VIFOR PHARMA

Kapruvia 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kapruvia 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit 1 ml enthält 50 Mikrogramm Difelikefalin (als Acetat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Klare, farblose Lösung, frei von Partikeln (pH-Wert 4,5).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kapruvia ist zur Behandlung von mäßigem bis schwerem Pruritus im Zusammenhang mit einer chronischen Nierenerkrankung bei erwachsenen Hämodialysepatienten indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kapruvia sollte nur in einem Hämodialyse-Zentrum angewendet werden.

Kapruvia ist für die Anwendung durch medizinisches Fachpersonal bestimmt, das Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen innerhalb des Anwendungsgebiets von Difelikefalin hat. Ursachen für Pruritus außer einer chronischer Nierenerkrankung sollten ausgeschlossen werden, bevor eine Behandlung mit Difelikefalin eingeleitet wird.

Dosierung

Difelikefalin wird 3-mal wöchentlich am Ende der Hämodialysebehandlung beim Rückspülen oder nach dem Rückspülen als intravenöse Bolusinjektion in den venösen Zugang des extrakorporalen Kreislaufs verabreicht.

Die empfohlene Dosis Difelikefalin beträgt 0,5 Mikrogramm/kg Trockengewicht (d. h. das Zielgewicht nach der Dialyse). Das erforderliche Gesamtdosisvolumen (ml) aus der Durchstechflasche ist folgendermaßen zu berechnen: 0,01 × Trockengewicht (kg), auf das nächste Zehntel zu runden (0,1 ml). Bei Patienten mit einem Trockengewicht von 195 kg oder mehr beträgt die empfohlene Dosis 100 Mikrogramm (2 ml). Die Injektionsvolumina sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt:

Gewichtsbereich (Trockengewicht in kg)	**Injektionsvolumen**[1] (ml)
40 – 44	0,4
45 – 54	0,5
55 – 64	0,6
65 – 74	0,7
75 – 84	0,8
85 – 94	0,9
95 – 104	1,0
105 – 114	1,1
115 – 124	1,2
125 – 134	1,3
135 – 144	1,4
145 – 154	1,5
155 – 164	1,6
165 – 174	1,7
175 – 184	1,8
185 – 194	1,9
≥ 195	2,0

[1] Wenn ein Volumen von über 1 ml erforderlich ist, kann möglicherweise mehr als 1 Durchstechflasche benötigt werden.

Das Einsetzen der juckreizlindernden Wirkung von Difelikefalin ist 2 – 3 Wochen nach der Behandlung zu erwarten.

Ausgelassene Dosen
Wenn eine regelmäßig geplante Hämodialysebehandlung versäumt wird, sollte Kapruvia bei der nächsten Hämodialysebehandlung in der gleichen Dosis verabreicht werden.

Zusätzliche Behandlung
Falls eine 4. Hämodialysebehandlung in einer Woche durchgeführt wird, sollte Kapruvia am Ende der Hämodialyse gemäß der empfohlenen Dosis verabreicht werden. Es sollten nicht mehr als 4 Dosen pro Woche verabreicht werden, auch wenn mehr als 4 Hämodialysebehandlungen in einer Woche durchgeführt werden. Es ist unwahrscheinlich, dass eine 4. Dosis Kapruvia zu einer sicherheitsbedenklichen Akkumulation von Difelikefalin führt, da der Großteil des verbleibenden Difelikefalins aus der vorherigen Behandlung durch die Hämodialyse ausgeschieden wird (siehe Abschnitte 4.9 und 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit einer 4. Dosis ist jedoch aufgrund unzureichender Daten nicht vollständig erwiesen.

Patienten mit nicht abgeschlossener Hämodialysebehandlung
Bei Hämodialysebehandlungen, die weniger als eine Stunde dauern, sollte die Verabreichung von Difelikefalin bis zur nächsten Hämodialysesitzung ausgesetzt werden.
Nach der Verabreichung von Difelikefalin bei Hämodialysepatienten wird vor der nächsten Hämodialysesitzung bis zu 70 % aus dem Körper ausgeschieden (siehe Abschnitte 4.9 und 5.2). Verbleibende Difelikefalin-Plasmakonzentrationen zum Zeitpunkt der nächsten Hämodialyse werden innerhalb von einer Stunde Hämodialyse um ungefähr 40 – 50 % reduziert.

