

## **ALLEGATO I**

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kapruvia 50 microgrammi/mL soluzione iniettabile

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino da 1 mL contiene 50 microgrammi di difelikefalin (sotto forma di acetato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida, incolore, libera da particelle (pH 4,5).

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Kapruvia è indicato per il trattamento del prurito da moderato a severo associato a malattia renale cronica in pazienti adulti sottoposti a emodialisi (vedere paragrafo 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Kapruvia deve essere utilizzato esclusivamente in centri di emodialisi.

Kapruvia è destinato all'uso da parte degli operatori sanitari con esperienza nella diagnosi e nel trattamento delle condizioni per le quali è indicato difelikefalin. Prima di iniziare il trattamento con difelikefalin si devono escludere cause di prurito diverse dalla malattia renale cronica.

#### Posologia

Difelikefalin è somministrato 3 volte a settimana mediante iniezione endovenosa in bolo nella linea venosa del circuito dialitico alla fine del trattamento di emodialisi durante o dopo la reinfusione.

La dose raccomandata di difelikefalin è di 0,5 microgrammi/kg di peso corporeo secco (ovvero il peso target post dialisi). Il volume (mL) totale della dose da prelevare dal flaconcino deve essere calcolato come segue:  $0,01 \times \text{peso corporeo secco (kg)}$ , arrotondato al decimale più vicino (0,1 mL). Per i pazienti con un peso corporeo secco uguale o superiore a 195 kg la dose raccomandata è di 100 microgrammi (2 mL). I volumi di iniezione sono dettagliati nella tabella sottostante:

Intervallo di peso (Peso corporeo secco in kg)	Volume di iniezione <sup>1</sup> (mL)
40–44	0,4
45–54	0,5
55–64	0,6
65–74	0,7
75–84	0,8

<b>Intervallo di peso</b> (Peso corporeo secco in kg)	<b>Volume di iniezione<sup>1</sup></b> (mL)
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> Potrà essere necessario l'uso di più di un flaconcino se è richiesto un volume di iniezione superiore a 1 mL.

Si prevede un effetto di difelikefalin nella riduzione del prurito dopo 2-3 settimane di trattamento.

#### *Dosi saltate*

Se non viene effettuato un trattamento di emodialisi periodico programmato, Kapruvia deve essere somministrato alla stessa dose in occasione del successivo trattamento di emodialisi.

#### *Trattamento aggiuntivo*

Se viene effettuato un quarto trattamento di emodialisi in una settimana, Kapruvia deve essere somministrato alla fine dell'emodialisi secondo la dose raccomandata. Non devono essere somministrate più di 4 dosi a settimana anche qualora il numero di trattamenti di emodialisi in una settimana sia superiore a 4. È improbabile che una quarta dose di Kapruvia causi un accumulo di difelikefalin che possa essere preoccupante per la sicurezza, poiché la maggior parte di difelikefalin residuo dal trattamento precedente sarà eliminato dall'emodialisi (vedere paragrafi 4.9 e 5.2). Tuttavia, la sicurezza e l'efficacia di una quarta dose non sono state stabilite del tutto a causa di dati insufficienti.

#### *Pazienti con trattamento di emodialisi incompleto*

Per trattamenti di emodialisi inferiori a 1 ora, la somministrazione di difelikefalin deve essere sospesa fino alla successiva sessione di emodialisi.

A seguito della somministrazione di difelikefalin nei soggetti sottoposti a emodialisi, fino al 70% viene eliminato dall'organismo prima della sessione di emodialisi successiva (vedere paragrafi 4.9 e 5.2). Il livello di difelikefalin residuo nel plasma al momento dell'emodialisi successiva è ridotto di circa il 40 – 50% entro un'ora dall'emodialisi.

#### *Pazienti con compromissione epatica*

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2). Difelikefalin non è stato studiato in soggetti con compromissione epatica severa (National Cancer Institute (NCI) Organ Dysfunction Working Group (ODWG)) e pertanto non ne è raccomandato l'uso in tale popolazione di pazienti.

#### *Anziani (≥ 65 anni)*

Le dosi raccomandate per i pazienti anziani sono le medesime previste per i pazienti adulti.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di difelikefalin nei bambini di età compresa tra 12 e 17 anni non sono state ancora stabilite.

I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1.

La sicurezza e l'efficacia di difelikefalin nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state ancora stabilite.

Non ci sono dati disponibili nei pazienti di età inferiore a 12 anni.

## Modo di somministrazione

Kapruvia non deve essere diluito e non deve essere miscelato con altri medicinali.

Difelikefalin viene rimosso dalla membrana del dializzatore e deve essere somministrato quando non c'è più sangue in circolo nel dializzatore. Difelikefalin è somministrato 3 volte a settimana mediante iniezione endovenosa in bolo nella linea venosa del circuito dialitico alla fine del trattamento di emodialisi durante o dopo la reinfusione.

