

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Каргuvia 50 микрограма/ml инжекционен разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки флакон от 1 ml съдържа 50 микрограма дифеликефалин (difelikefalin) (като ацетат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Инжекционен разтвор.  
Прозрачен безцветен разтвор, без частици (рН 4,5).

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Каргuvia е показан за лечение на умерено тежък до тежък пруритус, свързан с хронично бъбречно заболяване при възрастни пациенти на хемодиализа (вж. точка 5.1).

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Каргuvia е ограничен за употреба само в центрове за хемодиализа.

Каргuvia е предназначен за употреба от медицински специалисти с опит в диагностицирането и лечението на състояния, за които е показан дифеликефалин. Причини за пруритус, различни от хронично бъбречно заболяване, трябва да бъдат изключени, преди да пристъпите към лечение с дифеликефалин.

#### Дозировка

Дифеликефалин се прилага 3 пъти седмично чрез интравенозна болус инжекция във венозната система на диализния кръг в края на хемодиализната сесия по време на или след връщане на пречистената кръв в тялото на пациента.

Препоръчителната доза дифеликефалин е 0,5 микрограма/kg сухо телесно тегло (т.е. целевото тегло след диализа). Общият обем на дозата (ml), необходим от флакона, трябва да се изчисли по следния начин:  $0,01 \times$  сухо телесно тегло (kg), закръглено до най-близките десети (0,1 ml). За пациенти със сухо телесно тегло, равно или над 195 kg, препоръчителната доза е 100 микрограма (2 ml). Обемите на инжектиране са подробно описани в таблицата по-долу:

Диапазон на теглото (Сухо телесно тегло в kg)	Обем на инжектиране <sup>1</sup> (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

<sup>1</sup> Може да е необходим повече от 1 флакон, ако е необходим инжекционен обем над 1 ml.

Ефектът на дифеликефалин за намаляване на пруритус се очаква след 2 – 3 седмици лечение.

#### *Пропуснати дози*

Ако се пропусне редовна планирана хемодиализна сесия, Каргувиа трябва да се приложи със същата доза при следващата хемодиализна сесия.

#### *Извънредна доза*

Ако се извършва 4-та хемодиализна сесия в седмица, Каргувиа трябва да се приложи в края на хемодиализата в препоръчителната доза. Не трябва да се прилагат повече от 4 дози на седмица дори ако броят на хемодиализните сесии в седмица е по-голям от 4. Малко вероятно е 4-та доза Каргувиа да доведе до натрупване на дифеликефалин, което би създавало притеснение за безопасността, тъй като по-голяма част от останалия дифеликефалин от предишното лечение ще бъде изчистен чрез хемодиализа (вж. точки 4.9 и 5.2). Въпреки това безопасността и ефикасността на 4-та доза не са напълно установени поради недостатъчни данни.

#### *Пациенти с непълно хемодиализно лечение*

За лечения с хемодиализа, по-кратки от 1 час, приложението на дифеликефалин трябва да се отложи до следващата хемодиализна сесия.

След прилагане на дифеликефалин при пациенти на хемодиализа до 70% се елиминира от организма преди следващата хемодиализна сесия (вж. точки 4.9 и 5.2). Останалото плазмено ниво на дифеликефалин към момента на следващата хемодиализа намалява с около 40 – 50% в рамките на един час от провежданата хемодиализа.

#### *Пациенти с чернодробно увреждане*

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с лека до умерено тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Дифеликефалин не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Работна група за органна дисфункция (ODWG) на Националния раков институт (National Cancer Institute, NCI)) и поради това не се препоръчва използването му при такава популация от пациенти.

#### *Популация в старческа възраст (≥ 65 години)*

Препоръките за дозиране при пациенти в старческа възраст са същите като при възрастни пациенти.

### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на дифеликефалин при деца на възраст от 0 до 17 години все още не са установени.

Липсват данни.

### Начин на приложение

Caruvia не трябва да бъде разреждан и не трябва да бъде смесван с други лекарствени продукти.

Дифеликефалин се отстранява от мембраната на хемодиализатора и трябва да бъде приложен, когато кръвта повече не циркулира през хемодиализатора. Дифеликефалин се прилага 3 пъти седмично чрез интравенозна болус инжекция във венозния път на диализния кръг в края на хемодиализната сесия по време на или след връщане на пречистената кръв в тялото на пациента.