Patienten mit Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Anwendung von Difelikefalin bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht (National Cancer Institute (NCI) Organ Dysfunction Working Group (ODWG)) und die Anwendung bei dieser Patientenpopulation wird daher nicht empfohlen.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)
Die Dosierungsempfehlungen für ältere Patienten sind die gleichen wie für erwachsene Patienten.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Difelikefalin bei Kindern von 12 bis 17 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen.
Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben.
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Difelikefalin bei Kindern von unter 12 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen.
Es liegen keine Daten für Patienten von unter 12 Jahren vor.

Art der Anwendung

Kapruvia darf nicht verdünnt und nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Difelikefalin wird durch die Dialysemembran entfernt und darf erst dann verabreicht werden, wenn kein Blut mehr durch den Dialysator fließt. Difelikefalin wird 3-mal wöchentlich am Ende der Hämodialysebehandlung beim Rückspülen oder nach dem Rückspülen als intravenöse Bolusinjektion in den venösen Zugang des extrakorporalen Kreislaufs verabreicht.
Bei einer Verabreichung nach dem Rückspülen sollte nach der Injektion von Kapruvia ein Rückspülvolumen von mindestens 10 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)-Injektionslösung verabreicht werden. Wenn die Dosis während des Rückspülens verabreicht wird, ist keine zusätzliche Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)-Injektionslösung zum Spülen des Zugangs notwendig.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hyperkaliämie

Hyperkaliämie tritt häufig bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung unter Hämodialyse auf. In den placebokontrollierten klinischen Studien wurde bei den mit Difelikefalin behandelten Patienten (4,7 %; 20/424 Patienten) im Vergleich zu Placebo (3,5 %; 15/424 Patienten) eine zahlenmäßig höhere Inzidenz unerwünschter Ereignisse von Hyperkaliämie berichtet Es wurde kein kausaler Zusammenhang festgestellt. Eine häufige Überwachung der Kaliumwerte wird empfohlen.

Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern

Difelikefalin wurde bei Patienten mit Herzinsuffizienz der New York Heart Association-Klasse IV nicht untersucht. In den Schlüsselstudien wurde bei den mit Difelikefalin behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo ein geringfügiges numerisches Ungleichgewicht bei Ereignissen von Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern beobachtet, insbesondere bei Patienten mit Vorhofflimmern in der Krankengeschichte, die ihre Vorhofflimmern-Behandlung abbrachen oder aussetzten. Es

wurde kein kausaler Zusammenhang festgestellt.

Patienten mit gestörter Blut-Hirn-Schranke

Difelikefalin ist ein peripher wirkender Kappa-Opioidrezeptor-Agonist mit eingeschränktem Zugang zum Zentralnervensystem (ZNS). Die Integrität der Blut-Hirn-Schranke (BHS) ist wichtig, um die Aufnahme von Difelikefalin in das ZNS zu minimieren (siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten mit klinisch bedeutsamen Störungen der BHS (z. B. primäre bösartige Hirntumoren, ZNS-Metastasen oder andere entzündliche Erkrankungen, aktive Multiple Sklerose, fortgeschrittene Alzheimer-Erkrankung) kann ein Risiko für den Eintritt von Difelikefalin in das ZNS bestehen. Kapruvia sollte solchen Patienten mit Vorsicht verordnet werden, unter Berücksichtigung ihres individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses und unter Beobachtung hinsichtlich möglicher Auswirkungen auf das ZNS.