Quando la somministrazione avviene dopo la reinfusione, devono essere somministrati almeno 10 mL di volume di reinfusione di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) dopo l'iniezione di Kapruvia. Se la somministrazione della dose avviene durante la reinfusione, non è necessario aggiungere la soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) per lavare la linea.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Iperkaliemia

L'iperkaliemia si verifica frequentemente nei pazienti con malattia renale cronica in emodialisi. Negli studi clinici controllati con placebo è stata segnalata una percentuale numericamente più elevata di eventi avversi di iperkaliemia nei pazienti trattati con difelikefalin (4,7%; 20/424 pazienti) rispetto al placebo (3,5%; 15/424 pazienti). Non è stata stabilita alcuna relazione causale. Si raccomanda il monitoraggio frequente dei livelli di potassio.

### Insufficienza cardiaca e fibrillazione atriale

Difelikefalin non è stato studiato in pazienti con insufficienza cardiaca di classe IV secondo la New York Heart Association. Negli studi clinici registrativi è stata osservata una piccola disparità numerica di eventi di insufficienza cardiaca e di fibrillazione atriale nei pazienti trattati con difelikefalin rispetto a quelli trattati con placebo, in particolare nei pazienti con anamnesi di fibrillazione atriale che hanno interrotto o saltato il trattamento per la fibrillazione atriale. Non è stata stabilita alcuna relazione causale.

### Pazienti con compromissione della barriera emato-encefalica

Difelikefalin è un agonista dei recettori kappa oppioidi ad azione periferica con accesso limitato al sistema nervoso centrale (SNC). L'integrità della barriera emato-encefalica (BEE) è importante per minimizzare l'assorbimento di difelikefalin nel SNC (vedere paragrafo 5.1). I pazienti con alterazioni clinicamente importanti della BEE (ad es. tumori cerebrali primari, metastasi del SNC o altre condizioni infiammatorie, sclerosi multipla attiva, morbo di Alzheimer avanzato) possono presentare un rischio di ingresso di difelikefalin nel SNC. Kapruvia deve essere prescritto con cautela in tali pazienti tenendo conto del rapporto beneficio-rischio individuale, con osservazione dei potenziali effetti sul SNC.

### Capogiri e sonnolenza

Nei pazienti che ricevono difelikefalin sono stati osservati capogiri e sonnolenza che possono scomparire nel corso del tempo con la continuazione del trattamento (vedere paragrafo 4.8). L'uso concomitante di antistaminici sedativi, analgesici oppioidi o altri farmaci ad azione inibitoria del SNC può aumentare la probabilità che si verifichino tali reazioni avverse e questi farmaci devono essere impiegati con cautela durante il trattamento con difelikefalin (vedere paragrafo 4.5).

Rispetto al placebo, l'incidenza di episodi di sonnolenza è risultata superiore nei soggetti trattati con difelikefalin di età pari o superiore a 65 anni (7,0%) rispetto ai pazienti trattati con difelikefalin di età inferiore a 65 anni (2,8%).

### Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio per flaconcino, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Difelikefalin non inibisce o induce enzimi del CYP450 e non è un substrato degli enzimi del CYP450. Non è nemmeno un inibitore degli enzimi glucuronidasi. Difelikefalin non è un substrato o un inibitore dei trasportatori umani (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, sono improbabili interazioni di difelikefalin con altri medicinali.

La somministrazione concomitante di medicinali come antistaminici sedativi, analgesici oppioidi o altri farmaci ad azione inibitoria del SNC (ad es. clonidina, ondansetron, gabapentin, pregabalin, zolpidem, alprazolam, sertralina, trazodone) può aumentare la probabilità di capogiri e sonnolenza (vedere paragrafo 4.4).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di difelikefalin in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Kapruvia durante la gravidanza.

### Allattamento

Non è noto se difelikefalin sia escreto nel latte materno.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Kapruvia tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Studi sugli animali hanno dimostrato che difelikefalin è escreto nel latte materno.