Когато се прилага след връщане на пречистената кръв в тялото на пациента, след инжектиране на Caruvia трябва да се приложи обем за промиване на системата най-малко 10 ml инжекционен разтвор натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Ако дозата се прилага по време на връщане на пречистената кръв в тялото на пациента, не е необходим допълнителен инжекционен разтвор натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) за промиване на системата.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Хиперкалиемия

Хиперкалиемия често се появява при пациенти с хронично бъбречно заболяване на хемодиализа. В плацебо-контролираните клинични проучвания се съобщава за числено по-висок процент на нежелани събития на хиперкалиемия при пациентите, лекувани с дифеликефалин (4,7%; 20/424 пациенти) в сравнение с плацебо (3,5%; 15/424 пациенти). Не е установена причинно-следствена връзка. Препоръчва се често проследяване на нивата на калия.

#### Сърдечна недостатъчност и предсърдно мъждене

Дифеликефалин не е проучен при пациенти със сърдечна недостатъчност клас IV по Нюйоркската кардиологична асоциация. В основните клинични проучвания при пациентите, лекувани с дифеликефалин, е наблюдаван малък числен дисбаланс на сърдечната недостатъчност и предсърдното мъждене в сравнение с плацебо, особено сред пациентите с медицинска анамнеза на предсърдно мъждене, които са прекратили или пропуснали лечението си за предсърдно мъждене. Не е установена причинно-следствена връзка.

#### Пациенти с нарушена кръвно-мозъчна бариера

Дифеликефалин е периферно действащ капа опиоиден рецепторен агонист с ограничен достъп до централната нервна система (ЦНС). Целостта на кръвно-мозъчната бариера (КМБ) е важна за свеждане до минимум на усвояването на дифеликефалин в ЦНС (вж. точка 5.1). Пациенти с клинично важни нарушения на КМБ (напр. първични мозъчни злокачествени заболявания, метастази в ЦНС или други възпалителни състояния, активна множествена склероза, напреднала болест на Алцхаймер) може да са изложени на риск от навлизане на дифеликефалин в ЦНС. Caruvia трябва да се предписва с повишено внимание при такива пациенти, като се вземе предвид индивидуалното съотношение полза/риск с наблюдение за потенциални ефекти върху ЦНС.

## Световъртеж и сомнолентност

Световъртеж и сомнолентност са настъпили при пациенти, приемащи дифеликефалин, и може да отшумят с течение на времето при продължаване на лечението (вж. точка 4.8).

Едновременният прием на седативни антихистамини, опиоидни аналгетици или други лекарства, потискащи ЦНС може да увеличи вероятността за поява на тези нежелани реакции и трябва да се прилага с повишено внимание по време на лечение с дифеликефалин (вж. точка 4.5).

В сравнение с плацебо, честотата на сомнолентност е по-висока при пациенти, лекувани с дифеликефалин на възраст 65 години и повече (7,0%), отколкото при пациенти, лекувани с дифеликефалин на възраст под 65 години (2,8%).

## Помощно вещество с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани клинични проучвания за лекарствени взаимодействия. Дифеликефалин не инхибира и не индуцира CYP450 ензимите и не е субстрат на CYP450 ензимите. Той не е инхибитор и на ензимите за глюкурониране. Дифеликефалин не е субстрат на и не е инхибитор на човешки транспортери (вж. точка 5.2). Поради това лекарствените взаимодействия на дифеликефалин с други лекарствени продукти са малко вероятни.

Едновременното приложение на лекарствени продукти, като седативни антихистамини, опиоидни аналгетици или други лекарства, потискащи ЦНС (напр. клонидин, ондансетрон, габепентин, прегабалин, золпидем, алпразолам, сертралин, тразодон), може да увеличи вероятността от световъртеж и сомнолентност (вж. точка 4.4).

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на дифеликефалин при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Carguvia по време на бременност.

#### Кърмене

Не е известно дали дифеликефалин се екскретира в кърмата.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с Carguvia, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Проучванията при животни показват екскреция на дифеликефалин в кърмата.

#### Фертилитет

Липсват данни за ефекта на дифеликефалин върху фертилитета при хора. При проучвания върху плъхове с дифеликефалин не се установява ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3).

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Каргива повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Съобщава се за сънливост и/или замаяност при пациенти, получаващи дифеликефалин (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат предупреждавани за шофиране или работа с опасни машини, докато не се изучи ефектът на дифеликефалин върху способността на пациента да шофира или да работи с машини. Сомнолентност се появява през първите 3 седмици от лечението и има тенденция да отшумява с продължаване на прилагането на дозата. Световъртежът се появява през първите 9 седмици от лечението и като цяло е преходен.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Резюме на профила за безопасност

В плацебо контролирани и неконтролирани клинични проучвания фаза 3 приблизително 6,6% от пациентите са имали поне една нежелана реакция по време на лечението с дифеликефалин. Най-честите нежелани реакции са сомнолентност (1,1%), замаяност (0,9%), парестезия (включително хипоестезия, орална парестезия и орална хипоестезия) (1,1%), главоболие (0,6%), гадене (0,7%), повръщане (0,7%), диария (0,2%) и промени в психичното състояние (включително състояние на обърканост) (0,3%). Повечето от тези събития са били леки или умерени по тежест, не са довели до вредни последствия и са отшумели с продължаването на терапията. Нито едно събитие не е било сериозно и честотата на събитията, водещи до прекратяване на лечението, е била  $\leq 0,5\%$  за която и да е от нежеланите реакции, изброени по-горе.

##### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани при плацебо-контролирано и неконтролирано фаза 3 клинично проучване при пациенти, лекувани с дифеликефалин (N = 1306), са изброени в таблица 1 по системно-органични класове по MedDRA, предпочитан термин и честота.

Честотата е класифицирана като „чести“ ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) и „нечести“ ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ).

**Таблица 1: Нежелани реакции, дължащи се на лечението с дифеликефалин при пациенти на хемодиализа**

Системно-органичен клас по MedDRA	Чести	Нечести
Психични нарушения		Промени в психичното състояние <sup>1</sup>
Нарушения на нервната система	Сомнолентност, парестезия <sup>2</sup>	Световъртеж; главоболие
Стомашно-чревни нарушения		Повръщане; гадене; диария

<sup>1</sup> Промените в психичното състояние включват предпочитани от MedDRA термини за състояние на объркане и промени в психичното състояние.

<sup>2</sup> Парестезия включва предпочитани от MedDRA термини за парестезия, хипоестезия, орална парестезия и орална хипоестезия.

##### Описание на избрани нежелани реакции

###### *Сомнолентност*

Сомнолентността е докладвана като нежелано събитие, свързано с лечението, при 2,2% от пациентите, рандомизирани на дифеликефалин. По-голямата част от тези събития са били леки или умерени по тежест. При 0,3% от пациентите сомнолентността е довела до прекратяване на лечението с дифеликефалин. Сомнолентността е докладвана като сериозно нежелано събитие при  $< 0,1\%$  от пациентите, лекувани с дифеликефалин. При 1,1% от пациентите се съобщава, че сомнолентността има причинно-следствена връзка с лечението с дифеликефалин. Сомнолентността се появява през първите 3 седмици от лечението и има тенденция да отшумява с продължаване на прилагане на дозата.

Вероятността от сомнолентност може да се увеличи, когато дифеликефалин се използва едновременно с други лекарствени продукти (вж. точки 4.4 и 4.5).

#### *Световъртеж*

Световъртежът е докладван като нежелано събитие, свързано с лечението, при 7,9% от пациентите, рандомизирани на дифеликефалин. По-голямата част от тези събития са били леки или умерени по тежест. При 0,5% от пациентите световъртежът е довел до прекратяване на лечението с дифеликефалин. Световъртежът е докладван като сериозно нежелано събитие при 0,5% от пациентите, лекувани с дифеликефалин. При 0,9% от пациентите се съобщава, че световъртежът има причинно-следствена връзка с лечението с дифеликефалин. Световъртежът се появява през първите 9 седмици от лечението и като цяло е бил преходен.

Вероятността за световъртеж може да се увеличи, когато дифеликефалин се използва съпътстващо с други лекарствени продукти (вж. точки 4.4 и 4.5).

#### *Промени в психичното състояние*

Промяната на психичното състояние (включително състояние на объркване) е докладвана като нежелано събитие, свързано с лечението, при 4,4% от пациентите, рандомизирани на дифеликефалин.

Повечето от тези събития са били леки или умерени по тежест. При 0,2% от пациентите промените в психичното състояние са довели до прекратяване на лечението с дифеликефалин. Промените в психичното състояние са докладвани като сериозно нежелано събитие при 2,2% от пациентите, лекувани с дифеликефалин. При 0,3% от пациентите се съобщава, че промените в психичното състояние имат причинно-следствена връзка с лечението с дифеликефалин.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

В клинични проучвания при пациенти, подложени на хемодиализа, е прилагана единична доза дифеликефалин до 12 пъти и многократни дози дифеликефалин до 5 пъти с клинична доза 0,5 микрограма/kg. Наблюдавано е дозозависимо увеличение при нежеланите събития, включително замаяност, сомнолентност, промени в психичното състояние, парестезия, умора, хипертония и повръщане.

В случай на предозиране трябва да се осигури подходяща медицинска помощ въз основа на клиничния статус на пациента. Хемодиализата в продължение на 4 часа, която се извършва с хемодиализатор с високопропусклива мембрана, ефективно изчиства приблизително 70 – 80% дифеликефалин от плазмата и дифеликефалин не се открива в плазмата в края на втория от двата цикъла на диализа (вж. точка 5.2).

