

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Consulte la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kapruvia 50 microgramos/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 1 ml contiene 50 microgramos de difelicefalina (en forma de acetato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución transparente incolora y sin partículas (pH 4,5).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Kapruvia está indicado para el tratamiento del prurito de moderado a grave asociado a la enfermedad renal crónica en pacientes adultos en hemodiálisis (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Kapruvia debe estar restringido únicamente para su uso en la unidad de hemodiálisis.

Kapruvia se ha diseñado para ser usado por profesionales sanitarios experimentados en el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos para los que se indica difelicefalina. Antes de iniciar el tratamiento con difelicefalina, se deben excluir las causas del prurito distintas de la enfermedad renal crónica.

Posología

Difelicefalina se administra 3 veces por semana en inyección intravenosa rápida en la vía venosa del circuito de diálisis al final del tratamiento de hemodiálisis, durante o después de bombear la sangre de vuelta.

La dosis recomendada de difelicefalina es de 0,5 microgramos/kg de peso corporal seco (es decir, el peso objetivo después de la diálisis). El volumen total de la dosis (ml) necesario del vial se debe calcular como se indica a continuación: $0,01 \times \text{peso corporal seco (kg)}$, redondeado a la décima más próxima (0,1 ml). En los pacientes con peso corporal seco igual o mayor que 195 kg, la dosis recomendada es de 100 microgramos (2 ml). En la siguiente tabla se muestran los volúmenes de inyección:

Intervalo de peso (Peso corporal seco en kg)	Volumen de inyección ¹ (ml)
40 – 44	0,4
45 – 54	0,5
55 – 64	0,6
65 – 74	0,7

Intervalo de peso (Peso corporal seco en kg)	Volumen de inyección¹ (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

¹ Es posible que se necesite más de 1 vial si se requiere un volumen de inyección mayor a 1 ml.

Se espera observar los efectos de difelicefalina en la reducción del prurito tras 2-3 semanas de tratamiento.

Dosis omitidas

Si se omite una sesión de hemodiálisis planificada, se debe administrar Kapruvia en la siguiente sesión de hemodiálisis con la misma dosis.

Tratamiento adicional

Si se lleva a cabo una cuarta sesión de hemodiálisis en una semana, se debe administrar Kapruvia al final de la hemodiálisis según la dosis recomendada. No se deben administrar más de 4 dosis por semana incluso si se supera la cantidad de 4 sesiones de hemodiálisis en una semana. Es poco probable que una cuarta dosis de Kapruvia derive en la acumulación de difelicefalina, lo cual sería motivo de preocupación para la seguridad, ya que la mayor parte del resto de difelicefalina proveniente de la anterior dosis se eliminará durante la sesión de hemodiálisis (ver las secciones 4.9 y 5.2). Sin embargo, no se ha establecido por completo la seguridad y la eficacia de la cuarta dosis debido a que no se cuenta con datos suficientes.

Pacientes con tratamiento incompleto de hemodiálisis

En los tratamientos de hemodiálisis con una duración de menos de 1 hora, se debe suspender la administración de difelicefalina hasta la próxima sesión de hemodiálisis.

Tras la administración de difelicefalina en los pacientes en hemodiálisis, se elimina del cuerpo hasta el 70 % del fármaco antes de la próxima sesión de hemodiálisis (ver las secciones 4.9 y 5.2). El nivel plasmático restante de difelicefalina en el momento de la siguiente hemodiálisis se reduce aproximadamente un 40-50 % en el plazo de una hora a partir de la hemodiálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se necesita ajustar la dosis en pacientes con deterioro hepático leve o moderado (ver sección 5.2).

No se han realizado estudios sobre difelicefalina en pacientes con deterioro hepático grave, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población de pacientes (Grupo de trabajo sobre la disfunción de órganos [ODWG] del Instituto Nacional del Cáncer [NCI]).

Población de edad avanzada (≥65 años)

Las recomendaciones de dosificación para pacientes de edad avanzada son las mismas que para los pacientes adultos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de difelicefalina en niños y adolescentes de entre 12 y 17 años.

Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de difelicefalina en niños menores de 12 años.

No se dispone de datos en pacientes menores de 12 años.

Forma de administración

Kapruvia no se debe diluir ni mezclar con otros medicamentos.

La membrana del dializador elimina difelicefalina y se debe administrar una vez que la sangre ya no circule a través del dializador. Difelicefalina se administra 3 veces por semana en inyección intravenosa rápida en la vía venosa del circuito de diálisis al final del tratamiento de hemodiálisis durante o después de bombear la sangre de vuelta.

