

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Kapruvia 50 mikrogram/ml injeksjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass på 1 ml inneholder 50 mikrogram difelikefalin (som acetat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs løsning uten partikler (pH 4,5).

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon

Kapruvia er indisert til behandling av moderat til alvorlig kløe (pruritus) ved kronisk nyresykdom hos voksne pasienter som får hemodialyse (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Bruk av Kapruvia skal begrenses til bruk ved hemodialyse på klinikk.

Kapruvia skal brukes av helsepersonell med erfaring i diagnostisering og behandling av tilstander som difelikefalin er indisert for. Andre årsaker til kløe enn kronisk nyresykdom må utelukkes før oppstart av difelikefalinbehandling.

#### Dosering

Difelikefalin administreres 3 ganger per uke via intravenøs bolusinjeksjon i venekateteret i dialysekretsen ved slutten av hemodialysebehandlingen, under gjennomskylling eller etter gjennomskylling.

Anbefalt difelikefalindose er 0,5 mikrogram/kg tørr kroppsvekt (dvs. målvekt etter dialyse). Nødvendig totalt dosevolum (ml) fra hetteglasset skal beregnes på følgende måte:  $0,01 \times$  tørr kroppsvekt (kg), avrundet til nærmeste tiendedel (0,1 ml). For pasienter med tørr kroppsvekt lik eller over 195 kg er den anbefalte dosen 100 mikrogram (2 ml). Ytterligere informasjon om injeksjonsvolum er angitt i tabellen nedenfor:

Vektskala (Tørr kroppsvekt i kg)	Injeksjonsvolum <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
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> Mer enn 1 hetteglass kan være nødvendig hvis det kreves et injeksjonsvolum på mer enn 1 ml.

Det forventes at difelikefalin vil føre til mindre kløe etter 2 – 3 ukers behandling.

#### *Manglende doser*

Hvis en regelmessig planlagt hemodialysebehandling uteblir, bør Kapruvia administreres ved neste hemodialysebehandling med samme dose.

#### *Tilleggsbehandling*

Hvis en fjerde hemodialysebehandling utføres i samme uke, bør Kapruvia administreres ved slutten av hemodialysen med den anbefalte dosen. Maks 4 doser per uke bør administreres, selv om antall hemodialysebehandlinger i løpet av en uke overstiger 4. En fjerde dose av Kapruvia vil sannsynligvis ikke føre til akkumulering av difelikefalin som ville vært en bekymring med tanke på sikkerhet, ettersom størstedelen av gjenværende difelikefalin fra forrige behandling vil bli fjernet ved hemodialyse (se pkt. 4.9 og 5.2). Sikkerhet og effekt av en fjerde dose er imidlertid ikke fullstendig fastslått på grunn av utilstrekkelige data.

#### *Pasienter med ufullstendig hemodialysebehandling*

For hemodialysebehandlinger på under 1 time skal administrering av difelikefalin holdes tilbake til neste hemodialysebehandling.

Etter administrering av difelikefalin hos personer som får hemodialyse, elimineres opptil 70 % fra kroppen før neste hemodialysebehandling (se pkt. 4.9 og 5.2). Difelikefalinivået i plasma på tidspunktet for neste hemodialyse reduseres med ca. 40 – 50 % innen én time etter hemodialyse.

#### *Pasienter med nedsatt leverfunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Difelikefalin er ikke studert hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon (National Cancer Institute (NCI) Organ Dysfunction Working Group (ODWG)), og bruk i denne pasientpopulasjonen anbefales derfor ikke.

#### *Eldre populasjon (≥ 65 år)*

Doseringsanbefalinger for eldre pasienter er de samme som for voksne pasienter.

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av difelikefalin hos barn i alderen 0 – 17 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

Kapruvia skal ikke fortynnes eller blandes med andre legemidler.

Difelikefalin fjernes av dialysemembranen og må administreres etter at blodet ikke lenger sirkulerer gjennom dialysatoren. Difelikefalin administreres 3 ganger per uke via intravenøs bolusinjeksjon i venekateteret i dialysekreten ved slutten av hemodialysebehandlingen, under gjennomskylling eller etter gjennomskylling.

Når det gis etter gjennomskylling, bør minst 10 ml natriumklorid, 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for gjennomskylling, administreres etter injeksjon av Kapruvia. Hvis dosen gis under gjennomskylling, er det ikke nødvendig med mer natriumklorid, 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, til skylling av slangen.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Hyperkalemi

Hyperkalemi forekommer ofte hos pasienter med kronisk nyresykdom på hemodialyse. I de placebokontrollerte kliniske studiene ble det rapportert en numerisk høyere forekomst av hyperkalemi for pasienter behandlet med difelikefalin (4,7 %; 20 / 424 pasienter) sammenlignet med placebo (3,5 %; 15 / 424 pasienter). Det ble ikke etablert noen årsakssammenheng. Det anbefales hyppig overvåking av kaliumnivåene.

