

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kapruvia 50 mikrogramma/mL soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett ta' 1 mL fih 50 mikrogramma difelikefalin (bħala acetate).

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni.

Soluzzjoni ċara u bla kulur, mingħajr frak (pH 4.5).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kapruvia huwa indikat għat-trattament ta' haġġ minn moderat sa sever assoċjat ma' mard kroniku tal-kliwi f'pazjenti adulti fuq emodjalisi (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Kapruvia għandu jkun ristrett għall-użu f'emodjalisi fiċ-ċentru biss.

Kapruvia huwa maħsub għall-użu minn professjonisti tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fid-dijanjożi u t-trattament ta' kundizzjonijiet li għalihom huwa indikat difelikefalin. Kawżi oħrajn tal-ħaġġ għajr il-mard kroniku tal-kliwi għandhom jiġu esklużi qabel ma tibda t-trattament b'difelikefalin.

Pożoloġija

Difelikefalin jingħata 3 darbiet fil-gimgha permezz ta' injezzjoni bolus ġol-vini fil-pajp venuż taċ-ċirkwit tad-dijalisi fi tmiem it-trattament tal-emodjalisi waqt it-tlaħliħ jew wara t-tlaħliħ.

Id-doża rakkomandata ta' difelikefalin hija ta' 0.5 mikrogrammi/kg tal-piż tal-ġisem mingħajr fluwidu żejjed (jiġifieri, il-piż fil-mira wara d-dijalisi). Il-volum tad-doża totali (mL) meħtieġ mill-kunjett għandu jiġi kkalkulat kif ġej: $0.01 \times \text{piż tal-ġisem mingħajr fluwidu żejjed (kg)}$, imqarreb sa punt decimali wieħed (0.1 mL). Għal pazjenti b'piż tal-ġisem mingħajr fluwidu żejjed ta' 195 kg jew aktar, id-doża rakkomandata hija ta' 100 mikrogramma (2 mL). Il-volumi tal-injezzjoni huma mogħtija fid-dettall fit-tabella t'hawn taht:

Medda tal-piż (Piż tal-ġisem mingħajr fluwidu żejjed f'kg)	Volum tal-injezzjoni ¹ (mL)
40 – 44	0.4
45 – 54	0.5
55 – 64	0.6
65 – 74	0.7

Medda tal-piż (Piż tal-ġisem mingħajr fluwidu żejjed f'kg)	Volum tal-injezzjoni¹ (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 Jista' jkun mehtieg aktar minn kunjett wiehed jekk hu mehtieg volum tal-injezzjoni oghla minn 1 mL.

Huwa mistenni effett ta' difelikefalin li jwassal għal tnaqqis fil-ħakk wara bejn ġimagħtejn u 3 ġimghat ta' trattament.

Doži maqbuża

Jekk jinqabeż trattament tal-emodijalisi skedat regolarment, Kapruvia għandu jingħata bl-istess doża fit-trattament tal-emodijalisi li jmiss.

Trattament żejjed

Jekk jitwettagħ ir-4 trattament tal-emodijalisi f'ġimgha, Kapruvia għandu jingħata ma' tmiem id-dijalisi skont id-doża rakkomandata. M'għandhomx jingħataw aktar minn 4 doži fil-ġimgha anki jekk in-numru ta' trattamenti tal-emodijalisi f'ġimgha jkun ta' aktar minn 4. Ir-4 doża ta' Kapruvia x'aktarx li ma twassalx għal akkumulazzjoni ta' difelikefalin li tkun ta' thassib għas-sigurtà, peress li l-biċċa l-kbira tad-difelikefalin li jibqa' mit-trattament preċedenti tiġi eliminata bl-emodijalisi (ara sezzjonijiet 4.9 u 5.2). Madankollu, is-sigurtà u l-effikaċja tar-4 doża għadhom ma ġewx determinati kompletament s'issa minħabba li m'hemmx biżżejjed *data*.

Pazjenti bi trattament tal-emodijalisi li ma jitlestix

Għal trattamenti bl-emodijalisi li jdumu inqas minn siegħa, għandu jiġi evitat li jingħata difelikefalin sas-sessjoni tal-emodijalisi li jmiss.

Wara l-ġhoti ta' difelikefalin f'individwi fuq emodijalisi, sa 70 % jiġi eliminat mill-ġisem qabel is-sessjoni tal-emodijalisi ta' wara (ara sezzjonijiet 4.9 u 5.2). Il-livell ta' difelikefalin fil-plażma li jkun fadal meta ssir l-emodijalisi li jmiss jitnaqqas b'madwar 40 – 50 % fi żmien siegħa mill-emodijalisi.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Mhu mehtieg l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied (ara sezzjoni 5.2). Difelikefalin ma ġiex studjat f'individwi b'indeboliment sever tal-fwied (il-Grupp ta' Hidma tal-Funzjonament Ħażin tal-Organ (ODWG, *Organ Dysfunction Working Group*) tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI, *National Cancer Institute*)) u għalhekk mhuwix rakkomandat għall-użu f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Popolazzjoni anzjana (eta' ta' ≥ 65 sena)

Ir-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ għall-pazjenti anzjani huma l-istess bħal daww għall-pazjenti adulti.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' difelikefalin fit-tfal minn età ta' 12-17-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa.

Data disponibbli bħalissa hija deskritta fis-sezzjoni 5.1.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' difelikefalin fit-tfal b'età ta' inqas minn 12-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa.

M'hemm l-ebda *data* disponibbli f'pazjenti b'età ta' inqas minn 12-il sena.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Kapruvia m'għandux jiġi dilwit u m'għandux jiġi hallat ma' prodotti mediċinali oħra.

