á fyrirliggjandi upplýsingum eru engar vísbendingar um að þættir eins og aldur, kyn, þjóðerni eða væg til í meðallagi skert lifrarstarfsemi hafi áhrif á lyfjahvörf difelikefalins.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafraðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðafni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

## Eiturverkun á æxlun

Hjá rottum komu engin áhrif fram á frjósemi karldýra og kvendýra, þroska snemma á fósturskeiði og þroska fyrir og eftir fæðingu við allt að 2000-falt AUC hjá mönnum. Hjá kaninum komu heldur ekki nein áhrif fram á þroska fyrir fæðingu þrátt fyrir greinilega eiturverkun á móður við 30-falt AUC hjá mönnum.

Difelikefalin berst í gegnum fylgju hjá rottum.

## Hugsanleg misnotkun og fíkn

Rannsóknir á hugsanlegri misnotkun og fíkn hjá rottum benda til þess að difelikefalin sé ekki líklegt til þess að valda hættu á líkamlegri fíkn eða misnotkun.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Ediksýra (til að stilla sýrustig)  
Natríumasetat þríhýdrat (til að stilla sýrustig)  
Natríumklóríð  
Vatn fyrir stungulyf

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð fláts og innihald**

Kapruvia er fánlegt í einnota 2 ml hettuglasi úr gleri (gerð I), með brómóbútýl gúmmítappa, álinnsigli og bláu flettiloki úr plasti.

Pakkingastærðir með 3 og 12 hettuglösum sem innihalda 1 ml af stungulyfi, lausn. Ekki er víst að báðar pakkingastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. apríl 2022.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

Kapruvia 50 míkrogrömm/ml stungulyf, lausn  
difelikefalin

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 50 míkrogrömm difelikefalin.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: ediksýra og natríumasetat þríhýdrat (til að stilla sýrustig), natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf.

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn  
3 hettuglös með 1 ml  
12 hettuglös með 1 ml

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð.  
Einnota.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMIÐI Á HETTUGLASI**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Kapruvia 50 míkróg/ml stungulyf  
dífelikefalin  
i.v.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

50 míkróg/ml

**6. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Kapruvia 50 míkrogrömm/ml stungulyf, lausn difelikefalin

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Kapruvia og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Kapruvia
3. Hvernig nota á Kapruvia
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Kapruvia
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Kapruvia og við hverju það er notað

Kapruvia inniheldur virka efnið difelikefalin. Það er notað **við kláða** hjá fullorðnum með langvinnan nýrnasjúkdóm sem þurfa að fara í skilun til að hreinsa blóðið.

Kapruvia virkar á viðtaka í líkamanum sem kallast kappá-ópríóíð viðtakar sem eiga þátt í að stjórna skynjun kláða. Með því að örva þessa viðtaka á taugum og ónæmisfrumum utan heilans linar Kapruvia kládatilfinningu af völdum langvinnis nýrnasjúkdóms. Virka efnið difelikefalin berst ekki í gegnum blóð-heilaþröskuld (náttúrulegur verndarþröskuldur á milli æða og heilans), sem dregur úr hættu á aukaverkunum.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Kapruvia

##### Ekki má nota Kapruvia

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir difelikefalini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

##### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Kapruvia er notað ef þú:

- ert með hækkað gildi kalíums í blóðinu
- ert með eða hefur verið með veikt hjarta eða óreglulegan hjartslátt
- ert með minnkaða virkni blóð-heila þröskuldar (svo sem krabbamein í heila eða miðtaugakerfi eða sjúkdóm í miðtaugakerfi eins og heila- og mænusigg eða vitglöp) vegna þess að það getur aukið hættuna á aukaverkunum
- ert 65 ára eða eldri vegna þess að það geta verið meiri líkur á að lyfið valdi þér svefndruna

- ert að nota lyf sem geta aukið hættuna á svefndruna eða sundli, svo sem:
  - lyf sem hægja á starfsemi heilans eins og lyf við svefntruflunum og kvíða
  - lyf við ofnæmi, kvefi, ógleði og/eða uppköstum sem kallast róandi andhistamínlyf
  - að nota sterk verkjalyf, sem kallast ópíóíða-verkjalyf

Talaðu við lækinn ef þú tekur einhver af þessum lyfjum.