### Fertilità

Non esistono dati sull'effetto di difelikefalin sulla fertilità umana. Negli studi sui ratti con difelikefalin non sono stati osservati effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Kapruvia altera lievemente la capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

Sono stati osservati sonnolenza e/o capogiri in pazienti che ricevono difelikefalin (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere avvertiti in merito alla guida o all'uso di macchinari pericolosi fino a quando l'effetto di difelikefalin sulla capacità del paziente di guidare veicoli o utilizzare i macchinari non sarà noto. La sonnolenza si è verificata entro le prime 3 settimane di trattamento e tendeva a diminuire con la continuazione della somministrazione. Le vertigini si sono verificate entro le prime 9 settimane di trattamento e sono state generalmente transitorie.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

In studi clinici di fase 3 non controllati e controllati con placebo, circa il 6,6% dei pazienti ha manifestato almeno una diversa reazione avversa durante il trattamento con difelikefalin. Le reazioni avverse più comuni sono state sonnolenza (1,1%), capogiro (0,9%), parestesia (inclusa ipoestesia, parestesia orale e ipoestesia orale) (1,1%), cefalea (0,6%), nausea (0,7%), vomito (0,7%), diarrea (0,2%) e alterazioni dello stato mentale (compreso stato confusionale) (0,3%). La maggioranza di questi eventi è stata di severità lieve o moderata, non ha portato a conseguenze dannose e si è risolta nel corso della terapia. Nessun evento è stato grave e l'incidenza degli eventi che hanno causato l'interruzione del trattamento è stata  $\leq 0,5\%$  per qualsiasi reazione avversa elencata in precedenza.

### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate in studi clinici di fase 3 non controllati e controllati con placebo su pazienti trattati con difelikefalin (N = 1306) sono presentate nella Tabella 1 in base alla classificazione per sistemi e organi, termine preferito e frequenza secondo MedDRA.

La frequenza è classificata come comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) e non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

**Tabella 1. Reazioni avverse attribuite al trattamento con difelikefalin in pazienti sottoposti a emodialisi**

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Comune	Non comune
Disturbi psichiatrici		Alterazioni dello stato mentale <sup>1</sup>
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, parestesia <sup>2</sup>	Capogiro; cefalea
Patologie gastrointestinali		Vomito; Nausea; diarrea

<sup>1</sup> Alterazioni dello stato mentale hanno incluso i termini preferiti MedDRA di stato confusionale e alterazioni dello stato mentale.

<sup>2</sup> La parestesia includeva i termini preferiti MedDRA di parestesia, ipoestesia, parestesia orale e ipoestesia orale.

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### *Sonnolenza*

La sonnolenza è stata segnalata come evento avverso emergente dal trattamento nel 2,2% dei soggetti randomizzati a difelikefalin. La maggior parte di questi eventi era di severità lieve o moderata. Nello 0,3% dei pazienti, la sonnolenza ha portato all'interruzione del trattamento con difelikefalin. La sonnolenza è stata segnalata come evento avverso grave nello  $< 0,1\%$  dei soggetti trattati con difelikefalin. Nell'1,1% dei pazienti è stato segnalato che la sonnolenza aveva una relazione causale con il trattamento con difelikefalin. La sonnolenza si è verificata entro le prime 3 settimane di trattamento e tendeva a diminuire con la continuazione della somministrazione.

La probabilità di sonnolenza può aumentare quando difelikefalin viene utilizzato in concomitanza con altri medicinali (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### *Capogiro*

Il capogiro è stato segnalato come evento avverso emergente dal trattamento nel 7,9% dei soggetti randomizzati a difelikefalin. La maggior parte di questi eventi era di severità lieve o moderata. Nello 0,5% dei pazienti, il capogiro ha portato all'interruzione del trattamento con difelikefalin. Il capogiro è stato segnalato come evento avverso grave nello 0,5% dei soggetti trattati con difelikefalin. Nello 0,9% dei pazienti è stato segnalato che il capogiro ha una relazione causale con il trattamento con difelikefalin. Il capogiro si è verificato entro le prime 9 settimane di trattamento ed è stato generalmente transitorio.

La probabilità di capogiro può aumentare quando difelikefalin viene utilizzato in concomitanza con altri medicinali (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### *Alterazioni dello stato mentale*

L'alterazione dello stato mentale (compreso lo stato confusionale) è stata segnalata come evento avverso emergente dal trattamento nel 4,4% dei soggetti randomizzati a difelikefalin.

La maggior parte di questi eventi era di severità lieve o moderata. Nello 0,2% dei pazienti, le alterazioni dello stato mentale hanno portato all'interruzione del trattamento con difelikefalin.

Le alterazioni dello stato mentale sono state segnalate come evento avverso grave nel 2,2% dei soggetti trattati con difelikefalin. Nello 0,3% dei pazienti è stato segnalato che le alterazioni dello stato mentale avevano una relazione causale con il trattamento con difelikefalin.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Negli studi clinici con pazienti sottoposti a emodialisi sono state somministrate una dose singola di difelikefalin fino a 12 volte la dose clinica di 0,5 microgrammi/kg e dosi multiple di difelikefalin fino a 5 volte la dose clinica di 0,5 microgrammi/kg. È stato osservato un aumento dose dipendente degli eventi avversi tra cui capogiro, sonnolenza, alterazioni dello stato mentale, parestesia, stanchezza, ipertensione e vomito.

