

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Καργυνία 50 μικρογραμμάρια/ml ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο του 1 ml περιέχει 50 μικρογραμμάρια διφελικεφαλίνης (ως οξική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα, ελεύθερο σωματιδίων (pH 4,5).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Καργυνία ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής μορφής κνησμού που σχετίζεται με τη χρόνια νεφρική νόσο σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η χρήση του Καργυνία θα πρέπει να περιορίζεται αποκλειστικά για αιμοκάθαρση εντός κέντρου.

Το Καργυνία προορίζεται για χρήση από επαγγελματίες υγείας με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία των παθήσεων για τις οποίες ενδείκνυται η διφελικεφαλίνη. Άλλες αιτίες κνησμού εκτός από τη χρόνια νεφρική νόσο θα πρέπει να αποκλείονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με διφελικεφαλίνη.

Δοσολογία

Η διφελικεφαλίνη χορηγείται 3 φορές την εβδομάδα με ενδοφλέβια bolus ένεση στη φλεβική γραμμή του κυκλώματος αιμοκάθαρσης κατά το τέλος της θεραπείας αιμοκάθαρσης, στη διάρκεια της αντίστροφης έκπλυσης ή μετά την αντίστροφη έκπλυση.

Η συνιστώμενη δόση της διφελικεφαλίνης είναι 0,5 μικρογραμμάρια/kg ξηρού σωματικού βάρους (δηλ. το βάρος-στόχος μετά την αιμοκάθαρση). Ο συνολικός όγκος της δόσης (ml) που απαιτείται από το φιαλίδιο θα πρέπει να υπολογίζεται ως εξής: $0,01 \times$ ξηρό σωματικό βάρος (kg), στρογγυλοποιημένος στο πλησιέστερο δέκατο (0,1 ml). Για τους ασθενείς με ξηρό σωματικό βάρος μεγαλύτερο ή ίσο με 195 kg, η συνιστώμενη δόση είναι 100 μικρογραμμάρια (2 ml). Οι όγκοι ένεσης παρουσιάζονται λεπτομερώς στον παρακάτω πίνακα:

Εύρος βάρους (Ξηρό σωματικό βάρος σε kg)	Όγκος ένεσης 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 Μπορεί να χρειαστούν περισσότερα από 1 φιαλίδια εάν απαιτείται όγκος ένεσης άνω του 1 ml.

Η επίδραση της διφελικεφαλίνης στη μείωση του κνησμού αναμένεται μετά από 2–3 εβδομάδες θεραπείας.

Δόσεις που παραλείφθηκαν

Εάν παραλειφθεί μια τακτικά προγραμματισμένη θεραπεία αιμοκάθαρσης, το Καρβυνία θα πρέπει να χορηγηθεί κατά την επόμενη θεραπεία αιμοκάθαρσης στην ίδια δόση.

Επιπλέον θεραπεία

Εάν πραγματοποιηθεί 4η θεραπεία αιμοκάθαρσης μέσα σε μία εβδομάδα, το Καρβυνία θα πρέπει να χορηγηθεί στο τέλος της αιμοκάθαρσης, σύμφωνα με τη συνιστώμενη δόση. Δεν πρέπει να χορηγούνται περισσότερες από 4 δόσεις την εβδομάδα, ακόμη και αν ο αριθμός των θεραπειών αιμοκάθαρσης μέσα σε μία εβδομάδα υπερβαίνει τις 4. Μια 4η δόση Καρβυνία είναι απίθανο να οδηγήσει σε συσσώρευση διφελικεφαλίνης που θα προκαλούσε ανησυχία για την ασφάλεια, καθώς η πλειονότητα της διφελικεφαλίνης που απομένει από την προηγούμενη θεραπεία θα απομακρυνθεί μέσω της αιμοκάθαρσης (βλ. παραγράφους 4.9 και 5.2). Ωστόσο, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα μιας 4ης δόσης δεν έχει τεκμηριωθεί πλήρως, λόγω ανεπαρκών δεδομένων.

Ασθενείς με μη ολοκληρωμένη θεραπεία αιμοκάθαρσης

Για θεραπείες αιμοδιάλυσης που διαρκούν λιγότερο από 1 ώρα, η χορήγηση της διφελικεφαλίνης θα πρέπει να περιμένει έως την επόμενη συνεδρία αιμοκάθαρσης.

Μετά τη χορήγηση διφελικεφαλίνης σε άτομα που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, έως και το 70% αποβάλλεται από τον οργανισμό πριν από την επόμενη συνεδρία αιμοκάθαρσης (βλ. παραγράφους 4.9 και 5.2). Τα επίπεδα της διφελικεφαλίνης που παραμένουν στο πλάσμα κατά τον χρόνο της επόμενης αιμοκάθαρσης μειώνονται κατά περίπου 40–50% εντός μίας ώρας από την αιμοκάθαρση.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Η διφελικεφαλίνη δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία [Εθνικό Αντικαρκινικό Ίδρυμα των ΗΠΑ (National Cancer Institute, NCI), Ομάδα Εργασίας Οργανικής Δυσλειτουργίας (Organ Dysfunction Working Group, ODWG)] και επομένως δεν συνιστάται για χρήση σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Ηλικιωμένος πληθυσμός (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Οι συστάσεις δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς είναι ίδιες με αυτές των ενηλίκων ασθενών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της διφελικεφαλίνης σε παιδιά ηλικίας έως 0–17 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Καργυνία δεν θα πρέπει να αραιώνεται και να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Η διφελικεφαλίνη απομακρύνεται από τη μεμβράνη του μηχανήματος αιμοκάθαρσης και πρέπει να χορηγείται αφού το αίμα δεν κυκλοφορεί πλέον μέσω του μηχανήματος αιμοκάθαρσης. Η διφελικεφαλίνη χορηγείται 3 φορές την εβδομάδα με ενδοφλέβια bolus ένεση στη φλεβική γραμμή του κυκλώματος αιμοκάθαρσης κατά το τέλος της θεραπείας αιμοκάθαρσης, στη διάρκεια της αντίστροφης έκπλυσης ή μετά την αντίστροφη έκπλυση.