Schwindelgefühl und Somnolenz

Bei mit Difelikefalin behandelten Patienten sind Schwindelgefühl und Somnolenz aufgetreten. Diese Symptome können im Laufe der Zeit bei fortgesetzter Behandlung nachlassen (siehe Abschnitt 4.8). Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Antihistaminika, Opioid-Analgetika oder anderen CNS-Depressiva kann die Wahrscheinlichkeit dieser Nebenwirkungen erhöhen und sollte während der Behandlung mit Difelikefalin mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).
Im Vergleich zu Placebo war die Inzidenz von Somnolenz höher bei mit Difelikefalin behandelten Patienten ab 65 Jahren (7,0 %) als bei mit Difelikefalin behandelten Patienten unter 65 Jahren (2,8 %).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu natriumfrei.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Difelikefalin hat keine hemmende oder induzierende Wirkung auf CYP450-Enzyme und ist kein Substrat von CYP450-Enzymen. Es ist auch kein Inhibitor von Enzymen der Glucuronidierung. Difelikefalin ist weder ein Substrat noch ein Inhibitor von humanen Transporterproteinen (siehe Abschnitt 5.2). Daher ist die Wahrscheinlichkeit für Wechselwirkungen von Difelikefalin mit anderen Arzneimitteln gering.
Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimittel wie etwa sedierenden Antihistaminika, Opioid-Analgetika oder anderen CNS-Depressiva (z. B. Clonidin, Ondansetron, Gabapentin, Pregabalin, Zolpidem, Alprazolam, Sertralin, Trazodon) kann die Wahrscheinlichkeit von Schwindelgefühl und Somnolenz erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Difelikefalin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Kapruvia während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Difelikefalin in die Muttermilch übergeht.

Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Kapruvia verzichtet werden soll / die Behandlung mit Kapruvia zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Tierexperimentelle Studien haben eine Ausscheidung von Difelikefalin in die Muttermilch gezeigt.

Fertilität

Daten zu den Auswirkungen von Difelikefalin auf die Fertilität bei Menschen liegen nicht vor. In Studien an Ratten mit Difelikefalin wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Kapruvia hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.
Bei Patienten, die Difelikefalin erhalten, wurde von Somnolenz und/oder Schwindelgefühl berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollte hinsichtlich des Führens eines Fahrzeugs oder des Bedienens von Maschinen zur Vorsicht geraten werden, bis die Auswirkung von Difelikefalin auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bekannt ist. Somnolenz trat innerhalb der ersten 3 Behandlungswochen auf und klang bei fortgesetzter Behandlung tendenziell ab. Schwindelgefühl trat innerhalb der ersten 9 Behandlungswochen auf und war im Allgemeinen vorübergehend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In placebokontrollierten und unkontrollierten klinischen Studien der Phase 3 trat bei ungefähr 6,6 % der Patienten während der Behandlung mit Difelikefalin mindestens eine Nebenwirkung auf. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Somnolenz (1,1 %), Schwindelgefühl (0,9 %), Parästhesie (einschließlich Hypästhesie, oraler Parästhesie und oraler Hypästhesie) (1,1 %), Kopfschmerzen (0,6 %), Übelkeit (0,7 %), Erbrechen (0,7 %), Durchfall (0,2 %) und Veränderungen des Gemütszustands (einschließlich Verwirrtheitszustand) (0,3 %). Die meisten Vorfälle waren leicht oder mittelschwer, hatten keine schädlichen Folgen und klangen während des weiteren Verlaufs der Behandlung ab. Kein Ereignis war schwerwiegend, und die Inzidenz von Ereignissen, die zu einem Behandlungsabbruch führten, betrug ≤ 0,5 % für jede der oben aufgeführten Nebenwirkungen.

Tabelle der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die in placebokontrollierten und unkontrollierten klinischen Studien der Phase 3 bei mit Difelikefalin behandelten Patienten beobachtet wurden (N = 1306), sind in Tabelle 1 nach MedDRA-Systemorganklasse, bevorzugter Terminologie und Häufigkeit aufgelistet.

Die Häufigkeit wird wie folgt festgelegt: häufig (≥ 1/100, < 1/10) und gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100).

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Somnolenz
Über Somnolenz als behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis wurde bei 2,2 % der Studienteilnehmer berichtet, die für Difelikefalin randomisiert wurden. Die überwiegende Mehrzahl dieser Ereignisse war leicht oder mittelschwer. Bei 0,3 % der Patienten führte Somnolenz zum Abbruch der Behandlung mit Difelikefalin. Über Somnolenz wurde bei < 0,1 % der mit Difelikefalin behandelten Patienten als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet. Bei 1,1 % der Patienten wurde berichtet, dass die Somnolenz in einem kausalen Zusammenhang mit der Difelikefalin-Behandlung stand. Die Somnolenz trat innerhalb der ersten 3 Behandlungswochen auf und klang bei fortgesetzter Behandlung tendenziell ab.