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: всички други терапевтични продукти, други терапевтични продукти, АТС код: V03AX04.

#### Механизъм на действие

Дифеликефалин е селективен капа опиоиден рецепторен агонист със слабо проникване в централната нервна система.

Физико-химичните свойства на дифеликефалин (хидрофилен синтетичен D-аминокиселинен пептид с високополярна повърхност и заряд при физиологично рН) минимизират неговата пасивна дифузия (пермеабилитет) и активен транспорт през мембраните, като по този начин ограничават проникването в централната нервна система.

Счита се, че патофизиологията на свързания с хронично бъбречно заболяване пруритус е многофакторна, включително системно възпаление и дисбаланс в ендогенната опиоидна система (например свръхекспресия на мю опиоидни рецептори и съпътстващо понижаване на капа опиоидните рецептори). Известно е, че опиоидните рецептори модулират сигналите за сърбеж и възпаление, като активирането на капа опиоидните рецептори намалява сърбежа и създава имуномодулиращи ефекти.

Активирането на капа опиоидни рецептори върху периферните сензорни неврони и имунните клетки от дифеликефалин механично се счита за отговорно за антипруритните и противовъзпалителните ефекти.

### Клинична ефикасност и безопасност

#### *Плацебо контролирани проучвания*

В две основни клинични проучвания фаза 3 с подобен двойнослеп, рандомизиран, плацебо-контролиран дизайн (KALM-1 и KALM-2) пациенти с хронично бъбречно заболяване на хемодиализа с умерен до тежък пруритус получават или плацебо, или 0,5 микрограма/kg дифеликефалин интравенозно 3 пъти седмично след хемодиализа в продължение на 12 седмици. Допустими са максимум 4 дози на седмица при пациенти, на които се провежда допълнителна хемодиализа през дадена седмица. Първичната крайна точка и в двете проучвания е процентът пациенти, които са постигнали спрямо изходното ниво намаляване с поне 3 точки по числовата скала за оценка за най-лошият възможен сърбеж (WI-NRS) в 12 седмици. Основните вторични крайни точки в двете проучвания са процентите пациенти с подобряване по WI-NRS с поне 4 точки след 12 седмици и промените в тежестта на сърбежа и свързаното със сърбежа качество на живот (QoL), измерено чрез общата оценка Skindex-10 и 5-степенната скала за тежест на сърбежа. Включен и анализ на данните за пациентите, постигнали терапевтичен ефект, на базата на глобалното впечатление на пациента (Patient Global Impression) за промяна.

В основните проучвания са включени общо 851 пациенти с умерен до тежък пруритус (на изходно ниво WI-NRS > 4). Средната възраст на пациентите е 59 години – 33,1% на възраст 65 и повече години и 11,1% на възраст 75 и повече години. 60% от пациентите са мъже. Изходните средни скорове по WI-NRS са 7,18 както в рамото с дифеликефалин, така и в рамото с плацебо; медианите на изходните скорове по WI-NRS са 7,13 (диапазон от 4,2 до 10) в рамото с дифеликефалин и 7,13 (диапазон от 4,1 до 10) в рамото с плацебо. Другите характеристики на заболяването на изходно ниво са сравними в рамената на дифеликефалин и плацебо: време от диагностициране на хроничното бъбречно заболяване (8,22 години спрямо 8,54 години), продължителност на пруритус (3,20 години спрямо 3,31 години) и употреба на лекарствени продукти, предназначени за облекчаване на пруритус, като антихистамини, кортикостероиди, габапентин или прегабалин (37,5% спрямо 38%). В хода на проучванията дифеликефалин значително намали интензитета на сърбежа и подобри QoL, свързан със сърбежа, в рамките на 12 седмици, както е показано в Таблица 2.

**Таблица 2: Обобщение на първичните и ключовите вторични резултати в KALM-1 и KALM-2 в седмица 12**

	KALM-1 (n = 378)		KALM-2 (n = 473)	
	дифеликефалин (n = 189)	Плацебо (n = 189)	дифеликефалин (n = 237)	Плацебо (n = 236)
<b>Крайна точка до края на седмица 12</b>				
<b>Първична крайна точка</b>				
<b>WI-NRS</b>				
Пациенти с подобрене ≥ 3 точки (%)	51,0% (p < 0,001)	27,6%	54,0% (p = 0,02)	42,2%



**Вторични крайни точки****WI-NRS**

Пациенти с подобрение $\geq 4$ точки (%)	38,9% ( $p < 0,001$ )	18,0%	41,2% ( $p = 0,01$ )	28,4%
--	--------------------------	-------	-------------------------	-------