Όταν χορηγείται μετά την αντίστροφη έκπλυση, θα πρέπει να χορηγούνται τουλάχιστον 10 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ως όγκος αντίστροφης έκπλυσης μετά την ένεση του Καργυνία. Εάν η δόση χορηγείται κατά τη διάρκεια της αντίστροφης έκπλυσης, δεν απαιτείται πρόσθετο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για την έκπλυση της γραμμής.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπερκαλιαιμία

Η υπερκαλιαιμία εμφανίζεται συχνά σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, ένα αριθμητικά υψηλότερο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών υπερκαλιαιμίας αναφέρθηκε για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με διφελικεφαλίνη (4,7%, 20/424 ασθενείς) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (3,5%, 15/424 ασθενείς). Δεν τεκμηριώθηκε αιτιολογική σχέση. Συνιστάται συχνή παρακολούθηση των επιπέδων του καλίου.

Καρδιακή ανεπάρκεια και κολπική μαρμαρυγή

Η διφελικεφαλίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας IV κατά την Καρδιολογική Εταιρεία της Νέας Υόρκης. Στις αρχικές κλινικές μελέτες παρατηρήθηκε μια μικρή αριθμητική ανισορροπία μεταξύ των συμβάντων καρδιακής ανεπάρκειας και κολπικής μαρμαρυγής στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με διφελικεφαλίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ειδικότερα μεταξύ ασθενών με ιατρικό ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής οι οποίοι διέκοψαν ή παρέλειψαν τη θεραπεία τους για την κολπική μαρμαρυγή. Δεν τεκμηριώθηκε αιτιολογική σχέση.

Ασθενείς με διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού

Η διφελικεφαλίνη είναι ένας αγωνιστής του υποδοχέα κάππα των οπιοειδών περιφερικής δράσης με περιορισμένη πρόσβαση στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Η ακεραιότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (BBB) είναι σημαντική για τον περιορισμό στο ελάχιστο της πρόσληψης διφελικεφαλίνης στο εσωτερικό του ΚΝΣ (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ασθενείς με κλινικά σημαντικές διαταραχές του BBB (π.χ. μείζονες κακοήθειες του εγκεφάλου, μεταστάσεις στο ΚΝΣ ή άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις, ενεργό πολλαπλή σκλήρυνση, προχωρημένη νόσο Alzheimer) ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο εισόδου της διφελικεφαλίνης στο ΚΝΣ. Το Καργυνία θα πρέπει να συνταγογραφείται με προσοχή σε τέτοιους ασθενείς, λαμβάνοντας υπ' όψη τη μεμονωμένη σχέση οφέλους-κινδύνου του καθενός, παρατηρώντας για δυναμικές επιδράσεις στο ΚΝΣ.

Ζάλη και υπνηλία

Ζάλη και υπνηλία έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν διφελικεφαλίνη και μπορεί να υποχωρήσουν με την πάροδο του χρόνου με τη συνέχιση της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Η ταυτόχρονη χρήση κατασταλτικών αντισταμινικών, οπιοειδών αναλγητικών ή άλλων κατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων που δρουν στο ΚΝΣ, μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα εμφάνισης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών και θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διφελικεφαλίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η επίπτωση της υπνηλίας ήταν υψηλότερη στα άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω που έλαβαν θεραπεία με διφελικεφαλίνη (7,0%) από ό,τι στα άτομα ηλικίας κάτω των 65 ετών που έλαβαν θεραπεία με διφελικεφαλίνη (2,8%).

Έκδοχα με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου ανά φιαλίδιο, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων. Η διφελικεφαλίνη δεν αναστέλλει ούτε επάγει τα ένζυμα CYP450 και δεν αποτελεί υπόστρωμα των ενζύμων CYP450, όπως και δεν αποτελεί επίσης αναστολέα των ενζύμων γλυκουρονίδωσης. Η διφελικεφαλίνη δεν είναι υπόστρωμα ούτε αναστολέας των ανθρώπινων μεταφορέων (βλ. παράγραφο 5.2). Κατά συνέπεια, οι αλληλεπιδράσεις της διφελικεφαλίνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα δεν είναι πιθανές. Η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων, όπως κατασταλτικών αντισταμινικών, οπιοειδών αναλγητικών ή άλλων κατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων που δρουν στο ΚΝΣ (όπως κλονιδίνη, ονδανσετρόνη, γαμπαπεντίνη, πρεγκαμπαλίνη, ζολπιδέμη, αλπραζολάμη, σετραλίνη, τραζοδόνη), ενδέχεται να αυξήσουν την πιθανότητα ζάλης και υπνηλίας (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της διφελικεφαλίνης σε έγκυο γυναίκα.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Καργυνία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η διφελικεφαλίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα.

