

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kapruvia 50 micrograme/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon de 1 ml conține difelikefalină (sub formă de acetat) 50 micrograme.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră, fără particule (pH 4,5).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Kapruvia este indicat pentru tratamentul pruritului moderat până la sever asociat cu boala renală cronică la pacienți adulți care efectuează ședințe de hemodializă (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Kapruvia trebuie restricționat numai pentru utilizare în centre de hemodializă.

Kapruvia este destinat utilizării de către profesioniști din domeniul sănătății cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care este indicată difelikefalina. Trebuie excluse alte cauze de prurit, în afară de boala renală cronică, înainte de inițierea tratamentului cu difelikefalină.

Doze

Difelikefalina se administrează de 3 ori pe săptămână prin injectare intravenoasă în bolus în linia venoasă a circuitului de dializă la sfârșitul ședinței de hemodializă, în timpul reinfuziei sau după reinfuzie.

Doza recomandată de difelikefalină este de 0,5 micrograme/kg greutate corporală uscată (adică greutatea-țintă postdializă). Volumul total al dozei (ml) necesar din flacon trebuie calculat după cum urmează: $0,01 \times \text{greutatea corporală uscată (kg)}$, rotunjită la cea mai apropiată zecime (0,1 ml). Pentru pacienții cu o greutate corporală uscată egală sau mai mare de 195 kg, doza recomandată este de 100 micrograme (2 ml). Volumele care trebuie injectate sunt detaliate în tabelul de mai jos:

Interval de greutate (Greutate corporală uscată în kg)	Volum care trebuie injectat ¹ (ml)
40-44	0,4
45-54	0,5
55-64	0,6
65-74	0,7

Interval de greutate (Greutate corporală uscată în kg)	Volum care trebuie injectat¹ (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 Poate fi necesar mai mult de 1 flacon dacă este necesar un volum de injectare mai mare de 1 ml.

Un efect al difelikefalinei în reducerea pruritului este așteptat după 2-3 săptămâni de tratament.

Doze omise

Dacă este omisă o ședință de hemodializă din cadrul programului regulat, Kapruvia trebuie administrat la următoarea ședință de hemodializă, în aceeași doză.

Tratament suplimentar

Dacă se efectuează a 4-a ședință de hemodializă într-o săptămână, Kapruvia trebuie administrat la sfârșitul ședinței de hemodializă, conform dozei recomandate. Nu trebuie administrate mai mult de 4 doze pe săptămână, chiar dacă numărul de ședințe de hemodializă într-o săptămână depășește 4. Este puțin probabil ca o a 4-a doză de Kapruvia să ducă la o acumulare de difelikefalină care să afecteze siguranța, deoarece majoritatea difelikefalinei rămasă de la tratamentul anterior va fi eliminată prin hemodializă (vezi pct. 4.9 și 5.2). Cu toate acestea, siguranța și eficacitatea unei a 4-a doze nu au fost pe deplin stabilite, din cauza datelor insuficiente.

Pacienți cu tratament incomplet de hemodializă

Pentru tratamentele de hemodializă cu durata mai mică de 1 oră, administrarea de difelikefalină trebuie suspendată până la următoarea ședință de hemodializă.

În urma administrării de difelikefalină la subiecții care efectuează ședințe de hemodializă, un procent de până la 70% este eliminat din organism până la următoarea ședință de hemodializă (vezi pct. 4.9 și 5.2). Valoarea concentrației plasmatice a difelikefalinei rămasă la momentul următoarei ședințe de hemodializă este redusă cu aproximativ 40%-50% în decursul unei ore de hemodializă.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Difelikefalina nu a fost studiată la subiecți cu insuficiență hepatică severă (National Cancer Institute (NCI) Organ Dysfunction Working Group (ODWG)) și, prin urmare, nu este recomandată pentru utilizare la aceste grupuri de pacienți.

Vârstnici (≥65 de ani)

Recomandările de doze pentru pacienții vârstnici sunt aceleași ca și pentru pacienții adulți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea difelikefalinei la copii cu vârsta de 12-17 ani nu au fost încă stabilite. datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1.

Siguranța și eficacitatea difelikefalinei la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost încă stabilite.

Nu sunt disponibile date la pacienții cu vârsta sub 12 ani.

Mod de administrare

Kapruvia nu trebuie diluat și nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Difelikefalina este eliminată de membrana dializatorului și trebuie administrată după ce sângele nu mai circulă prin dializator. Difelikefalina se administrează de 3 ori pe săptămână, prin injectare intravenoasă în bolus în linia venoasă a circuitului de dializă la sfârșitul tratamentului de hemodializă, în timpul reinfuziei sau după reinfuzie.