In caso di sovradosaggio, deve essere fornita assistenza medica appropriata in base allo stato clinico del paziente. L'emodialisi per 4 ore usando un dializzatore ad alto flusso ha eliminato con efficacia all'incirca il 70-80% di difelikefalin dal plasma, e difelikefalin non è stato identificato nel plasma alla fine del secondo dei due cicli di dialisi (vedere paragrafo 5.2).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: tutti gli altri prodotti terapeutici, altri prodotti terapeutici, codice ATC: V03AX04

### Meccanismo d'azione

Difelikefalin è un agonista selettivo del recettore kappa oppioide con bassa penetrazione nel sistema nervoso centrale.

Le proprietà psicochimiche di difelikefalin (peptide aminoacido sintetico D, idrofilo con elevata area di superficie polare e carica a pH fisiologico) minimizzano la sua diffusione passiva (permeabilità) e il trasporto attivo tra le membrane, limitando così la penetrazione nel sistema nervoso centrale.

Si ritiene che la fisiopatologia del prurito associato a malattia renale cronica sia multifattoriale e includa l'infiammazione sistemica e uno squilibrio del sistema oppioide endogeno (ad es. sovraespressione dei recettori oppioidi  $\mu$  e concomitante diminuita espressione dei recettori kappa oppioidi). I recettori oppioidi sono noti per modulare i segnali di prurito e infiammazione, con l'attivazione dei recettori kappa oppioidi che riduce il prurito e produce effetti immunomodulatori. L'attivazione dei recettori kappa oppioidi sui neuroni sensoriali periferici e sulle cellule immunitarie da parte di difelikefalin è considerata responsabile dal punto di vista meccanicistico degli effetti antinfiammatorio e antiprurito.

### Efficacia e sicurezza clinica

#### *Studi controllati con placebo*

In due studi registrativi di fase 3 con disegno simile in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo (KALM-1 e KALM-2), i pazienti con malattia renale cronica sottoposti a emodialisi con

prurito da moderato a severo hanno ricevuto placebo o 0,5 microgrammi/kg di difelikefalin per via endovenosa 3 volte alla settimana dopo emodialisi per 12 settimane. Era consentito un massimo di 4 dosi a settimana in pazienti che ricevevano dialisi aggiuntiva nel corso di una specifica settimana. L'endpoint primario di entrambi gli studi era la percentuale di pazienti che raggiungevano una riduzione di almeno 3 punti rispetto al basale nella Scala di valutazione numerica del prurito più intenso (WI-NRS - Worst Itching-Numerical Rating Scale) a 12 settimane. Gli endpoint secondari principali di entrambi gli studi erano le percentuali di pazienti con un miglioramento nella WI-NRS di almeno 4 punti dopo 12 settimane e la variazione della severità del prurito e della qualità della vita (QoL) correlata al prurito, misurata mediante la scala Skindex-10 e la scala del prurito 5-D. È stata inclusa anche un'analisi dei responder basata sull'impressione globale di cambiamento del paziente. Negli studi registrativi sono stati arruolati 851 pazienti in totale con prurito da moderato a severo (basale WI-NRS > 4). L'età media era 59 anni, il 33,1% aveva un'età pari o superiore a 65 anni e l'11,1% aveva un'età pari e superiore a 75 anni; il 60% dei pazienti era di sesso maschile. I punteggi medi nella WI-NRS al basale erano di 7,18 in entrambi i bracci con difelikefalin e placebo; i punteggi mediani nella WI-NRS erano di 7,13 (intervallo da 4,2 a 10) nel braccio con difelikefalin e di 7,13 (intervallo da 4,1 a 10) nel braccio con placebo. Altre caratteristiche della malattia al basale erano paragonabili nei bracci con difelikefalin e placebo: tempo dalla diagnosi di malattia renale cronica (8,22 anni vs 8,54 anni), durata del prurito (3,20 anni vs 3,31 anni) e uso di medicinali per alleviare il prurito come antistaminici, corticosteroidi, gabapentin o pregabalin (37,5% vs 38%). Negli studi, difelikefalin ha ridotto significativamente l'intensità del prurito e ha migliorato la qualità della vita correlata al prurito nel corso di 12 settimane, come mostrato nella Tabella 2.