Ο κίνδυνος στα νεογνήνητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί αν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με Καργυνία, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει απέκκριση της διφελικεφαλίνης στο μητρικό γάλα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα όσον αφορά την επίδραση της διφελικεφαλίνης στη γονιμότητα στον άνθρωπο. Σε μελέτες σε αρουραίους με διφελικεφαλίνη, δεν υπήρξε επίδραση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Καρβυνία έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Σε ασθενείς που λαμβάνουν διφελικεφαλίνη έχουν αναφερθεί υπνηλία ή/και ζάλη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται σχετικά με την οδήγηση ή το χειρισμό επικίνδυνων μηχανημάτων έως ότου γίνει γνωστή η επίδραση της διφελικεφαλίνης στην ικανότητα του ασθενούς να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανήματα. Υπνηλία προέκυψε εντός των πρώτων 3 εβδομάδων θεραπείας και παρουσίασε τάση υποχώρησης με τη συνεχιζόμενη χορήγηση των δόσεων. Ζάλη προέκυψε εντός των πρώτων 9 εβδομάδων θεραπείας και ήταν γενικώς παροδική.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε κλινικές μελέτες φάσης 3, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και μη ελεγχόμενες, περίπου το 6,6% των ασθενών εμφάνισε τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διφελικεφαλίνη. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν υπνηλία (1,1%), ζάλη (0,9%), παραισθησία (συμπεριλαμβανομένης υπαισθησίας, παραισθησία στοματική και υπαισθησία στοματική) (1,1%), κεφαλαλγία (0,6%), ναυτία (0,7%), έμετος (0,7%), διάρροια (0,2%) και μεταβολές της νοητικής κατάστασης (συμπεριλαμβανομένης της κατάστασης σύγχυσης) (0,3%). Τα περισσότερα από αυτά τα συμβάντα ήταν ήπιες ή μέτριες βαρύτητας, δεν οδήγησαν σε επιβλαβείς συνέπειες και υποχώρησαν με τη συνεχιζόμενη θεραπεία. Κανένα συμβάν δεν ήταν σοβαρό και η επίπτωση των συμβάντων που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας ήταν $\leq 0,5\%$ για οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παραπάνω.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες φάσης 3, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και μη ελεγχόμενες, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με διφελικεφαλίνη (N = 1306) παρατίθενται στον Πίνακα 1 ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα, προτιμώμενο όρο και συχνότητα του MedDRA.

Η συχνότητα ταξινομείται ως συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) και όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται στη θεραπεία με διφελικεφαλίνη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση

Κατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA	Συχνές	Όχι συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές		Μεταβολές της νοητικής κατάστασης ¹
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Υπνηλία, παραισθησία ²	Ζάλη, κεφαλαλγία
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Έμετος, ναυτία, διάρροια

¹ Οι μεταβολές της νοητικής κατάστασης περιλαμβάνουν τους προτιμώμενους όρους συγχυτικής κατάστασης και μεταβολής της νοητικής κατάστασης του MedDRA.

² Η παραισθησία περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους παραισθησία, υπαισθησία, παραισθησία στοματική και υπαισθησία στοματική του MedDRA.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπνηλία

Η υπνηλία αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια που προκύπτει από τη θεραπεία στο 2,2% των συμμετεχόντων που τυχαιοποιήθηκαν στη διφελικεφαλίνη. Η μεγάλη πλειονότητα αυτών των

συμβάντων ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Στο 0,3% των ασθενών, η υπνηλία οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας με διφελικεφαλίνη. Η υπνηλία αναφέρθηκε ως σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια σε < 0,1% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με διφελικεφαλίνη. Στο 1,1% των ασθενών, η υπνηλία αναφέρθηκε ότι είχε αιτιολογική σχέση με τη θεραπεία με διφελικεφαλίνη. Η υπνηλία προέκυψε εντός των πρώτων 3 εβδομάδων θεραπείας και παρουσίασε τάση υποχώρησης με συνεχιζόμενη χορήγηση δόσεων.

Η πιθανότητα εμφάνισης υπνηλίας ενδέχεται να αυξηθεί όταν η διφελικεφαλίνη συγχωρηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Ζάλη

Η ζάλη αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια που προκύπτει από τη θεραπεία στο 7,9% των συμμετεχόντων που τυχαιοποιήθηκαν στη διφελικεφαλίνη. Η μεγάλη πλειονότητα αυτών των συμβάντων ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Στο 0,5% των ασθενών, η ζάλη οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας με διφελικεφαλίνη. Η ζάλη αναφέρθηκε ως σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια σε 0,5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με διφελικεφαλίνη. Στο 0,9% των ασθενών, η ζάλη αναφέρθηκε ότι είχε αιτιολογική σχέση με τη θεραπεία με διφελικεφαλίνη. Η ζάλη προέκυψε εντός των πρώτων 9 εβδομάδων θεραπείας και ήταν γενικώς παροδική.

Η πιθανότητα εμφάνισης ζάλης ενδέχεται να αυξηθεί όταν η διφελικεφαλίνη συγχωρηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Μεταβολές της νοητικής κατάστασης

Η μεταβολή της νοητικής κατάστασης (συμπεριλαμβανομένης της κατάστασης σύγχυσης) αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια που προκύπτει από τη θεραπεία στο 4,4% των συμμετεχόντων που τυχαιοποιήθηκαν στη διφελικεφαλίνη.

Η πλειονότητα αυτών των συμβάντων ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Σε 0,2% των ασθενών, οι μεταβολές της νοητικής κατάστασης οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας με διφελικεφαλίνη.

Οι μεταβολές της νοητικής κατάστασης αναφέρθηκαν ως σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια σε 2,2% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με διφελικεφαλίνη. Στο 0,3% των ασθενών, οι μεταβολές της νοητικής κατάστασης αναφέρθηκε ότι είχαν αιτιολογική σχέση με τη θεραπεία με διφελικεφαλίνη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση χορηγήθηκε εφάπαξ δόση διφελικεφαλίνης έως και 12 φορές μεγαλύτερη και πολλαπλές δόσεις διφελικεφαλίνης έως και 5 φορές μεγαλύτερες από την κλινική δόση των 0,5 μικρογραμμάρια/kg. Παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της ζάλης, της υπνηλίας, των μεταβολών της νοητικής κατάστασης, της παραισθησίας, της κόπωσης, της υπέρτασης και του εμέτου.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να παρέχεται κατάλληλη ιατρική φροντίδα με βάση την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Η αιμοκάθαρση για 4 ώρες με χρήση μηχανήματος αιμοκάθαρσης υψηλής ροής απομάκρυνε αποτελεσματικά περίπου το 70–80% της διφελικεφαλίνης από το πλάσμα και η διφελικεφαλίνη δεν ήταν ανιχνεύσιμη στο πλάσμα στο τέλος του δεύτερου από τους δύο κύκλους αιμοκάθαρσης (βλ. παράγραφο 5.2).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: όλα τα άλλα θεραπευτικά προϊόντα, άλλα θεραπευτικά προϊόντα, κωδικός ATC: V03AX04