Difelikefalin jitneħħa mill-membrana tad-dijalizzatur u għandu jingħata wara li d-demm ma jkunx għadu qed jiċċirkola minn god-dijalizzatur. Difelikefalin jingħata 3 darbiet fil-ġimgħa permezz ta' injezzjoni bolus ġol-vini fil-pajp venuż taċ-ċirkwit tad-dijalisi fi tmiem it-trattament tal-emodijalisi waqt it-tlaħliħ jew wara t-tlaħliħ.

Meta jingħata wara t-tlaħliħ, għandu jingħata volum ta' tlaħliħ ta' mill-inqas 10 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9 %) ta' sodium chloride wara l-injezzjoni ta' Kapruvia. Jekk id-doża tingħata waqt it-tlaħliħ, ma tkun meħtieġa l-ebda soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9 %) ta' sodium chloride addizzjonali biex jitlaħlaħ il-pajp.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Iperkalimja

L-iperkalimja sseħħ spiss f'pazjenti b'mard kroniku tal-kliewi li jkunu fuq l-emodijalisi. Fl-istudji kliniċi kkontrollati bi placebo ġiet irrappurtata rata numerikament ogħla ta' avvenimenti avversi ta' iperkalimja għall-pazjenti ttrattati b'difelikefalin (4.7 %; 20 / 424 pazjent) meta mqabbla mal-placebo (3.5 %; 15 / 424 pazjent). Ma ġiet stabbilita l-ebda relazzjoni kawżali. Hu rakkomandat monitoraġġ frekwenti tal-livelli tal-potassium.

Insuffiċjenza tal-qalb u fibrillazzjoni atriġali

Difelikefalin ma ġiex studjat f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb tal-klassi IV tan-New York Heart Association. Fl-istudji kliniċi biex jiddeterminaw jekk il-prodott jingħatax approvazzjoni, ġie osservat żbilanċ numeriku żgħir ta' avvenimenti ta' insuffiċjenza tal-qalb u fibrillazzjoni atriġali fil-pazjenti ttrattati b'difelikefalin meta mqabbla mal-placebo, b'mod partikolari fost pazjenti bi storja medika ta' fibrillazzjoni atriġali li waqqfu jew qabzu t-trattament tagħhom għall-fibrillazzjoni atriġali. Ma ġiet stabbilita l-ebda relazzjoni kawżali.

Pazjenti b'barriera indebolita bejn il-moħħ u d-demm

Difelikefalin huwa agonist b'azzjoni periferali tar-riċettur tal-opjojde kappa b'aċċess ristrett għas-sistema nervuża ċentrali (CNS, *central nervous system*). L-integrità tal-barriera bejn il-moħħ u d-demm (BBB, *blood-brain barrier*) hija importanti biex jiġi minimizzat l-assorbiment ta' difelikefalin mis-CNS (ara sezzjoni 5.1). Il-pazjenti b'interruzzjonijiet klinikament importanti fil-BBB (eż., tumuri malinni primarji tal-moħħ, metastasi tas-CNS jew kundizzjonijiet infjammatorji oħra, sklerozi multipla attiva, u marda ta' Alzheimer avvanzata) jistgħu jkunu ta' riskju li difelikefalin jidhol fis-CNS. Riċetta għal Kapruvia għandha tingħata b'kawtela f'dawn il-pazjenti wara li jiġi kkunsidrat il-bilanċ individwali tagħhom bejn il-benefiċċju u r-riskju b'osservazzjoni għall-effetti potenzjali fuq is-CNS.

Sturdament u ngħas

Sehhew sturdament u ngħas f'pazjenti li kienu qed jiehdu difelikefalin u dawn jistgħu jonqsu maż-żmien bit-tkomplija tat-trattament (ara sezzjoni 4.8). L-użu fl-istess hin ta' antiistamini sedattivi, analgeziċi opjojdi jew depressanti oħra tas-CNS jista' jżid il-probabbiltà li jseħħu dawn ir-reazzjonijiet avversi u dan l-użu għandu jsir b'kawtela waqt it-trattament b'difelikefalin (ara sezzjoni 4.5).

Meta mqabbel mal-placebo, l-inċidenza ta' nġhas kienet oġġla f'individwi ttrattati b'difelikefalin li kellhom 65 sena u aktar (7.0 %) milli f'individwi ttrattati b'difelikefalin ta' inqas minn 65 sena (2.8 %).

Eċċipjenti b'effett maġġruf

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment hieles mis-sodium.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju kliniku ta' interazzjoni. Difelikefalin ma jinibixxix jew jinducix enzimi CYP450, u mhuwix substrat ta' enzimi CYP450. Lanqas mhuwa inibitur ta' enzimi ta' glukoronidazzjoni. Difelikefalin mhuwix substrat jew inibitur tat-trasportaturi umani (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, mhuwix probabbli li jkun hemm interazzjonijiet ta' difelikefalin ma' prodotti mediċinali ohra.

L-ġħoti fl-istess ħin ta' prodotti mediċinali bħal antiistamini sedattivi, analġeżiċi opjojdi jew depressanti ohra tas-CNS (eż., clonidine, ondansetron, gabapentin, pregabalin, zolpidem, alprazolam, sertraline, trazodone) jista' jżid il-probabbiltà ta' sturdament u nġhas (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddiġħ

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' difelikefalin f'nisa tqal.

Studji f'annimali ma wrewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Bħala prekawzjoni, hu preferibbli li ma jintużax Kapruvia waqt it-tqala.

Treddiġħ

Mhux maġġruf jekk difelikefalin jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi mhux eskluż.