Si se administra después de bombear la sangre de vuelta, tras la inyección de Kapruvia se debe administrar como mínimo 10 ml de solución inyectable de cloruro de sodio a 9 mg/ml (0,9 %) para el volumen de inyección de bombeo de vuelta. Si la dosis se administra durante el bombeo de vuelta, no es necesario solución adicional de cloruro de sodio a 9 mg/ml (0,9 %) para purgar la vía.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hiperpotasemia

La hiperpotasemia se presenta con frecuencia en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis. En los estudios clínicos controlados por placebo, se registró un índice numéricamente mayor de efectos adversos de hiperpotasemia en los pacientes con tratamiento de difelicefalina (4,7 %; 20/424 pacientes) en comparación con el grupo con placebo (3,5 %; 15/424 pacientes). No se estableció una relación causal. Se recomienda el seguimiento frecuente de los niveles de potasio.

Insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular

No se han realizado estudios sobre difelicefalina en pacientes con insuficiencia cardíaca clase IV de la Asociación del Corazón de Nueva York (New York Heart Association, NYHA). En los estudios clínicos pivotaes, se observó un ligero desajuste numérico de acontecimientos de insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular en los pacientes tratados con difelicefalina en comparación con placebo, en especial entre pacientes con historia médica de fibrilación auricular que interrumpieron u omitieron el tratamiento de fibrilación auricular. No se ha establecido una relación causal.

Pacientes con barrera hematoencefálica alterada

Difelicefalina es un agonista de los receptores opioides kappa que actúa a nivel periférico con acceso restringido al sistema nervioso central (SNC). La integridad de la barrera hematoencefálica (BHE) es de gran importancia para reducir al mínimo la absorción de difelicefalina en el SNC (ver sección 5.1). Los pacientes con alteraciones de importancia clínica en la BHE (por ejemplo, neoplasias malignas primarias cerebrales, metástasis en el SNC u otras enfermedades inflamatorias, esclerosis múltiple activa y enfermedad avanzada de Alzheimer) pueden estar en riesgo de que difelicefalina entre al SNC. Se debe prescribir con precaución la administración de Kapruvia en estos pacientes teniendo en cuenta el balance beneficio-riesgo individual junto con la observación de los posibles efectos en el SNC.

Mareos y somnolencia

Se han observado mareos y somnolencia en los pacientes tratados con difelicefalina, aunque estos síntomas pueden disminuir con el tiempo al continuar el tratamiento (ver sección 4.8). El uso concomitante de antihistamínicos sedantes, analgésicos opioides u otros depresores del SNC puede incrementar la probabilidad de que se produzcan estas reacciones adversas, por lo que se deben emplear con precaución durante el tratamiento con difelicefalina (ver sección 4.5).

En comparación con el placebo, la incidencia de somnolencia en el grupo tratado con difelicefalina fue mayor en pacientes ≥ 65 años (7,0 %) que en los menores de 65 años (2,8 %).

Cambios en el estado mental

Se pueden producir cambios en el estado mental (incluido el estado confusional) (ver sección 4.8), que se debe tener en cuenta especialmente en la población de edad avanzada más vulnerable.

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción clínica. Difelicefalina no inhibe ni induce las enzimas CYP450 ni es sustrato de las enzimas CYP450. Tampoco es inhibidor de las enzimas responsables de la glucuronidación. Difelicefalina no es sustrato ni inhibidor de transportadores humanos (ver sección 5.2). Por lo tanto, la interacción de difelicefalina con otros medicamentos es poco probable. La administración concomitante de medicamentos como antihistamínicos sedantes, analgésicos opioides u otros depresores del SNC (por ejemplo, clonidina, ondansetrón, gabapentina, pregabalina, zolpidem, alprazolam, sertralina, trazodona) puede incrementar la probabilidad de mareos y somnolencia (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos, o estos son limitados, relativos al uso de difelicefalina en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Kapruvia durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si difelicefalina se excreta en la leche materna humana.

No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos y bebés.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Kapruvia tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

En estudios en animales se ha demostrado la excreción de difelicefalina en la leche materna.

Fertilidad

No hay datos clínicos sobre el efecto de difelicefalina sobre la fertilidad en seres humanos. En los estudios de difelicefalina en ratas, no se observaron efectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Kapruvia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se ha observado somnolencia y/o mareos en pacientes a los que se les administra difelicefalina (ver sección 4.8).