Μηχανισμός δράσης

Η διφελικεφαλίνη είναι ένας εκλεκτικός αγωνιστής του υποδοχέα κάππα των οπιοειδών με χαμηλή διείσδυση στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Οι φυσικοχημικές ιδιότητες της διφελικεφαλίνης (υδρόφιλο, συνθετικό πεπτίδιο D-αμινοξέος με υψηλή πολική επιφάνεια και φορτίο σε φυσιολογικό pH) ελαχιστοποιούν την παθητική διάχυση (διαπερατότητα) και την ενεργητική μεταφορά της διαμέσου των μεμβρανών, περιορίζοντας έτσι τη διείσδυση στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η παθοφυσιολογία του κνησμού που σχετίζεται με τη χρόνια νεφρική νόσο θεωρείται πολυπαραγοντική, συμπεριλαμβανομένης της συστηματικής φλεγμονής και της διαταραχής του ισοζυγίου του ενδογενούς συστήματος οπιοειδών (π.χ. υπερέκφραση των μ-υποδοχέων οπιοειδών και ταυτόχρονη αρνητική ρύθμιση των κ-υποδοχέων οπιοειδών). Οι υποδοχείς οπιοειδών είναι γνωστό ότι ρυθμίζουν τα σήματα κνησμού και τη φλεγμονή, με την ενεργοποίηση του κ-υποδοχέα οπιοειδών να μειώνει τον κνησμό και να προκαλεί ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις.

Η ενεργοποίηση των κ-υποδοχέων οπιοειδών στους περιφερικούς αισθητικούς νευρώνες και στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος από τη διφελικεφαλίνη, θεωρείται μηχανιστικά υπεύθυνη για την αντικνησώδη και αντιφλεγμονώδη δράση της.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο

Σε δύο κύριες κλινικές μελέτες φάσης 3, με παρόμοιο διπλά τυφλό, τυχαιοποιημένο, ελεγχόμενο με εικονικό φάρμακο σχεδιασμό (KALM-1 και KALM-2), ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με μέτριας έως σοβαρής μορφής κνησμό έλαβαν είτε εικονικό φάρμακο, είτε 0,5 μικρογραμμάρια/kg διφελικεφαλίνης ενδοφλεβίως 3 φορές την εβδομάδα μετά την αιμοκάθαρση για 12 εβδομάδες. Επιτρέπονταν έως 4 δόσεις την εβδομάδα το μέγιστο σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε πρόσθετη αιμοκάθαρση κατά τη διάρκεια μιας δεδομένης εβδομάδας. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο και στις δύο μελέτες ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν μείωση τουλάχιστον κατά 3 μονάδες σε σχέση με την αρχική τιμή στην αριθμητική κλίμακα βαθμολόγησης του χειρότερου κνησμού (Worst Itching-Numerical Rating Scale, WI-NRS) στις 12 εβδομάδες. Τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία και στις δύο μελέτες ήταν τα ποσοστά των ασθενών με βελτίωση του WI-NRS κατά τουλάχιστον 4 μονάδες μετά από 12 εβδομάδες και οι αλλαγές στη βαρύτητα του κνησμού και στην ποιότητα ζωής (QoL) που σχετίζεται με τον κνησμό, όπως μετρήθηκαν με τον συνολικό δείκτη Skindex-10 και την κλίμακα κνησμού 5-D. Συμπεριλήφθηκε επίσης μια ανάλυση ατόμων που παρουσίασαν ανταπόκριση με βάση τη συνολική εντύπωση του ασθενούς για την αλλαγή (Patient Global Impression of Change).

Στις κύριες μελέτες εντάχθηκαν συνολικά 851 ασθενείς με μέτριας έως σοβαρής μορφής κνησμό (αρχική τιμή WI-NRS > 4). Η μέση ηλικία ήταν τα 59 έτη, το 33,1% ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω, το 11,1% ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω, ενώ το 60% των ασθενών ήταν άνδρες. Η μέσες βαθμολογίες WI-NRS κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 7,18 και στα δύο σκέλη, διφελικεφαλίνης και εικονικού φαρμάκου. Οι διάμεσες βαθμολογίες WI-NRS κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 7,13 (εύρος 4,2 έως 10) το σκέλος της διφελικεφαλίνης και 7,13 (εύρος 4,1 έως 10) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Άλλα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν συγκρίσιμα στα σκέλη της διφελικεφαλίνης και του εικονικού φαρμάκου: χρόνος από τη διάγνωση της χρόνιας νεφρικής νόσου (8,22 έτη έναντι 8,54 ετών), διάρκεια του κνησμού (3,20 έτη έναντι 3,31 ετών) και χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που προορίζονται για την ανακούφιση του κνησμού όπως τα αντιισταμινικά, τα κορτικοστεροειδή, η γκαμπαπεντίνη ή η πρεγκαμπαλίνη (37,5% έναντι 38%). Στις διάφορες μελέτες, η διφελικεφαλίνη μείωσε σημαντικά την ένταση του κνησμού και βελτίωσε την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με τον κνησμό σε διάστημα 12 εβδομάδων, όπως φαίνεται στον Πίνακα 2.