### **Börn og unglingar**

Kapruvia er ekki ráðlagt til notkunar hjá börnum yngri en 18 ára vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Kapruvia**

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en þér er gefið Kapruvia.

Kapruvia hefur ekki verið rannsakað hjá þunguðum konum. Ekki er þekkt hvort Kapruvia geti skaðað ófædda barnið. Læknirinn mun ræða við þig hvort þú eigir að nota Kapruvia á meðgöngu.

Ekki er þekkt hvort difelikefalin berst í brjóstamjólk. Ef þú ert með barn á brjósti mun læknirinn ráðleggja þér um hvort þú eigir að hætta brjóstgjöf eða notkun Kapruvia, að teknu tilliti til ávinnings brjóstgjafar fyrir barnið og Kapruvia fyrir þig, móðurina.

### **Akstur og notkun véla**

Kapruvia getur valdið svefnhöfuga og sundli sem geta haft áhrif á viðbragðshæfni. Þú mátt hvorki aka né nota vélar ef viðbragðshæfni þín er skert eða þú veist ekki hver áhrif Kapruvia eru á viðbragðshæfni þína.

### **Kapruvia inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á Kapruvia**

Læknirinn mun finna réttan skammt Kapruvia fyrir þig, byggt á líkamsþyngd þinni. Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa það með inndælingu í æð í lok skilunarmeðferðarinnar í gegnum slönguna sem tengir þig við skilunartækið.

Kapruvia verður gefið 3 sinnum í viku. Það er gefið 4 sinnum í viku ef um er að ræða fjórar skilunarmeðferðir í viku. Fleiri en 4 skammtar eru ekki ráðlagðir, jafnvel þótt blóðskilunarmeðferðir á viku séu fleiri en 4.

Ef skilunarmeðferð er ekki lokið, mun læknirinn ákveða hvort það sé betra fyrir þig að fá Kapruvia eftir skilunarmeðferðarlotuna sem er ólokið eða bíða fram að næstu skilunarmeðferð.

Ef skilunarmeðferð gleymist verður venjulegur skammtur af Kapruvia gefinn við næstu skilunarmeðferð.

Búist er við því að kláði minnki eftir 2-3 meðferðarvikur með Kapruvia.

### **Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi**

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi.

Kapruvia er ekki ráðlagt til notkunar hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingum.

## **Ef þér hefur verið gefinn stærri skammtur af Kapruvia en mælt er fyrir um**

Það hækkar tíðni aukaverkana sem eru taldar upp í kafla 4. Láttu lækninn vita ef þú heldur að þetta eigi við um þig.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir hjá sjúklingum sem hafa fengið þetta lyf:

**Algengar**, geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum:

- svefndrungi
- truflað snertiskyn í húð eins og náladofi, stingir, sviði eða doði, minnkað snertiskyn eða næmi

**Sjaldgæfar**, geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum:

- sundl
- höfuðverkur
- breytingar á andlegu ástandi (árvekni og skýrleika í hugsun), meðal annars ringlun
- ógleði, uppköst
- niðurgangur

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

### **5. Hvernig geyma á Kapruvia**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

#### **Kapruvia inniheldur**

- Virka innihaldsefnið er difelikefalín.  
Hvert hettuglas inniheldur 50 míkrogrömm af difelikefalíni (sem asetat) í 1,0 ml lausn.
- Önnur innihaldsefni eru ediksýra (til að stilla sýrustig), natríumasetat þríhýdrat (til að stilla sýrustig), natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf. Sjá kafla 2 „Kapruvia inniheldur natríum“.

#### **Lýsing á útliti Kapruvia og pakkningastærðir**

Kapruvia er tær, litlaus lausn og laust við agnir (pH 4,5). Það er fáanlegt í hettuglasi úr gleri með gúmmítappa, álinnsigli og bláu flettiloki úr plasti.

Pakkningastærðir með 3 og 12 hettuglösum.

Ekki er víst að báðar pakkningastærðir séu markaðssettar.

**Markaðsleyfishafi**

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

**Framleiðandi**

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

Hafið samband við markaðsleyfishafa ef óskað er upplýsinga um lyfið.

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.