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die auf die Behandlung von Hämodialysepatienten mit Difelikefalin zurückzuführen sind

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Häufig	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen		Veränderungen des Gemütszustands[1]
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Parästhesie[2]	Schwindelgefühl; Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Erbrechen; Übelkeit; Durchfall

[1] Die Veränderungen des Gemütszustands umfassten die bevorzugte Terminologie gemäß MedDRA „Verwirrtheitszustand“ und „Veränderungen des Gemütszustands“.
[2] Die Parästhesie umfasste die gemäß MedDRA bevorzugte Terminologie „Parästhesie“, „Hypästhesie“, „orale Parästhesie“ und „orale Hypästhesie“

Die Wahrscheinlichkeit von Somnolenz kann zunehmen, wenn Difelikefalin gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Schwindelgefühl
Über Schwindelgefühl als behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis wurde bei 7,9 % der Patienten berichtet, die für Difelikefalin randomisiert wurden. Die überwiegende Mehrzahl dieser Ereignisse war leicht oder mittelschwer. Bei 0,5 % der Patienten führte das Schwindelgefühl zum Abbruch der Behandlung mit Difelikefalin. Über Schwindelgefühl als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wurde bei 0,5 % der mit Difelikefalin behandelten Patienten berichtet. Bei 0,9 % der Patienten wurde berichtet, dass das Schwindelgefühl in einem kausalen Zusammenhang mit der Difelikefalin-Behandlung stand. Das Schwindelgefühl trat innerhalb der ersten 9 Behandlungswochen auf und war im Allgemeinen vorübergehend.
Die Wahrscheinlichkeit von Schwindelgefühl kann zunehmen, wenn Difelikefalin gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Veränderung des Gemütszustands
Über eine Veränderung des Gemütszustands (einschließlich eines Verwirrtheitszustands) als behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis wurde bei 4,4 % der Patienten berichtet, die für Difelikefalin randomisiert wurden.
Die Mehrzahl dieser Ereignisse war leicht oder mittelschwer. Bei 0,2 % der Patienten führten Veränderungen des Gemütszustands zum Abbruch der Behandlung mit Difelikefalin.
Über Veränderungen des Gemütszustands wurden bei 2,2 % der mit Difelikefalin behandelten Patienten als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet. Bei 0,3 % der Patienten wurde berichtet, dass Veränderungen des Gemütszustands in einem kausalen Zusammenhang mit der Difelikefalin-Behandlung standen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien bei Hämodialysepatienten wurden Difelikefalin-Einzeldosen in bis zu 12 Mal und Difelikefalin-Mehrfachdosen in bis zu 5 Mal höheren Dosen als die klinische Dosis von 0,5 Mikrogramm/kg verabreicht. Es wurde eine dosisabhängige Erhöhung der Nebenwirkungen beobachtet, einschließlich Schwindelgefühl, Somnolenz, Veränderungen des Gemütszustands, Parästhesie, Müdigkeit, Hypertonie und Erbrechen. Im Falle einer Überdosierung sollte eine angemessene medizinische Versorgung basierend auf dem klinischen Status des Patienten bereitgestellt werden.
Eine 4-stündige Hämodialyse unter Verwendung eines Hochflussdialysators entfernte Difelikefalin zu etwa 70 – 80 % aus dem Plasma und Difelikefalin war am Ende von zwei Dialysezyklen nicht mehr im Plasma nachweisbar (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: alle übrigen therapeutischen Mittel; andere therapeutische Mittel, ATC-Code: V03AX04