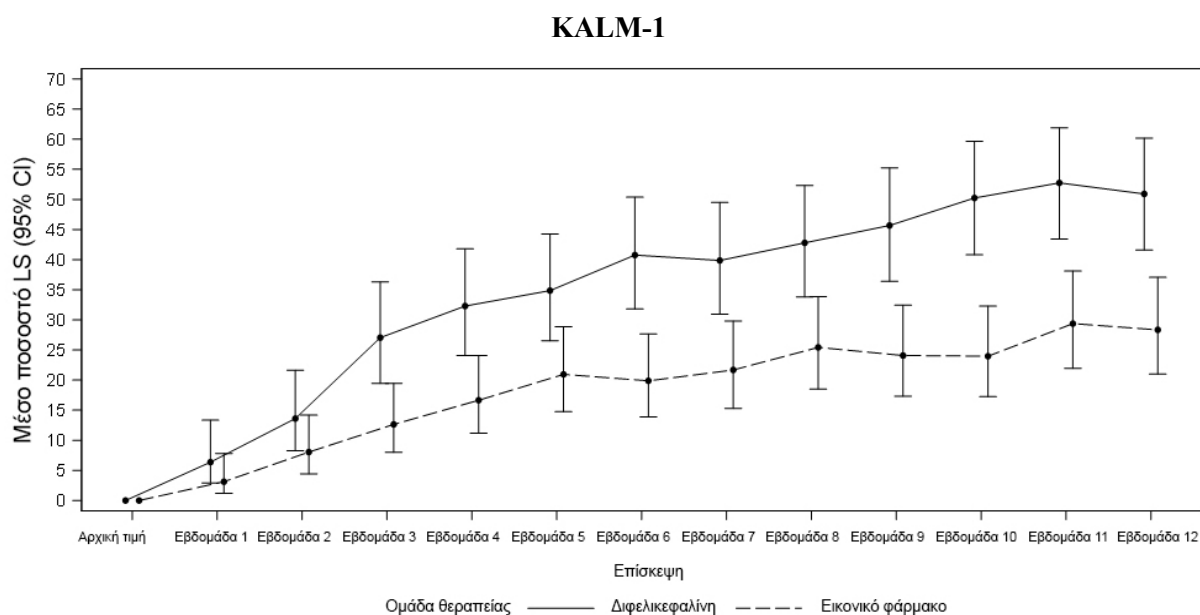
Πίνακας 2: Σύνοψη των πρωτεύουσών και των κύριων δευτερευουσών εκβάσεων των μελετών KALM-1 και KALM-2 κατά την εβδομάδα 12

	KALM-1 (n = 378)		KALM-2 (n = 473)	
	διφελικεφαλίνη (n = 189)	Εικονικό φάρμακο (n = 189)	διφελικεφαλίνη (n = 237)	Εικονικό φάρμακο (n = 236)
Καταληκτικό σημείο στο τέλος της εβδομάδας 12				
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο				
WI-NRS				
Ασθενείς με βελτίωση ≥ 3 -βαθμούς (%)	51,0% (p < 0,001)	27,6%	54,0% (p = 0,02)	42,2%
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία				
WI-NRS				
Ασθενείς με βελτίωση ≥ 4 -βαθμούς (%)	38,9% (p < 0,001)	18,0%	41,2% (p = 0,01)	28,4%
Skindex-10				
Μεταβολή από την αρχική τιμή [συνολική βαθμολογία]	-17,2 (p < 0,001)	-12,0	-16,6 (p = 0,171)	-14,8
Κνησμός 5-D				
Μεταβολή από την αρχική τιμή [συνολική βαθμολογία]	-5,0 (p < 0,001)	-3,7	-4,9 Δεν εφαρμόζεται ¹	-3,8

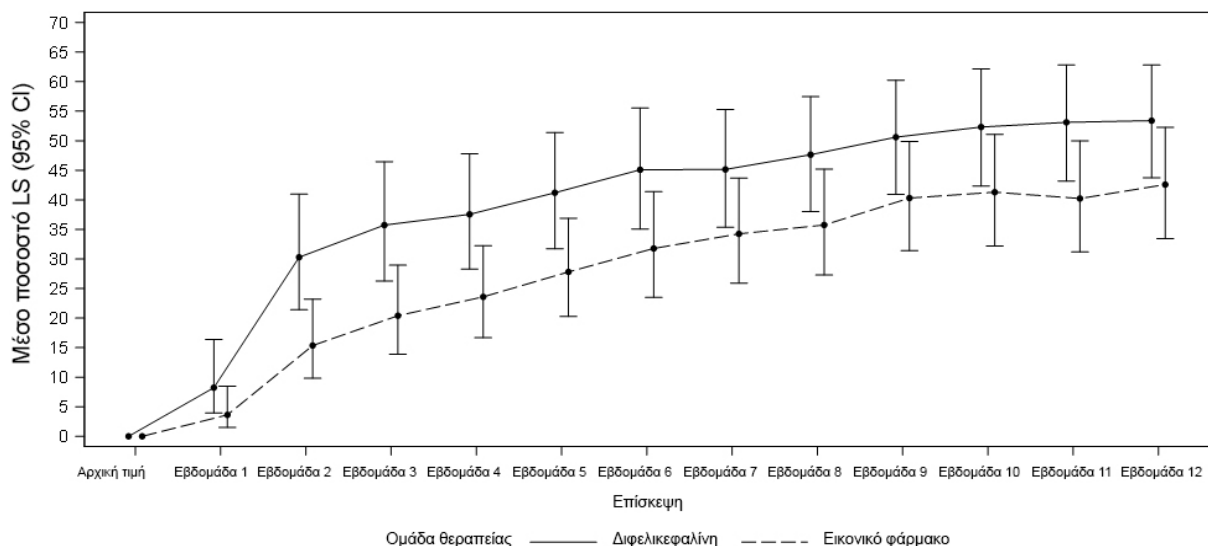
¹ Δεν ελέγχθηκε με βάση την ιεραρχική σειρά δοκιμών.