**Tabella 2. Riassunto degli esiti primari e secondari principali negli studi KALM-1 e KALM-2 alla settimana 12**

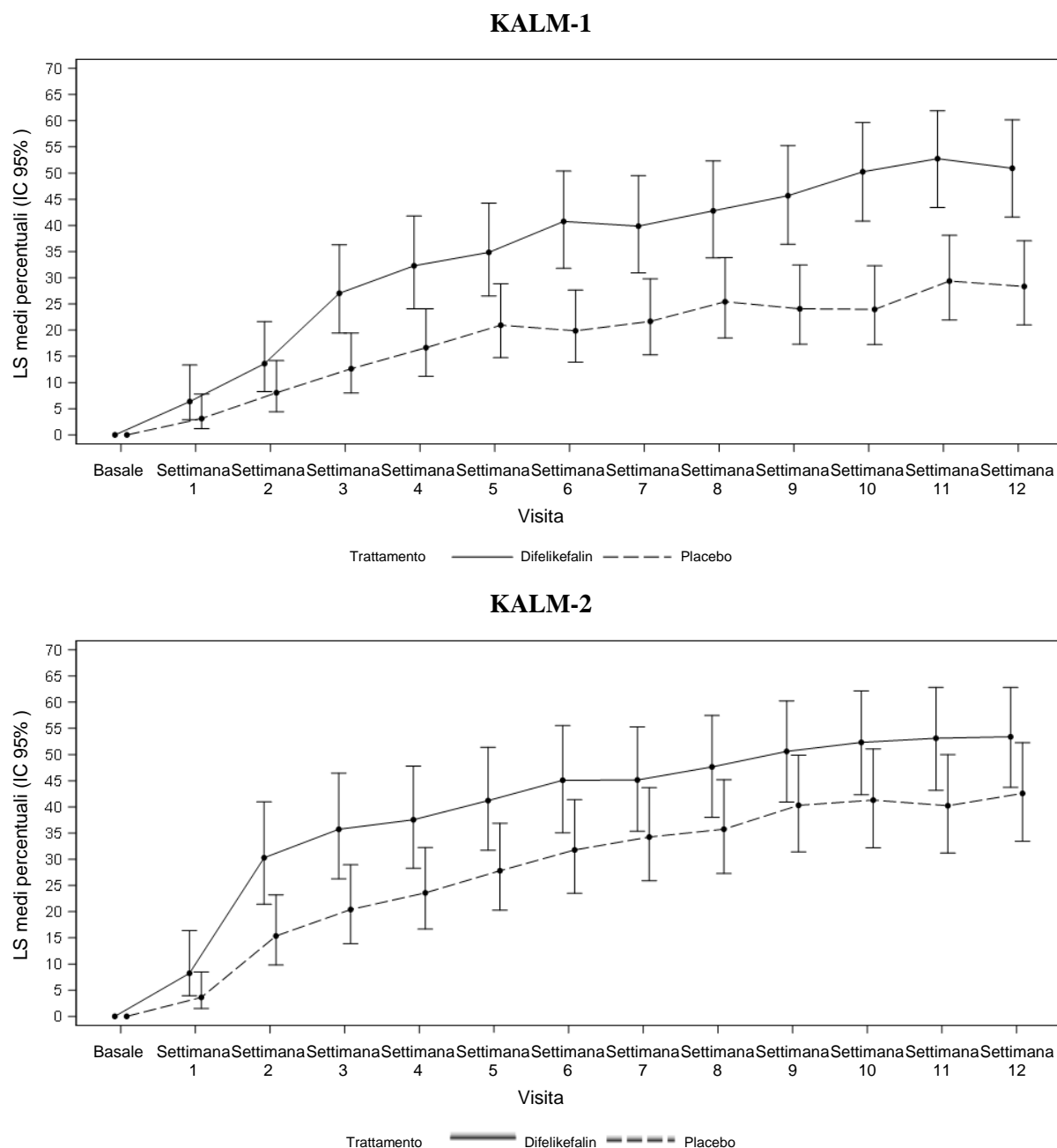
Endpoint alla fine della settimana 12	KALM-1 (n = 378)		KALM-2 (n = 473)	
	difelikefalin (n = 189)	Placebo (n = 189)	difelikefalin (n = 237)	Placebo (n = 236)
<b>Endpoint primario</b>				
<b>WI-NRS</b>				
Pazienti con miglioramento $\geq 3$ punti (%)	51,0% (p < 0,001)	27,6%	54,0% (p = 0,02)	42,2%
<b>Endpoint secondari</b>				
<b>WI-NRS</b>				
Pazienti con miglioramento $\geq 4$ punti (%)	38,9% (p < 0,001)	18,0%	41,2% (p = 0,01)	28,4%
<b>Skindex-10</b>				
Variazione rispetto al basale [punteggio totale]	-17,2 (p < 0,001)	-12,0	-16,6 (p = 0,171)	-14,8
<b>Prurito 5-D</b>				
Variazione rispetto al basale [punteggio totale]	-5,0 (p < 0,001)	-3,7	-4,9 Non applicabile <sup>1</sup>	-3,8

<sup>1</sup> Non è stato testato sulla base dell'ordine dell'analisi gerarchica.