Se debe advertir a los pacientes que tengan cuidado al conducir o utilizar maquinarias peligrosas hasta que se conozca el efecto de difelicefalina sobre la capacidad de los pacientes para conducir o utilizar maquinarias. Se presentó somnolencia en las primeras 3 semanas de tratamiento y tendió a disminuir al continuar la administración. Se presentaron mareos en las primeras 9 semanas de tratamiento y generalmente fueron transitorios.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos de fase 3 controlados y no controlados con placebo, aproximadamente el 6,6 % de los pacientes experimentó al menos una reacción adversa durante el tratamiento con difelicefalina. Las reacciones adversas más comunes fueron somnolencia (1,1 %), mareos (0,9 %), parestesia (incluyendo hipoestesia, parestesia oral e hipoestesia oral) (1,1 %), cefalea (0,6 %), náuseas (0,7 %), vómitos (0,7 %), diarrea (0,2 %) y cambios en el estado mental (incluyendo estado confusional) (0,34 %). La mayoría de estas reacciones fueron leves o moderadas en nivel de gravedad, no produjeron consecuencias perjudiciales y se resolvieron con el tratamiento continuado. Ningún acontecimiento fue grave y la incidencia de acontecimientos que llevaron a la interrupción del tratamiento fue de $\leq 0,5$ % para todas las reacciones adversas indicadas anteriormente.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se observaron en los estudios clínicos de fase 3 controlados y no controlados con placebo en los pacientes tratados con difelicefalina (N = 1.306) se indican en la tabla 1 según la clasificación por órganos y sistemas del MedDRA, el término preferido y la frecuencia.

La frecuencia se clasifica como “frecuentes” ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y “poco frecuentes” ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 1: Reacciones adversas atribuidas al tratamiento con difelicefalina en pacientes en hemodiálisis

MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos:		Cambios en el estado mental ¹
Trastornos del sistema nervioso:	Somnolencia, Parestesia ²	Mareos; Cefalea
Trastornos gastrointestinales:		Vómitos; Náuseas; Diarrea

¹ Entre los cambios en el estado mental se han incluido los términos preferidos de MedDRA del estado confusional y los cambios en el nivel conciencia.

² Parestesia incluye los términos preferidos de MedDRA de parestesia, hipoestesia, parestesia oral e hipoestesia oral.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Somnolencia

La somnolencia se notificó como acontecimiento adverso emergente en el tratamiento en el 2,2 % de los sujetos aleatorizados para difelicefalina. La gran mayoría de estos acontecimientos fueron de gravedad leve o moderada. En el 0,3 % de los pacientes, la somnolencia motivó la interrupción del tratamiento con difelicefalina. La somnolencia se notificó como acontecimiento adverso grave en el $< 0,1$ % de sujetos tratados con difelicefalina. En el 1,1 % de los pacientes, se notificó que la somnolencia tenía una relación causal con el tratamiento con difelicefalina. La somnolencia se presentó en las primeras 3 semanas del tratamiento y tendió a disminuir al continuar la administración.

La probabilidad de somnolencia puede incrementar con el uso concomitante de otros medicamentos (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Mareos

Los mareos se notificaron como acontecimiento adverso emergente en el tratamiento en el 7,9 % de los sujetos aleatorizados para difelicefalina. La gran mayoría de estos acontecimientos fueron de gravedad leve o moderada. En el 0,5 % de los pacientes, los mareos llevaron a la interrupción del tratamiento con difelicefalina. Los mareos se notificaron como acontecimientos adversos graves en el 0,5 % de los sujetos tratados con difelicefalina. En el 0,9 % de los pacientes, se notificó que los mareos tenían una relación causal con el tratamiento con difelicefalina. Los mareos se presentaron en las primeras 9 semanas de tratamiento y generalmente fueron pasajeros.

La probabilidad de somnolencia puede incrementar con el uso concomitante de otros medicamentos (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Cambios en el estado mental

El cambio en el estado mental (incluyendo el estado confusional) se notificó como acontecimiento adverso emergente en el tratamiento en el 4,4 % de los sujetos aleatorizados para difelicefalina. La mayoría de estos acontecimientos fueron de gravedad leve o moderada. En el 0,2 % de los pacientes, los cambios en el estado mental llevaron a la interrupción del tratamiento con difelicefalina.

Los cambios en el estado mental se notificaron como acontecimientos adversos graves en el 2,2 % de los sujetos tratados con difelicefalina. En el 0,3 % de los pacientes, se notificó que los cambios en el estado mental tenían una relación causal con el tratamiento con difelicefalina (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En los estudios clínicos, se administró una sola dosis de difelicefalina hasta 12 veces y dosis múltiples de difelicefalina hasta 5 veces la dosis clínica de 0,5 microgramos/kg en pacientes sometidos a hemodiálisis. Se observó un incremento de los acontecimientos adversos en función de la dosis, como mareos, somnolencia, cambios en el estado mental, parestesia, fatiga, hipertensión y vómitos.

En caso de sobredosis, se debe proporcionar la atención médica adecuada basándose en el estado clínico del paciente. La hemodiálisis durante 4 horas empleando un dializador de flujo alto eliminó con eficacia aproximadamente entre un 70 % y un 80 % de difelicefalina del plasma; además, no se detectó difelicefalina en el plasma al final del segundo de dos ciclos de diálisis (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: todos los demás productos terapéuticos, otros productos terapéuticos, Código ATC: V03AX04

Mecanismo de acción

Difelicefalina es un agonista selectivo de los receptores opioides *kappa* con baja penetración en el sistema nervioso central.