Στην Εικόνα 1 παρουσιάζεται το μέσο ποσοστό των μελετών KALM-1 και KALM-2 με βελτίωση ≥ 3 βαθμών από την αρχική τιμή στη βαθμολογία WI-NRS, ανά εβδομάδα μελέτης. Με βάση την αναλογία πιθανοτήτων, στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις υπέρ της ομάδας της διφελικεφαλίνης παρατηρήθηκαν έως την εβδομάδα 3 της μελέτης KALM-1 και έως την εβδομάδα 2 της μελέτης KALM-2 και συνεχίστηκαν σε κάθε επόμενη εβδομάδα έως την εβδομάδα 12 και στις δύο μελέτες.

Εικόνα 1: Ποσοστό ασθενών με βελτίωση ≥ 3 βαθμών στη βαθμολογία WI-NRS ανά εβδομάδα στη μελέτη KALM-1 και KALM-2 (πληθυσμός ITT)



KALM-2



CI = διάστημα εμπιστοσύνης, ITT = με πρόθεση για θεραπεία, LS = ελάχιστα τετράγωνα, WI-NRS = αριθμητική κλίμακα βαθμολόγησης του χειρότερου κνησμού

Μελέτες επέκτασης ανοικτής επισήμανσης

Η επίδραση της θεραπείας με διφελικεφαλίνη για έως και 52 εβδομάδες αξιολογήθηκε με τη χρήση της κλίμακας κνησμού 5-D στις μονού σκέλους επεκτάσεις ανοικτής επισήμανσης των μελετών KALM-1 και KALM-2 που περιλάμβαναν 712 ασθενείς.

Στους ασθενείς που άλλαξαν από εικονικό φάρμακο σε διφελικεφαλίνη στο τέλος της διπλά τυφλής φάσης, παρατηρήθηκε βελτίωση της βαθμολογίας κνησμού 5-D μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, με μέση τιμή LS (SE) της μεταβολής από την αρχική τιμή, συγκρίσιμη με τους ασθενείς που έλαβαν διφελικεφαλίνη από την έναρξη της μελέτης: $-6,0 (0,22)$ έναντι $-5,7 (0,23)$. Η βελτίωση στη βαθμολογία κνησμού 5-D διατηρήθηκε και στις δύο ομάδες θεραπείας κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας 52-εβδομάδων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη διφελικεφαλίνη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία του κνησμού που σχετίζεται με τη χρόνια νεφρική νόσο (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η ολική κάθαρση της διφελικεφαλίνης στο σώμα μειώθηκε σε σύγκριση με τους υγιείς συμμετέχοντες και οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μειώθηκαν αργά έως ότου απομακρύνθηκαν κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Λόγω του γεγονότος ότι το 70–80% της διφελικεφαλίνης απομακρύνθηκε κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, η διφελικεφαλίνη χορηγείται μετά από κάθε συνεδρία αιμοκάθαρσης σε αυτούς τους ασθενείς. Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη διακύμανση μεταξύ ατόμων στους συμμετέχοντες που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση που λαμβάνουν 0,5 μικρογραμμάρια/kg διφελικεφαλίνης υποδεικνύουν ότι η διακύμανση του AUC μπορεί να υπερβεί το 30%.

Κατανομή

Η δέσμευση της διφελικεφαλίνης στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλή έως μέτρια (24–32%), και δεν επηρεάζεται από τη νεφρική δυσλειτουργία. Ο μέσος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση κυμαίνονταν από 145 έως 189 ml/kg σε υγιή άτομα και από 214 έως 301 ml/kg σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με μέτριας έως σοβαρής μορφής κνησμό. Η διείσδυση της διφελικεφαλίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα είναι περιορισμένη (κάτω από το όριο ποσοτικού προσδιορισμού), όπως προκύπτει από φυσικοχημικά και *in-vitro* δεδομένα και από δεδομένα σε ζώα.

Αποβολή

Σε υγιή άτομα, η κύρια οδός αποβολής της διφελικεφαλίνης είναι η νεφρική, καθώς περίπου το 81% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα, σε σύγκριση με το 11% που απεκκρίνεται στα κόπρανα. Τόσο σε υγιείς εθελοντές όσο και σε άτομα που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, το μεγαλύτερο μέρος της δόσης που απεκκρίθηκε στα ούρα και τα κόπρανα ήταν αμετάβλητη διφελικεφαλίνη με μικρές ποσότητες θεωρούμενων μεταβολιτών, εκ των οποίων κανένας δεν υπερέβαινε το 2,5%. Η μέση συνολική κάθαρση κυμαίνονταν από 54 έως 71 ml/h/kg και ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής από 2 έως 3 ώρες. Αντίθετα, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η αποβολή ήταν κυρίως μέσω των κοπράνων και αντιπροσώπευε κατά μέσο όρο περίπου το 59% της δόσης, ενώ περίπου το 19% ανακτήθηκε στο διήθημα της αιμοκάθαρσης και περίπου το 11% διαπιστώθηκε στα ούρα. Σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η μέση συνολική κάθαρση μειώθηκε και ο χρόνος ημίσειας ζωής αυξήθηκε κατά περίπου στο 10πλάσιο, με εύρος 5,3 έως 7,5 ml/h/kg και 23 έως 31 ώρες, αντίστοιχα.

Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η διφελικεφαλίνη δεν αποτελεί υπόστρωμα για τα CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ή CYP3A4, ούτε αναστολέα των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ή CYP3A4/5 και διαθέτει ελάχιστη έως καθόλου δυνατότητα επαγωγής των ανθρώπινων CYP1A2, CYP2B6 ή CYP3A. Δεν αποτελεί επίσης αναστολέα των ενζύμων γλυκουρονίδωσης (UGT1A3, UGT1A9 ή UGT2B7).

