

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kapruvia 50 mikrogramų/ml injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 1 ml flakone yra 50 mikrogramų difelikefalino (acetato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Skaidrus, bespalvis tirpalas, be dalelių (pH 4,5).

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Kapruvia skirtas vidutinio sunkumo ar stipriam niežėjimui gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems lėtine inkstų liga, kuriems taikoma hemodializė (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Kapruvia vartojamas tik hemodializės centre.

Kapruvia gali skirti sveikatos priežiūros specialistai, turintys patirties diagnozuojant ir gydant ligas, kurioms gydyti vartojamas difelikefalinas. Prieš pradėdant gydymą difelikefalinu, reikia atsiminti kitas niežėjimo priežastis nei lėtinė inkstų liga.

Dozavimas

Difelikefalinas vartojamas 3 kartus per savaitę kaip intraveninė boliuso injekcija į dializės grandinės veninę liniją hemodializės pabaigoje, perplauant arba po perplovimo.

Rekomenduojama difelikefalino dozė yra 0,5 mikrogramai/kg sausojo kūno svorio (t. y. tikslinio svorio po dializės). Bendras dozės tūris (ml), reikalingas iš flakono, turi būti apskaičiuojamas taip: $0,01 \times$ sausasis kūno svoris (kg), suapvalintas iki artimiausios dešimtosios (0,1 ml). Pacientams, kurių sausasis kūno svoris yra lygus arba didesnis nei 195 kg, rekomenduojama 100 mikrogramų (2 ml) dozė. Injekcijos tūriai nurodyti toliau esančioje lentelėje:

| Svorio diapazonas (sausasis kūno svoris kg) | Injekcijos tūris 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 Jei reikia sušvirkšti daugiau nei 1 ml, gali pririnkti daugiau nei 1 flakono.

Tikimasi, kad difelikefalinus sumažins niežėjimą po 2–3 gydymo savaičių.

Praleistos dozės

Jei praleidžiama reguliari hemodializės procedūra, per kitą hemodializės procedūrą reikia skirti tokią pačią Kapruvia dozę.

Papildomas gydymas

Jei per savaitę atliekama 4-a hemodializės procedūra, Kapruvia rekomenduojamą dozę reikia skirti hemodializės procedūros pabaigoje. Negalima skirti daugiau kaip 4 dozių per savaitę, net jei hemodializės procedūrų skaičius yra didesnis nei 4 kartai per savaitę. Mažai tikėtina, kad 4-oji Kapruvia dozė gali sukelti difelikefalino kaupimąsi, kuris keltų susirūpinimą dėl saugumo, nes didžioji dalis po ankstesnio gydymo likusio difelikefalino bus pašalinta hemodializės metu (žr. 4.9 ir 5.2 skyrius). Tačiau 4-osios dozės saugumas ir veiksmingumas nebuvo visiškai nustatyti dėl nepakankamų duomenų.

Pacientai, kuriems nebaigta hemodializės procedūra

Jeigu hemodializė trunka trumpiau nei 1 valandą, difelikefalino vartojimą reikia atidėti iki kitos hemodializės procedūros.

Suleidus difelikefalinę hemodializuojamiems asmenims, iki kitos hemodializės procedūros jis iš organizmo pašalinama iki 70 % (žr. 4.9 ir 5.2 skyrius). Kitos hemodializės procedūros metu likęs difelikefalino kiekis plazmoje per vieną hemodializės valandą sumažėja maždaug 40–50 %.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Difelikefalinus netirtas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (pagal Nacionalinio vėžio instituto organų disfunkcijos darbo grupės [angl. *National Cancer Institute (NCI) Organ Dysfunction Working Group (ODWG)*] klasifikaciją), todėl šiai pacientų grupei jo vartoti nerekomenduojama.

Senyviems (≥ 65 metų) pacientams

Dozavimo rekomendacijos senyvo amžiaus pacientams yra tokios pačios kaip ir suaugusiems pacientams.

Vaikų populiacija

Difelikefalino saugumas ir veiksmingumas 0–17 metų vaikams dar neištirtas.

Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Kapruvia negalima skiesti ir maišyti su kitais vaistiniais preparatais.

Difelikefaliną pašalina dializatoriaus membrana ir jį reikia sušvirkšti, kai kraujas nebecirkuliuoja per dializatorių. Difelikefaliną skiriamas 3 kartus per savaitę kaip intraveninę boluso injekciją į dializės grandinės veninę liniją hemodializės gydymo pabaigoje, perplauant arba po perplovimo. Kai skiriama po perplovimo, sušvirkštus Kapruvia, reikia suleisti ne mažiau kaip 10 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo. Jei dozė sušvirkščiama perplovimo metu, linijai praplauti nereikia papildomai naudoti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hiperkalemija

Hiperkalemija dažnai pasireiškia lėtinėmis inkstų ligomis sergantiems hemodializuojamiems pacientams. Placebu kontroliuojamais klinikiniais tyrimais nustatyta, kad hiperkalemijos nepageidaujamo poveikio dažnis buvo didesnis difelikefalinu gydytiems pacientams (4,7 %; 20 / 424 pacientų), palyginti su placebo (3,5 %; 15 / 424 pacientų). Priežastinio ryšio nenustatyta. Rekomenduojama dažnai stebėti kalio kiekį.