**Skindex-10**

Промяна от изходно ниво [общ скор]	-17,2 ( $p < 0,001$ )	-12,0	-16,6 ( $p = 0,171$ )	-14,8
------------------------------------	--------------------------	-------	--------------------------	-------

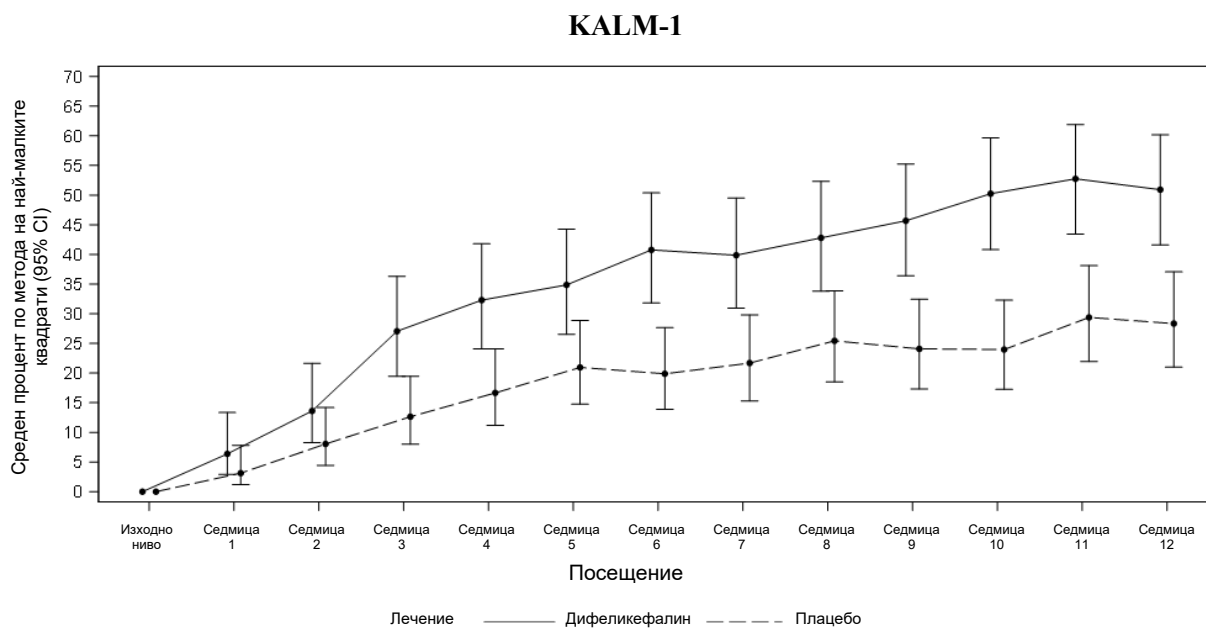
**5-степенна скала за тежест на сърбеж**

Промяна от изходно ниво [общ скор]	-5,0 ( $p < 0,001$ )	-3,7	-4,9 Неприложимо <sup>1</sup>	-3,8
------------------------------------	-------------------------	------	----------------------------------	------

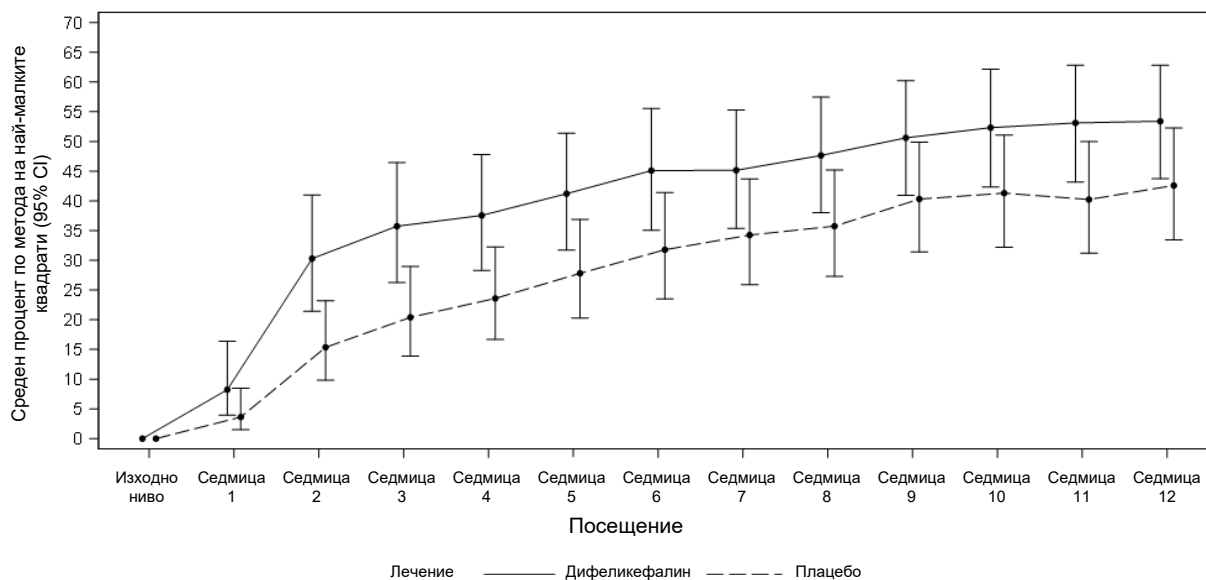
<sup>1</sup> Не е тествана въз основа на йерархичния ред на тестване.