Las propiedades fisicoquímicas de difelicefalina (hidrofílica, péptido sintético de D-aminoácidos con zona superficial polar alta y carga a pH fisiológico) reducen al mínimo su difusión pasiva (permeabilidad) y el transporte activo a través de las membranas para, así, limitar la penetración al sistema nervioso central.

Se cree que la fisiopatología del prurito asociado a la enfermedad renal crónica es multifactorial, incluyendo la inflamación sistémica y el desequilibrio en el sistema opioide endógeno (por ejemplo, la sobreexpresión de receptores opioides *mu* y la regulación negativa simultánea de los receptores opioides *kappa*). Los receptores opioides modulan las señales de picor y de la inflamación, concretamente los receptores opioides *kappa* al activarse reducen el picor y producen efectos inmunomoduladores.

La activación inducida por difelicefalina de los receptores opioides *kappa* en las neuronas sensoriales periféricas y en las células inmunitarias se consideran mecanismos responsables de los efectos antipruríticos y antiinflamatorios.

Eficacia clínica y seguridad

Estudios controlados con placebo

En dos estudios clínicos pivotaes de fase 3 doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo (KALM1 y KALM2), se administró a los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis y prurito de moderado a grave placebo o 0,5 microgramos/kg de difelicefalina por vía intravenosa 3 veces por semana después de la hemodiálisis durante 12 semanas. Se permitió una cantidad máxima de 4 dosis por semana en los pacientes que se sometían a una diálisis adicional durante una semana determinada. La variable principal en ambos estudios fue el porcentaje de los pacientes que lograron una reducción mínima de 3 puntos a partir del valor inicial en la escala de clasificación numérica del peor picor (WI-NRS) en 12 semanas. Las variables secundarias en ambos estudios fueron los porcentajes de los pacientes con una mejora en la WI-NRS de 4 puntos como mínimo tras 12 semanas y cambios en el nivel de gravedad del picor y la calidad de vida (CdV) según el picor, medida mediante la escala Skindex10 y la escala de picor 5D. También se incluyó un análisis de respuesta al tratamiento basándose en la escala de impresión global del cambio del paciente.

Se registró un total de 851 pacientes con prurito de moderado a grave (valor inicial en WI-NRS >4) en los estudios pivotaes. La edad media era de 59 años, el 33,1 % tenía 65 años o más y el 11,1 % tenía 75 años o más; el 60 % de los pacientes eran varones. Las puntuaciones medias del valor inicial de la WI-NRS fue de 7,18 tanto en el grupo con difelicefalina como en el grupo con placebo; las puntuaciones de la mediana del valor inicial de la WI-NRS fueron de 7,13 (intervalo de 4,2 a 10) en el grupo con difelicefalina y de 7,13 (intervalo de 4,1 a 10) en el grupo con placebo. Otras características basales eran parecidas en los grupos con difelicefalina y con placebo: tiempo a partir del diagnóstico de la enfermedad renal crónica (8,22 años frente a 8,54 años), duración del prurito (3,20 años frente a 3,31 años) y uso de medicamentos para aliviar el prurito, como antihistamínicos, corticosteroides, gabapentina o pregabalina (37,5 % frente a 38 %). Entre los estudios, difelicefalina redujo significativamente la intensidad del picor y mejoró la CdV relacionada con picor después de 12 semanas, como se indica en la tabla 2.

Tabla 2: Resumen de las variables primarias y secundarias clave en los estudios KALM1 y KALM2 en la semana 12