Wirkmechanismus

Difelikefalin ist ein selektiver Kappa-Opioidrezeptor-Agonist mit geringer ZNS-Gängigkeit.
Die chemisch-physikalischen Eigenschaften von Difelikefalin (hydrophiles, synthetisches D-Aminosäure-Peptid mit hochpolarer Oberfläche und physiologischem pH-Wert) minimieren seine passive Diffusion (Permeabilität) und seinen aktiven Transport durch Membranen, wodurch seine ZNS-Gängigkeit begrenzt wird.
Die Pathophysiologie von Pruritus im Zusammenhang mit chronischer Nierenerkrankung gilt als multifaktoriell und umfasst systemische Entzündung und Ungleichgewicht des endogenen Opioidsystems (z. B. Überexpression der μ-Opioidrezeptoren und gleichzeitige Herabregulierung der Kappa-Opioidrezeptoren). Opioidrezeptoren sind dafür bekannt, dass sie Juckreizsignale und den Entzündungsprozess modulieren, wobei eine Aktivierung der Kappa-Opioidrezeptoren den Juckreiz reduziert und immunmodulatorische Effekte auslöst.
Die Aktivierung der Kappa-Opioidrezeptoren auf peripheren sensorischen Neuronen und Immunzellen durch Difelikefalin gilt als mechanistisch verantwortlich für die juckreizlindernde und entzündungshemmende Wirkung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Placebokontrollierte Studien
In zwei klinischen Phase-3-Schlüsselstudien mit ähnlichem doppelblindem, randomisiertem, placebokontrolliertem Design (KALM-1 und KALM-2) erhielten Hämodialysepatienten mit chronischer Nierenerkrankung und mäßigem bis schwerem Pruritus entweder Placebo oder 0,5 Mikrogramm/kg Difelikefalin intravenös 3-mal wöchentlich nach der Hämodialyse über 12 Wochen. Bei Patienten, bei denen in einer Woche eine zusätzliche Dialyse durchgeführt wurde, waren maximal 4 Dosen erlaubt. Der primäre Endpunkt war in beiden Studien der Prozentanteil der Patienten, die in Woche 12 eine Verbesserung ab Baseline von mindestens 3 Punkten auf der Worst Itching-Numerical Rating Scale (WI-NRS) aufwiesen. Die wichtigsten sekundären Endpunkte in beiden Studien waren die Prozentanteile der Patienten mit einer Verbesserung auf der WI-NRS von mindestens 4 Punkten nach 12 Wochen und die Veränderungen des Schweregrads des Juckreizes und der juckreizbezogenen Lebensqualität (QoL), gemessen anhand des Gesamtscores des Skindex-10 und der 5-D-Juckreizskala. Es wurde zusätzlich eine Responder-Analyse basierend auf den Patient Global Impression of Change (Gesamteindruck der Veränderung seitens des Patienten) einbezogen.
In die Schlüssel-Studien wurden insgesamt 851 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Pruritus (WI-NRS-Ausgangswert > 4) aufgenommen. Das mittlere Alter betrug 59 Jahre, 33,1 % waren 65 Jahre alt und älter und 11,1 % waren 75 Jahre alt und älter; 60 % der Patienten waren Männer. Die mittlere WI-NRS-Baseline lag sowohl in den Difelikefalin, als auch in den Placebo-Armen bei 7,18; die mittler Wi-NRS-Baseline lag bei 7,13 (Bereich 4,2 bis 10) in der Difelikefalin-Gruppe und bei 7,13 (Bereich 4,1 bis 10) in der Placebo-Gruppe. Andere Krankheitsmerkmale bei Baseline waren im Difelikefalin- und Placebo-Arm vergleichbar: Zeit ab der Diagnose der chronischen Nierenerkrankung (8,22 Jahre vs. 8,54 Jahre), Dauer des Juckreizes (3,20 Jahre vs. 3,31 Jahre) und Verwendung von Arzneimitteln zur Linderung des Pruritus wie Antihistaminika, Kortikosteroide, Gabapentin oder Pregabalin (37,5 % vs. 38 %). In allen Studien reduzierte Difelikefalin die Juckreizintensität und verbesserte die juckreizbezogene QoL über 12 Wochen signifikant, wie in Tabelle 2 dargestellt.