Atunci când se administrează după reinfuzie, după injectarea de Kapruvia trebuie administrat un volum de reinfuzie de cel puțin 10 ml de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă. Dacă doza este administrată în timpul reinfuziei, nu este necesară utilizarea suplimentară de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă pentru spălarea liniei.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hiperkaliemie

Hiperkaliemia apare frecvent la pacienții cu boli renale cronice care efectuează ședințe de hemodializă. În studiile clinice controlate cu placebo a fost raportată o rată numeric mai mare de reacții adverse de hiperkaliemie la pacienții tratați cu difelikefalină (4,7%; 20/424 pacienți), comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (3,5%; 15/424 pacienți). Nu s-a stabilit nicio relație de cauzalitate. Se recomandă monitorizarea frecventă a potasemiei.

Insuficiență cardiacă și fibrilație atrială

Difelikefalina nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa IV New York Heart Association. În studiile clinice pivot s-a observat un mic dezechilibru numeric al evenimentelor de insuficiență cardiacă și fibrilație atrială la pacienții tratați cu difelikefalină, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo, în special în rândul pacienților cu antecedente medicale de fibrilație atrială care și-au întrerupt sau omis tratamentul pentru fibrilație atrială. Nu s-a stabilit nicio relație de cauzalitate.

Pacienți cu afectare a barierei hematoencefalice

Difelikefalina este un agonist al receptorilor kappa opioizi, cu acțiune periferică, cu acces restricționat la sistemul nervos central (SNC). Integritatea barierei hematoencefalice (BHE) este importantă pentru a minimiza absorbția difelikefalinei la nivelul SNC (vezi pct. 5.1). Pacienții cu perturbări importante din punct de vedere clinic ale BHE (de exemplu, tumori maligne cerebrale primare, metastaze la nivelul SNC sau alte afecțiuni inflamatorii, scleroză multiplă activă, boala Alzheimer în stadiu avansat) pot prezenta risc de pătrundere a difelikefalinei la nivelul SNC. Kapruvia trebuie prescris cu prudență la astfel de pacienți, ținând cont de balanța beneficiu-risc individuală a acestora, cu observarea efectelor potențiale asupra SNC.

Amețeli și somnolență

La pacienții tratați cu difelikefalină au apărut amețeli și somnolență și aceste simptome pot dispărea în timp, în cursul continuării tratamentului (vezi pct. 4.8). Utilizarea concomitentă de antihistaminice sedative, analgezice opioide sau alte medicamente cu acțiune deprimantă asupra SNC poate crește probabilitatea apariției acestor reacții adverse și trebuie utilizate cu prudență în timpul tratamentului cu difelikefalină (vezi pct. 4.5).

Comparativ cu placebo, incidența somnolenței a fost mai mare la subiecții tratați cu difelikefalină cu vârsta de 65 de ani și peste (7,0%) decât la subiecții cu vârsta mai mică de 65 de ani tratați cu difelikefalină (2,8%).

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol per flacon, adică practic nu conține sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii clinice privind interacțiunile. Difelikefalina nu inhibă sau induce enzimele CYP450 și nu este un substrat al enzimelor CYP450. Nu este nici un inhibitor al enzimelor implicate în glucuronoconjugare. Difelikefalina nu este un substrat sau un inhibitor al transportatorilor umani (vezi pct. 5.2).

Prin urmare, interacțiunile difelikefalinei cu alte medicamente sunt puțin probabile.

Administrarea concomitentă de medicamente, cum ar fi antihistaminice sedative, analgezice opioide sau alte medicamente cu acțiune deprimantă asupra SNC (de exemplu, clonidină, ondansetron, gabapentină, pregabalină, zolpidem, alprazolam, sertralină, trazodonă), poate crește probabilitatea apariției amețelii și somnolenței (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea difelikefalinei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Kapruvia în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă difelikefalina se excretă în laptele matern uman.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Kapruvia având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Studiile la animale au evidențiat excreția de difelikefalină în laptele matern.

Fertilitatea

Nu există date privind efectul difelikefalinei asupra fertilității la om. În studiile efectuate la șobolani cu difelikefalină nu a existat niciun efect asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Kapruvia are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Au fost raportate somnolență și/sau amețeli la pacienții cărora li s-a administrat difelikefalină (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie avertizați cu privire la condusul vehiculelor sau folosirea utilajelor periculoase până când se cunoaște efectul difelikefalinei asupra capacității pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Somnolența a apărut în primele 3 săptămâni de tratament și a avut tendința de a dispărea odată cu continuarea administrării. Amețelile au apărut în primele 9 săptămâni de tratament și au fost în general trecătoare.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice de fază 3 controlate cu placebo și necontrolate cu placebo, aproximativ 6,6% dintre pacienți au prezentat cel puțin o reacție adversă în timpul tratamentului cu difelikefalină. Cele mai frecvente reacții adverse au fost somnolență (1,1%), amețeli (0,9%), parestezie (inclusiv hipoestezie, parestezie orală și hipoestezie orală) (1,1%), cefalee (0,6%), greață (0,7%), vărsături (0,7%), diaree (0,2%) și modificări ale statusului mental (inclusiv stare confuzională) (0,3%). Majoritatea acestor reacții au avut o severitate ușoară sau moderată, nu au avut consecințe nocive și s-au rezolvat prin continuarea tratamentului. Niciun eveniment nu a fost grav, iar incidența evenimentelor care au condus la întreruperea tratamentului a fost $\leq 0,5\%$ pentru oricare dintre reacțiile adverse enumerate mai sus.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse observate în studiile clinice de fază 3, controlate și necontrolate cu placebo, la pacienții tratați cu difelikefalină (N = 1306) sunt enumerate în Tabelul 1 în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe, termen preferat și frecvență.