Għandha tittieħed deċizzjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddiġħ jew twaqqafx/tastjenix mit-trattament b'Kapruvia, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddiġħ għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Studji f'annimali wrew l-eliminazzjoni ta' difelikefalin mill-ħalib tas-sider.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* dwar l-effett ta' difelikefalin fuq il-fertilità fil-bnedmin. Fi studji fil-firien b'difelikefalin, ma kien hemm l-ebda effett fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Kapruvia għandu effett zġħir fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

Ġew irrappurtati nġhas u/jew sturdament f'pazjenti li kienu qed jirċievu difelikefalin (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar li jsuqu jew ihaddmu magni perikolużi sakemm ikun maġġruf l-effett ta' difelikefalin fuq il-ħila tal-pazjent biex isuq jew ihaddem magni. In-nġhas seħħ fl-ewwel 3 ġimġħat tat-trattament u kellu t-tendenza li jġħaddi bit-tkomplija tad-dożaġġ. L-isturdament seħħ fl-ewwel 9 ġimġħat tat-trattament u normalment kien temporanju.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fi studji kliniċi ta' fażi 3 kkontrollati bi placebo u mhux ikkontrollati, madwar 6.6 % tal-pazjenti esperjenzaw mill-inqas reazzjoni avversa waħda waqt it-trattament b' difelikefalin. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu ngħas (1.1 %), sturdament (0.9 %), paresteżija (inkluż ipoesteżija, paresteżija orali u ipoesteżija orali) (1.1 %), uġiġħ ta' ras (0.6 %), dardir (0.7 %), rimettar (0.7 %), dijarea (0.2 %) u bidliet fl-istat mentali (inkluż stat ta' konfużjoni) (0.3 %). Il-biċċa l-kbira ta' dawn l-avvenimenti kienu ta' severità ħafifa jew moderata, ma wasslux għal konsegwenzi ta' ħsara, u għaddew b'terapija kontinwa. L-ebda avveniment ma kien serju u l-inċidenza tal-avvenimenti li wasslu għal twaqqif tat-trattament kienet ≤ 0.5 % għal kwalunkwe waħda mir-reazzjonijiet avversi mnizzlin hawn fuq.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi osservati fl-istudji kliniċi ta' fażi 3 kkontrollati bi placebo u mhux ikkontrollati f'pazjenti ttrattati b' difelikefalin (N = 1306) huma elenkati fit-Tabella 1 skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-MedDRA, it-terminu ppreferut u l-frekwenza.

Il-frekwenza hija kklassifikata bħala komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$) u mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$).

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi attribwiti lit-trattament b' difelikefalin f'pazjenti fuq emodijalisi

Sistema tal-Klassifika tal- Organi tal-MedDRA	Komuni	Mhux komuni
Disturbi psikjatriċi		Bidliet fl-istat mentali ¹
Disturbi fis-sistema nervuża	Ngħas, Paresteżija ²	Sturdament; Uġiġħ ta' Ras
Disturbi gastro-intestinali		Rimettar; Nawwsja; Dijarea

¹ Il-bidliet fl-istat mentali kienu jinkludu t-termini ppreferuti tal-MedDRA ta' stat ta' konfużjoni u bidliet fl-istat mentali.

² Paresteżija inkludiet it-termini ppreferuti tal-MedDRA paresteżija, ipoesteżija, paresteżija orali u ipoesteżija orali.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Ngħas

In-ngħas ġie rrapportat bħala avveniment avvers li jfegġ mit-trattament fi 2.2 % tal-individwi li ntgħażlu b' mod każwali biex jirċievu difelikefalin. Il-maġġoranza vasta ta' dawn l-avvenimenti kienu ta' severità ħafifa jew moderata. F'0.3 % tal-pazjenti, in-ngħas wassal għat-twaqqif tat-trattament b' difelikefalin. In-ngħas kien irrappurtat bħala avveniment avvers serju f' < 0.1 % tal-individwi ttrattati b' difelikefalin. F'1.1 % tal-pazjenti, in-ngħas kien irrappurtat li għandu relazzjoni kawżali mat-trattament b' difelikefalin. In-ngħas seħħ fl-ewwel 3 ġimghat tat-trattament u kellu t-tendenza li jgħaddi bit-tkomplija tad-dożagġ.

Il-probabbiltà ta' ngħas tista' tiżdied meta difelikefalin jintuża fl-istess hin ma' prodotti mediċinali oħra (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Sturdament

L-isturdament ġie rrapportat bħala avveniment avvers li jfegġ mit-trattament f'7.9 % tal-individwi li ntgħażlu b' mod każwali biex jirċievu difelikefalin. Il-maġġoranza vasta ta' dawn l-avvenimenti kienu ta' severità ħafifa jew moderata. F'0.5 % tal-pazjenti, l-isturdament wassal għat-twaqqif tat-trattament b' difelikefalin. L-isturdament kien irrappurtat bħala avveniment avvers serju f'0.5 % tal-individwi ttrattati b' difelikefalin. F'0.9 % tal-pazjenti, l-isturdament kien irrappurtat li għandu relazzjoni kawżali mat-trattament b' difelikefalin. L-isturdament seħħ fl-ewwel 9 ġimghat tat-trattament u normalment kien temporanju.

Il-probabbiltà ta' sturdament tista' tiżdied meta difelikefalin jintuża fl-istess hin ma' prodotti mediċinali oħra (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Bidliet fl-istat mentali

Il-bidliet fl-istat mentali (inkluż stat ta' konfużjoni) ġew irrappurtati bħala avveniment avversi li jfegġ mit-trattament f'4.4 % tal-individwi li ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu difelikefalin.

Il-maġġoranza ta' dawn l-avvenimenti kienu ta' severità hafifa jew moderata. F'0.2 % tal-pazjenti, il-bidliet fl-istat mentali wasslu għat-twaqqif tat-trattament b'difelikefalin.