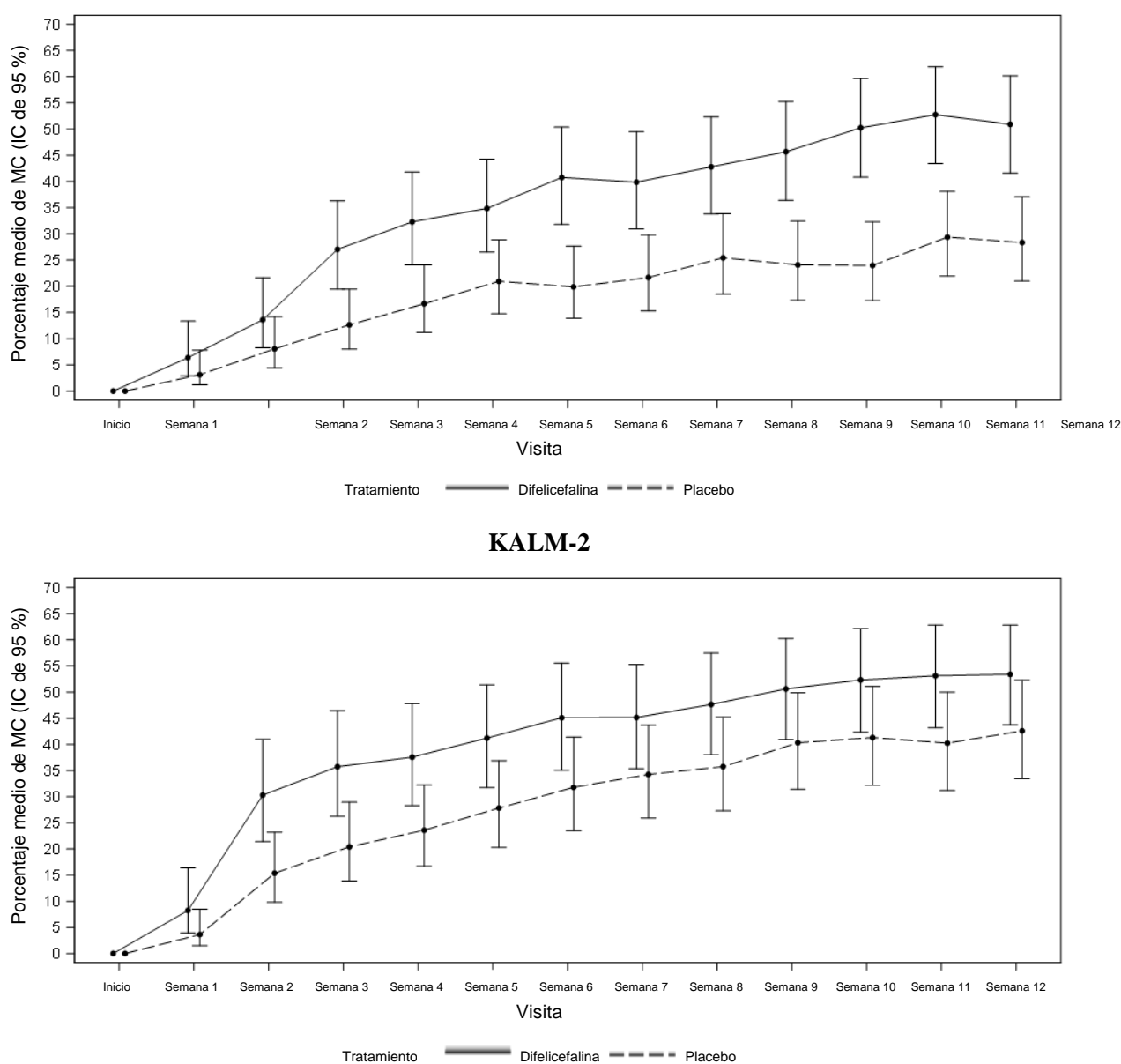
Variable al final de la semana 12	KALM-1 (n = 378)		KALM-2 (n = 473)	
	Difelicefalina (n = 189)	Placebo (n = 189)	Difelicefalina (n = 237)	Placebo (n = 236)
Variable primaria				
WI-NRS				
Pacientes con mejoría ≥ 3 puntos (%)	51,0 % (p <0,001)	27,6 %	54,0 % (p = 0,02)	42,2 %
Variables secundarias				
WI-NRS				
Pacientes con mejoría ≥ 4 puntos (%)	38,9 % (p <0,001)	18,0 %	41,2 % (p = 0,01)	28,4 %
Skindex-10				
Cambio a partir del valor inicial [puntuación total]	-17,2 (p <0,001)	-12,0	-16,6 (p = 0,171)	-14,8

Variable al final de la semana 12	KALM-1 (n = 378)		KALM-2 (n = 473)	
	Difelicefalina (n = 189)	Placebo (n = 189)	Difelicefalina (n = 237)	Placebo (n = 236)
Picor 5-D				
Cambio a partir del valor inicial [puntuación total]	-5,0 (p <0,001)	-3,7	-4,9 No procede ¹	-3,8

¹ No se probó en base al orden jerárquico de las pruebas.

En la figura 1 se muestra el porcentaje medio de los estudios KALM-1 y KALM-2 con una mejoría ≥ 3 puntos a partir del valor inicial en la puntuación de la escala WI-NRS en la semana del estudio. En base al *odds ratio*, se determinaron mejoras estadísticamente significativas que eran favorables para el grupo con difelicefalina en la semana 3 del estudio KALM-1 y en la semana 2 del estudio KALM-2 y estas mejoras continuaron en cada semana hasta la semana 12 en ambos estudios.

Figura 1: Porcentaje de pacientes con mejora ≥ 3 puntos con respecto a la puntuación de la escala WI-NRS por semana en los estudios KALM-1 y KALM-2: (población ITT)



IC = intervalo de confianza; ITT = intención de tratar; MC = mínimos cuadrados; WI-NRS = escala de clasificación numérica del picor

Ensayos de extensión abierta

El efecto del tratamiento con difelicefalina durante un período máximo de 52 semanas se evaluó empleando la escala de picor 5D en estudio abierto ampliado en un solo grupo de los estudios KALM1 y KALM2 incluyendo 712 pacientes.