Siehe Tabelle 2

Abbildung 1 zeigt den mittleren Prozentsatz von KALM-1 und KALM-2 mit einer ≥ 3-Punkte-Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert im WI-NRS-Score nach Stu-

Tabelle 2: Zusammenfassung der primären und wichtigsten sekundären Ergebnisse in KALM-1 und KALM-2 in Woche 12

	KALM-1 (n = 378)		KALM-2 (n = 473)	
Endpunkt bis zum Ende von Woche 12	Difelikefalin (n = 189)	Placebo (n = 189)	Difelikefalin (n = 237)	Placebo (n = 236)
Primärer Endpunkt				
WI-NRS				
Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 3 Punkten (%)	51,0 % (p < 0,001)	27,6 %	54,0 % (p = 0,02)	42,2 %
Sekundäre Endpunkte				
WI-NRS				
Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 4 Punkten (%)	38,9 % (p < 0,001)	18,0 %	41,2 % (p = 0,01)	28,4 %

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

dienwoche. Basierend auf Odds Ratios wurden statistisch signifikante Verbesserungen zugunsten der Difelikefalin-Gruppe in Woche 3 in KALM-1 und in Woche 2 in KALM-2 beobachtet, die sich in beiden Studien in jeder folgenden Woche bis Woche 12 fortsetzen.

Siehe Abbildung 1

Offene Verlängerungsstudien
Der Behandlungseffekt von Difelikefalin über bis zu 52 Wochen wurde anhand der 5-D-Juckreizskala in den einarmigen, offenen Verlängerungsstudien KALM-1 und KALM-2 unter Aufnahme von 712 Patienten beurteilt. Bei Patienten, die am Ende des doppelblinden Behandlungszeitraums von Placebo auf Difelikefalin wechselten, wurde nach einem Behandlungszeitraum von 4 Wochen eine Verbesserung auf der 5-D-Juckreizskala beobachtet, mit ähnlichem LS-Mittelwert (SE) der Veränderung ab Baseline wie bei Patienten, die ab Studienbeginn Difelikefalin erhielten: –6,0 (0,22) vs. –5,7 (0,23). Die Verbesserung auf der 5-D-Juckreizskala wurde in beiden Behandlungsgruppen über den 52-wöchigen Behandlungszeitraum aufrechterhalten.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt 8 jugendliche Hämodialysepatienten (12 bis 17 Jahre), wurden in eine offene, einarmige Studie aufgenommen, um die Pharmakokinetik einer intravenös verabreichten Einzeldosis Difelikefalins zu untersuchen. Es wurde gezeigt, dass die Verabreichung einer Einzeldosis Difelikefalin von 0,5 µg/kg, bezogen auf das Trockengewicht, bei iugendlichen und erwachsenen Hämodialysepatienten zu einer vergleichbaren Exposition führt. Das Sicherheitsprofil von Difelikefalin 0,5 µg/kg Trockengewicht, verabreicht an Jugendliche als einzelne intravenöse Dosis, stimmte mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Difelikefalin bei Erwachsenen überein.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Difelikefalin eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Pruritus im Zusammenhang mit chronischer Nierenerkrankung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die Hämodialyse benötigten, ist die Gesamtkörperclearance von Difelikefalin im Vergleich zu gesunden Menschen reduziert und die Plasmakonzentrationen sinken bis zur Dialyse-Clearance langsam ab. Aufgrund der 70 – 80 % Difelikefalin, die während der Dialyse entfernt wurden, wird Difelikefalin bei diesen Patienten nach jeder Hämodialysesitzung verabreicht werden.
Die verfügbaren Daten zur interindividuellen Variabilität bei Hämodialysepatienten, die 0,5 Mikrogramm/kg Difelikefalin erhielten, deuten darauf hin, dass die Variabilität der AUC 30 % übersteigen kann.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Difelikefalin ist niedrig bis mäßig (24 – 32 %) und wird von einer Nierenfunktionsstörung nicht beeinflusst. Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady-State betrug 145 bis 189 ml/kg bei gesunden Probanden und 214 bis 301 ml/kg bei Hämodialysepatienten mit mäßigem bis schwerem Pruritus. Die ZNS-Gängigkeit von Difelikefalin ist begrenzt (unterhalb der Quantifizierungsgrenze), wie durch physikalisch-chemische, *in-vitro*- und tierexperimentelle Daten nachgewiesen wurde.