Frecvențele sunt clasificate ca frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$).

Tabelul 1: Reacții adverse atribuite tratamentului cu difelikefalină la pacienții care efectuează sedințe de hemodializă

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări psihice		Modificări ale statusului mental ¹
Tulburări ale sistemului nervos	Somnolență, parestezie ²	Amețeli; cefalee
Tulburări gastro-intestinale		Vărsături, greață; diaree

¹ Modificările statusului mental au inclus termenii preferați din MedDRA de stare confuzională și modificări ale statusului mental.

² Paraestezia a inclus termenii preferați de MedDRA de paraestezie, hipoestezie, paraestezie orală și hipoestezie orală.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Somnolență

Somnolența a fost raportată ca eveniment advers indus de tratament la 2,2% dintre subiecții randomizați în grupul de terapie cu difelikefalină. Marea majoritate a acestor reacții a fost de severitate ușoară sau moderată. La 0,3% dintre pacienți, somnolența a dus la întreruperea tratamentului cu difelikefalină. Somnolența a fost raportată ca reacție adversă gravă la $< 0,1\%$ dintre subiecții tratați cu difelikefalină. La 1,1% dintre pacienți, somnolența a fost raportată ca având o relație de cauzalitate cu tratamentul cu difelikefalină. Somnolența a apărut în primele 3 săptămâni de tratament și a avut tendința de a dispărea odată cu continuarea tratamentului.

Probabilitatea apariției somnolenței poate crește atunci când difelikefalina este utilizată concomitent cu alte medicamente (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Amețeli

Amețelile au fost raportate ca evenimente adverse induse de tratament la 7,9% dintre subiecții randomizați în grupul de terapie cu difelikefalină. Marea majoritate a acestor reacții a fost de severitate ușoară sau moderată. La 0,5% dintre pacienți, amețelile au dus la întreruperea tratamentului cu difelikefalină. Amețelile au fost raportate ca reacții adverse grave la 0,5% dintre subiecții tratați cu difelikefalină. La 0,9% dintre pacienți, amețelile au fost raportate ca având o relație de cauzalitate cu tratamentul cu difelikefalină. Amețelile au apărut în primele 9 săptămâni de tratament și au fost, în general, trecătoare.

Probabilitatea apariției amețelilor poate crește atunci când difelikefalină este utilizată concomitent cu alte medicamente (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Modificări ale statusului mental

Modificarea statusului mental (inclusiv starea de confuzie) a fost raportată ca reacție adversă cauzată de tratament la 4,4% dintre subiecții randomizați în grupul de terapie cu difelikefalină.

Majoritatea acestor evenimente au fost de severitate ușoară sau moderată. La 0,2% dintre pacienți, modificările statusului mental au condus la întreruperea tratamentului cu difelikefalină.

Modificările statusului mental au fost raportate ca reacții adverse grave la 2,2% dintre subiecții tratați cu difelikefalină. La 0,3% dintre pacienți, modificările statusului mental au fost raportate ca având o relație de cauzalitate cu tratamentul cu difelikefalină.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor clinice la pacienți care efectuează ședințe de hemodializă au fost administrate doze unice de difelikefalină de până la 12 ori doza clinică de 0,5 micrograme/kg și doze repetate de difelikefalină de până la 5 ori doza clinică de 0,5 micrograme/kg. S-a observat o creștere dependentă de doză a incidenței reacțiilor adverse, inclusiv amețeli, somnolență, modificări ale statusului mental, paretezii, oboseală, hipertensiune arterială și vărsături.

În caz de supradozaj, se acordă asistență medicală adecvată în funcție de starea clinică a pacientului. Hemodializa timp de 4 ore cu ajutorul unui dializator cu flux ridicat a eliminat în mod eficient aproximativ 70% până la 80% din difelikefalina plasmatică, iar difelikefalina nu a fost detectabilă în plasmă la sfârșitul celui de-al doilea dintre cele două cicluri de dializă (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: toate celelalte produse terapeutice, alte produse terapeutice, codul ATC: V03AX04

Mecanism de acțiune

Difelikefalina este un agonist selectiv al receptorilor opioizi kappa, cu pătrundere redusă la nivelul sistemului nervos central.