La Figura 1 mostra la media percentuale di KALM-1 e KALM-2 con un miglioramento di  $\geq 3$  punti rispetto al basale nel punteggio WI-NRS per settimana dello studio. Sulla base dell'*odds ratio*, miglioramenti statisticamente significativi a favore del gruppo con difelikefalin sono stati osservati alla settimana 3 in KALM-1 e alla settimana 2 in KALM-2 e hanno continuato a verificarsi ogni settimana successiva fino alla settimana 12 in entrambi gli studi.



**Figura 1. Percentuale di pazienti con miglioramento di  $\geq 3$  punti in relazione al punteggio WI-NRS per settimana in KALM-1 e KALM-2 - (popolazione ITT)**



IC = intervallo di confidenza; ITT = intent to treat; LS = minimi quadrati; WI-NRS = Scala di valutazione numerica del prurito più intenso

#### *Studi di estensione in aperto*

L'effetto del trattamento con difelikefalin per un massimo di 52 settimane è stato valutato utilizzando la Scala del prurito 5-D in estensioni a braccio singolo in aperto degli studi KALM-1 e KALM-2 che includevano 712 pazienti.

Nei pazienti passati da placebo a difelikefalin alla fine della fase in doppio cieco è stato osservato un miglioramento del prurito 5-D dopo 4 settimane di trattamento, con un LS medio (SE) della variazione rispetto al basale paragonabile ai pazienti che ricevevano difelikefalin dall'inizio dello studio: -6,0 (0,22) vs -5,7 (0,23). Il miglioramento nel punteggio del prurito 5-D è stato mantenuto in entrambi i gruppi di trattamento per tutto il corso del trattamento di 52 settimane.

## Popolazione pediatrica

Un totale di 8 adolescenti (12-17 anni) in emodialisi sono stati arruolati in uno studio in aperto, a braccio singolo, volto a valutare la farmacocinetica di una dose singola di difelikefalin per via endovenosa. È stato dimostrato che la somministrazione di una dose singola di difelikefalin da 0,5 µg/kg, in base al peso secco corporeo, fornisce un'esposizione comparabile tra adolescenti e adulti in emodialisi. Il profilo di sicurezza di 0,5 µg/kg di difelikefalin del peso secco corporeo, somministrato negli adolescenti come dose singola per via endovenosa, era coerente con il profilo di sicurezza noto di difelikefalin negli adulti.

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con difelikefalin in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del prurito associato a malattia renale cronica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Nei pazienti con compromissione renale severa sottoposti a emodialisi, la clearance corporea totale di difelikefalin è ridotta rispetto ai soggetti sani e le concentrazioni nel plasma si riducono lentamente fino a scomparire durante la dialisi. In considerazione della rimozione del 70-80% di difelikefalin durante la dialisi, difelikefalin viene somministrato dopo ogni sessione di emodialisi in tali pazienti. I dati disponibili sulla variabilità interindividuale nei soggetti in emodialisi che ricevono 0,5 microgrammi/kg di difelikefalin suggeriscono che la variabilità dell'AUC può superare il 30%.

## Distribuzione

Il legame di difelikefalin alle proteine del plasma è da basso a moderato (24-32%) e non viene interessato dalla compromissione renale. Il volume medio di distribuzione allo stato stazionario variava da 145 a 189 mL/kg in soggetti sani e da 214 a 301 mL/kg in pazienti sottoposti a emodialisi con prurito da moderato a severo. La penetrazione di difelikefalin nel sistema nervoso centrale è limitata (sotto il limite di quantificazione), come mostrato dai dati fisico-chimici, *in-vitro* e sugli animali.

## Eliminazione

In soggetti sani, la principale via di eliminazione di difelikefalin è quella renale, considerando che circa l'81% della dose è escreto nelle urine rispetto all'11% escreto nelle feci. Sia in volontari sani che in soggetti sottoposti a emodialisi, la maggioranza della dose escreta nelle urine e nelle feci consisteva in difelikefalin invariato con minori quantità di metaboliti putativi, nessuno oltre il 2,5%. La clearance media totale variava da 54 a 71 mL/h/kg e l'emivita media da 2 a 3 ore. Per contro, nei pazienti sottoposti a emodialisi, l'eliminazione tramite le feci è stata la via predominante (in media 59% circa della dose); circa il 19% è stato rinvenuto nel dializzato, mentre circa l'11% è stato identificato nelle urine. Rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale, la clearance media totale è diminuita e l'emivita è aumentata di circa 10 volte, con intervalli rispettivamente da 5,3 a 7,5 mL/h/kg e da 23 a 31 ore.

## Interazione con altri medicinali

Difelikefalin non è un substrato di CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4, né un inibitore di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4/5 e ha un potenziale da minimo a nullo per l'induzione di CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A umani. Non è nemmeno un inibitore degli enzimi glucuronidasi (UGT1A3, UGT1A9 o UGT2B7).

Inoltre, difelikefalin non è un inibitore di BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OCT3, P-glicoproteina, PEPT1 o PEPT2, e non è un substrato di ASBT, BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT2, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, OCT2, OCT3, OCTN1, OCTN2, OSTαβ, P-glicoproteina, PEPT1 o PEPT2.

### Linearità/Non linearità

È stato dimostrato che la farmacocinetica di difelikefalin è lineare e proporzionale alla dose in soggetti sani (testati su intervalli di dosaggio da 1 a 40 e da 1 a 20 microgrammi/kg in studi rispettivamente a dose singola e ripetuta). La proporzionalità della dose allo stato stazionario è stata inoltre stabilita in pazienti con malattia renale cronica sottoposti a emodialisi che ricevono dosi ripetute da 0,5 a 2,5 microgrammi/kg, 3 volte alla settimana per 1 settimana. Tuttavia, in un altro studio la proporzionalità della dose è stata osservata alla dose di 0,5 e 1 microgrammo/kg, ma non alla dose di 1,5 microgrammi/kg. I valori delle concentrazioni minime nel plasma hanno raggiunto lo stato stazionario entro la seconda dose e per la dose da 0,5 microgrammi/kg il rapporto di accumulo medio è stato di 1,144 in uno studio basato su  $AUC_{0-48h}$  e di 1,33 in un altro studio basato su  $AUC_{0-44h}$ , dimostrando che la variabilità per i parametri di accumulo può superare il 30%.

### Caratteristiche in specifici gruppi di soggetti o pazienti

Sulla base dell'evidenza disponibile, non vi è indicazione che fattori quali età, genere, etnia o compromissione epatica da lieve a moderata abbiano un impatto sulla farmacocinetica di difelikefalin.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

### Tossicità riproduttiva

Nei ratti, la fertilità maschile e femminile, il primo sviluppo embrionale, prenatale e postnatale non sono stati influenzati fino a 2000 volte la AUC umana. Nel coniglio, lo sviluppo prenatale non è stato compromesso nonostante la marcata tossicità materna a 30 volte l'AUC umana.

Difelikefalin attraversa la placenta nei ratti.

### Potenziale di abuso e dipendenza

Gli studi relativi al potenziale di abuso e dipendenza nei ratti suggeriscono che è improbabile che difelikefalin presenti un rischio di potenziale di abuso o dipendenza fisica.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acido acetico (per la regolazione del pH)  
Sodio acetato triidrato (per la regolazione del pH)  
Sodio cloruro  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Kapruvia viene fornito in un flaconcino di vetro monouso da 2 mL (tipo I), chiuso con tappo in gomma di bromobutile e un sigillo in alluminio con capsula di chiusura a scatto in plastica blu.

Confezioni da 3 e 12 flaconcini contenenti 1 mL di soluzione iniettabile.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Solo monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/22/1643/001

EU/1/22/1643/002

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 25 aprile 2022

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**



**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Kapruvia 50 microgrammi/mL soluzione iniettabile  
difelikefalin

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascun flaconcino contiene 50 microgrammi di difelikefalin.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: acido acetico e sodio acetato triidrato (per la regolazione del pH), sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.  
Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile  
3 flaconcini da 1 mL  
12 flaconcini da 1 mL

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Per uso endovenoso.  
Solo monouso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE****17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DEL FLACONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Kapruvia 50 mcg/mL iniettabile  
difelikefalin  
ev

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

50 mcg/mL

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**

### **Kapruvia 50 microgrammi/mL soluzione iniettabile** difelikefalin

▼ **Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale.** Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.

Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.

Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Kapruvia e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Kapruvia
3. Come usare Kapruvia
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Kapruvia
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Kapruvia e a cosa serve**

Kapruvia contiene il principio attivo difelikefalin. È usato per **trattare il prurito** negli adulti affetti da malattia renale cronica che necessitano di dialisi per pulire il sangue.

Kapruvia agisce su recettori del corpo umano chiamati kappa oppioidi coinvolti nel controllo della percezione del prurito. Stimolando questi recettori presenti sui nervi e sulle cellule immunitarie all'esterno del cervello, Kapruvia allevia la sensazione di prurito causata dalla malattia renale cronica. Il principio attivo difelikefalin non oltrepassa la barriera emato-encefalica (la barriera protettiva naturale tra i vasi sanguigni e il cervello), il che riduce il rischio di effetti indesiderati.