На фигура 1 е показан средният процент от KALM-1 и KALM-2 с  $\geq 3$ -точково подобрение спрямо изходното ниво при сора по WI-NRS по седмици от проучването. Статистически значими подобрения в полза на групата на дифеликефалин въз основа на съотношенията на вероятностите се наблюдават до седмица 3 в KALM-1 и седмица 2 в KALM-2 и продължават всяка следваща седмица до седмица 12 и в двете проучвания.

**Фигура 1: Процент на пациенти с  $\geq 3$ -точково подобрение по отношение на сора по WI-NRS по седмици в KALM-1 и KALM-2 – (ITT популация)**



## KALM-2



CI = доверителен интервал; ITT = популация от всички пациенти, включени в проучването; LS = метод на най-малките квадрати; WI-NRS = Числова скала за оценка за най-лошият възможен сърбеж

### Открити продължения на проучванията

Ефектът от лечението с дифеликефалин за период до 52 седмици е оценен с помощта на 5-степенната скала за тежест на сърбеж в еднораменни, открити продължения на проучванията KALM-1 и KALM-2, включващи 712 пациенти.

При пациенти, преминаващи от плацебо на дифеликефалин в края на двойносляпата фаза, е наблюдавано подобрене в скората по 5-степенната скала за тежест на сърбеж след 4 седмици на лечение със средна стойност по метода на най-малките квадрати (SE) на промяна от изходното ниво в сравнение с пациентите, получаващи дифеликефалин от началото на проучването:  $-6,0$  (0,22) спрямо  $-5,7$  (0,23). Подобрието в скората по 5-степенната скала за тежест на сърбеж е поддържано и в двете групи на лечение през 52-седмичното лечение.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с дифеликефалин в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на пруритус, свързан с лечение на хронични бъбречни заболявания (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

При пациенти с тежки бъбречни нарушения, подложени на хемодиализа, общият телесен клирънс на дифеликефалин е намален в сравнение със здрави лица и плазмените концентрации слабо се понижават до изчистване по време на диализата. Поради отстраняване на 70 – 80% от дифеликефалин по време на диализа дифеликефалин се прилага след всяка хемодиализна сесия. Наличните данни за междуиндивидуалната вариабилност при пациенти на хемодиализа, получаващи 0,5 микрограма/kg дифеликефалин, предполагат, че вариабилността на AUC може да надвишава 30%.

### Разпределение

Дифеликефалин има ниска до умерена степен на свързване с плазмените протеини (24 – 32%) и остава непроменено при наличие на бъбречно увреждане. Среден обем на разпределение в стационарно състояние е в интервала от 145 до 189 ml/kg при здрави участници и от 214 до 301 ml/kg при пациенти на хемодиализа с умерен до тежък пруритус. Проникването на

дифеликефалин в централната нервна система е ограничено (под границата на количествено определяне), както е показано от физико-химичните, *in vitro* данни и данни при животни.

### Елиминиране

При здрави индивиди основният път на елиминиране на дифеликефалин са бъбреците, като около 81% от дозата се екскретира в урината, в сравнение с 11% чрез фекална екскреция. При здрави доброволци и при пациенти на хемодиализа по-голямата част от дозата, екскретирана в урината и фецеса, е непроменен дифеликефалин с незначителни количества предполагаеми метаболити, непревишаващи 2,5%. Средният общ клирънс е в интервала от 54 до 71 ml/h/kg и средният полуживот е от 2 до 3 часа. За разлика от тях, при пациенти на хемодиализа, елиминирането е предимно чрез фецеса, което представлява средно около 59% от дозата; около 19% са открити в диализата и около 11% са открити в урината. В сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция средният общ клирънс намалява и полуживотът се увеличава около 10 пъти с диапазони от 5,3 до 7,5 ml/h/kg и от 23 до 31 часа, съответно.