Proprietățile fizico-chimice ale difelikefalinei (peptidă hidrofilă, de sinteză, pe bază de D-aminoacizi, cu o suprafață polarizată și o sarcină crescută la pH fiziologic) minimizează difuzia pasivă (permeabilitatea) și transportul activ prin membrane, limitând astfel pătrunderea în sistemul nervos central.

Fiziopatologia pruritului asociat bolii renale cronice este considerată a fi multifactorială, incluzând inflamația sistemică și un dezechilibru în sistemul opioid endogen (de exemplu, supraexprimarea receptorilor opioizi μ și scăderea concomitentă a receptorilor opioizi kappa). Se știe că receptorii opioizi modulează semnalele de prurit și inflamația, activarea receptorilor opioizi kappa reducând pruritul și producând efecte imunomodulatoare.

Activarea receptorilor opioizi kappa de la nivelul neuronilor senzitivi periferici și celulelor imune de către difelikefalină este considerată responsabilă din punct de vedere al mecanismului pentru efectele antipruriginoase și antiinflamatorii.

Eficacitate și siguranță clinică

Studii controlate cu placebo

În cadrul a două studii clinice pivot de fază 3, cu protocol similar, dublu-oarbe, randomizate, controlate cu placebo (KALM-1 și KALM-2), pacienților cu boală renală cronică care efectuează ședințe de hemodializă, cu prurit moderat până la sever li s-au administrat fie placebo, fie difelikefalină 0,5 micrograme/kg pe cale intravenoasă de 3 ori pe săptămână, după hemodializă, timp de 12 săptămâni. Un maxim de 4 doze pe săptămână a fost permis la pacienții care fac un tratament de dializă suplimentar în cursul unei anumite săptămâni. Criteriul principal în ambele studii a fost procentul de pacienți la care s-a obținut o reducere de cel puțin 3 puncte față de valoarea inițială pe Worst Itching-Numerical Rating Scale (Scala de evaluare numerică a celui mai grav prurit) (WI-NRS) la 12 săptămâni. Principalele criterii secundare în ambele studii au fost procentele de pacienți cu o îmbunătățire a scorului WI-NRS de cel puțin 4 puncte după 12 săptămâni și modificările în ceea ce privește severitatea pruritului și calitatea vieții (QoL) legată de prurit, măsurate prin scorul total Skindex-10 și Itch 5-D Scale (Scala de prurit 5-D). A fost inclusă, de asemenea, o analiză a răspunsului bazată pe Patient Global Impression of Change (Impresia globală a pacientului privind schimbarea).

În studiile pilot au fost înrolați un total de 851 de pacienți cu prurit moderat până la sever (valoare WI-NRS la momentul inițial >4). Vârsta medie a fost de 59 de ani, 33,1% au avut 65 de ani și peste și 11,1% au avut 75 de ani și peste; 60% dintre pacienți au fost bărbați. Scorurile WI-NRS medii la momentul inițial au fost de 7,18 în ambele grupuri, de tratament cu difelikefalină și cu administrare de placebo; scorurile WI-NRS medii la momentul inițial au fost de 7,13 (intervalul 4,2-10) în cazul grupului de tratament cu difelikefalină și de 7,13 (intervalul 4,1-10) în cazul grupului cu administrare de placebo. Alte caracteristici ale bolii la momentul inițial au fost comparabile între grupul de tratament cu difelikefalină și cel cu administrare de placebo: timpul de la diagnosticarea bolii renale cronice (8,22 ani comparativ cu 8,54 ani) și durata pruritului (3,20 ani comparativ cu 3,31 ani) și utilizarea de medicamente indicate pentru ameliorarea pruritului, cum sunt antihistaminicele, corticosteroizii, gabapentina sau pregabalina (37,5% comparativ cu 38%). În toate studiile, difelikefalina a redus semnificativ intensitatea pruritului și a îmbunătățit scorul QoL legat de prurit pe parcursul a 12 săptămâni, așa cum se arată în Tabelul 2.