#### **2. Cosa deve sapere prima di usare Kapruvia**

##### **Non usi Kapruvia**

se è allergico a difelikefalin o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di usare Kapruvia nei seguenti casi:

- ha un livello di potassio nel sangue aumentato
- ha o ha avuto in passato debolezza cardiaca o disturbo del ritmo cardiaco
- ha una ridotta funzionalità della barriera emato-encefalica (come il cancro al cervello o al sistema nervoso centrale, o una malattia del sistema nervoso centrale come la sclerosi multipla o demenza), poiché ciò potrebbe aumentare il rischio di effetti indesiderati
- ha un'età pari o superiore a 65 anni, perché è più probabile che il medicinale le provochi sonnolenza

- usa medicinali che potrebbero aumentare il rischio di sonnolenza o capogiri come ad esempio:
  - medicinali che rallentano l'attività cerebrale come quelli che aiutano con i disturbi del sonno e l'ansia
  - medicinali per trattare allergie, raffreddore, nausea e/o vomito chiamati antistaminici sedativi
  - forti antidolorifici, chiamati analgesici oppioidi

Si rivolga al medico se assume uno qualsiasi di questi medicinali.

### **Bambini e adolescenti**

Kapruvia non è raccomandato per i bambini di età inferiore a 18 anni, in quanto non è stato studiato in tali pazienti.

### **Altri medicinali e Kapruvia**

Informi il medico se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico prima di usare Kapruvia.

Kapruvia non è stato studiato nelle donne in gravidanza. Non è noto se Kapruvia possa danneggiare il nascituro. Il medico discuterà con lei per determinare se deve usare Kapruvia durante la gravidanza.

Non è noto se difelikefalin possa passare nel latte materno. Se è in fase di allattamento il medico le racconterà se interrompere l'allattamento con latte materno o usare Kapruvia, in base al beneficio dell'allattamento con latte materno per il bambino e di Kapruvia per la madre.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Kapruvia può causare sonnolenza e capogiri che potrebbero influenzare la sua capacità di reazione. Non guidi veicoli o utilizzi macchinari se la sua capacità di reazione è ridotta o se non conosce gli effetti di Kapruvia sulla sua capacità di reazione.

### **Kapruvia contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè essenzialmente "senza sodio".

## **3. Come usare Kapruvia**

Il medico stabilirà la giusta dose per lei di Kapruvia in base al suo peso corporeo. Verrà somministrato come iniezione in vena da parte di un medico o infermiere alla fine del trattamento dialitico attraverso il tubicino usato per collegarla alla macchina per la dialisi.

Kapruvia sarà somministrato 3 volte a settimana. È possibile aumentare a 4 volte a settimana in caso di una quarta dialisi. Non sono raccomandate più di 4 dosi anche se il numero di trattamenti di dialisi in una settimana è superiore a 4.

Se un trattamento dialitico non viene completato, il medico deciderà se è meglio somministrare Kapruvia dopo la sessione di dialisi incompleta o attendere il trattamento dialitico successivo. Se non viene effettuato un trattamento di dialisi, verrà somministrata la solita dose di Kapruvia in occasione del successivo trattamento di dialisi.

Si prevede che il prurito diminuirà dopo 2-3 settimane di trattamento con Kapruvia.

### **Pazienti con ridotta funzionalità epatica**

Non sono richiesti aggiustamenti della dose nei pazienti con ridotta funzionalità epatica lieve o moderata. Kapruvia non è raccomandato per i pazienti con ridotta funzionalità epatica grave, poiché l'uso non è stato studiato in tali pazienti.

### **Se riceve più Kapruvia di quanto deve**

Ciò aumenta il manifestarsi degli effetti indesiderati elencati al paragrafo 4. Informi il medico se ritiene che questo sia il suo caso.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Nei pazienti che ricevono questo medicinale sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati:

**Comune** può interessare fino a 1 persona su 10:

- sonnolenza
- disturbo delle sensazioni cutanee come formicolio, pizzicore, bruciore o intorpidimento, riduzione della sensazione o della sensibilità

**Non comune** può interessare fino a 1 persona su 100:

- capogiri
- mal di testa
- alterazioni dello stato mentale (lucidità e chiarezza del pensiero), compreso stato confusionale
- nausea, vomito
- diarrea

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Kapruvia**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Kapruvia**

- Il principio attivo è difelikefalin.  
Ciascun flaconcino contiene 50 microgrammi di difelikefalin (sotto forma di acetato) in 1,0 mL di soluzione.
- Gli altri eccipienti sono acido acetico (per la regolazione del pH), sodio acetato triidrato (per la regolazione del pH), sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il paragrafo 2 "Kapruvia contiene sodio".

### **Descrizione dell'aspetto di Kapruvia e contenuto della confezione**

Kapruvia è una soluzione limpida, incolore e libera da particelle (pH 4,5). La soluzione viene fornita in un flaconcino di vetro chiuso con tappo in gomma e un sigillo in alluminio con capsula di chiusura a scatto in plastica blu.

Confezioni da 3 e 12 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

**Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.