En los pacientes que cambiaron del placebo a difelicefalina al final de la fase de doble ciego, se observó una mejoría en la puntuación de la escala de picor 5D después de 4 semanas de tratamiento, con una media de MC (EE) del cambio a partir del valor inicial comparable con los pacientes que recibían difelicefalina desde el inicio del estudio: $-6,0$ (0,22) frente a $-5,7$ (0,23). Se mantuvo la mejora en la puntuación de la escala de picor 5D en ambos grupos de tratamiento a lo largo de las 52 semanas de tratamiento.

Población pediátrica

Se incluyó a un total de 8 adolescentes (de 12 a 17 años) en hemodiálisis en un estudio abierto de un solo brazo para evaluar la farmacocinética de una sola dosis de difelicefalina intravenosa. Se ha demostrado que la administración de una sola dosis de difelicefalina de $0,5 \mu\text{g}/\text{kg}$, basada en el peso corporal seco proporciona una exposición comparable entre adolescentes y adultos en hemodiálisis. El perfil de seguridad de difelicefalina $0,5 \mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal seco, administrado en adolescentes como dosis única intravenosa, fue coherente con el perfil de seguridad conocido de difelicefalina en adultos.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido un aplazamiento a la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con difelicefalina en uno o más grupos de la población pediátrica, en el tratamiento del prurito asociado a la enfermedad renal crónica (consulte la sección 4.2 para obtener la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En los pacientes con insuficiencia renal grave sometidos a hemodiálisis, se redujo la depuración corporal total de difelicefalina en comparación con los pacientes sanos y disminuyeron lentamente las concentraciones plasmáticas hasta su depuración durante el análisis. Debido a la eliminación del 70-80 % de difelicefalina durante la diálisis, se administra difelicefalina tras cada sesión de hemodiálisis en estos pacientes. Los datos disponibles sobre variabilidad interindividual en pacientes en hemodiálisis que reciben $0,5$ microgramos por kg de difelicefalina sugieren que la variabilidad del área bajo la curva (AUC) puede superar el 30 %.

Distribución

La unión de difelicefalina a las proteínas plasmáticas es de baja a moderada (24-32 %) y no se ve afectada por la insuficiencia renal. El volumen medio de la distribución en un nivel estable osciló entre 145 y 189 ml/kg en personas sanas y entre 214 y 301 ml/kg en pacientes en hemodiálisis con prurito de moderado a grave. La penetración de difelicefalina hacia el sistema nervioso central es limitada (por debajo del límite de cuantificación) como se muestra en los datos fisicoquímicos, *in vitro* y de animales.

Eliminación

En personas sanas, la vía primaria de eliminación de difelicefalina es la renal, lo que representa aproximadamente el 81 % de la dosis que se excreta en la orina en comparación con el 11 % de excreción por vía fecal. En ambos, voluntarios sanos y pacientes en hemodiálisis, la mayor parte de la dosis excretada en la orina y las heces fue de difelicefalina inalterada con bajas cantidades de posibles metabolitos, sin exceder el 2,5 %. La depuración media total osciló entre 54 y 71 ml/h/kg y la media de la semivida entre 2 y 3 horas. En cambio, en pacientes en hemodiálisis, la eliminación fue predominantemente por vía fecal, lo que representa un promedio de aproximadamente el 59 % de la dosis; se recuperó aproximadamente un 19 % en el dializado y se encontró aproximadamente un 11 % en la orina. En comparación con pacientes con función renal normal, la depuración total media

disminuyó y las semividas aumentaron aproximadamente 10 veces con intervalos entre 5,3 y 7,5 ml/h/kg, y entre 23 y 31 horas, respectivamente.

Interacción con otros medicamentos

Difelicefalina no es un sustrato para CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4, ni es inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4/5 y tiene un potencial reducido, o inexistente, de inducción de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A humanos. Tampoco es inhibidor de enzimas glucuronidoras (UGT1A3, UGT1A9 o UGT2B7).

Además, difelicefalina no es inhibidor de BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OCT3, Pglucoproteínas, PEPT1 o PEPT2, y no es sustrato para ASBT, BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT2, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, OCT2, OCT3, OCTN1, OCTN2, OST $\alpha\beta$, Pglucoproteínas, PEPT1 o PEPT2.