Tabelul 2: Rezumat al rezultatelor cu privire la criteriul principal și criteriilor secundare în KALM-1 și KALM-2 la Săptămâna 12

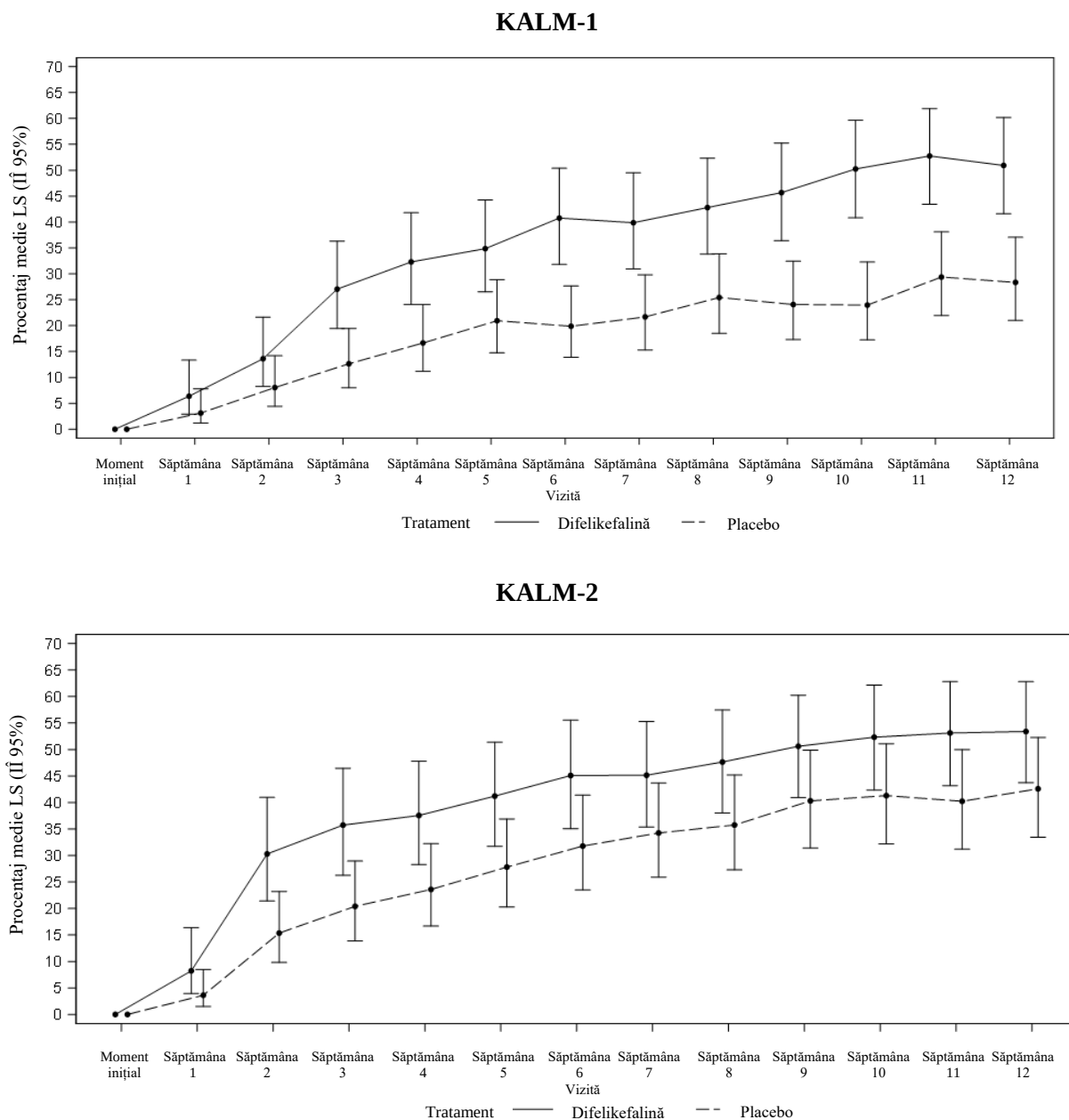
Criteriu la sfârșitul săptămânii 12	KALM-1 (n = 378)		KALM-2 (n = 473)	
	difelikefalină (n = 189)	Placebo (n = 189)	difelikefalină (n = 237)	Placebo (n = 236)
Criteriu principal				
WI-NRS				
Pacienți cu ameliorare ≥ 3 puncte (%)	51,0% (p < 0,001)	27,6%	54,0% (p = 0,02)	42,2%
Criterii secundare				
WI-NRS				
Pacienți cu ameliorare ≥ 4 puncte (%)	38,9% (p < 0,001)	18,0%	41,2 % (p = 0,01)	28,4%
Skindex-10				
Modificare față de momentul inițial [scor total]	-17,2 (p < 0,001)	-12,0	-16,6 (p = 0,171)	-14,8
5-D Itch Scale (Scala de prurit 5-D)				
Modificare față de momentul inițial [scor total]	-5,0 (p < 0,001)	-3,7	-4,9 Nu este cazul ¹	-3,8

¹ Nu a fost testată pe baza ordinii ierarhice de testare.

Figura 1 arată procentul mediu din KALM-1 și KALM-2 grupate cu o ameliorare ≥ 3 puncte față de valoarea inițială a scorului WI-NRS după săptămâna de studiu. Pe baza rapoartelor de probabilitate, ameliorări semnificative din punct de vedere statistic în favoarea grupului de tratament cu

difelikefalină au fost observate până în Săptămâna 3 în KALM-1 și până în Săptămâna 2 în KALM-2 și au continuat în fiecare săptămână ulterioară până în Săptămâna 12 în ambele studii..