Širdies nepakankamumas ir prieširdžių virpėjimas

Difelikefaliną nebuvo tirtas pacientams, sergantiems Niujorko širdies asociacijos IV klasės širdies nepakankamumu. Pagrindinių klinikinių tyrimų metu difelikefalinu gydytiems pacientams buvo nustatytas nedidelis širdies nepakankamumo ir prieširdžių virpėjimo disbalanso atvejų skaičius palyginti su vartojusiais placebo, ypač tiems, kuriems praeityje yra buvęs prieširdžių virpėjimas ir kuriems prieširdžių virpėjimo gydymas buvo nutrauktas arba nebuvo taikytas. Priežastinio ryšio nenustatyta.

Pacientai, kuriems pažeistas hematoencefalinis barjeras

Difelikefaliną yra periferijoje veikiantis kappo opioidų receptorių agonistas, turintis ribotą prieigą prie centrinės nervų sistemos (CNS). Hematoencefalinio barjero (HEB) vientisumas yra svarbus siekiant kuo labiau sumažinti difelikefaliną patekimą į CNS (žr. 5.1 skyrių). Pacientams, kuriems yra kliniškai reikšmingi HEB sutrikimai (pvz., pirminiai smegenų piktybiniai navikai, CNS metastazės ar kitos uždegiminės ligos, aktyvi išsėtinė sklerozė, pažengusi Alzheimerio liga), gali kilti difelikefaliną patekimo į CNS pavojus. Kapruvia tokiems pacientams reikia skirti atsargiai, atsižvelgiant į jų individualų naudą ir rizikos santykį, stebint galimą poveikį CNS.

Svaigulys ir mieguistumas

Difelikefaliną vartojusiems pacientams pasireiškė svaičulys ir mieguistumas, kurie tęsiant gydymą ilgai gali išnykti (žr. 4.8 skyrių). Kartu vartojant raminantį poveikį turinčius antihistamininius vaistinius preparatus, opioidinius analgetikus arba kitus CNS slopinančius vaistinius preparatus, gali padidėti šių nepageidaujamų reakcijų tikimybė, todėl gydymo difelikefalinu metu juos reikia vartoti atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Palyginti su placebo, mieguistumas pasireiškė dažniau 65 metų ir vyresniems difelikefalinu gydytiems asmenims (7,0 %) nei jaunesniems nei 65 metų asmenims (2,8 %).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Klinikinių sąveikos tyrimų neatlikta. Difelikefalinas neslopina ir neindukuoja CYP450 fermentų ir nėra CYP450 fermentų substratas. Jis taip pat nėra gliukuroninančių fermentų inhibitorius. Difelikefalinas nėra žmogaus nešiklių substratas arba inhibitorius (žr. 5.2 skyrių). Todėl difelikefalino sąveika su kitais vaistiniais preparatais mažai tikėtina.

Kartu vartojant vaistinių preparatų, pvz., raminantį poveikį turinčius antihistamininius vaistinius preparatus, opioidinius analgetikus arba kitus CNS slopinančius vaistinius preparatus (pvz., klonidiną, ondansetroną, gabapentiną, pregabalina, zolpidemą, alprazolamą, sertralineą, trazodoną), gali padidėti svaigulio ir mieguistumo tikimybė (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie difelikefalino vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumo metu Kapruvia geriau nevertoti.

Žindymas

Nežinoma, ar difelikefalinas išsiskiria į motinos pieną.

Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo Kapruvia.

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad difelikefalinas išsiskiria į motinos pieną.

Vaisingumas

Duomenų apie difelikefalino poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Difelikefalino tyrimų su žiurkėmis metu jokio poveikio vaisingumui nepastebėta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Kapruvia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nereikšmingai.

Difelikefalina vartojusiems pacientams pasireiškė mieguistumas ir (arba) svaigulys (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia įspėti, kad jie nevairuotų ir nevaldytų pavojingų mechanizmų, kol bus žinomas difelikefalino poveikis paciento gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus. Mieguistumas pasireiškė per pirmąsias 3 gydymo savaites ir tęsiant vaistinio preparato vartojimą turėjo tendenciją silpnėti. Svaigulys pasireiškė per pirmąsias 9 gydymo savaites ir paprastai buvo trumpalaikis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Placebu kontroliuojamų ir nekontroliuojamų III fazės klinikinių tyrimų metu maždaug 6,6 % pacientų gydymo difelikefalinu metu pasireiškė bent viena nepageidaujama reakcija. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo mieguistumas (1,1 %), svaigulys (0,9 %), parestezija (įskaitant hipoesteziją, oralinę paresteziją ir oralinę hipoesteziją) (1,1 %), galvos skausmas (0,6 %), pykinimas (0,7 %), vėmimas (0,7 %), viduriavimas (0,2 %) ir psichinės būklės pokyčiai (įskaitant sumišimą) (0,3 %). Dauguma šių reiškinių buvo lengvi arba vidutinio sunkumo, nesukėlė žalingų pasekmių ir

išnyko tęsiant gydymą. Nė viena iš pirmiau išvardytų nepageidaujamų reakcijų nebuvo sunki, o atvejų, dėl kurių gydymas buvo nutrauktas, dažnis buvo $\leq 0,5$ %.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos placebo kontroliuojamų ir nekontroliuojamų III fazės klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems difelikefalinu (N = 1306), išvardytos 1 lentelėje pagal MedDRA organų sistemų klasę, tinkamiausią terminą ir dažnį.

Dažnis apibūdinamas kaip dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) ir nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, susijusios su gydymu difelikefalinu hemodializuojamiems pacientams

| MedDRA organų sistemų klasė | Dažnos | Nedažnos |
|------------------------------|--|--|
| Psichikos sutrikimai | | Psichinės būklės pokyčiai ¹ |
| Nervų sistemos sutrikimai | Mieguistumas, parestezija ² | Svaigulys, galvos skausmas |
| Virškinimo trakto sutrikimai | | Vėmimas, pykinimas, viduriavimas |

¹ Psichinės būklės pokyčiai apėmė MedDRA tinkamiausius terminus: sumišimo būseną ir psichinės būklės pokyčius.

² Parestezija apėmė MedDRA tinkamiausius terminus: paresteziją, hipoesteziją, oralinę paresteziją ir oralinę hipoesteziją.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašas

Mieguistumas

Gauta pranešimų apie mieguistumą, kaip gydymo sukeltą nepageidaujamą poveikį, 2,2 % tiriamųjų, atsitiktinai atrinktų vartoti difelikefaliną. Dauguma atvejų jis buvo lengvas arba vidutinio sunkumo. 0,3 % pacientų dėl mieguistumo gydymas difelikefalinu buvo nutrauktas. Mieguistumas, kaip sunkus nepageidaujamas poveikis, pasireiškė $< 0,1$ % difelikefalinu gydytų tiriamųjų. Nustatyta, kad 1,1 % pacientų mieguistumas turėjo priežastinį ryšį su gydymu difelikefalinu. Mieguistumas pasireiškė per pirmąsias 3 gydymo savaites ir tęsiant vaistinio preparato vartojimą turėjo tendenciją silpnėti. Mieguistumo tikimybė gali padidėti, kai difelikefalinas vartojamas kartu su kitais vaistiniais preparatais (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Svaigulys

Gauta pranešimų apie svaigulį, kaip gydymo sukeltą nepageidaujamą poveikį, 7,9 % tiriamųjų, atsitiktinai atrinktų vartoti difelikefaliną. Dauguma atvejų jis buvo lengvas arba vidutinio sunkumo. 0,5 % pacientų dėl svaigulio gydymas difelikefalinu buvo nutrauktas. Svaigulys, kaip sunkus nepageidaujamas poveikis, pasireiškė 0,5 % difelikefalinu gydytų tiriamųjų. Nustatyta, kad 0,9 % pacientų svaigulys turėjo priežastinį ryšį su gydymu difelikefalinu. Svaigulys pasireiškė per pirmąsias 9 gydymo savaites ir paprastai buvo trumpalaikis. Svaigulio tikimybė gali padidėti, kai difelikefalinas vartojamas kartu su kitais vaistiniais preparatais (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Psichinės būklės pokyčiai

Gauta pranešimų apie psichinės būklės pokyčius (įskaitant sumišimo būklę), kaip gydymo sukeltą nepageidaujamą poveikį, 4,4 % tiriamųjų, atsitiktinai atrinktų vartoti difelikefaliną. Dauguma atvejų jie buvo lengvi arba vidutinio sunkumo. 0,2 % pacientų dėl psichinės būklės pokyčio gydymas difelikefalinu buvo nutrauktas. Psichinės būklės pokytis, kaip sunkus nepageidaujamas poveikis, buvo nustatytas 2,2 % difelikefalinu gydytų tiriamųjų. Nustatyta, kad 0,3 % pacientų psichinės būklės pokytis turėjo priežastinį ryšį su gydymu difelikefalinu.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu pacientams, kuriems atliekama hemodializė, buvo skirtos iki 12 kartų didesnės vienkartinės ir iki 5 kartų didesnės už klinikinę 0,5 mikrogramai/kg kartotinės difelikefalino dozės. Pastebėtas nuo dozės priklausomas nepageidaujimų reiškinių, įskaitant svaigulį, mieguistumą, psichinės būklės pokyčius, paresteziją, nuovargį, hipertenziją ir vėmimą, dažnio padidėjimas. Perdozavus reikia suteikti tinkamą medicininę pagalbą, atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę. 4 valandų trukmės hemodializė naudojant didelio srauto dializatorių iš plazmos veiksmingai pašalina maždaug 70–80 % difelikefalino, o difelikefalinas plazmoje nebuvo aptinkamas antrojo iš dviejų dializės ciklų pabaigoje (žr. 5.2 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – visi kiti terapiniai preparatai, kiti terapiniai preparatai, ATC kodas – V03AX04

Veikimo mechanizmas

Difelikefalinas yra selektyvus kappa opioidų receptorių agonistas, mažai prasiskverbiantis į centrinę nervų sistemą.

Difelikefalino (hidrofilinio, sintetinio D aminorūgšties peptido, turinčio didelį polinį paviršiaus plotą ir krūvį esant fiziologiniam pH) fizikinės ir cheminės savybės sumažina jo pasyviąją difuziją (pralaidumą) ir aktyvų pernešimą per membranas, taip ribodamos prasiskverbimą į centrinę nervų sistemą.

Manoma, kad su lėtine inkstų liga susijusio niežėjimo patofiziologija yra daugiafaktorinė, įskaitant sisteminį uždegimą ir endogeninės opioidinės sistemos disbalansą (pvz., per didelę miu opioidų receptorių ekspresiją ir kartu sumažėjęs kappa opioidų receptorių reguliavimas). Yra žinoma, kad opioidų receptoriai moduliuoja niežėjimo signalus ir uždegimą, o kappa opioidų receptorių aktyvinimas mažina niežėjimą ir sukelia imunomoduliacinį poveikį.

Manoma, kad difelikefalinas suaktyvina periferinių jutimo neuronų ir imuninių ląstelių kappa opioidinius receptorius, kurie yra mechaniškai atsakingi už niežėjimą mažinantį ir priešuždegiminį poveikį.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Placebu kontroliuojami tyrimai

Dviejų pagrindinių, III fazės panašiai dvigubai koduotų, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų (KALM-1 ir KALM-2) metu, hemodializuojamiems lėtine inkstų liga sergantiems pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo ar stiprus niežėjimas, po hemodializės procedūros buvo skiriamas placebo arba 0,5 mikrogramai/kg difelikefalino į veną 3 kartus per savaitę 12 savaitių. Pacientams, kuriems per tam tikrą savaitę buvo atliekama papildoma dializė, buvo leidžiama skirti daugiausia 4 dozės per savaitę. Pirminė vertinamoji baigtis abiejuose tyrimuose buvo procentas pacientų, kurie pagal didžiausio niežėjimo skaitinę vertinimo skalę (angl. *Worst Itching-Numerical Rating Scale*, WI-NRS) po 12 savaitių pasiekė mažiausiai 3 balų sumažėjimą nuo pradinio lygio. Abiejų tyrimų antrinės vertinamosios baigtys buvo procentas pacientų, kurių būklė pagal WI-NRS po 12 savaitių pagerėjo bent 4 balais, ir niežėjimo sunkumo bei su niežėjimu susijusio gyvenimo kokybės (QoL) pokyčiai, išmatuoti pagal bendrą Skindex-10 ir 5-D niežėjimo skalę. Taip pat buvo įtraukta respondentų analizė, pagrįsta pacientų bendru įspūdžiu apie būklės pokytį (angl. *Patient Global Impression of Change*).

Iš viso į pagrindinius tyrimus buvo įtrauktas 851 pacientas su vidutinio sunkumo arba sunkiu niežėjimu (pradinis WI-NRS > 4). Vidutinis amžius buvo 59 m., 33,1 % buvo 65 metų ir vyresni, o 11,1 % buvo 75 metų ir vyresni; 60 % pacientų buvo vyrai. Pradinis vidutinis WI-NRS balas buvo 7,18 tiek difelikefalino, tiek placebo grupėse; pradinė WI-NRS balo mediana buvo 7,13 (nuo 4,2 iki

10) difelikefalino ir 7,13 (nuo 4,1 iki 10) placebo grupėje. Kitos ligos charakteristikos difelikefalino ir placebo grupėse pradžioje buvo panašios: laikas nuo lėtinės inkstų ligos diagnozės (8,22 metai ir 8,54 metai), niežėjimo trukmė (3,20 metai ir 3,31 metai) ir vaistinių preparatų, kuriais siekiama palengvinti niežėjimą, pvz., antihistaminų, kortikosteroidų, gabapentino ar pregabalino vartojimas (37,5 % ir 38 %). Abiejuose tyrimuose difelikefalinas per 12 savaičių reikšmingai sumažino niežėjimo intensyvumą ir pagerino su niežėjimu susijusią gyvenimo kokybę, kaip parodyta 2 lentelėje.

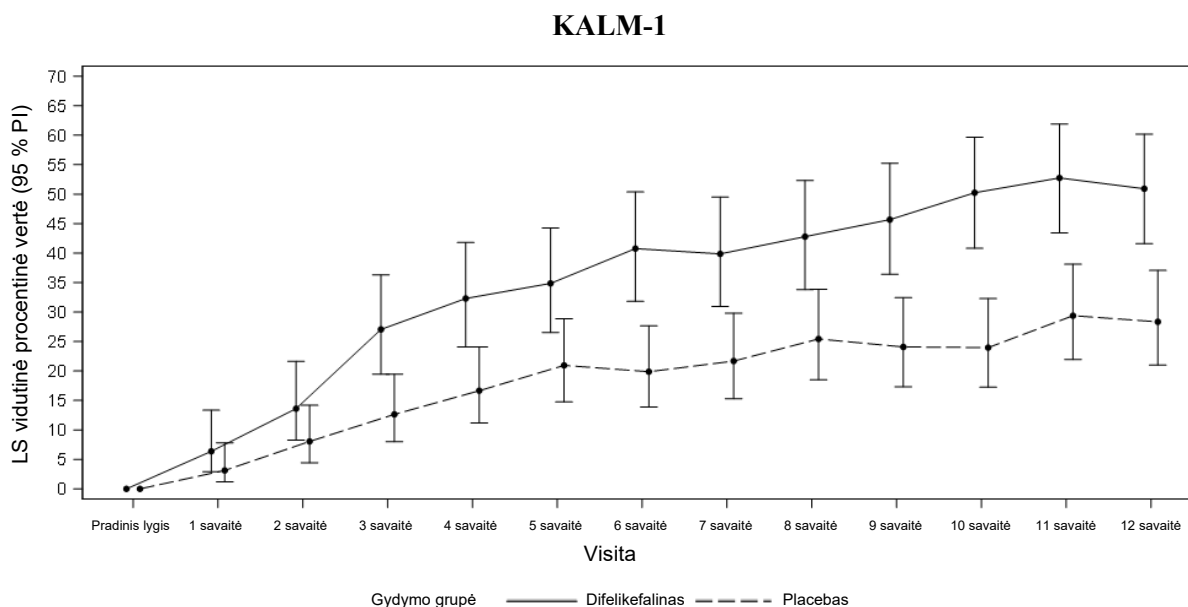
2 lentelė. Pirminės ir pagrindinių antrinių vertinamųjų baigčių KALM-1 ir KALM-2 tyrimuose 12 savaitę santrauka

| Vertinamoji baigtis 12 savaitės pabaigoje | KALM-1 (n = 378) | | KALM-2 (n = 473) | |
|---|------------------------------|-----------------------|---|-----------------------|
| | difelikefalinas (n = 189) | placebas (n = 189) | difelikefalinas (n = 237) | placebas (n = 236) |
| Pagrindinė vertinamoji baigtis | | | | |
| WI-NRS | | | | |
| Pacientai, kurių būklė pagerėjo ≥ 3 balais (%) | 51,0 % (p < 0,001) | 27,6 % | 54,0 % (p = 0,02) | 42,2 % |
| Antrinės vertinamosios baigtys | | | | |
| WI-NRS | | | | |
| Pacientai, kurių būklė pagerėjo ≥ 4 balais (%) | 38,9 % (p < 0,001) | 18,0 % | 41,2 % (p = 0,01) | 28,4 % |
| Skindex-10 | | | | |
| Pokytis nuo pradinio lygio [bendras balas] | -17,2 (p < 0,001) | -12,0 | -16,6 (p = 0,171) | -14,8 |
| 5-D niežėjimas | | | | |
| Pokytis nuo pradinio lygio [bendras balas] | -5,0 (p < 0,001) | -3,7 | -4,9 Duomenys nebūtinai ¹ | -3,8 |

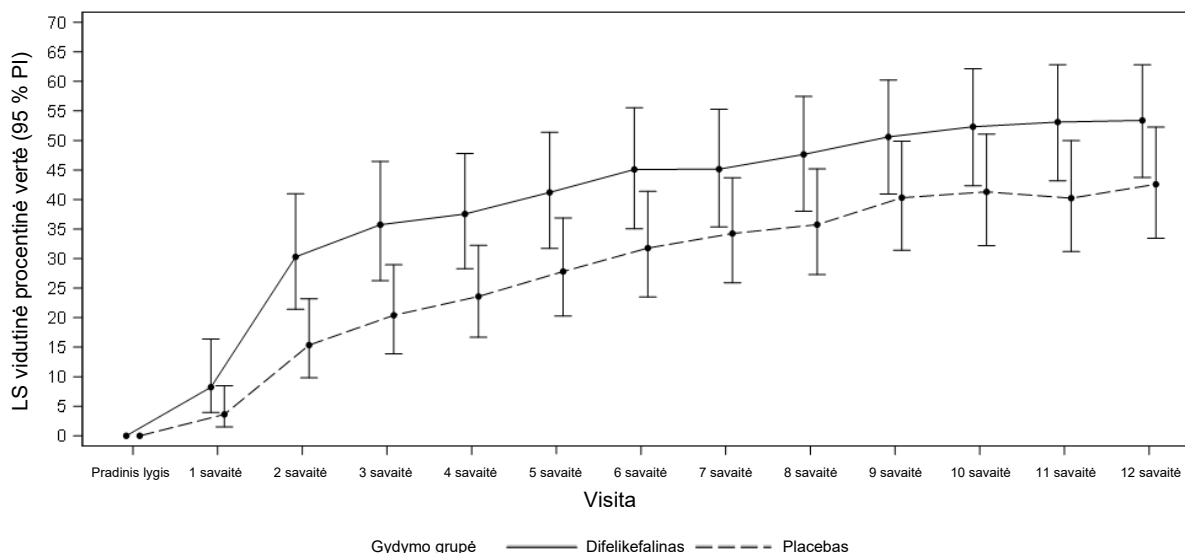
¹ Nebuvo patikrinta hierarchine testavimo tvarka.

1 pav. parodytas KALM-1 ir KALM-2 vidutinis procentinis dydis su ≥ 3 balų pagerėjimu nuo pradinio WI-NRS balo pagal tyrimo savaitę. Remiantis skirtumų santykiais, statistškai reikšmingas pagerėjimas difelikefalino grupėje, buvo nustatytas 3-ąją savaitę KALM-1 ir 2-ąją savaitę KALM-2, ir abiejuose tyrimuose tęsėsi visomis paskesnėmis savaitėmis iki 12 savaitės.

1 pav. Pacientų, kurių būklė pagal WI-NRS pagerėjo ≥ 3 balais per savaitę, procentinė vertė savaitėmis KALM-1 ir KALM-2 tyrimuose (ITT populiacija)



KALM-2



PI = pasikliautinis intervalas; ITT = ketinimas gydyti (angl. *intent to treat*); LS = mažiausiųjų kvadratų metodas (angl. *least squares*); WI-NRS = didžiausio niežėjimo skaitinė vertinimo skalė

Atviri tęstiniai tyrimai

Iki 52 savaičių trukmės gydymo difelikefalinu poveikis buvo vertintas naudojant 5-D niežėjimo skalę vienoje grupėje, atviruose KALM-1 ir KALM-2 tęstiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 712 pacientų.

Dvigubai koduotos fazės pabaigoje pacientams, kuriems placebo pakeistas į difelikefaliną, 5-D niežėjimo balo pagerėjimas pastebėtas po 4 gydymo savaičių, o LS pokyčio vidurkis (SN) nuo pradinio lygio buvo panašus į pacientų, vartojusių difelikefaliną nuo tyrimo pradžios: $-6,0$ (0,22), palyginti su $-5,7$ (0,23). 5-D niežėjimo balo pagerėjimas išliko abiejose gydymo grupėse per visas 52 gydymo savaites.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti difelikefalino tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis, gydant su lėtine inkstų liga susijusį niežėjimą, rezultatus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pacientams, turintiems sunkų inkstų funkcijos sutrikimą, kuriems atliekama hemodializė, bendras difelikefalino klirensas organizme sumažėjo, palyginti su sveikais tiriamaisiais, o koncentracija plazmoje mažėjo lėtai, kol buvo pašalinta dializės metu. Kadangi dializės metu pašalinama 70–80 % difelikefalino, šiems pacientams difelikefaliną skiriamas po kiekvienos hemodializės procedūros. Turimi duomenys apie tiriamųjų, kuriems atliekama hemodializė, vartojančių 0,5 mikrogramo/kg difelikefalino, individualų kintamumą rodo, kad AUC kintamumas gali viršyti 30 %.

Pasiskirstymas

Difelikefalino junginasis su plazmos baltymais yra mažas arba vidutinis (24–32 %), ir inkstų funkcijos sutrikimas tam įtakos nedaro. Vidutinis pasiskirstymo tūris nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai svyravo nuo 145 iki 189 ml/kg sveikiems asmenims ir nuo 214 iki 301 ml/kg hemodializuojamiems pacientams, kuriems pasireiškia vidutinio sunkumo ar stiprus niežėjimas. Kaip rodo fizikiniai ir cheminiai, *in vitro* ir tyrimų su gyvūnais duomenys, difelikefalino prasiskverbimas į centrinę nervų sistemą yra ribotas (žemiau nei kiekybinio įvertinimo riba).

Eliminacija

Sveikiems asmenims pagrindinis difelikefalino pašalinimo būdas yra per inkstus, o maždaug 81 % dozės išsiskiria su šlapimu, o 11 %, išsiskiria su išmatomis. Tiek sveikiems savanoriams, tiek hemodializuojamiems tiriamiesiems didžioji dalis su šlapimu ir išmatomis išsiskiriančios dozės buvo nepakitęs difelikefalinas su nedideliais kiekiais numanomų metabolitų, kurių nė vienas neviršijo 2,5 %. Vidutinis bendras klirensas svyravo nuo 54 iki 71 ml/h/kg, o vidutinis pusinės eliminacijos laikas – nuo 2 iki 3 valandų. Ir atvirkščiai, hemodializuojamų pacientų daugiausia buvo pašalinta su išmatomis, vidutiniškai apie 59 % dozės; apie 19 % buvo išgauta dializate; ir apie 11 % buvo rasta šlapime. Palyginti su asmenimis, kurių inkstų funkcija normali, vidutinis bendras klirensas sumažėjo, o pusinės eliminacijos laikas pailgėjo maždaug 10 kartų – atitinkamai 5,3–7,5 ml/h/kg ir 23–31 val.

Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais

Difelikefalinas nėra nei CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ar CYP3A4 substratas, nei CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ar CYP3A4/5 inhibitorius ir žmogaus CYP1A2, CYP2B6 ar CYP3A indukcija yra minimali arba jos visai nėra. Jis taip pat nėra gliukuronizacijos fermentų (UGT1A3, UGT1A9 arba UGT2B7) inhibitorius.

Be to, difelikefalinas nėra BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OCT3, P-glikoproteino, PEPT1 ar PEPT2 inhibitorius ir nėra ASBT, BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT2, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, OCT2, OCT3, OCTN1, OCTN2, OST $\alpha\beta$, P-glikoproteino, PEPT1 arba PEPT2 substratas.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Įrodyta, kad sveikiems asmenims difelikefalino farmakokinetika yra tiesinė ir proporcinga dozei (atitinkamai tirta 1–40 ir 1–20 mikrogramų/kg dozių intervalais vienkartinės ir kartotinės dozės tyrimuose). Taip pat nustatytas pusiausvyrinės apykaitos dozės proporcingumas hemodializuojamiems pacientams, sergantiems lėtine inkstų liga, kuriems skiriamos 0,5–2,5 mikrogramo/kg dozės 3 kartus per savaitę 1 savaitę. Tačiau kitame tyrime dozių proporcingumas buvo pastebėtas vartojant 0,5 ir 1 mikrogramo/kg dozės, bet ne 1,5 mikrogramai/kg dozę. Mažiausios koncentracijos plazmoje vertės nusistovi po antrosios dozės, o 0,5 mikrogramai/kg dozės vidutinis kaupimosi santykis viename tyrime buvo 1,144 remiantis AUC_{0–48h}, o kitame tyrime – 1,33, remiantis AUC_{0–44h}, tai rodo, kad kaupimosi parametru kintamumas gali viršyti 30 %.

Konkrečių tiriamųjų ar pacientų grupių charakteristikos

Remiantis turimais įrodymais, nėra požymių, kad tokie veiksniai kaip amžius, lytis, etninė kilmė arba lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas turėtų įtakos difelikefalino farmakokinetikai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Žiurkių patinų ir patelių vaisingumui, ankstyvajam embriono ir prenataliniam bei postnataliniam vystymuisi neturėjo įtakos iki 2 000 kartų už žmogaus didesnė AUC. Triušių prenatalinis vystymasis nebuvo sutrikęs, nepaisant to, kad toksinis poveikis motinai buvo 30 kartų didesnis už žmogaus AUC.

Difelikefalinas prasiskverbia per žiurkių placentą.

Piktnaudžiavimo ir priklausomybės galimybė

Piktnaudžiavimo ir priklausomybės potencialo tyrimai su žiurkėmis rodo, kad difelikefalinas greičiausiai nesukels fizinės priklausomybės ar galimo piktnaudžiavimo pavojaus.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Acto rūgštis (pH koreguoti)
Natrio acetatas trihidratas (pH koreguoti)
Natrio chloridas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Kapruvia tiekiamas vienkartiniam 2 ml talpos stikliniame flakone (I tipo) su bromobutilo guminiu kamščiu, aliuminio sandarikliu ir mėlynu nuplėšiamu plastikiniu dangteliu.

Pakuotėse yra 3 ir 12 flakonų, kuriuose yra 1 ml injekcinio tirpalo.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Tik vienkartiniam vartojimui.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2022 m. balandžio. 25 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Kapruvia 50 mikrogramų/ml injekcinis tirpalas
difelikefalinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 50 mikrogramų difelikefalino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: acto rūgštis ir natrio acetatas trihidratas (pH koreguoti), natrio chloridas ir injekcinis vanduo.

Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
3 flakonai po 1 ml
12 flakonų po 1 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną.

Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1643/001 – 3 flakonai
EU/1/22/1643/002 – 12 flakonų

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Kapruvia 50 µg/ml injekcija
difelikefalinas
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

50 µg/ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Kapruvia 50 mikrogramų/ml injekcinis tirpalas difelikefalinas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Kapruvia ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Kapruvia
3. Kaip vartoti Kapruvia
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Kapruvia
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Kapruvia ir kam jis vartojamas

Kapruvia sudėtyje yra veikliosios medžiagos difelikefalino. Jis vartojamas **niežėjimui gydyti** suaugusiesiems, sergantiems lėtine inkstų liga, kuriems reikalinga dializė kraujui išvalyti.

Kapruvia veikia organizme esančius vadinamuosius kappo opioidų receptorių, kurie dalyvauja kontroliuojant niežėjimo suvokimą. Stimuliuodamas šiuos receptorių nervuose ir imuninėse ląstelėse, esančiose už smegenų ribų, Kapruvia palengvina lėtinės inkstų ligos sukeltą niežėjimo pojūtį. Veiklioji medžiaga difelikefalinas neprasiskverbia per hematoencefalinį barjerą (natūralus apsauginis barjeras tarp kraujagyslių ir smegenų), o tai sumažina šalutinio poveikio riziką.

2. Kas žinotina prieš vartojant Kapruvia

Kapruvia vartoti negalima

- jeigu yra alergija difelikefalinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš Jums skiriant Kapruvia, jeigu:

- Jums padidėjęs kalio kiekis kraujyje;
- sergate arba sirgote širdies nepakankamumu ar širdies ritmo sutrikimu;
- susilpnėjęs hematoencefalinis barjeras (pvz., dėl smegenų ar centrinės nervų sistemos vėžio, centrinės nervų sistemos ligos, išsėtinės sklerozės ar demencijos), nes tai gali padidinti šalutinio poveikio riziką;
- esate 65 metų ar vyresni, nes vaistas gali dažniau sukelti mieguistumą;
- vartojate vaistus, kurie gali padidinti mieguistumo ar svaigulio riziką, pvz.:
 - vaistus, lėtinančius smegenų veiklą, pavyzdžiui, dėl miego sutrikimų ir nerimo;

- vaistus alergijoms, peršalimui, pykinimui ir (arba) vėmimui gydyti, vadinamus slopinančiais antihistamininiais vaistais;
- stiprius skausmą malšinančius vaistus, vadinamus opioidiniais analgetikais.

Pasitarkite su gydytoju, jei vartojate kurį nors iš šių vaistų.

Vaikams ir paaugliams

Kapruvia nerekomenduojama vartoti jaunesniems nei 18 metų vaikams, nes šiems pacientams jis netirtas.

Kiti vaistai ir Kapruvia

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš skiriant Kapruvia pasitarkite su gydytoju.

Kapruvia poveikis nėščioms moterims netirtas. Nežinoma, ar Kapruvia gali pakenkti negimusiam kūdikiui. Gydytojas aptars su Jumis, ar vartoti Kapruvia nėštumo metu.

Nežinoma, ar difelikefalinas gali patekti į motinos pieną. Jei žindote, gydytojas patars, ar reikia nutraukti žindymą, ar vartoti Kapruvia, atsižvelgdamas į žindymo naudą kūdikiui ir Kapruvia naudą Jums, motinai.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kapruvia gali sukelti mieguistumą ir svaigulį, kurie gali turėti įtakos Jūsų gebėjimui reaguoti. Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, jei Jūsų gebėjimas reaguoti yra susilpnėjęs arba nežinote, kaip Kapruvia veikia Jūsų gebėjimą reaguoti.

Kapruvia sudėtyje yra natrio

Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Kapruvia

Gydytojas apskaičiuos Jums tinkamą Kapruvia dozę, atsižvelgdamas į Jūsų kūno svorį. Dializės pabaigoje gydytojas arba slaugytojas vaistą suleis į veną per vamzdelį, jungiantį Jus su dializės aparatu.

Kapruvia bus skiriamas 3 kartus per savaitę. Jei atliekama ketvirta dializė, šis skaičius padidėja iki 4 kartų per savaitę. Nerekomenduojama vartoti daugiau kaip 4 dozių, net jei dializių skaičius per savaitę viršija 4.

Jei dializės procedūra nebaigta, gydytojas spręs, ar Kapruvia geriau suleisti nebaigus dializės, ar palaukti iki sekančios dializės.

Jei dializės procedūra praleidžiama, įprasta Kapruvia dozė bus suleista sekančios dializės metu.

Manoma, kad niežėjimas po 2–3 savaitių gydymo Kapruvia sumažės.

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Kapruvia nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija labai susilpnėjusi, nes vartojimas šiems pacientams yra netirtas.

Jeigu Jums buvo suleista per didelė Kapruvia dozė

Tai padidina 4 skyriuje išvardytų šalutinių poveikių pasireiškimą. Pasakykite gydytojui, jei manote, kad Jums pasireiškė šis (šie) poveikis (-iai).

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pacientams, vartojusiems šį vaistą, buvo pastebėtas toks šalutinis poveikis:

Dažnas, gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių:

- mieguistumas
- pojūčių sutrikimas odoje, pvz., dilgčiojimas, perštėjimas, deginimas ar tirpimas, susilpnėję pojūčiai ar jautrumas

Nedažnas, gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių:

- svaigulys
- galvos skausmas
- psichinės būklės pokyčiai (budrumas ir minčių aiškumas), įskaitant sumišimą
- pykinimas, vėmimas
- viduriavimas

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Kapruvia

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės arba dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Kapruvia sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra difelikefalinas.
Kiekviename flakone 1 ml tirpalo yra 50 mikrogramų difelikefalino (acetato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra acto rūgštis (pH koreguoti), natrio acetatas trihidratas (pH koreguoti), natrio chloridas, injekcinis vanduo. Žr. 2 skyrių „Kapruvia sudėtyje yra natrio“.

Kapruvia išvaizda ir kiekis pakuotėje

Kapruvia yra skaidrus, bespalvis tirpalas, kuriame nėra dalelių (pH 4,5). Jis tiekiamas stikliniame flakone su guminiu kamščiu, aliuminio sandarikliu ir mėlynu nuplėšiamu plastikiniu dangteliu.

Pakuotėje yra 3 ir 12 flakonų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į registruotoją.

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.