Elimination

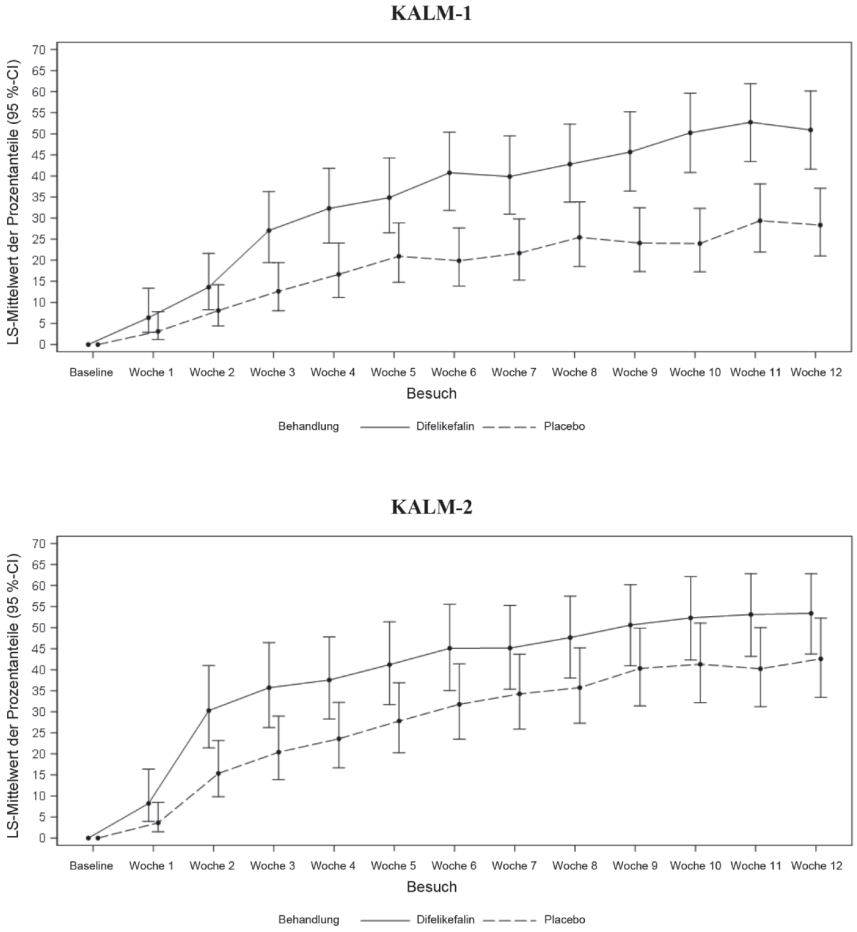
Bei gesunden Probanden ist der primäre Eliminationsweg von Difelikefalin renal, bei einer Ausscheidung von etwa 81 % mit dem Urin im Vergleich zu 11 % mit dem Stuhl. Sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Hämodialysepatienten machte unverändertes Difelikefalin den Großteil der mit dem Urin und Stuhl ausgeschiedenen Dosis aus, mit geringen Mengen an möglichen Metaboliten, wobei keiner davon bei über 2,5 % lag. Die mittlere Gesamtclearance reichte von 54 bis 71 ml/h/kg und die mittleren Halbwertszeiten betrugen 2 bis 3 Stunden. Im Gegensatz dazu erfolgte die Elimination bei Hämodialysepatienten überwiegend mit dem Stuhl und machte im Durchschnitt etwa 59 % der Dosis aus. Etwa 19 % wurde im Dialysat nachgewiesen und etwa 11 % im

Fortsetzung der Tabelle

Endpunkt bis zum Ende von Woche 12	KALM-1 (n = 378) Difelikefalin (n = 189)	KALM-1 (n = 378) Placebo (n = 189)	KALM-2 (n = 473) Difelikefalin (n = 237)	KALM-2 (n = 473) Placebo (n = 236)
Skindex-10				
Veränderung ab Baseline [Gesamtscore]	–17,2 (p < 0,001)	–12,0	–16,6 (p = 0,171)	–14,8
5-D-Juckreizskala				
Veränderung ab Baseline [Gesamtscore]	–5,0 (p < 0,001)	–3,7	–4,9 Nicht zutreffend[1]	–3,8

[1] Wurde nicht auf der Grundlage der hierarchischen Prüfungsreihenfolge getestet.