Figura 1: Procentul de pacienți cu o ameliorare ≥ 3 puncte în ceea ce privește scorul WI-NRS în fiecare săptămână în KALM-1 și KALM-2 – (populație ITT)



ÎI = interval de încredere; ITT = intenția de tratament; LS = cele mai mici pătrate; WI-NRS = Worst Itching-Numerical Rating Scale (Scala de evaluare numerică a celui mai grav prurit).

Studii de extensie deschise

Efectul tratamentului cu difelikefalină pentru o perioadă de până la 52 de săptămâni a fost evaluat cu ajutorul 5-D Itch Scale (Scala de prurit 5-D) în cadrul unor extensii cu un singur braț, deschise, ale studiilor KALM-1 și KALM-2, incluzând 712 pacienți.

La pacienții care au trecut de la administrarea de placebo la tratamentul cu difelikefalină la sfârșitul fazei dublu-orbe, s-a observat o îmbunătățire a scorului 5-D Itch Scale (Scala de prurit 5-D) după 4 săptămâni de tratament, cu o medie LS (SE) a modificării față de momentul inițial comparabilă cu cea a pacienților tratați cu difelikefalină de la începutul studiului: -6,0 (0,22) vs. -5,7 (0,23). Îmbunătățirea scorului 5-D Itch Scale (Scala de prurit 5-D) a fost menținută în ambele grupuri de tratament pe parcursul tratamentului de 52 de săptămâni.

Copii și adolescenți

Un total de 8 adolescenți (12-17 ani) care efectuează hemodializă au fost înrolați într-un studiu deschis, cu un singur braț, pentru a evalua farmacocinetica unei doze unice de difelikefalină intravenoasă. S-a demonstrat că administrarea unei doze unice de difelikefalină de 0,5 µg/kg, pe baza greutății corporale uscate, asigură o expunere comparabilă între adolescenți și adulți tratați cu HD. Profilul de siguranță al difelikefalinei de 0,5 µg/kg raportat la greutatea corporală uscată, administrat la adolescenți sub formă de doză unică intravenoasă, a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al difelikefalinei la adulți.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu difelikefalină la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în indicația de tratament pentru prurit asociat bolii renale cronice (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La pacienții cu insuficiență renală severă care efectuează ședințe de hemodializă, clearance-ul corporal total al difelikefalinei este redus comparativ cu subiecții sănătoși, iar concentrațiile plasmatice scad lent până la eliminare în timpul dializei. Datorită eliminării a 70-80% din difelikefalină în timpul dializei, difelikefalina se administrează după fiecare ședință de hemodializă la acești pacienți. Datele disponibile privind variabilitatea interindividuală la subiecții care efectuează ședințe de hemodializă tratați cu doza de difelikefalină 0,5 micrograme/kg sugerează că variabilitatea ASC poate depăși 30%.

Distributie

Legarea difelikefalinei de proteinele plasmatice este scăzută până la moderată (24%-32%) și nu este afectată de insuficiența renală. Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru a variat de la 145 la 189 ml/kg la subiecții sănătoși și de la 214 la 301 ml/kg la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă cu prurit moderat până la sever. Pătrunderea difelikefalinei la nivelul sistemului nervos central este limitată (sub limita de cuantificare), așa cum reiese din datele fizico-chimice, *in vitro* și la animale.

Eliminare

La subiecții sănătoși, principala cale de eliminare a difelikefalinei este cea renală, aproximativ 81% din doză fiind excretată în urină, comparativ cu 11% prin excreție în materiile fecale. Atât la voluntarii sănătoși, cât și la subiecții care efectuează ședințe de hemodializă, cea mai mare parte a dozei excretate în urină și materii fecale a fost sub formă de difelikefalină nemodificată, cu cantități minore de metaboliți putativi, niciunul depășind 2,5%. Clearance-ul total mediu a variat de la 54 la 71 ml/oră/kg, iar timpul mediu de înjumătățire plasmatică a variat de la 2 la 3 ore. În schimb, la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă, eliminarea a fost predominant prin materiile fecale, reprezentând în medie aproximativ 59% din doză; aproximativ 19% au fost recuperate în dializat și aproximativ 11% au fost regăsite în urină. În comparație cu subiecții cu funcție renală normală, clearance-ul total mediu a scăzut și timpul de înjumătățire plasmatică a crescut de aproximativ 10 ori, cu intervale de 5,3 până la 7,5 ml/oră/kg și, respectiv, 23 până la 31 de ore.

Interacțiunea cu alte medicamente

Difelikefalina nu este un substrat pentru CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP3A4, nu este un inhibitor al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 sau CYP3A4/5 și are un potențial minim sau niciun potențial de inducere a CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A uman. Nu este nici un inhibitor al enzimelor glucuronidante (UGT1A3, UGT1A9, or UGT2B7).