Επιπλέον, η διφελικεφαλίνη δεν αποτελεί αναστολέα των BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OCT3, P-γλυκοπρωτεΐνη, PEPT1 ή PEPT2 και δεν αποτελεί υπόστρωμα για τα ASBT, BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT2, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, OCT2, OCT3, OCTN1, OCTN2, OSTαβ, P-γλυκοπρωτεΐνη, PEPT1 ή PEPT2.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική της διφελικεφαλίνης καταδείχθηκε ότι είναι γραμμική και αναλογική με τη δόση σε υγιή άτομα (δοκιμάστηκε σε εύρος δόσεων 1 έως 40 και από 1 έως 20 μικρογραμμάρια/kg σε μελέτες εφάπαξ και επαναλαμβανόμενης δόσης, αντίστοιχα). Η αναλογικότητα της δόσης σε σταθερή κατάσταση τεκμηριώθηκε επίσης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και λαμβάνουν επαναλαμβανόμενες δόσεις από 0,5 έως 2,5 μικρογραμμάρια/kg, 3 φορές την εβδομάδα για 1 εβδομάδα. Ωστόσο, σε μια άλλη μελέτη παρατηρήθηκε αναλογικότητα της δόσης στις δόσεις 0,5 και 1 μικρογραμμάρια/kg, αλλά όχι στη δόση 1,5 μικρογραμμάρια/kg. Οι χαμηλότερες τιμές συγκέντρωσης στο πλάσμα έφτασαν σε σταθερή κατάσταση από τη δεύτερη δόση και για τη δόση 0,5 μικρογραμμάρια/kg ο μέσος λόγος συσσώρευσης ήταν 1,144 σε μία μελέτη με βάση το AUC_{0-48h} και 1,33 σε μια άλλη μελέτη με βάση το AUC_{0-44h} καταδεικνύοντας ότι η διακύμανση για τις παραμέτρους συσσώρευσης μπορεί να υπερβεί το 30%.

Χαρακτηριστικά σε ειδικές ομάδες ατόμων ή ασθενών

Με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η εθνότητα ή η ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική της διφελικεφαλίνης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Στους αρουραίους, η γονιμότητα στα αρσενικά και στα θηλυκά, η πρόωμη εμβρυϊκή ανάπτυξη και η προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη δεν επηρεάστηκαν έως και στο 2000πλάσιο του ανθρώπινου AUC. Στο κουνέλι, η προγεννητική ανάπτυξη επίσης δεν επηρεάστηκε παρά τη σημαντική τοξικότητα για τη μητέρα στο 30πλάσιο του ανθρώπινου AUC.

Η διφελικεφαλίνη διαπερνά τον πλακούντα στους αρουραίους.

Πιθανότητα κατάχρησης και εξάρτησης

Οι μελέτες για την πιθανότητα κατάχρησης και εξάρτησης στους αρουραίους υποδηλώνουν ότι η διφελικεφαλίνη είναι απίθανο να έχει κίνδυνο σωματικής εξάρτησης ή κίνδυνο κατάχρησης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Οξικό οξύ (για ρύθμιση του pH)
Νάτριο οξικό τριυδρικό (για ρύθμιση του pH)
Νάτριο χλωριούχο
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Καργυνία παρέχεται σε γυάλινο φιαλίδιο μίας χρήσης των 2 ml (τύπου I), με πόμα εισχώρησης από καουτσούκ βρωμοβουτυλίου, σφράγιση από αλουμίνιο και μπλε αποσπώμενο πλαστικό καπάκι.

Μεγέθη συσκευασίας 3 και 12 φιαλιδίων που περιέχουν 1 ml ενέσιμου διαλύματος.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Μόνο για μία χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Απριλίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Καρβυνία 50 μικρογραμμάρια/ml ενέσιμο διάλυμα
διφελικεφαλίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 50 μικρογραμμάρια διφελικεφαλίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Οξικό οξύ και νάτριο οξικό τριυδρικό (για ρύθμιση του pH), νάτριο χλωριούχο και ύδωρ για ενέσιμα.

Βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
3 φιαλίδια του 1 ml
12 φιαλίδια του 1 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για ενδοφλέβια χρήση.
Μόνο για μία χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Καρνυία 50 mcg/ml ένεση
διφελικεφαλίνη
ΕΦ

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

50 mcg/ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Καργυνία 50 μικρογραμμάρια/ml ενέσιμο διάλυμα διφελικεφαλίνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Καργυνία και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Καργυνία
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Καργυνία
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Καργυνία
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Καργυνία και ποια είναι η χρήση του

Το Καργυνία περιέχει τη δραστική ουσία διφελικεφαλίνη. Χρησιμοποιείται για τη **θεραπεία του κνησμού** σε ενήλικες με χρόνια νεφρική νόσο που χρειάζονται αιμοκάθαρση για να καθαρίσουν το αίμα τους.

Το Καργυνία λειτουργεί σε στόχους στον οργανισμό που ονομάζονται κ-υποδοχείς οπιοειδών, οι οποίοι εμπλέκονται στον έλεγχο της αντίληψης του κνησμού. Διεγείροντας αυτούς τους υποδοχείς στα νεύρα και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού έξω από τον εγκέφαλο, το Καργυνία ανακουφίζει από το αίσθημα του κνησμού που προκαλείται από τη χρόνια νεφρική νόσο. Η δραστική ουσία διφελικεφαλίνη δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (τον φυσικό προστατευτικό φραγμό ανάμεσα στα αιμοφόρα αγγεία και τον εγκέφαλο), κάτι που μειώνει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Καργυνία

Μην χρησιμοποιήσετε το Καργυνία

- σε περίπτωση αλλεργίας στη διφελικεφαλίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας προτού σας χορηγηθεί το Καργυνία εάν:

- έχετε αυξημένα επίπεδα καλίου στο αίμα
- έχετε ή είχατε καρδιακή αδυναμία ή διαταραχή του καρδιακού ρυθμού

- έχετε μειωμένη λειτουργία του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (όπως καρκίνο στον εγκέφαλο ή στο κεντρικό νευρικό σύστημα ή νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος όπως η πολλαπλή σκλήρυνση ή άνοια), καθώς αυτή ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο να παρουσιάσετε ανεπιθύμητες ενέργειες
- είστε ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερος(η), καθώς ενδέχεται να έχετε μεγαλύτερες πιθανότητες να σας προκαλέσει το φάρμακο υπνηλία
- χρησιμοποιείτε φάρμακα που θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο υπνηλίας ή ζάλης, όπως:
 - φάρμακα που επιβραδύνουν τη δραστηριότητα του εγκεφάλου, όπως εκείνα που βοηθούν με τις διαταραχές του ύπνου και το άγχος
 - φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αλλεργιών, κρυολογήματος, ναυτίας ή/και εμέτου και ονομάζονται αντιισταμινικά
 - ισχυρά παυσίπονα που ονομάζονται οπιοειδή αναλγητικά

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα.

Παιδιά και έφηβοι

Το Καρβυνία δεν συνιστάται σε παιδιά κάτω των 18 ετών, καθώς δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Άλλα φάρμακα και Καρβυνία

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού σας χορηγηθεί το Καρβυνία.

Το Καρβυνία δεν έχει μελετηθεί σε έγκυες γυναίκες. Δεν είναι γνωστό εάν το Καρβυνία μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας εάν θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Καρβυνία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Δεν είναι γνωστό εάν η διφελικεφαλίνη μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα. Εάν θηλάζετε ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει εάν πρέπει να διακόψετε τον θηλασμό ή τη χρήση του Καρβυνία, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το μωρό και του Καρβυνία για εσάς, τη μητέρα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Καρβυνία μπορεί να προκαλέσει ζάλη και υπνηλία οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα αντίδρασής σας. Μην οδηγείτε και μη χρησιμοποιείτε μηχανήματα εάν η ικανότητά σας για αντίδραση είναι μειωμένη ή εάν δεν γνωρίζετε την επίδραση του Καρβυνία στην ικανότητα να αντίδρασής σας.

Το Καρβυνία περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Καρβυνία

Ο γιατρός θα υπολογίσει τη σωστή δόση του Καρβυνία για εσάς, με βάση το σωματικό σας βάρος. Θα χορηγηθεί ως ένεση σε μια φλέβα από γιατρό ή νοσοκόμο στο τέλος της θεραπείας αιμοκάθαρσης μέσω του σωλήνα που σας συνδέει με το μηχάνημα αιμοκάθαρσης.

Το Καρβυνία θα χορηγείται 3 φορές την εβδομάδα. Αυτό αυξάνεται σε 4 φορές την εβδομάδα σε περίπτωση διενέργειας τέταρτης συνεδρίας αιμοκάθαρσης. Δεν συνιστώνται περισσότερες από 4 δόσεις ακόμη και αν ο αριθμός των συνεδριών αιμοκάθαρσης μέσα σε μία εβδομάδα είναι μεγαλύτερο από 4.

Εάν μια θεραπεία αιμοκάθαρσης δεν ολοκληρωθεί, ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν είναι καλύτερο για εσάς να πάρετε το Καρβυνία μετά τη μη ολοκληρωμένη συνεδρία αιμοκάθαρσης ή να περιμένετε την επόμενη θεραπεία αιμοκάθαρσης.

Εάν παραλειφθεί μια θεραπεία αιμοκάθαρσης, θα σας δοθεί η συνηθισμένη δόση Καρβυνία κατά την επόμενη θεραπεία αιμοκάθαρσης.

Ο κνησμός αναμένεται να μειωθεί μετά από 2–3 εβδομάδες θεραπείας με το Καρβυνία.

Ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια μειωμένη ηπατική λειτουργία. Το Καρβυνία δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή μειωμένη ηπατική λειτουργία, καθώς η χρήση του δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Εάν σας έχει χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Καρβυνία από την κανονική

Αυτό θα αυξήσει τη συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται στην παράγραφο 4. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν πιστεύετε ότι αυτό ισχύει για εσάς.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί από ασθενείς που έλαβαν αυτό το φάρμακο:

Συχνές, μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα:

- υπνηλία
- διαταραχή της αίσθησης στο δέρμα, όπως μυρμηγκιασμο, αίσθημα τσιμπήματος, κάψιμο ή μούδιασμα, μειωμένη αίσθηση ή ευαισθησία

Όχι συχνές, μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα:

- ζάλη
- κεφαλαλγία
- αλλαγές στη νοητική κατάσταση (εργήγορη και καθαρότητα σκέψης), περιλαμβανομένης της σύγχυσης
- ναυτία, έμετος
- διάρροια

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Καρβυνία

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα και στο κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Αυτό το φάρμακο δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Καρβυνία

- Η δραστική ουσία είναι η διφελικεφαλίνη.
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 50 μικρογραμμάρια διφελικεφαλίνης (ως οξική) σε 1,0 ml διαλύματος.
- Τα άλλα συστατικά είναι οξικό οξύ (για ρύθμιση του pH), νάτριο οξικό τριυδρικό (για ρύθμιση του pH), νάτριο χλωριούχο, ύδωρ για ενέσιμα. Βλ. παράγραφο 2 «Το Καρβυνία περιέχει νάτριο».

Εμφάνιση του Καρβυνία και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Καρβυνία είναι ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα, ελεύθερο σωματιδίων (pH 4,5). Παρέχεται σε γυάλινο φιαλίδιο με πώμα εισχώρησης από καουτσούκ, σφράγιση από αλουμίνιο και μπλε αποσπώμενο πλαστικό καπάκι.

Μεγέθη συσκευασίας 3 και 12 φιαλιδίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.