Linealidad/no linealidad

En un estudio, se demostró que la farmacocinética de difelicefalina es lineal y proporcional a la dosis en personas sanas (sometidas a pruebas en intervalos de dosis entre 1 y 40, y entre 1 y 20 microgramos/kg en estudios de dosis única y repetida, respectivamente). La proporcionalidad respecto a la dosis de nivel estable también se estableció en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis que recibían dosis repetidas entre 0,5 y 2,5 microgramos/kg, 3 veces cada semana durante 1 semana. Sin embargo, en otro estudio, se observó una proporcionalidad respecto a dosis de 0,5 y 1 microgramos/kg, pero no respecto a la dosis de 1,5 microgramos/kg. Los valores de la concentración plasmática más baja alcanzaron el nivel estable en la segunda dosis y, para la dosis de 0,5 microgramos/kg, la relación de acumulación media fue de 1,144 en un estudio basado en la AUC_{0-48h} y 1,33 en otro estudio basado en la AUC_{0-44h}; indicando que la variabilidad de los parámetros de acumulación puede superar el 30 %.

Características en grupos específicos de personas o pacientes

Con base a la evidencia disponible, no hay indicios de que los factores como la edad, el género, la etnia o la insuficiencia hepática moderada afecten la farmacocinética de difelicefalina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Toxicidad para la reproducción

En ratas, no se vió afectada la fertilidad de machos y hembras ni el desarrollo embrionario inicial, prenatal y posnatal hasta 2.000 veces más que la AUC de seres humanos. En conejos, tampoco se alteró el desarrollo prenatal a pesar de la marcada toxicidad materna a 30 veces el AUC de seres humanos.

Difelicefalina atraviesa la placenta en las ratas.

Posibilidad de abuso y dependencia

En los estudios de posibilidad de abuso y dependencia en las ratas se sugiere que es poco probable que difelicefalina presente riesgos de dependencia física o abuso.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido acético (para ajustar el pH)
Trihidrato de acetato de sodio (para ajustar el pH)
Cloruro de sodio
Agua para inyecciones

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Kapruvia se presenta en vial de cristal de 2 ml (tipo I) de un solo uso, con un tapón de caucho de bromobutilo, un sello de aluminio y una cápsula de plástico azul de cierre hermético de apertura fácil.

Tamaños de envase de 3 y 12 viales que contienen 1 ml de solución inyectable.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Para un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma Francia
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 París La Défense Cedex
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 25/abril/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Vifor France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 París La Défense Cedex
Francia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPSs)

Los requerimientos para la presentación de los IPS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del plan de gestión de riesgos (PGR) incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kapruvia 50 microgramos/ml solución inyectable
difelicefalina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 50 microgramos de difelicefalina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido acético y trihidrato de acetato de sodio (para ajustar el pH), cloruro de sodio y agua para inyecciones.

Para obtener más información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

3 viales de 1 ml

12 viales de 1 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa.

Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Manténgalo fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France
100-101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 París La Défense Cedex
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Kapruvia 50 mcg/ml solución inyectable
difelicefalina
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

50 mcg/ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Kapruvia 50 microgramos/ml solución inyectable difelicefalina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Kapruvia y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a utilizar Kapruvia
3. Cómo usar Kapruvia
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Kapruvia
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Kapruvia y para qué se utiliza

Kapruvia contiene el principio activo difelicefalina. Se utiliza para **tratar el picor** en adultos con enfermedad renal crónica que necesitan diálisis para limpiar su sangre.

Kapruvia está dirigido a dianas del cuerpo denominadas receptores opioides *kappa* que interactúan en el control de la percepción del picor. Mediante la estimulación de estos receptores en los nervios y las células inmunitarias fuera del cerebro, Kapruvia alivia la sensación de picor causada por la enfermedad renal crónica. La sustancia activa difelicefalina no atraviesa la barrera hematoencefálica (la barrera protectora natural entre los vasos sanguíneos y el cerebro) y esto reduce el riesgo de que se produzcan efectos adversos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a utilizar Kapruvia

No utilice Kapruvia

- si es alérgico a difelicefalina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de que se le administre Kapruvia si:

- tiene elevado el nivel de potasio en la sangre;
- tiene o ha tenido debilidad cardíaca o trastorno del ritmo cardíaco;
- tiene reducción en la función de la barrera hematoencefálica (como cáncer cerebral, o del sistema nervioso central, o bien una enfermedad del sistema nervioso central como la esclerosis múltiple o demencia) ya que pueden incrementar el riesgo de que se produzcan efectos adversos;

- tiene 65 años o más, ya que aumenta la probabilidad de presentar somnolencia o experimentar cambios en el estado mental debido al medicamento;
- utiliza medicamentos que pueden aumentar el riesgo de somnolencia o mareos, como:
 - medicamentos que hacen más lenta la actividad cerebral, como los que se utilizan para ayudar en el trastorno del sueño y la ansiedad;
 - medicamentos para tratar alergias, resfriado, náuseas y/o vómitos, denominados antihistamínicos sedantes;
 - analgésicos fuertes, denominados analgésicos opioides.

Consulte a su médico si toma alguno de estos medicamentos.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Kapruvia en niños y adolescentes menores de 18 años, ya que no se ha estudiado en estos pacientes.

Otros medicamentos y Kapruvia

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de que se le administre Kapruvia.

No se han realizado estudios sobre el uso de Kapruvia en mujeres embarazadas. Se desconoce si Kapruvia puede dañar el feto. Su médico le informará si debe utilizar Kapruvia durante el embarazo.

Se desconoce si difelicefalina puede pasar a la leche materna. Si está en período de lactancia, su médico le indicará si se debe suspender la lactancia o el uso de Kapruvia, teniendo en cuenta los beneficios que supone la lactancia para el bebé y Kapruvia para usted, la madre.

Conducción y uso de máquinas

Kapruvia puede causar somnolencia y mareos que pueden afectar la capacidad para reaccionar. No conduzca ni utilice maquinarias si se ha reducido la capacidad para reaccionar o si no conoce los efectos de Kapruvia en su capacidad para reaccionar.

Kapruvia contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, esto es, esencialmente, “exento de sodio”.

3. Cómo usar Kapruvia

El médico calculará la dosis adecuada de Kapruvia para usted, en base a su peso corporal. Un médico o un enfermero lo administrará por vía intravenosa como una inyección al final de su sesión de diálisis mediante el tubo que le conecta a la máquina de diálisis.

Se le administrará Kapruvia 3 veces por semana. Esta administración incrementará a 4 veces por semana en caso de que se lleve a cabo una cuarta diálisis. No se recomienda administrar más de 4 dosis, incluso si la cantidad de tratamientos de diálisis en una semana es superior a 4.

Si no ha finalizado un tratamiento de diálisis, su médico evaluará si es mejor administrarle Kapruvia tras la sesión de diálisis no finalizada o esperar hasta el siguiente tratamiento de diálisis.

Si se omite un tratamiento de diálisis, se le administrará la dosis habitual de Kapruvia en la siguiente sesión de diálisis.

Se prevé que el picor se reduzca después de 2-3 semanas de tratamiento con Kapruvia.

Pacientes con reducción de la función del hígado

No se necesita ajustar la dosis en pacientes con reducción leve o moderada de la función del hígado. No se recomienda el uso de Kapruvia para pacientes con una reducción grave de la función del hígado, ya que no se ha estudiado en estos pacientes.

Si se le ha administrado mayor cantidad de Kapruvia de la indicada

Esto incrementa la aparición de efectos adversos, incluidos en la sección 4. Informe a su médico si cree que es su caso.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Se han registrado los efectos adversos que se mencionan a continuación en pacientes a los que se les administra este medicamento:

Frecuentes, pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas:

- somnolencia
- trastorno de sensibilidad en la piel, como hormigueo, punzadas, ardor o entumecimiento, reducción de la sensación de tacto o de la sensibilidad

Poco frecuentes, pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas:

- mareos
- dolor de cabeza
- cambios en el estado mental (estado de alerta y claridad de pensamiento), que incluye confusión
- náuseas, vómitos
- diarrea

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Kapruvia

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Kapruvia

- El principio activo es difelicefalina.
Cada vial contiene 50 microgramos de difelicefalina (en forma de acetato) en 1 ml de solución.
- Los demás componentes son ácido acético (para ajustar el pH), trihidrato de acetato de sodio (para ajustar el pH), cloruro de sodio y agua para inyecciones. Ver la sección 2: “Kapruvia contiene sodio”.

Aspecto de Kapruvia y contenido del envase

Kapruvia es una solución transparente incolora y sin partículas (pH 4,5). Se presenta en un vial de cristal con un tapón de caucho, un sello de aluminio y una cápsula de plástico azul de cierre hermético de apertura fácil.

Tamaños de envase de 3 y 12 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Vifor France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 París La Défense Cedex
Francia

Para obtener información sobre este medicamento, póngase en contacto con el titular de la autorización de comercialización.

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Anexo IV

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (PSUR) para difelicefalina, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

Durante esta evaluación de los PSUR, se realizó un análisis detallado de los casos de pacientes de edad avanzada con deterioro del estado mental evaluados en relación con el tratamiento con difelicefalina (es decir, aquellos con una causalidad temporal y una respuesta positiva a la retirada del medicamento). En este análisis se encontraron 24 casos con respuesta positiva a la retirada del medicamento y 1 caso con respuesta positiva a la reexposición al medicamento (alucinación). Los «Cambios en el estado mental (incluido el estado confusional)» ya se describen en la sección 4.8 de la Ficha Técnica (SmPC), pero el PRAC considera que debe modificarse la advertencia de la sección 4.4, ya que la advertencia actual de la sección 4.4 solo describe mareos y somnolencia. Por lo tanto, se propone añadir **«cambios en el estado mental»** a la **advertencia ya presente**, con una referencia a la sección 4.8. El PRAC concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen difelicefalina debe modificarse en consecuencia.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para difelicefalina, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) difelicefalina no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.