În plus, difelikefalina nu este un inhibitor al BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OCT3, P-glicoproteinei, PEPT1 sau PEPT2 și nu este un substrat pentru ASBT, BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT2, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, OCT2, OCT3, OCTN1, OCTN2, OSTαβ, P-glicoproteină, PEPT1 sau PEPT2.

Liniaritate/Non-liniaritate

S-a demonstrat că farmacocinetica difelikefalinei este liniară și proporțională cu doza la subiecții sănătoși (testată pe intervale de doze de la 1 la 40 și de la 1 la 20 micrograme/kg în studii cu doză unică și, respectiv, cu doze repetate). Proporționalitatea dozei la starea de echilibru a fost, de asemenea, stabilită la pacienții cu boli renale cronice care efectuează ședințe de hemodializă tratați cu doze repetate de la 0,5 la 2,5 micrograme/kg, de 3 ori pe săptămână, timp de o săptămână. Cu toate acestea, într-un alt studiu, proporționalitatea dozei a fost observată la dozele de 0,5 și 1 micrograme/kg, dar nu și la doza de 1,5 micrograme/kg. Valorile concentrației plasmatice minime au atins starea de echilibru la a doua doză, iar pentru doza de 0,5 micrograme/kg, raportul mediu de acumulare a fost de 1,144 într-un studiu bazat pe ASC_{0-48h} și de 1,33 într-un alt studiu, bazat pe ASC_{0-44h} , care arată că variabilitatea parametrilor de acumulare poate depăși 30%.

Caracteristici la anumite grupuri de subiecți sau pacienți

Pe baza dovezilor disponibile, nu există indicii că factori precum vârsta, sexul, etnia sau insuficiența hepatică ușoară până la moderată au vreun impact asupra farmacocineticii difelikefalinei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu relevă niciun pericol special pentru om pe baza studiilor convenționale de farmacologie privind siguranța, toxicitatea la doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

La șobolani, fertilitatea masculină și feminină, dezvoltarea embrionară timpurie și dezvoltarea prenatală și postnatală nu au fost afectate până la o ASC de 2000 de ori mai mare decât cea obținută la om. La iepure, nu a fost afectată nici dezvoltarea prenatală, în ciuda toxicității materne marcate la o valoare de 30 de ori mai mare decât ASC obținută la om.

Difelikefalina traversează placentă la șobolani.

Potențialul de abuz și dependență

Studiile privind potențialul de abuz și dependență la șobolani sugerează că difelikefalina nu este susceptibilă de a prezenta un risc de dependență fizică sau un potențial de abuz.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid acetic (pentru ajustarea pH-ului)
Acetat de sodiu trihidrat (pentru ajustarea pH-ului)
Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Kapruvia este furnizat într-un flacon din sticlă de 2 ml pentru o singură utilizare (tip I), cu dop din cauciuc bromobutolic, sigiliu din aluminiu și capac detașabil din plastic albastru.

Cutii cu 3 și 12 flacoane a câte 1 ml soluție injectabilă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Numai pentru o singură utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1643/001

EU/1/22/1643/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 25 aprilie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON EXTERIOARĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Kapruvia 50 micrograme/ml soluție injectabilă
difelikefalină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține difelikefalină 50 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid acetic și acetat de sodiu trihidrat (pentru ajustarea pH-ului), clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

3 flacoane a câte 1 ml

12 flacoane a câte 1 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru administrare intravenoasă.

Numai pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Kapruvia 50 mcg/ml injectabil
difelikefalină
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

50 mcg/ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Kapruvia 50 micrograme/ml soluție injectabilă difelikefalină

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Kapruvia și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a utiliza Kapruvia
3. Cum se utilizează Kapruvia
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Kapruvia
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Kapruvia și pentru ce se utilizează

Kapruvia conține substanța activă difelikefalină. Este utilizat pentru a **trata mâncărimile** la adulții cu boală de rinichi cronică care au nevoie de dializă pentru a-și curăța sângele.

Kapruvia acționează la ținte din organism denumite receptori opoizi kappa, care sunt implicați în controlul percepției mâncărimii. Prin stimularea acestor receptori situați la nivelul nervilor și celulelor imune din afara creierului, Kapruvia ameliorează senzația de mâncărimă cauzată de boala de rinichi cronică. Substanța activă difelikefalină nu trece bariera hematoencefalică (bariera naturală de protecție dintre vasele de sânge și creier), ceea ce reduce riscul de reacții adverse.