### Взаимодействие с други продукти

Дифеликефалин не е субстрат за CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4, и не е инхибитор на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4/5 и има минимален до никакъв потенциал по отношение на човешките CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A. Той не е инхибитор също и на ензими, участващи в глюкуронирането (UGT1A3, UGT1A9 или UGT2B7).

Освен това дифеликефалин не е инхибитор на BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OCT3, P-гликопротеин, PEPT1 или PEPT2 и не е субстрат за ASBT, BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT2, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, OCT2, OCT3, OCTN1, OCTN2, OST $\alpha$ , P-гликопротеин, PEPT1 или PEPT2.

### Линейност/нелинейност

Доказано е, че фармакокинетиката на дифеликефалин е линейна и пропорционална на дозата при здрави индивиди (тествана в дозови диапазони от 1 до 40 и 1 до 20 микрограма/kg съответно при проучвания с еднократна и многократна доза). Установена е пропорционалност на дозата в стационарно състояние при пациенти с хронично бъбречно заболяване на хемодиализа, получаващи многократни дози от 0,5 до 2,5 микрограма/kg, 3 пъти седмично в продължение на 1 седмица. В друго проучване пропорционалност на дозата е наблюдавана при дози от 0,5 и 1 микрограма/kg, но не и при доза от 1,5 микрограма/kg. Най-ниските стойности на плазмената концентрация достигат стационарно състояние до втората доза и за дозата 0,5 микрограма/kg средното съотношение на кумулиране е 1,144 в едно проучване базирано на AUC<sub>0-48h</sub> и 1,33 в друго проучване, базирано на AUC<sub>0-44h</sub>, показващи, че вариабилността за параметрите на кумулиране може да надвишат 30%.

### Характеристики при специфични групи индивиди или пациенти

Въз основа на наличните данни липсват индикации, че фактори като възраст, пол, етническа принадлежност или лека до умерена степен на чернодробно увреждане имат някакво влияние върху фармакокинетиката на дифеликефалин.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал.

## Репродуктивна токсичност

При плъхове мъжкият и женският фертилитет, ранното ембрионално и пренаталното и постнаталното развитие не са били засегнати при стойности до 2000 пъти по-високи от AUC при човека. При зайците пренаталното развитие не е било нарушено въпреки изразената токсичност за майката при стойности 30 пъти по-високи от AUC при човека.

Дифеликефалин преминава през плацентата при плъхове.

## Потенциал за злоупотреба и зависимост

Проучванията на потенциала за злоупотреба и зависимост при плъхове предполагат, че дифеликефалин не представлява риск от физическа зависимост или потенциал за злоупотреба.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Оцетна киселина (за корекция на рН)  
Натриев ацетат трихидрат (за корекция на рН)  
Натриев хлорид  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Каргива се доставя в стъклен флакон от 2 ml за еднократна употреба (тип I), със запушалка от бромобутилова гума, алуминиева обкатка и синя отчупваща се пластмасова капачка.

Опаковки с 3 и 12 флакона, съдържащи по 1 ml инжекционен разтвор.  
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 25 Април 2022 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**



## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Каргивиа 50 микрограма/ml инжекционен разтвор  
дифеликефалин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 50 микрограма дифеликефалин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: оцетна киселина и натриев ацетат трихидрат (за корекция на рН), натриев хлорид и вода за инжекции.

За допълнителна информация прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор  
3 флакона по 1 ml  
12 флакона по 1 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно приложение.  
Само за еднократна употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт.№:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Каргивиа 50 µg/ml инжекционен разтвор  
дифеликефалин  
i.v.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

50 µg/ml

**6. ДРУГО**

## **В. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Каргувиа 50 микрограма/ml инжекционен разтвор дифеликефалин (difelikefalin)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Каргувиа и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Каргувиа
3. Как да използвате Каргувиа
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Каргувиа
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Каргувиа и за какво се използва

Каргувиа съдържа активното вещество дифеликефалин. Използва се **за лечение на сърбеж** при възрастни с хронично бъбречно заболяване, които се нуждаят от диализа за пречистване на кръвта.

Каргувиа действа върху мишени в организма, наречени капа опиоидни рецептори, които участват в контролирането на усещането на сърбеж. Чрез стимулиране на тези рецептори на нервните и имунните клетки извън мозъка Каргувиа облекчава усещането за сърбеж, причинено от хронично бъбречно заболяване. Активното вещество дифеликефалин не преминава кръвно-мозъчната бариера (естествената защитна бариера между кръвоносните съдове и мозъка), което намалява риска от нежелани реакции.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Каргувиа

##### Не използвайте Каргувиа

- ако сте алергични към дифеликефалин или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да приемете Каргувиа, ако:

- имате повишено ниво на калий в кръвта
- имате или сте имали сърдечна слабост или нарушение на сърдечния ритъм
- имате намалена функция на кръвно-мозъчната бариера (като рак на мозъка или централната нервна система, или заболяване на централната нервна система, като

множествена склероза или деменция), тъй като това може да увеличи риска от нежелани реакции

- сте на възраст над 65 години или повече, тъй като е по-вероятно да почувствате сънливост от това лекарство
  - използвате лекарства, които може да увеличат риска от сънливост или световъртеж, като:
    - лекарства, които забавят мозъчната дейност, като такива, които помагат при нарушения в съня и тревожност
    - лекарства за лечение на алергии, простуда, гадене и/или повръщане, наречени седиращи антихистамини
    - силни болкоуспокояващи, наречени опиоидни аналгетици
- Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате тези лекарства.

### **Деца и юноши**

Каргувиа не се препоръчва за деца на възраст под 18 години, тъй като тя не е била проучена при тези пациенти.

### **Други лекарства и Каргувиа**

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на Каргувиа.

Каргувиа не е проучвано при бременни жени. Не е известно дали Каргувиа може да навреди на детето, с което сте бременна. Вашият лекар ще обсъди с Вас дали можете да използвате Каргувиа по време на бременност.

Не е известно дали дифеликефалин може да премине в кърмата. Ако кърмите, Вашият лекар ще Ви посъветва дали да спрете кърменето или да използвате Каргувиа, като вземе предвид ползата от кърменето за бебето и Каргувиа за Вас, майката.

### **Шофиране и работа с машини**

Каргувиа може да причини сънливост и замаяност, които могат да повлияят на способността Ви да реагирате. Не шофирайте и не работете с машини, ако способността Ви да реагирате е намалена или не знаете ефекта на Каргувиа върху способността Ви да реагирате.

### **Каргувиа съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да използвате Каргувиа**

Лекарят ще определи правилната доза Каргувиа за Вас въз основа на телесното Ви тегло. Лекарството ще бъде въведено като инжекция във вена от лекар или медицинска сестра в края на Вашето диализно лечение през тръбата, която Ви свързва с диализната машина.

Каргувиа ще се прилага 3 пъти седмично. Прилагането се увеличава до 4 пъти седмично в случай на четвърта диализа. Не се препоръчват повече от 4 дози на седмица дори ако броят на хемодиализните лечения на седмица е по-голям от 4.

Ако диализната сесия е незавършена, Вашият лекар ще реши дали е по-добре за Вас да получите Каргувиа след незавършена диализна сесия или трябва да почакате до следващото диализно лечение.

Ако се пропусне диализа, обичайната доза Каргувиа ще бъде приложена при следващото диализно лечение.

Очаква се сърбежът да намалее след 2 – 3 седмици лечение с Каргувиа.

#### **Пациенти с намалена чернодробна функция**

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с леко до умерено намалена чернодробна функция. Каргувиа не се препоръчва за пациенти със сериозно намалена чернодробна функция, тъй като такава употреба не е била проучена при тези пациенти.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Каргувиа**

Това увеличава появата на нежелани реакции, изброени в раздел 4. Информирайте Вашия лекар, ако смятате, че това се отнася за Вас.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Следните нежелани реакции са съобщавани при пациенти, на които това лекарство е прилагано:

**Чести**, могат да засегнат до 1 на 10 души:

- сънливост
- разстройство на сетивността в кожата, като изтръпване, мравучкане, парене или изтръпване, намалено усещане или чувствителност

**Редки**, могат да засегнат до 1 на 100 души:

- световъртеж
- главоболие
- промени в психичното състояние (бдителността и яснотата на мисълта), включително объркване
- гадене, повръщане
- диария

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате Каргувиа**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.



## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Каргувиа**

- Активното вещество е дифеликефалин.  
Всеки флакон съдържа 50 микрограма дифеликефалин (като ацетат) в 1,0 ml разтвор.
- Другите съставки са: оцетна киселина (за корекция на рН), натриев ацетат трихидрат (за корекция на рН), натриев хлорид, вода за инжекции. Вижте точка 2 „Каргувиа съдържа натрий“.

### **Как изглежда Каргувиа и какво съдържа опаковката**

Каргувиа е прозрачен безцветен разтвор, без частици (рН 4,5). Доставка се в стъклен флакон с гумена запушалка, алуминиева обкатка и синя отчупваща се пластмасова капачка.

Опаковки от 3 и 12 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат на пазара.

### **Притежател на разрешението на употреба**

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

### **Производител**

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с притежателя на разрешението за употреба.

### **Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.