#### Hjertesvikt og atrieflimmer

Difelikefalin er ikke studert hos pasienter med hjertesvikt i New York Heart Association klasse IV. I de pivotale kliniske studiene ble det observert en liten numerisk ubalanse mellom hjertesvikt og atrieflimmer hos pasienter behandlet med difelikefalin sammenlignet med placebo, spesielt hos pasienter med en sykehistorie med atrieflimmer som avsluttet eller ikke fikk behandling mot atrieflimmer. Det ble ikke etablert noen årsakssammenheng.

#### Pasienter med svekket blod-hjerne-barriere

Difelikefalin er en perifert virkende kappa-opioidreseptoragonist med begrenset tilgang til sentralnervesystemet. Blod-hjerne-barrierens integritet er viktig for å minimere opptak av difelikefalin i sentralnervesystemet (se pkt. 5.1). Pasienter med klinisk viktige forstyrrelser av blod-hjerne-barrieren (f.eks. primære maligniteter i hjernen, metastaser i sentralnervesystemet eller andre inflammatoriske tilstander, aktiv multippel sklerose, fremskreden Alzheimers sykdom) kan være i faresonen for å få difelikefalin inn i sentralnervesystemet. Kapruvia bør forskrives med forsiktighet til slike pasienter, og det må tas hensyn til deres individuelle nytte/risiko-forhold, samtidig som pasientene observeres for potensielle effekter på sentralnervesystemet.

#### Svimmelhet og somnolens

Svimmelhet og somnolens har forekommet hos pasienter som tar difelikefalin, og kan avta over tid ved fortsatt behandling (se pkt. 4.8). Samtidig bruk av sederende antihistaminer, opioidanalgetika eller andre beroligende legemidler som virker på sentralnervesystemet, kan øke sannsynligheten for disse bivirkningene og bør brukes med forsiktighet under behandling med difelikefalin (se pkt. 4.5). Sammenlignet med placebo var forekomsten av somnolens høyere hos personer behandlet med difelikefalin som var 65 år og eldre (7,0 %), enn hos personer behandlet med difelikefalin som var yngre enn 65 år (2,8 %).

#### Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium per hetteglass, og er så godt som «natriumfritt».

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen kliniske interaksjonsstudier har blitt utført. Difelikefalin verken hemmer eller induserer CYP450-enzymet og er ikke et substrat for CYP450-enzymet. Det er heller ikke en hemmer av

glukuroniderende enzymer. Difelikefalin er ikke et substrat eller en hemmer av humane transportører (se pkt. 5.2). Derfor er det ikke sannsynlig med interaksjoner mellom difelikefalin og andre legemidler.

Samtidig administrasjon av legemidler slik som sederende antihistaminer, opioidanalgetika eller andre beroligende legemidler som virker på sentralnervesystemet (f.eks. klonidin, ondansetron, gabapentin, pregabalin, zolpidem, alprazolam, sertralin, trazodon), kan øke sannsynligheten for svimmelhet og somnolens (se pkt. 4.4).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av difelikefalin hos gravide kvinner.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Kapruvia under graviditet.

##### Amming

Det er ukjent om difelikefalin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes, kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Kapruvia skal avsluttes/avstås fra.

Dyrestudier har vist utskillelse av difelikefalin i melk.

##### Fertilitet

Det er ingen data om effekten av difelikefalin på fertilitet hos mennesker. I rottestudier med difelikefalin var det ingen effekt på fertilitet (se pkt. 5.3).

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Kapruvia har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Somnolens og/eller svimmelhet er rapportert hos pasienter som får difelikefalin (se pkt. 4.8).

Pasienter bør advares mot å kjøre bil eller bruke farlige maskiner inntil effekten av difelikefalin på pasientens evne til å kjøre bil eller betjene maskiner er kjent. Somnolens oppsto i løpet av de første 3 ukene av behandlingen og hadde en tendens til å avta ved fortsatt dosering. Svimmelhet oppsto i løpet av de første 9 ukene av behandlingen og var generelt forbigående.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I placebokontrollerte og ukontrollerte kliniske fase 3-studier fikk ca. 6,6 % av pasientene minst én bivirkning under difelikefalinbehandling. De vanligste bivirkningene var somnolens (1,1 %), svimmelhet (0,9 %), parestesi (inkludert hypoestesi, oral parestesi og oral hypoestesi) (1,1 %), hodepine (0,6 %), kvalme (0,7 %), oppkast (0,7 %), diaré (0,2 %) og endringer i mental status (inkludert forvirringstilstand) (0,3 %). De fleste av disse bivirkningene var milde eller moderate i alvorlighetsgrad, førte ikke til skadelige konsekvenser og ble borte under pågående behandling. Ingen av hendelsene var alvorlige, og forekomsten av hendelser som førte til seponering av behandlingen, var  $\leq 0,5$  % for alle bivirkningene oppført over.

## Tabell over bivirkninger

Bivirkningene som ble observert i de placebokontrollerte og ukontrollerte kliniske fase 3-studiene hos pasienter behandlet med difelikefalin (N = 1306), er angitt i tabell 1 etter MedDRAs organklasser, foretrukket term og frekvens.

Frekvensen er klassifisert som vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) og mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ).

**Tabell 1: Bivirkninger tilskrevet behandling med difelikefalin hos hemodialysepasienter**

MedDRA – organklasser	Vanlige	Mindre vanlige
Psykiatriske lidelser		Endringer i mental status <sup>1</sup>
Nevrologiske sykdommer	Somnolens, parestesi <sup>2</sup>	Svimmelhet; hodepine
Gastrointestinale sykdommer		Oppkast; kvalme; diaré

<sup>1</sup> Endringer i mental status inkluderte MedDRA-foretrukne termer for forvirringstilstand og endringer i mental status.

<sup>2</sup> Parestesi inkluderte foretrukne MedDRA-termer for parestesi, hypoestesi, oral parestesi og oral hypoestesi.

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### *Somnolens*

Somnolens ble rapportert som behandlingsrelatert bivirkning hos 2,2 % av pasientene randomisert til difelikefalin. De aller fleste av disse hendelsene var milde eller moderate i alvorlighetsgrad. Hos 0,3 % av pasientene førte somnolens til seponering av behandling med difelikefalin. Somnolens ble rapportert som alvorlig bivirkning hos  $< 0,1$  % av pasientene behandlet med difelikefalin. Hos 1,1 % av pasientene ble somnolens rapportert å ha en årsakssammenheng med behandling med difelikefalin. Somnolens oppsto i løpet av de første 3 ukene av behandlingen og hadde en tendens til å avta ved fortsatt dosering.

Sannsynligheten for somnolens kan øke når difelikefalin brukes samtidig med andre legemidler (se pkt. 4.4 og 4.5).

### *Svimmelhet*

Svimmelhet ble rapportert som behandlingsrelatert bivirkning hos 7,9 % av pasientene randomisert til difelikefalin. De aller fleste av disse hendelsene var milde eller moderate i alvorlighetsgrad. Hos 0,5 % av pasientene førte svimmelhet til seponering av behandling med difelikefalin. Svimmelhet ble rapportert som alvorlig bivirkning hos 0,5 % av pasientene behandlet med difelikefalin. Hos 0,9 % av pasientene ble svimmelhet rapportert å ha en årsakssammenheng med behandling med difelikefalin. Svimmelhet oppsto i løpet av de første 9 ukene av behandlingen og var generelt forbigående. Sannsynligheten for svimmelhet kan øke når difelikefalin brukes samtidig med andre legemidler (se pkt. 4.4 og 4.5).

### *Endringer i mental status*

Endringer i mental status (inkludert forvirringstilstand) ble rapportert som behandlingsrelatert bivirkning hos 4,4 % av pasientene randomisert til difelikefalin.

De fleste av disse hendelsene var milde eller moderate i alvorlighetsgrad. Hos 0,2 % av pasientene førte endringer i mental status til seponering av behandling med difelikefalin.

Endringer i mental status ble rapportert som alvorlig bivirkning hos 2,2 % av pasientene behandlet med difelikefalin. Hos 0,3 % av pasientene ble endringer i mental status rapportert å ha en årsakssammenheng med behandling med difelikefalin.

## Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Enkeltdoser med difelikefalin opptil 12 ganger og flere doser med difelikefalin opptil 5 ganger klinisk dose på 0,5 mikrogram/kg ble administrert i kliniske studier hos pasienter på hemodialyse. En doseavhengig økning i bivirkninger, inkludert svimmelhet, somnolens, endringer i mental status, parestesi, fatigue, hypertensjon og oppkast, ble observert.

Ved eventuell overdosering må relevant medisinsk behandling gis basert på pasientens kliniske status. Hemodialyse i 4 timer ved hjelp av en high-flux-dialysator fjernet effektivt ca. 70 % – 80 % av difelikefalin fra plasma, og difelikefalin kunne ikke påvises i plasma ved slutten av den andre av to dialysesykluser (se pkt. 5.2).

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: alle andre terapeutiske preparater, andre terapeutiske preparater, ATC-kode: V03A X04

#### Virkningsmekanisme

Difelikefalin er en selektiv kappa-opioid-reseptoragonist med lav penetrasjon i sentralnervesystemet. De fysikalsk-kjemiske egenskapene til difelikefalin (hydrofilt, syntetisk D-aminosyrepeptid med høyt polart overflateareal og ladning ved fysiologisk pH) minimerer dets passive diffusjon (permeabilitet) og aktive transport over membraner, og begrenser dermed penetrasjon i sentralnervesystemet. Patofysiologien til kløe forbundet med kronisk nyresykdom antas å være multifaktoriell, inkludert systemisk betennelse og en ubalanse i det endogene opioidsystemet (f.eks. overekspresjon av my-opioidreseptorer og samtidig nedregulering av kappa-opioidreseptorer). Opioidreseptorer er kjent for å modulere kløesignaler og betennelse og aktivere kappa-opioidreseptorer som reduserer kløe og gir en immunmodulerende effekt.

Aktiveringen av kappa-opioidreseptorer på perifere sensoriske nevroner og immunceller av difelikefalin anses som mekanistisk ansvarlig for de kløestillende og betennelsesdempende effektene.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### *Placebokontrollerte studier*

I to sentrale kliniske fase 3-studier med lignende dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert design (KALM-1 og KALM-2) fikk pasienter med kronisk nyresykdom på hemodialyse med moderat til alvorlig kløe, enten placebo eller 0,5 mikrogram/kg difelikefalin intravenøst 3 ganger i uken etter hemodialyse i 12 uker. Maks 4 doser per uke var tillatt hos pasienter som fikk en ekstra dialysebehandling i løpet av en gitt uke. Det primære endepunktet i begge studiene var prosentandelen av pasienter som fikk en reduksjon på minst 3 poeng fra baseline på WI-NRS-skjemaet etter 12 uker. De viktigste sekundære endepunktene i begge studiene var prosentandelen av pasienter med en forbedring i WI-NRS på minst 4 poeng etter 12 uker, og endringene i alvorlighetsgraden av kløe og kløerelatert livskvalitet (QoL) målt med total Skindex-10 og 5-D Itch Scale (verktøy for vurdering av kløe). En responderanalyse basert på PGIC (Patient Global Impression of Change) ble også inkludert. Totalt 851 pasienter med moderat til alvorlig pruritus (baseline WI-NRS > 4) ble inkludert i de sentrale studiene. Den gjennomsnittlige alderen var 59 år, 33,1 % var 65 år eller eldre, og 11,1 % var 75 år eller eldre. 60 % av pasientene var menn. Gjennomsnittlig WI-NRS-score ved baseline var 7,18 i både difelikefalin- og placeboarmene; median WI-NRS-score ved baseline var 7,13 (i området 4,2 til 10) i difelikefalinarmen og 7,13 (i området 4,1 til 10) i placeboarmen. Andre sykdomskarakteristika ved baseline var sammenlignbare i difelikefalin- og placeboarmene: tid fra diagnostisert kronisk nyresykdom (8,22 år vs. 8,54 år), varighet av kløen (3,20 år vs. 3,31 år) og bruk av legemidler tiltenkt å lindre pruritus slik som antihistaminer, kortikosteroider, gabapentin eller pregabalin (37,5 % vs. 38 %). På tvers av studier reduserte difelikefalin kløeintensiteten betydelig og forbedret kløerelatert livskvalitet i løpet av 12 uker som vist i tabell 2.

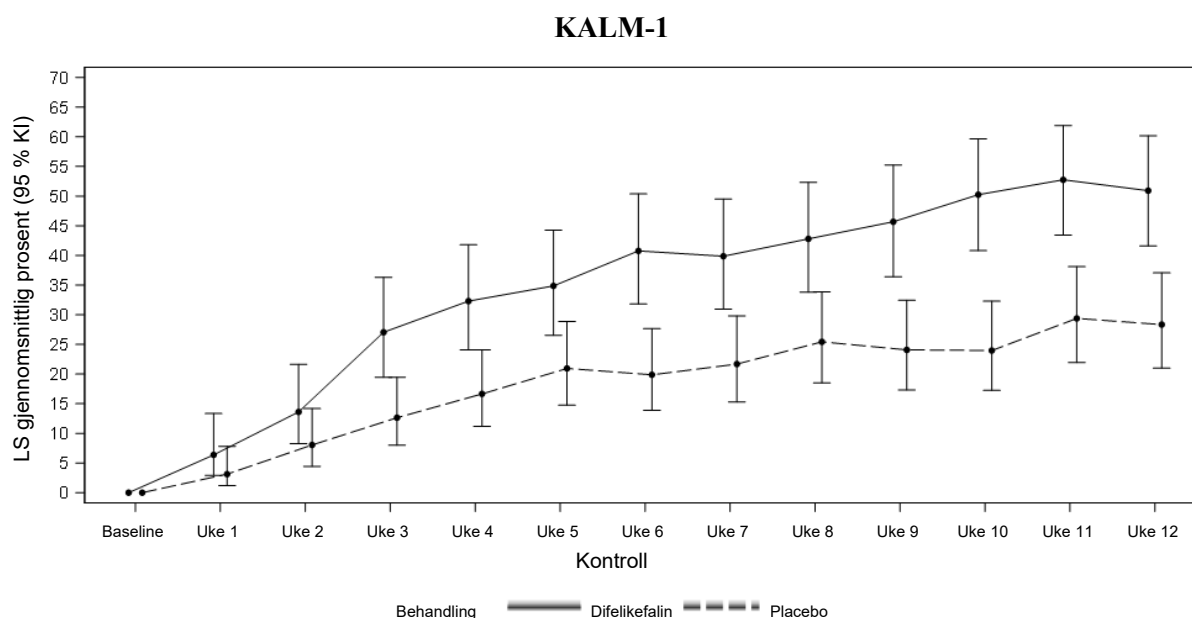
**Tabell 2: Oppsummering av primære og viktige sekundære utfall i KALM-1 og KALM-2 i uke 12**

Endepunkt innen slutten av uke 12	KALM-1 (n = 378)		KALM-2 (n = 473)	
	difelikefalin (n = 189)	Placebo (n = 189)	difelikefalin (n = 237)	Placebo (n = 236)
<b>Primært endepunkt</b>				
<b>WI-NRS</b>				
Pasienter med forbedring på $\geq 3$ poeng (%)	51,0 % (p < 0,001)	27,6 %	54,0 % (p = 0,02)	42,2 %
<b>Sekundære endepunkter</b>				
<b>WI-NRS</b>				
Pasienter med forbedring på $\geq 4$ poeng (%)	38,9 % (p < 0,001)	18,0 %	41,2 % (p = 0,01)	28,4 %
<b>Skindex-10</b>				
Endring fra baseline [total score]	-17,2 (p < 0,001)	-12,0	-16,6 (p = 0,171)	-14,8
<b>5-D Itch</b>				
Endring fra baseline [total score]	-5,0 (p < 0,001)	-3,7	-4,9 Ikke relevant <sup>1</sup>	-3,8

<sup>1</sup> Ble ikke testet basert på den hierarkiske testrekkefølgen.

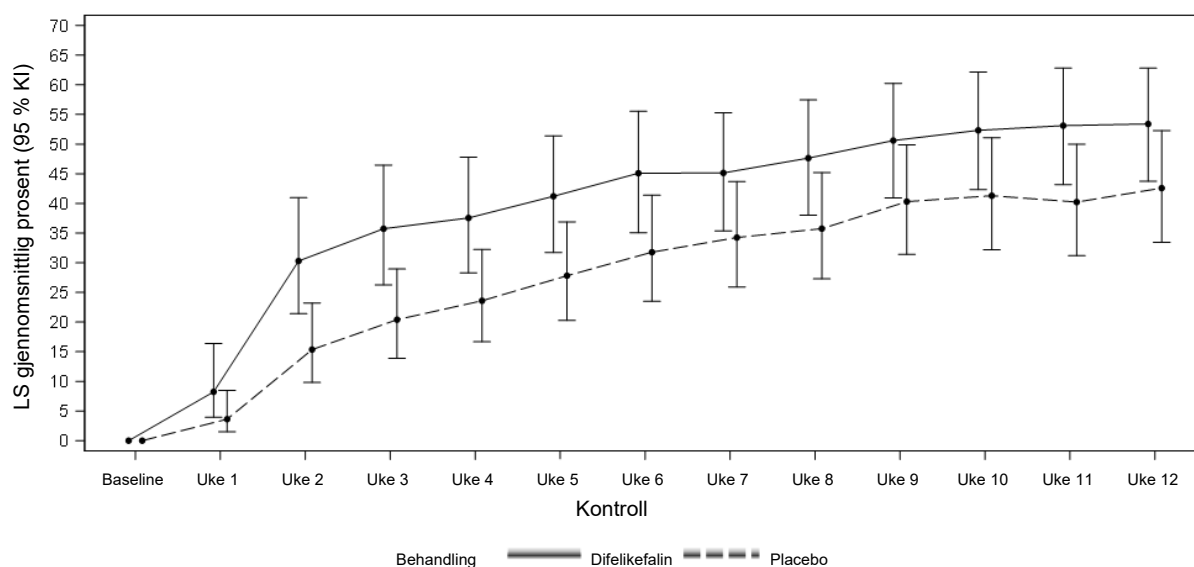
Figur 1 viser gjennomsnittlig prosentandel fra KALM-1 og KALM-2 med en forbedring på  $\geq 3$  poeng fra baseline i WI-NRS-score etter studieuke. Basert på oddsratio ble det observert statistisk signifikante forbedringer i favør av difelikefalin-gruppen ved uke 3 i KALM-1 og ved uke 2 i KALM-2, som vedvarte ved hver påfølgende uke til og med uke 12 i begge studier.

**Figur 1: Prosentandel av pasienter med en forbedring på  $\geq 3$  poeng med hensyn til WI-NRS-score per uke i KALM-1 og KALM-2 (ITT-populasjon)**





## KALM-2



KI = konfidensintervall; ITT = intensjon om å behandle; LS = minste kvadrater; WI-NRS = Worst Itching-Numerical Rating Scale (tallbasert smertevurderingsverktøy til vurdering av kløe)

### Åpne forlengelsesstudier

Effekten av behandling med difelikefalin i opptil 52 uker ble evaluert ved å bruke 5-D Itch Scale i de enarmede, åpne forlengelsesstudiene KALM-1 og KALM-2 som inkluderte 712 pasienter.

Hos pasienter som byttet fra placebo til difelikefalin ved slutten av den dobbeltblindede fasen, ble en forbedring i 5-D Itch-score observert etter 4 ukers behandling, med et LS-gjennomsnitt (SE) av endringen fra baseline som kunne sammenlignes med resultatene til pasientene som fikk difelikefalin fra studiestart:  $-6,0 (0,22)$  vs.  $-5,7 (0,23)$ . Forbedringen i 5-D Itch-score ble opprettholdt i begge behandlingsgruppene gjennom de 52 ukene med behandling.

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med difelikefalin i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av kløe forbundet med kronisk nyresykdom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som får hemodialyse, blir total kroppsclearance av difelikefalin redusert sammenlignet med friske personer, og plasmakonsentrasjonene blir sakte redusert frem til de forsvinner under dialyse. På grunn av at 70 – 80 % av difelikefalin fjernes under dialyse, skal difelikefalin administreres etter hver hemodialyseøkt hos disse pasientene. Tilgjengelige data for interindividuell variabilitet hos hemodialysepasienter som får 0,5 mikrogram/kg difelikefalin, tyder på at variabilitet i AUC kan overskride 30 %.

### Distribusjon

Plasmaproteinbinding av difelikefalin er lav til moderat (24–32 %) og påvirkes ikke av nedsatt nyrefunksjon. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved steady state varierte fra 145 til 189 ml/kg hos friske personer, og fra 214 til 301 ml/kg hos hemodialysepasienter med moderat til alvorlig kløe. Difelikefalinpenetrasjon i sentralnervesystemet er begrenset (under kvantifiseringsgrensen), som vist av fysikalsk-kjemiske *in vitro*- og dyredata.

## Eliminasjon

Hos friske personer er den primære eliminasjonsveien for difelikefalin gjennom nyrene, og cirka 81 % av dosen skilles ut i urin, sammenlignet med 11 % som skilles ut via avføring. Hos både friske frivillige deltakere og deltakere som fikk hemodialyse, var mesteparten av dosen som ble utskilt i urin og avføring, uendret difelikefalin med mindre mengder antatte metabolitter, der ingen overskred 2,5 %. Gjennomsnittlig total clearance varierte fra 54 til 71 ml/t/kg, og gjennomsnittlige halveringstider varierte fra 2 til 3 timer. Hos dialysepasienter derimot, ble det hovedsakelig skilt ut via avføring, og dette utgjorde i gjennomsnitt ca. 59 % av dosen. Cirka 19 % ble funnet igjen i dialysat, og ca. 11 % ble funnet i urin. Sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon ble gjennomsnittlig total clearance redusert, og halveringstid økte ca. 10 ganger med områder på henholdsvis 5,3 til 7,5 ml/t/kg og 23 til 31 timer.

## Interaksjon med andre legemidler

Difelikefalin er verken et substrat for CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 eller en hemmer av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4/5, og det har minimalt til ingen potensial for induksjon av humant CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A. Det er heller ikke en hemmer av glukuroniderende enzymer (UGT1A3, UGT1A9 eller UGT2B7).

I tillegg er difelikefalin ikke en hemmer av BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OCT3, P-glykoprotein, PEPT1 eller PEPT2, og det er ikke et substrat for ASBT, BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT2, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, OCT2, OCT3, OCTN1, OCTN2, OST $\alpha\beta$ , P-glykoprotein, PEPT1 eller PEPT2.

## Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til difelikefalin ble vist å være lineær og doseproporsjonal hos friske personer (testet med doseområder på 1 til 40 og 1 til 20 mikrogram/kg i henholdsvis studier med enkelt doser og studier med gjentatt dosering). Steady state-doseproporsjonalitet ble også etablert hos pasienter med kronisk nyresykdom som fikk hemodialyse, og som fikk gjentatte doser fra 0,5 til 2,5 mikrogram/kg, 3 ganger per uke i 1 uke. I en annen studie ble imidlertid doseproporsjonalitet observert ved doser på 0,5 og 1 mikrogram/kg, men ikke ved dosen 1,5 mikrogram/kg. Bunnkonsentrasjonsverdier i plasma nådde steady state ved den andre dosen, og for dosen på 0,5 mikrogram/kg var gjennomsnittlig akkumulasjonsratio på 1,144 i én studie, basert på  $AUC_{0-48\text{ t}}$ , og 1,33 i en annen studie, basert på  $AUC_{0-44\text{ t}}$ . Dette viser at variabilitet for akkumulasjonsparametere kan overskride 30 %.

## Karakteristikk i bestemte person- eller pasientgrupper

Basert på tilgjengelig dokumentasjon er det ingen indikasjon på at faktorer som alder, kjønn, etnisitet eller mild til moderat nedsatt leverfunksjon har noen innvirkning på farmakokinetikken til difelikefalin.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatte doser, gentoksisitet eller karsinogenitet.

## Reproduksjonstoksitet

Hos rotter ble fertilitet hos hannedyr og hunndyr, tidlig embryoutvikling og pre- og postnatal utvikling ikke påvirket ved eksponeringer opptil 2000 ganger human AUC. Hos kanin var prenatal utvikling heller ikke svekket til tross for markert maternal toksisitet ved 30 ganger human AUC.

Difelikefalin krysser placenta hos rotter.

## Potensial for misbruk og avhengighet

Studier på potensial for misbruk og avhengighet hos rotter antyder at difelikefalin sannsynligvis ikke utgjør en risiko for fysisk avhengighets- eller misbrukspotensial.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

Eddiksyre (til justering av pH)  
Natriumacetattrihydrat (til justering av pH)  
Natriumklorid  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Kapruvia leveres i et 2 ml hetteglass av glass til engangsbruk (type I) med bromobutylgummipropp, aluminiumsforsegling og en blå flip-off-hette.

Pakningsstørrelser på 3 og 12 hetteglass som inneholder 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/22/1643/001

EU/1/22/1643/002

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 25 april 2022

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER  
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**



## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

### **YTRE INNPAKNING**

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Kapruvia 50 mikrogram/ml injeksjonsvæske, oppløsning  
difelikefalin

#### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder 50 mikrogram difelikefalin.

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: Eddiksyre og natriumacetattrihydrat (til justering av pH), natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

#### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning

3 hetteglass med 1 ml

12 hetteglass med 1 ml

#### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til intravenøs bruk.

Kun til engangsbruk.

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

#### **8. UTLØPSDATO**

EXP

#### **9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**HETTEGLASSETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Kapruvia 50 mcg/ml injeksjon  
difelikefalin  
i.v.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

50 mikrog/ml

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Kapruvia 50 mikrogram/ml injeksjonsvæske, oppløsning difelikefalin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Kapruvia er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Kapruvia
3. Hvordan du bruker Kapruvia
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Kapruvia
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Kapruvia er og hva det brukes mot**

Kapruvia inneholder virkestoffet difelikefalin. Det brukes til å **behandle kløe** hos voksne med kronisk nyresykdom som trenger dialyse for å rense blodet.

Kapruvia virker på mål i kroppen kalt kappo-opioid-reseptorer som er involvert i å kontrollere oppfattelsen av kløe. Ved å stimulere disse reseptorene på nerver og immunceller utenfor hjernen lindrer Kapruvia kløefølelsen som er forårsaket av kronisk nyresykdom. Virkestoffet difelikefalin passerer ikke blod-hjerne-barrieren (den naturlige beskyttende barrieren mellom blodkarene og hjernen), noe som reduserer faren for bivirkninger.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Kapruvia**

##### **Bruk ikke Kapruvia**

- dersom du er allergisk overfor difelikefalin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller sykepleier før du bruker Kapruvia dersom du:

- har økt nivå av kalium i blodet
- har eller har hatt svakt hjerte eller en hjerterytmeforstyrrelse
- har redusert funksjon av blod-hjerne-barrieren (slik som hjernekreft eller kreft i sentralnervesystemet, eller en sykdom i sentralnervesystemet som multipel sklerose eller demens) da det kan øke faren for at du får bivirkninger
- er 65 år eller eldre, da det er større sannsynlighet for at du blir døsig av legemidlet

- bruker legemidler som kan øke faren for døsighet eller svimmelhet, for eksempel:
  - legemidler som bremser hjerneaktiviteten, slik som de som hjelper mot søvnforstyrrelser og angst
  - legemidler for å behandle allergier, forkjølelse, kvalme og/eller oppkast, kalt beroligende antihistaminer
  - sterke smertestillende legemidler, kalt opioidanalgetika

Snakk med lege hvis du tar noen av disse legemidlene.

### **Barn og ungdom**

Kapruvia anbefales ikke til barn under 18 år, da det ikke har vært studert hos disse pasientene.

### **Andre legemidler og Kapruvia**

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt, eller planlegger å bruke andre legemidler.

### **Graviditet og amming**

Snakk med lege før du tar Kapruvia dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kapruvia er ikke studert hos gravide kvinner. Det er ikke kjent om Kapruvia kan skade det ufødte barnet. Legen vil snakke med deg om hvorvidt du skal bruke Kapruvia i svangerskapet.

Det er ikke kjent om difelikefalin utskilles i morsmelk. Hvis du ammer, vil legen gi deg råd om hvorvidt du skal slutte å amme eller bruke Kapruvia, ved å ta i betraktning fordelene ved amming for barnet og fordelene ved Kapruvia for deg, moren.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Kapruvia kan føre til døsighet og svimmelhet, som kan påvirke reaksjonsevnen. Ikke kjør bil eller bruk maskiner hvis reaksjonsevnen er redusert, eller hvis du ikke vet hvordan Kapruvia vil virke inn på din reaksjonsevne.

### **Kapruvia inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som «natriumfritt».

## **3. Hvordan du bruker Kapruvia**

Legen vil beregne riktig dose Kapruvia for deg basert på kroppsvekten din. Du vil få det som en injeksjon via en blodåre fra en lege eller sykepleier ved slutten av dialysebehandlingen, gjennom slangen som kobler deg til dialysemaskinen.

Kapruvia vil bli gitt 3 ganger per uke. Dette øker til 4 ganger per uke ved en fjerde dialyse. Maks 4 doser anbefales, selv om antall dialysebehandlinger i løpet av en uke er over 4.

Hvis du ikke blir helt ferdig med en dialysebehandling, vil legen din bestemme om det er bedre for deg at du får Kapruvia etter den uferdige dialysebehandlingen eller om du bør vente til neste dialysebehandling.

Hvis en dialysebehandling ikke blir utført, bør du få den vanlige dosen av Kapruvia ved neste dialysebehandling.

Det er forventet at kløe vil bli redusert etter 2–3 ukers behandling med Kapruvia.

### **Pasienter med nedsatt leverfunksjon**

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Kapruvia anbefales ikke til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, da bruken ikke har vært studert hos disse pasientene.

## **Dersom du tar for mye av Kapruvia**

Dette øker forekomsten av bivirkninger angitt i avsnitt 4. Informer legen din dersom du tror at dette gjelder deg.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger er rapportert hos pasienter som får dette legemidlet:

**Vanlige**, kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer:

- døsighet
- unormal følelse i huden slik som kribling, prikking, brennende følelse eller nummenhet, redusert følelse eller følsomhet

**Mindre vanlige**, kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer:

- svimmelhet
- hodepine
- endringer i mental status (våkenhet og klare tanker), inkludert forvirring
- kvalme, oppkast
- diaré

## **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Kapruvia**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Kapruvia**

- Virkestoff er difelikefalin.  
Hvert hetteglass inneholder 50 mikrogram difelikefalin (som acetat) i 1,0 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er eddiksyre (til justering av pH), natriumacetattrihydrat (til justering av pH), natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker. Se avsnitt 2 «Kapruvia inneholder natrium».

### **Hvordan Kapruvia ser ut og innholdet i pakningen**

Kapruvia er en klar, fargeløs oppløsning uten partikler (pH 4,5). Det leveres i et hetteglass med gummipropp, aluminiumsforsegling og en blå flip-off-hette.

Pakningsstørrelser på 3 og 12 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

**Tilvirker**

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.