2. Ce trebuie să știți înainte de a utiliza Kapruvia

Nu utilizați Kapruvia

- dacă sunteți alergic la difelikefalină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra Kapruvia dacă:

- aveți o concentrație mare de potasiu în sânge
- aveți sau ați avut insuficiență cardiacă sau o tulburare a ritmului bătăilor inimii

- aveți reducere a funcției barierei hematoencefalice (cum ar fi cancer la nivelul creierului sau al sistemului nervos central ori o boală a sistemului nervos central, cum ar fi scleroza multiplă sau demența), deoarece aceasta ar putea crește riscul de apariție a reacțiilor adverse
- aveți vârsta de 65 de ani sau mai mult, deoarece este mai probabil ca medicamentul să vă provoace somnolență
- luați medicamente care ar putea crește riscul de somnolență sau amețeală, precum:
 - medicamente care încetinesc activitatea creierului, cum ar fi cele care ajută în cazul tulburărilor de somn și al anxietății
 - medicamente pentru tratarea alergiilor, răcelii, grețurilor și/sau vărsăturilor, numite antihistaminice sedative
 - analgezice puternice, numite analgezice opioide

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă luați oricare dintre aceste medicamente.

Copii și adolescenți

Kapruvia nu este recomandat copiilor cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu a fost studiat la acești pacienți.

Kapruvia împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a vi se administra Kapruvia.

Kapruvia nu a fost studiat la femeile gravide. Nu se cunoaște dacă Kapruvia poate dăuna copilului nenăscut. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră dacă trebuie să utilizați Kapruvia în timpul sarcinii.

Nu se cunoaște dacă difelikefalina poate trece în laptele matern. Dacă alăptați, medicul dumneavoastră vă va sfătui dacă să întrerupeți alăptarea sau utilizarea Kapruvia, luând în considerare beneficiile alăptării pentru copil și ale Kapruvia pentru dumneavoastră, mama.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Kapruvia poate provoca somnolență și amețeli, care vă pot afecta capacitatea de reacție. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje în cazul în care capacitatea dumneavoastră de reacție este redusă sau nu cunoașteți efectul Kapruvia asupra capacității dumneavoastră de reacție.

Kapruvia conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se utilizează Kapruvia

Medicul va stabili doza corectă Kapruvia pentru dumneavoastră în funcție de greutatea dumneavoastră corporală. Acesta va fi administrat ca injecție într-o venă de către un medic sau o asistentă medicală, la sfârșitul dializei, prin intermediul tubului care vă conectează la aparatul de dializă.

Kapruvia va fi administrat de 3 ori pe săptămână. Administrarea va crește la 4 ori pe săptămână în cazul unei a patra dialize. Nu se recomandă mai mult de 4 doze, chiar dacă numărul de tratamente de dializă într-o săptămână este mai mare de 4.

Dacă un tratament de dializă este neterminat, medicul dumneavoastră va decide dacă este mai bine pentru dumneavoastră să vi se administreze Kapruvia după ședința de dializă neterminată sau să așteptați până la următorul tratament de dializă.

Dacă este omis un tratament de dializă, vă va fi administrată doza obișnuită de Kapruvia la următorul tratament de dializă.

Este de așteptat ca mâncărima să se reducă după 2-3 săptămâni de tratament cu Kapruvia.

Pacienți cu funcție hepatică redusă

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu funcție hepatică redusă ușoară sau moderată. Kapruvia nu este recomandat la pacienții cu funcție hepatică redusă sever, deoarece utilizarea nu a fost studiată la acești pacienți.

Dacă vi s-a administrat mai mult Kapruvia decât ar trebui

Acest lucru crește apariția reacțiilor adverse enumerate la pct. 4. Informați-l pe medicul dumneavoastră dacă credeți că acest lucru este valabil în cazul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

La pacienții cărora li se administrează acest medicament au fost raportate următoarele reacții adverse:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- somnolență
- tulburări de percepție a senzațiilor la nivelul pielii, cum ar fi furnicături, înțepături, arsuri sau amorțeală, percepție sau sensibilitate scăzută

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- amețeli
- dureri de cap
- modificări ale stării mentale (vigilență și claritate a gândirii), inclusiv confuzie
- greață, vărsături
- diaree

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Kapruvia

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Kapruvia

- Substanța activă este difelikefalină.
Fiecare flacon conține 50 micrograme de difelikefalină (sub formă de acetat) în 1,0 ml de soluție.
- Celelalte componente sunt acid acetic (pentru ajustarea pH-ului), acetat de sodiu trihidrat (pentru ajustarea pH-ului), clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile. Vezi pct. 2 „Kapruvia conține sodiu”.

Cum arată Kapruvia și conținutul ambalajului

Kapruvia este o soluție limpede, incoloră și fără particule (pH 4,5). Este furnizat într-un flacon din sticlă, cu dop din cauciuc, un sigiliu din aluminiu și un capac detașabil din plastic albastru.

Cutii cu 3 sau 12 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați deținătorul autorizației de punere pe piață.

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.