Il-bidliet fl-istat mentali kienu rrappurtati bħala avveniment avversi serju fi 2.2 % tal-individwi ttrattati b'difelikefalin. F'0.3 % tal-pazjenti, il-bidliet fl-istat mentali kienu rrappurtati li għandhom relazzjoni kawżali mat-trattament b'difelikefalin.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Doża waħda ta' difelikefalin sa 12-il darba u doži multipli ta' difelikefalin sa 5 darbiet id-doża klinika ta' 0.5 mikrogrammi/kg ingħatat fi studji kliniċi f'pazjenti li kienu fuq emodijalisi. Ġiet osservata żieda dipendenti fuq id-doża fl-avvenimenti avversi inkluż sturdament, nġhas, bidliet fl-istat mentali, parestesija, għeja, pressjoni għolja u remettar.

F'każ ta' doża eċċessiva, għandha tingħata l-attenzjoni medika xierqa skont l-istat kliniku tal-pazjent. Emodijalisi għal 4 sigħat bl-użu ta' dijalizzatur bi fluss għoli effettivament nehhiet bejn wiehded u iehor minn 70-80 % ta' difelikefalin mill-plażma, u difelikefalin ma setax jinstab fil-plażma fl-aħħar tat-tieni wiehded minn żewġ ċikli ta' dijalisi (ara sezzjoni 5.2).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: kull prodott terapewtiku iehor, prodotti terapewtiċi ohra, Kodiċi ATC: V03AX04

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Difelikefalin huwa agonist selettiv tar-riċettur tal-opjojde kappa b'penetrazzjoni baxxa fis-sistema nervuża ċentrali.

Il-proprjetajiet fiżikokimiċi ta' difelikefalin (peptide ta' aċidu amminiku D idrofiliku sintetiku b'erja tal-wiċċ polari għolja u ċarġ f'pH fiżjoloġiku) jimminimizzaw id-diffużjoni passiva (il-permeabbiltà) tiegħu u t-trasport attiv bejn il-membrani, u b'hekk jillimitaw il-penetrazzjoni fis-sistema nervuża ċentrali.

Il-patofizjoloġija tal-ħakk assoċjat mal-mard kroniku tal-kliewi hija maħsuba li għandha bosta fatturi, inkluż infjammazzjoni sistemika u żbilanċ fis-sistema tal-opjojdi endoġeni (eż., espressjoni eċċessiva tar-riċetturi tal-opjojde mu u sottoregolazzjoni konkomitanti tar-riċetturi tal-opjojde kappa). Ir-riċetturi tal-opjojdi huma magħrufa li jimmodulaw is-sinjali tal-ħakk u l-infjammazzjoni, bl-attivazzjoni tar-riċettur tal-opjojdi kappa tnaqqas il-ħakk u tipproduċi effetti immunomodulatorji.

L-attivazzjoni tar-riċetturi tal-opjojdi kappa fuq in-newroni sensorji periferali u ċ-ċelluli immuni minn difelikefalin huma meqjusa bħala mekkanikament responsabbli għall-effetti kontra l-ħakk u kontra l-infjammazzjoni.

Effikaċja klinika u sigurtà

Studji kkontrollati bil-plaċebo

F'żewġ studji kliniċi tal-fażi 3 biex jiddeterminaw jekk il-prodott jingħatax approvazzjoni ta' disinn simili double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo u b'għażla każwali tal-pazjenti (KALM-1 u KALM-2), il-

pazjenti b'mard kroniku tal-kliewi fuq emodijalisi b'hakk minn moderat sa sever irċiew jew placebo jew 0.5 mikrogrammi/kg difelikefalin ġol-vini 3 darbiet fil-ġimgħa wara emodijalisi għal 12-il ġimgħa. Kienu permessi massimu ta' 4 dozi fil-ġimgħa f'pazjenti li kienu qed jirċiewu dijaliżi addizzjonali matul ġimgħa partikolari. Il-punt aħħari primarju fiż-żewġ studji kien il-perċentwal ta' pazjenti li kisbu tnaqqis ta' mill-inqas 3 punti mil-linja bażi fl-Iskala ta' Klassifikazzjoni Numerika tal-Aghar Hakk (WI-NRS, *Worst Itching-Numerical Rating Scale*) wara 12-il ġimgħa. Il-punti aħħarin sekondarji ewlenin fiż-żewġ studji kienu l-perċentwali ta' pazjenti b'titjib fid-WI-NRS ta' mill-inqas 4 punti wara 12-il ġimgħa u l-bidliet fis-severità tal-hakk u fil-kwalità tal-ħajja (QoL, *quality of life*) relatata mal-hakk kif imkejla minn Skindex-10 totali u l-iskala 5-D Itch. Kienet inkluża wkoll analiżi tar-rispondenti bbażata fuq l-Impressjoni Globali tal-Pazjent tal-Bidla.

Total ta' 851 pazjent b'hakk moderat sa sever (WI-NRS fil-linja bażi ta' > 4) kienu rreġistrati fl-istudji biex jiddeterminaw jekk il-prodott jingħatax approvazzjoni. L-età medja kienet ta' 59 sena, 33.1 % kellihom 65 sena u aktar u 11.1 % kellihom 75 sena u aktar; 60 % tal-pazjenti kienu rġiel. Il-punteġġi tad-WI-NRS medji fil-linja bażi kienu ta' 7.18 kemm fil-grupp ta' difelikefalin kif ukoll f'dak tal-placebo; il-punteġġi tad-WI-NRS medjani fil-linja bażi kienu ta' 7.13 (medda ta' 4.2 sa 10) fil-grupp ta' difelikefalin u 7.13 (medda ta' 4.1 sa 10) fil-grupp tal-placebo. Il-karatteristiċi l-oħra tal-marda fil-linja bażi kienu komparabbli fil-gruppi ta' difelikefalin u tal-placebo: iż-żmien mid-dijanjożi tal-mard kroniku tal-kliewi (8.22 snin kontra 8.54 snin), id-durata tal-hakk (3.20 snin kontra 3.31 snin) u l-użu ta' prodotti mediċinali maħsuba biex itaffu l-hakk bħal antiistamini, kortikosteroidi, gabapentin jew pregabalin (37.5% kontra 38%). Fl-istudji kollha, difelikefalin naqqas b'mod sinifikanti l-intensità tal-hakk u tejjeb il-QoL relatata mal-hakk tul 12-il ġimgħa kif muri fit-Tabella 2.

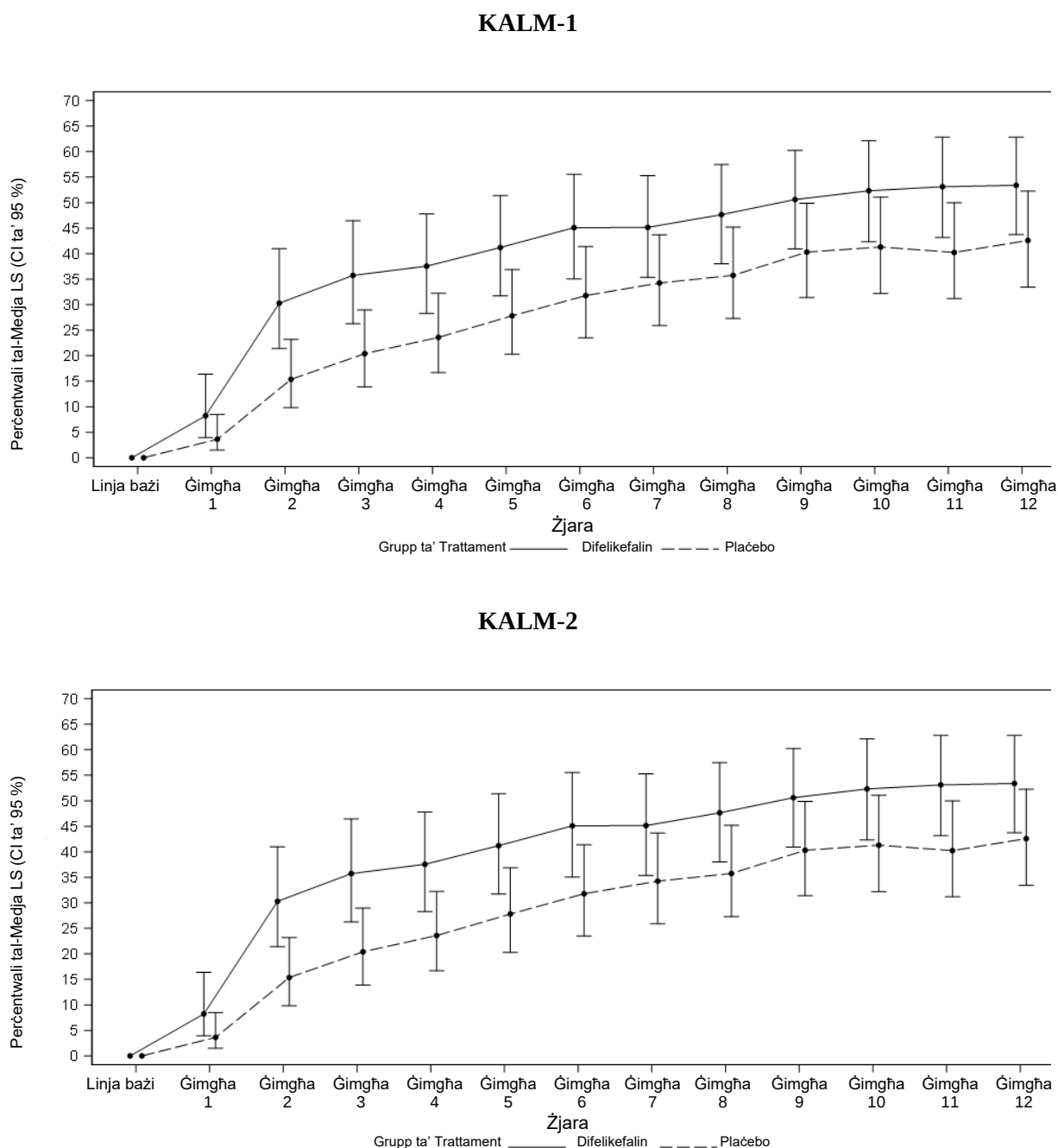
Tabella 2: Sommarju tar-riżultati primarji u sekondarji ewlenin f'KALM-1 u KALM-2 f'ġimgħa 12

Punt aħħari sa tmiem ġimgħa 12	KALM-1 (n = 378)		KALM-2 (n = 473)	
	difelikefalin (n = 189)	Placebo (n = 189)	difelikefalin (n = 237)	Placebo (n = 236)
Punt aħħari primarju				
WI-NRS				
Pazjenti b'titjib ta' ≥ 3 punti (%)	51.0 % (p < 0.001)	27.6 %	54.0 % (p = 0.02)	42.2 %
Punti aħħarin sekondarji				
WI-NRS				
Pazjenti b'titjib ta' ≥ 4 punti (%)	38.9 % (p < 0.001)	18.0 %	41.2 % (p = 0.01)	28.4 %
Skindex-10				
Bidla mil-linja bażi [punteġġ totali]	-17.2 (p < 0.001)	-12.0	-16.6 (p = 0.171)	-14.8
5-D Itch				
Bidla mil-linja bażi [punteġġ totali]	-5.0 (p < 0.001)	-3.7	-4.9 Mhux applikabbli ¹	-3.8

¹ Ma ġiex ittestjat abbażi tal-ordni ġerarkika tal-ittestjar.

Figura 1 turi l-perċentwal medju minn KALM-1 u KALM-2 b'titjib ta' ≥ 3 punti mil-linja bażi fil-punteġġ tad-WI-NRS skont il-ġimgħa tal-istudju. Abbażi tal-proporzjonijiet tal-probabbiltajiet, ġie osservat titjib statistikament sinifikanti li jiffavorixxi l-grupp ta' difelikefalin sa ġimgħa 3 f'KALM-1 u sa ġimgħa 2 f'KALM-2 u dan kompli f'kull ġimgħa sussegwenti sa ġimgħa 12 fiż-żewġ studji.

Figura 1: Perċentwal ta' pazjenti b'titjib ta' ≥ 3 punti fir-rigward tal-punteġġ tad-WI-NRS skont il-ġimgha f'KALM-1 u KALM-2 (popolazzjoni ITT)



CI = intervall ta' kunfidenza; ITT = intenzjoni li jiġu ttrattati; LS = l-inqas kwadri; WI-NRS = Skala ta' Klassifikazzjoni Numerika tal-Aghar Hakk

Studju ta' estensjoni open-label

L-effett tat-trattament b'difelikefalin għal sa 52 ġimgha ġie evalwat bl-użu tal-Iskala 5-D Itch f'estensjonijiet open-label bi grupp wieħed tal-istudji KALM-1 u KALM-2 li kienu jinkludu 712-il pazjent.

F'pazjenti li qalbu minn placebo għal difelikefalin fi tmiem il-fażi double-blind, ġie osservat titjib fil-punteġġ ta' 5-D Itch wara 4 ġimghat ta' trattament, b'medja LS (SE) tal-bidla mil-linja bażi komparabbli mal-pazjenti li kienu qed jirċievu difelikefalin mill-bidu tal-istudju: -6.0 (0.22) kontra -5.7 (0.23). It-titjib fil-punteġġ ta' 5-D Itch inżamm fiż-żewġ gruppi ta' trattament tul it-trattament ta' 52 ġimgha.

Popolazzjoni pedjatrika

Total ta' 8 adolexxenti (12 sa 17-il sena) fuq l-emodijalisi ġew irreġistrati fi studju open-label bi grupp wiehed sabiex tiġi evalwata l-farmakokinetika ta' doża waħda ta' difelikefalin ġol-vini. Intwera li l-ghoti ta' doża waħda ta' difelikefalin ta' 0.5 µg/kg, abbażi tal-piż tal-ġisem niexef jipprovdi esponiment komparabbli bejn l-adolexxenti u l-adulti fuq HD. Il-profil tas-sigurtà ta' difelikefalin 0.5 µg/kg ta' piż tal-ġisem niexef, mogħti lil adolexxenti bħala doża waħda ġol-vini, kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' difelikefalin fl-adulti.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'difelikefalin f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' ħakk assoċjat ma' mard kroniku tal-kliwi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

F'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi fuq emodijalisi, it-tneħħija totali ta' difelikefalin mill-ġisem hija inqas meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom u l-koncentrazzjonijiet fil-plażma jonqsu bil-mod sakemm jitneħħew waqt id-dijalisi. Minhabba li 70-80% ta' difelikefalin jitneħħa waqt id-dijalisi, difelikefalin jingħata wara kull sessjoni ta' emodijalisi f'dawn il-pazjenti. Id-*data* disponibbli dwar il-varjabbiltà interindividwali fl-individwi fuq emodijalisi li kienu qed jirċievu 0.5 mikrogramma/kg difelikefalin tissuġġerixxi li l-varjabbiltà tal-AUC tista' taqbeż it-30 %.

Distribuzzjoni

It-twaħħil ta' difelikefalin mal-proteini fil-plażma huwa minn baxx sa moderat (24-32 %) u jibqa' mhux affettwat mill-indeboliment tal-kliwi. Il-volum medju tad-distribuzzjoni fl-istat fiss varja minn 145 sa 189 mL/kg f'individwi f'saħħithom u minn 214 sa 301 mL/kg f'pazjenti fuq emodijalisi b'ħakk minn moderat sa sever. Il-penetrazzjoni ta' difelikefalin fis-sistema nervuża ċentrali hija limitata (taħt il-limitu ta' kwantifikazzjoni), kif muri mid-*data* fizikokimika, *in vitro* u dwar l-annimali.

Eliminazzjoni

F'individwi f'saħħithom, ir-rotta primarja ta' eliminazzjoni għal difelikefalin hija mill-kliwi, li tammonta għal madwar 81 % tad-doża li tiġi eliminata fl-awrina meta mqabbla ma' 11 % permezz tal-eliminazzjoni fl-ippurgar. Kemm f'individwi f'saħħithom kif ukoll f'individwi fuq emodijalisi, il-biċċa l-kbira tad-doża eliminata fl-awrina u fl-ippurgar kienet difelikefalin mhux mibdul bi kwantitajiet żgħira ta' metaboliti putattivi, li l-ebda ma qabzu t-2.5 %. It-tneħħija totali medja varjat minn 54 sa 71 mL/h/kg u l-half-lives medji minn sagħtejn sa 3 sigħat. B'kuntrast, f'pazjenti fuq emodijalisi, l-eliminazzjoni kienet prinċipalment permezz tal-ippurgar, li jammonta bħala medja għal madwar 59 % tad-doża; madwar 19 % ġew irkuprati fid-dijalisi u madwar 11 % nstabu fl-awrina. Meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni renali normali, it-tneħħija totali medja naqset u l-half-lives żdiedu b'madwar 10 darbiet b'meded ta' 5.3 sa 7.5 mL/h/kg u 23 sa 31 siegħa, rispettivament.

Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra

Difelikefalin la huwa substrat għal CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, jew CYP3A4, u lanqas inibitur ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, jew CYP3A4/5 u għandu potenzjal minimu jew l-ebda potenzjal għall-induzzjoni ta' CYP1A2, CYP2B6, jew CYP3A tal-bniedem. Lanqas mhuwa inibitur ta' enzimi ta' glukoronidazzjoni (UGT1A3, UGT1A9, jew UGT2B7).

Barra minn hekk, difelikefalin mhuwiex inibitur ta' BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OCT3, P-glycoprotein, PEPT1 jew PEPT2, u mhuwiex substrat għal ASBT, BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT2, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, OCT2, OCT3, OCTN1, OCTN2, OSTαβ, P-glycoprotein, PEPT1 jew PEPT2.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetika ta' difelikefalin intweriet li hija lineari u proporzjonata għad-doża f'individwi f'saħħithom (ittestjati fuq meded tad-doża ta' 1 sa 40 u 1 sa 20 mikrogramma/kg fi studji b'doża waħda u b'doži ripetuti, rispettivament). Għet stabbilita wkoll il-proporzjonalità tad-doża fl-istat fiss f'pazjenti b'mard kroniku tal-kliewi fuq emodijalisi li rċevew doži ripetuti minn 0.5 sa 2.5 mikrogrammi/kg, 3 darbiet fil-gimgha għal gimgha waħda. Madankollu, fi studju ieħor il-proporzjonalità tad-doża kienet osservata f'doži ta' 0.5 u 1 mikrogramma/kg, iżda mhux fid-doża ta' 1.5 mikrogrammi/kg. Il-valuri minimi tal-konċentrazzjoni fil-plażma laħqu l-istat fiss bit-tieni doża u għad-doża ta' 0.5 mikrogrammi/kg, il-proporzjon medju tal-akkumulazzjoni kien ta' 1.144 fi studju wieħed ibbażat fuq AUC_{0-48h} u 1.33 fi studju ieħor, ibbażat fuq AUC_{0-44h} ; dan juri li l-varjabbiltà għall-parametri tal-akkumulazzjoni tista' taqbeż it-30 %.

Karatteristiċi fi gruppi speċifiċi ta' individwi jew pazjenti

Abbażi tal-evidenza disponibbli, ma hemm l-ebda indikazzjoni li fatturi bħall-età, is-sess, l-etniċità, jew indeboliment tal-fwied minn ħafif sa moderat għandhom xi impatt fuq il-farmakokinetika ta' difelikefalin.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta' kanċer ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Fil-firien, il-fertilità maskili u femminili, l-iżvilupp embrijoniku bikri, u l-iżvilupp ta' qabel it-twelid u wara t-twelid ma ġewx affettwati sa 2000 darba l-AUC tal-bniedem. Fil-fniek, l-iżvilupp ta' qabel it-twelid ma kienx indebolit lanqas minkejja tossiċità sinifikanti għall-omm bi 30 darba l-AUC tal-bniedem.

Difelikefalin jgħaddi mill-plaċenta fil-firien.

Potenzjal ta' abbuż u li joħloq dipendenza

L-istudji dwar il-potenzjal ta' abbuż u li joħloq dipendenza fil-firien jissuggerixxu li difelikefalin huwa improbabli li joħloq riskju ta' dipendenza fiżika jew potenzjal ta' abbuż.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Acetic acid (għall-aġġustament tal-pH)
Sodium acetate trihydrate (għall-aġġustament tal-pH)
Sodium chloride
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kapruvia huwa pprovdut f'kunjett tal-ħġieg (tip I) ta' 2 mL li jintuża darba biss, b'tapp tal-lastku tal-bromobutyl, sigill tal-aluminju u għatu flip-off tal-plastik blu.

Daqsijiet tal-pakkett ta' 3 kunjetti u 12-il kunjett li fihom 1 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Għal użu ta' darba biss.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25 April 2022

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kapruvia 50 mikrogramma/mL soluzzjoni għall-injezzjoni
difelikefalin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 50 mikrogramma difelikefalin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Acetic acid u sodium acetate trihydrate (għall-aġġustament tal-pH), sodium chloride u ilma għall-injezzjonijiet.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

3 kunjetti ta' 1 mL

12 kunjetti ta' 1 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għal użu ġol-vini.

Għal użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1643/001 – 3 kunjetti
EU/1/22/1643/002 – 12-il kunjett

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Kapruvia 50 mcg/mL injezzjoni
difelikefalin
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

50 mcg/mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Kapruvia 50 mikrogramma/mL soluzzjoni għall-injezzjoni difelikefalin

▼ Din il-medicina hija sugġetta għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Kapruvia u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Kapruvia
3. Kif għandek tuża Kapruvia
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Kapruvia
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Kapruvia u għalxiex jintuża

Kapruvia fih is-sustanza attiva difelikefalin. Jintuża **għat-trattament tal-ħakk** f'adulti b'mard kroniku tal-kliwi li jeħtieġu dijaliżi biex jitnaddaf id-demm tagħhom.

Kapruvia jaħdem fuq miri fil-ġisem imsejha riċetturi tal-opjojde kappa li huma involuti fil-kontroll tal-perċezzjoni tal-ħakk. Billi jstimola dawn ir-riċetturi fuq in-nervituri u ċ-ċelluli immuni barra l-moħħ, Kapruvia jtaffi s-sensazzjoni ta' ħakk ikkawżata minn mard kroniku tal-kliwi. Is-sustanza attiva difelikefalin ma tgħaddix mill-barriera bejn il-moħħ u d-demm (il-barriera protettiva naturali bejn l-arterji/vini u l-moħħ), haġa li tnaqqas ir-riskju ta' effetti sekondarji.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Kapruvia

Tużax Kapruvia

- jekk inti allergiku għal difelikefalin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tingħata Kapruvia jekk:

- għandek żieda fil-livell ta' potassium fid-demm
- għandek jew kellek qalb dgħajfa jew disturb tar-ritmu tal-qalb
- għandek funzjoni mnaqqsa tal-barriera bejn il-moħħ u d-demm (bħal kanċer fil-moħħ jew fis-sistema nervuża ċentrali, jew marda tas-sistema nervuża ċentrali bħal sklerożi multipla jew dimensja) peress li din tista' żżid ir-riskju tiegħek ta' effetti sekondarji
- għandek 65 sena jew aktar, għax jista' jkollok probabbiltà akbar li l-medicina tħeddlek

- qed tuża mediċini li jistgħu jżidu r-riskju ta' hedla jew sturdament, bħal:
 - mediċini li jnaqqsu r-ritmu tal-attività tal-moħħ bħal dawġ li jgħinu għal disturbu tal-irqad u ansjetà
 - mediċini għat-trattament tal-allergiji, ta' riħ, ta' dardir u/jew ta' remettar imsejha antiistamini sedattivi
 - painkillers qawwija, imsejha analgeziċi opjojdi

Kellem lit-tabib tiegħek jekk tiegħu kwalunkwe waħda minn dawn il-mediċini.

Tfal u adolexxenti

Kapruvia mhuwiex rakkomandat għal tfal taħt it-18-il sena, għax ma għiex studjat f'dawn il-pazjenti.

Mediċini oħra u Kapruvia

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tinghata Kapruvia.

Kapruvia ma għiex studjat f'nisa tqal. Mhuwiex magħruf jekk Kapruvia jistax jagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti miegħek jekk għandekx tuża Kapruvia waqt it-tqala.

Mhux magħruf jekk difelikefalin jistax jgħaddi fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Jekk qed tredda', it-tabib tiegħek ser jagħtik pariri dwar jekk għandekx tieqaf tredda' jew għandekx tieqaf tuża Kapruvia, wara li jigi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u ta' Kapruvia għalik, l-omm.

Sewqan u thaddim ta' magni

Kapruvia jista' jikkawża hedla u sturdament li jistgħu jaffettwaw il-hila tiegħek li tirreagixxi. Issuqx u thaddimx magni jekk il-hila tiegħek li tirreagixxi tonqos jew jekk ma tafx l-effett ta' Kapruvia fuq il-hila tiegħek li tirreagixxi.

Kapruvia fih is-sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża Kapruvia

It-tabib tiegħek ser jikkalkula d-doża korretta ta' Kapruvia għalik, abbażi tal-piż tal-ġisem tiegħek. Dan ser jinghata bħala injezzjoni f'vina minn tabib jew infermier fi tmiem it-trattament tad-dijalisi tiegħek minn got-tubu li jqabbdek mal-magna tad-dijalisi.

Kapruvia ser jinghata 3 darbiet fil-ġimgħa. Dan jiżdied għal 4 darbiet fil-ġimgħa f'każ tar-raba' dijalisi. Mhumiex rakkomandati aktar minn 4 doži, anki jekk it-trattamenti ta' dijalisi f'ġimgħa huma aktar minn 4.

Jekk trattament ta' dijalisi ma jitlestix, it-tabib tiegħek ser jiddeċiedi jekk huwiex aħjar għalik li tircievi Kapruvia wara s-sessjoni tad-dijalisi li ma tlestietx jew li tistenna sat-trattament ta' dijalisi tiegħek li jmiss.

Jekk jinqabeż trattament ta' dijalisi, tinghatalek id-doża tas-soltu ta' Kapruvia fit-trattament ta' dijalisi li jmiss.

Il-ħakk mistenni jonqos wara 2-3 ġimgħat ta' trattament b'Kapruvia.

Pazjenti b'funzjoni tal-fwied imnaqqsa

L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat għal pazjenti b'funzjoni tal-fwied imnaqqsa b'mod ħafif jew moderat. Kapruvia mhuwiex rakkomandat għal pazjenti b'funzjoni tal-fwied imnaqqsa b'mod sever, għax l-użu ma għiex studjat f'dawn il-pazjenti.

Jekk inghatajt Kapruvia aktar milli suppost

Dan iżid l-okkorrenza ta' effetti sekondarji elenkati fis-sezzjoni 4. Avża lit-tabib tiegħek jekk tahseb li dan japplika għalik.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Gew irrappurtati l-effetti sekondarji li ġejjin f'pazjenti li kienu qed jirċievu din il-medicina:

Komuni, jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni:

- ħedla
- disturb fis-sensazzjoni fil-ġilda bħal tnefnim, tingiż, ħruq jew nuqqas ta' sensazzjoni, tnaqqis fis-sensazzjoni jew fis-sensittività

Mhux komuni, jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna:

- sturdament
- uġiġħ ta' ras
- bidliet fl-istat mentali (attenzjoni u ċarezza tal-ħsibijiet), inkluż konfużjoni
- dardir, remettar
- dijarea

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'din il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Kapruvia

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Kapruvia

- Is-sustanza attiva hi difelikefalin.
Kull kunjett fih 50 mikrogramma ta' difelikefalin (bħala acetate) f'soluzzjoni ta' 1.0 mL.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma acetic acid (għall-aġġustament tal-pH), sodium acetate trihydrate (għall-aġġustament tal-pH), sodium chloride, ilma għall-injezzjonijiet. Ara sezzjoni 2 "Kapruvia fih is-sodium".

Kif jidher Kapruvia u l-kontenut tal-pakkett

Kapruvia huwa soluzzjoni ċara u bla kulur mingħajr frak (pH 4.5). Huwa pprovdut f'kunjett tal-ħġieġ b'tapp tal-lastku, siġill tal-aluminju u għatu flip-off tal-plastik blu.

Daqsijiet tal-pakkett ta' 3 u 12-il kunjett.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

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

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.