Abbildung 1: Prozentsatz der Patienten mit ≥ 3-Punkte-Verbesserung in Bezug auf den WI-NRS-Score nach Woche in KALM-1 und KALM-2 (ITT-Population)



CI = confidence interval (Konfidenzintervall); ITT = intent to treat; LS = least squares (Methode der kleinsten Quadrate, MKQ); WI-NRS = Worst Itching-Numerical Rating Scale (Numerische Rating-Skala des schlimmsten Juckreizes)

Urin. Im Vergleich zu gesunden Probanden mit normaler Nierenfunktion war die Gesamtclearance reduziert und die Halbwertszeiten um etwa 10-fach erhöht, bei Werten zwischen 5,3 und 7,5 ml/h/kg und 23 bis 31 Stunden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Difelikefalin ist weder ein Substrat von CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A4 noch ein Inhibitor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A4/5 und besitzt ein minimales bis kein Potential für eine Induktion des humanen CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A. Es ist auch kein Inhibitor von Enzymen der Glucuronidierung (UGT1A3, UGT1A9 oder UGT2B7).

Außerdem ist Difelikefalin kein Inhibitor von BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OCT3, P-Glykoprotein, PEPT1 oder PEPT2 und kein Substrat von ASBT, BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT2, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, OCT2, OCT3, OCTN1, OCTN2, OSTαβ, P-Glykoprotein, PEPT1 oder PEPT2.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei gesunden Probanden wurde eine lineare und dosisproportionale Pharmakokinetik für Difelikefalin nachgewiesen (geprüft bei Dosisbereichen von 1 bis 40 bzw. 1 bis 20 Mikrogramm/kg in Studien mit Einzel- bzw. Mehrfachdosen). Die Steady-State-Dosisproportionalität wurde auch in Hämodialysepatienten mit chronischer Niereninsuffizienzerkrankung nachgewiesen, bei wiederholter Gabe von 0,5 bis 2,5 Mikrogramm/kg 3 Mal pro Woche über 1 Woche. In einer weiteren Studie wurde eine Dosisproportionalität bei Dosen von 0,5 und 1 Mikrogramm/kg beobachtet, jedoch nicht bei einer Dosis von 1,5 Mikrogramm/kg. Die Plasmakonzentrationswerte erreichten den Steady-State nach der zweiten Dosis. Bei der Dosis von 0,5 Mikrogramm/kg betrug die mittlere Akkumulationsrate 1,144 in einer Studie basierend auf $AUC_{0-48\,h}$ und 1,33 in einer weiteren Studie basierend auf $AUC_{0-44\,h}$, was zeigt, dass die Variabilität für Akkumulationsparameter 30 % übersteigen kann.

Merkmale in bestimmten Gruppen von Probanden oder Patienten

Auf der Grundlage der verfügbaren Erkenntnisse gibt es keine Hinweise dafür, dass Faktoren wie Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit oder leichte bis mäßige Leberfunktionsstörung einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Difelikefalin haben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktionstoxizität

Bei Ratten wurden die männliche und weibliche Fertilität, die frühe embryonale sowie die prä- und postnatale Entwicklung bis zum 2000-fachen der humanen AUC nicht beeinträchtigt. Beim Kaninchen war die pränatale Entwicklung trotz deutlicher maternaler Toxizität beim 30-fachen der humanen AUC ebenfalls nicht beeinträchtigt.

Bei Ratten gelangt Difelikefalin in die Plazenta.

Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial

Studien an Ratten zum Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial weisen darauf hin, dass Difelikefalin wahrscheinlich kein Risiko einer physischen Abhängigkeit oder eines Missbrauchspotenzials birgt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Essigsäure (zur pH-Wert-Einstellung)
Natriumacetat-Trihydrat (zur pH-Wert-Einstellung)
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kapruvia wird in 2-ml-Durchstechflaschen zur einmaligen Anwendung aus Glas (Typ I) mit Bromobutyl-Gummistopfen, Aluminiumversiegelung und blauer Kunststoff-Schutzkappe bereitgestellt.

Packungen mit 3 und 12 Durchstechflaschen mit je 1 ml Injektionslösung.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung

Nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
25. April 2022

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2022

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt