

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kapruvia 50 mikrogramů/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička o obsahu 1 ml obsahuje difelikefalinum 50 mikrogramů (jako difelikefalinum acetat).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, bezbarvý roztok bez částic (pH 4,5).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Kapruvia je určen k léčbě středně závažného až závažného pruritu spojeného s chronickým onemocněním ledvin u dospělých pacientů na hemodialýze (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Použití přípravku Kapruvia je omezeno pouze na hemodialyzační centra.

Přípravek Kapruvia je určen k použití zdravotnickými pracovníky, kteří mají zkušenosti s diagnostikou a léčbou stavů, pro které je difelikefalin určen. Před zahájením léčby difelikefalinem je třeba vyloučit jiné příčiny pruritu, než je chronické onemocnění ledvin.

Dávkování

Difelikefalin se podává 3krát týdně intravenózní bolusovou injekcí do žilní linky dialyzačního okruhu na konci hemodialyzační léčby během zpětného proplachu nebo po něm.

Doporučená dávka difelikefalinu je 0,5 mikrogramu/kg suché tělesné hmotnosti (tj. cílová hmotnost po dialýze). Celkový objem dávky (ml), který je nutné odebrat z injekční lahvičky, musí být vypočten následujícím způsobem: $0,01 \times \text{suchá tělesná hmotnost (kg)}$ zaokrouhlená na nejbližší desetinu (0,1 ml). Pro pacienty se suchou tělesnou hmotností 195 kg nebo vyšší je doporučená dávka 100 mikrogramů (2 ml). Objemy injekcí jsou podrobně uvedeny v tabulce níže:

Hmotnostní rozsah (suchá tělesná hmotnost v kg)	Objem injekce ¹ (ml)
40–44	0,4
45–54	0,5
55–64	0,6
65–74	0,7
75–84	0,8

Hmotnostní rozsah (suchá tělesná hmotnost v kg)	Objem injekce¹ (ml)
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 Pokud je zapotřebí objem injekce větší než 1 ml, musí se použít více než 1 injekční lahvička.

Očekává se, že účinek difelikefalinu zmírňující pruritus se dostaví po 2–3 týdnech léčby.

Vynechané dávky

Pokud dojde k vynechání pravidelné hemodialyzační léčby, má být přípravek Kaprivia podán při další hemodialyzační léčbě ve stejné dávce.

Mimořádná léčba

Provádí-li se v jednom týdnu 4. hemodialyzační léčba, má být přípravek Kaprivia podán na konci hemodialýzy dle doporučené dávky. Za týden se nemají podat více než 4 dávky, i když počet hemodialyzačních léčeb v jednom týdnu překročí 4. Je nepravděpodobné, že by 4. dávka přípravku Kaprivia vedla k akumulaci difelikefalinu, která by byla důvodem k obavám o bezpečnost, protože většina zbývajících difelikefalinu z předchozí léčby bude vyloučena hemodialýzou (viz body 4.9 a 5.2). Bezpečnost a účinnost 4. dávky však nebyly plně stanoveny z důvodu nedostatečných údajů.

Pacienti s nedokončenou hemodialyzační léčbou

Při hemodialyzační léčbě trvající méně než 1 hodinu má být podávání difelikefalinu pozastaveno až do další hemodialýzy.

Po podání difelikefalinu je u hemodialyzovaných subjektů až 70 % tohoto léčiva eliminováno z těla před další hemodialýzou (viz body 4.9 a 5.2). Plazmatická hladina difelikefalinu přetrvávající v době další hemodialýzy je snížena zhruba o 40–50 % během jedné hodiny hemodialýzy.

Pacienti s poruchou jater

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není zapotřebí upravovat dávku (viz bod 5.2). Difelikefalin nebyl studován u subjektů s těžkou poruchou funkce jater (dle pracovní skupiny orgánových dysfunkcí (ODWG, Organ Dysfunction Working Group) Národního onkologického institutu (NCI, National Cancer Institute)), a proto se nedoporučuje používat ho u této populace pacientů.

Starší pacienti (≥ 65 let)

Doporučené dávkování pro starší pacienty je stejné jako pro dospělé pacienty.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost difelikefalinu u dětí ve věku 12–17 let nebyly dosud stanoveny.

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1.

Bezpečnost a účinnost difelikefalinu u dětí mladších 12 let nebyly dosud stanoveny.

U pacientů mladších 12 let nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Kaprivia nesmí být naředěn ani smíchán s jinými léčivými přípravky.

Difelikefalin je odstraněn dialyzační membránou a musí být podán poté, co krev již necirkuluje dialyzátorem. Difelikefalin se podává 3krát týdně intravenózní bolusovou injekcí do žilní linky dialyzačního okruhu na konci hemodialyzační léčby během zpětného proplachu nebo po něm. Při podání po zpětném proplachu se musí po injekci přípravku Kapruvia podat alespoň 10 ml (proplachovací objem) injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Je-li dávka podána během zpětného proplachu, není k propláchnutí linky zapotřebí žádný další injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hyperkalemie

Hyperkalemie se často vyskytuje u pacientů s chronickým onemocněním ledvin na hemodialýze. V placebem kontrolovaných klinických studiích byla hlášena početně vyšší míra výskytu nežádoucích příhod hyperkalemie u pacientů léčených difelikefalinem (4,7 %; 20/424 pacientů) oproti placebu (3,5 %; 15/424 pacientů). Nebyla prokázána žádná příčinná souvislost. Doporučuje se časté sledování hladin draslíku.

Srdeční selhání a fibrilace síní

Difelikefalin nebyl hodnocen u pacientů se srdečním selháním třídy IV podle Newyorské kardiologické asociace (NYHA, New York Heart Association). V pivotních klinických studiích byla u pacientů léčených difelikefalinem oproti placebu pozorována malá numerická nevyváženost srdečního selhání a fibrilace síní, a to zejména u pacientů s anamnézou fibrilace síní, kteří přerušili nebo vynechali léčbu fibrilace síní. Nebyla prokázána žádná příčinná souvislost.

Pacienti s porušenou hematoencefalickou bariérou

Difelikefalin je periferně působící agonista opioidního receptoru kappa s omezeným přístupem do centrálního nervového systému (CNS). Integrita hematoencefalické bariéry (HEB) je důležitá pro minimalizaci přístupu difelikefalinu do CNS (viz bod 5.1). Pacienti s klinicky významnými poruchami HEB (např. primární mozkové malignity, metastázy do CNS nebo jiné zánětlivé stavy, aktivní roztroušená skleróza, pokročilá Alzheimerova nemoc) mohou být vystaveni riziku průchodu difelikefalinu do CNS. Přípravek Kapruvia má být těmto pacientům předepisován s opatrností a s ohledem na jejich individuální poměr přínosů a rizik a při sledování potenciálních účinků na CNS.

Závrať a somnolence

U pacientů dostávajících difelikefalin se vyskytly závratě a somnolence, které mohou v průběhu pokračující léčby po čase ustupovat (viz bod 4.8). Současné užívání sedativních antihistaminik, opiátových analgetik či jiných přípravků s tlumivým účinkem na CNS může zvýšit pravděpodobnost těchto nežádoucích účinků a tyto léky se musí používat během léčby difelikefalinem s opatrností (viz bod 4.5).

V porovnání s placebem byl výskyt somnolence vyšší u subjektů léčených difelikefalinem ve věku 65 let a starších (7,0 %) než u subjektů léčených difelikefalinem ve věku méně než 65 let (2,8 %).

Změny duševního stavu

Může dojít ke změnám duševního stavu (včetně stavu zmatenosti) (viz bod 4.8), což je nutno vzít v úvahu zejména u zranitelnější populace starších pacientů.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie klinických interakcí. Difelikefalin neinhibuje ani neindukuje enzymy CYP450 a není substrátem enzymů CYP450. Také není inhibitorem enzymů glukuronidace.

Difelikefalin není substrátem ani inhibitorem lidských transportérů (viz bod 5.2). Proto jsou interakce difelikefalinu s ostatními léčivými přípravky nepravděpodobné.

Souběžné podávání léčivých přípravků jako například sedativních antihistaminik, opiátových analgetik či jiných přípravků s tlumivým účinkem na CNS (např. klonidin, ondansetron, gabapentin, pregabalin, zolpidem, alprazolam, sertralin, trazodon) může zvýšit pravděpodobnost výskytu závratě a somnolence (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání difelikefalinu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Kapruvia v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se difelikefalin vylučuje do lidského mateřského mléka.

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Kapruvia.

Studie na zvířatech prokázaly vylučování difelikefalinu do mateřského mléka.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku difelikefalinu na fertilitu u člověka. Ve studiích na potkanech s difelikefalinem nebyl prokázán žádný účinek na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Kapruvia má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

U pacientů, kteří dostávají difelikefalin, byla hlášena somnolence a/nebo závrat' (viz bod 4.8).

Pacienti musí být při řízení a obsluze nebezpečných strojů opatrní, dokud nebude účinek difelikefalinu na schopnost pacienta řídit a obsluhovat stroje znám. Somnolence se objevila během prvních 3 týdnů léčby a měla tendenci ustupovat s pokračujícím podáváním dávek. Závratě se objevily během prvních 9 týdnů léčby a byly obecně přechodné.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V placebem kontrolovaných a nekontrolovaných klinických studiích fáze 3 se přibližně u 6,6 % pacientů během léčby difelikefalinem objevil alespoň jeden nežádoucí účinek. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly somnolence (1,1 %), závrat' (0,9 %), parestezie (včetně hypestezie, orální parestezie a orální hypestezie) (1,1 %), bolest hlavy (0,6 %), nauzea (0,7 %), zvracení (0,7 %), průjem (0,2 %) a změny duševního stavu (včetně stavu zmatenosti) (0,3 %). Většina těchto příhod byla mírného nebo středně závažného charakteru, nevedla k závažným následkům a odezněla s pokračující léčbou. Žádná příhoda nebyla závažná a výskyt příhod vedoucích k přerušení léčby byl $\leq 0,5$ % pro kterýkoli z nežádoucích účinků uvedených výše.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tyto nežádoucí účinky pozorované v placebem kontrolovaných a nekontrolovaných klinických studiích fáze 3 u pacientů léčených difelikefalinem (n = 1 306) jsou uvedeny v tabulce 1 podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA, preferovaného termínu a frekvence.

Frekvence je rozdělena do kategorií časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky přiřítané léčbě difelikefalinem u hemodialyzovaných pacientů

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Časté	Méně časté
Psychiatrické poruchy		Změny duševního stavu ¹
Poruchy nervového systému	Somnolence, parestezie ²	Závrat'; bolest hlavy
Gastrointestinální poruchy		Zvracení; nauzea; průjem

¹ Změny duševního stavu zahrnovaly databázi MedDRA preferované termíny stav zmatenosti a změny duševního stavu.

² Parestezie zahrnovaly databázi MedDRA preferované termíny parestezie, hypestezie, orální parestezie a orální hypestezie.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Somnolence

Somnolence byla hlášena jako nežádoucí příhoda vyvolaná léčbou u 2,2 % subjektů randomizovaných do skupiny s difelikefalinem. Převážná většina těchto příhod byla mírné nebo střední závažnosti. U 0,3 % pacientů vedla somnolence k přerušení léčby difelikefalinem. Somnolence byla hlášena jako závažná nežádoucí příhoda u $< 0,1$ % subjektů léčených difelikefalinem. U 1,1 % pacientů byla somnolence hlášena jako příčinná souvislost léčby difelikefalinem. Somnolence se objevila během prvních 3 týdnů léčby a měla tendenci ustupovat s pokračujícím podáváním dávek. Pravděpodobnost výskytu somnolence se může zvýšit, pokud je difelikefalin používán souběžně s jinými léčivými přípravky (viz body 4.4 a 4.5).

Závrat'

Závrat' byla hlášena jako nežádoucí příhoda léčby u 7,9 % subjektů randomizovaných do skupiny s difelikefalinem. Převážná většina těchto příhod byla mírné nebo střední závažnosti. U 0,5 % pacientů vedly závratě k přerušení léčby difelikefalinem. Závrat' byla hlášena jako závažná nežádoucí příhoda u 0,5 % subjektů léčených difelikefalinem. U 0,9 % pacientů byla závrat' hlášena jako příčinná souvislost léčby difelikefalinem. Závratě se objevily během prvních 9 týdnů léčby a byly obecně přechodné. Pravděpodobnost výskytu závratě se může zvýšit, pokud je difelikefalin používán souběžně s jinými léčivými přípravky (viz body 4.4 a 4.5).

Změny duševního stavu

Změna duševního stavu (včetně stavu zmatenosti) byla hlášena jako nežádoucí příhoda související s léčbou u 4,4 % subjektů randomizovaných do skupiny s difelikefalinem. Většina těchto příhod byla mírné nebo střední závažnosti. U 0,2 % pacientů vedly změny duševního stavu k přerušení léčby difelikefalinem.

Změny duševního stavu byly hlášeny jako závažná nežádoucí příhoda u 2,2 % subjektů léčených difelikefalinem. U 0,3 % pacientů byly změny duševního stavu hlášeny jako příčinná souvislost léčby difelikefalinem (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických studiích byla pacientům podstupujícím hemodialýzu podána jedna dávka difelikefalinu rovnající se až 12násobku a několik dávek difelikefalinu rovnajících se až 5násobku klinické dávky 0,5 mikrogramu/kg. Bylo pozorováno na dávce závislé zvýšení výskytu nežádoucích příhod včetně závratě, somnolence, změn duševního stavu, parestezie, únavy, hypertenze a zvracení.

V případě předávkování je třeba zajistit příslušnou lékařskou péči na základě klinického stavu pacienta. Hemodialýza trvající 4 hodiny s využitím high-flux dialyzátoru efektivně odstraní 70–80 % difelikefalinu z plazmy a na konci druhého ze dvou dialyzačních cyklů již nelze difelikefalin v plazmě detekovat (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmaceutická skupina: všechny jiné terapeutické přípravky, jiné terapeutické přípravky,
ATC kód: V03AX04

Mechanismus účinku

Difelikefalin je selektivní agonista kappa opioidního receptoru s nízkým průnikem do centrálního nervového systému.

Fyzikálně-chemické vlastnosti difelikefalinu (hydrofilní, syntetický D-aminokyselinový peptid s velkou plochou polárního povrchu a nábojem při fyziologickém pH) snižují pasivní difuzi (propustnost) a aktivní transport difelikefalinu přes membrány, čímž omezují pronikání do centrálního nervového systému.

Předpokládá se, že patofyziologie pruritu spojeného s chronickým onemocněním ledvin je multifaktoriální a zahrnuje systémový zánět a nerovnováhu v endogenním opioidním systému (např. zvýšená exprese μ opioidního receptoru a současná snížená exprese kappa opioidních receptorů). Je známo, že opioidní receptory regulují signály svědění a zánět. Při aktivaci kappa opioidního receptoru se zmírňuje svědění a dochází k vyvolání imunomodulačních účinků. Má se za to, že aktivace kappa opioidních receptorů na periferních senzorických neuronech a imunitních buněk difelikefalinem je mechanicky odpovědná za antipruritické a protizánětlivé účinky.

Klinická účinnost a bezpečnost

Placebem kontrolované studie

Ve dvou pivotních klinických studiích fáze 3 podobného dvojité zaslepeného randomizovaného placebem kontrolovaného designu (KALM-1 a KALM-2) dostávali pacienti s chronickým onemocněním ledvin na hemodialýze se středně závažným až závažným pruritem intravenózně buď placebo, nebo 0,5 mikrogramu/kg difelikefalinu 3krát týdně po hemodialýze po dobu 12 týdnů. Pacientům, u kterých byla provedena během daného týdne jedna další dialýza, bylo povoleno podat maximálně 4 dávky přípravku za týden. Primárním cílovým ukazatelem v obou studiích bylo procento pacientů, kteří ve 12. týdně dosáhli zmírnění pruritu nejméně o 3 body od výchozího stavu na stupnici Worst Itching-Numerical Rating Scale (WI-NRS). Hlavním sekundárním cílovým ukazatelem v obou

studiích byla procenta pacientů se zlepšením na stupnici WI-NRS o nejméně 4 body po 12 týdnech a změny v závažnosti pruritu a kvalitě života spojené s pruritem měřené podle celkové stupnice Skindex-10 a 5-D stupnice pruritu. Byla zahrnuta také analýza respondentů založená na celkovém dojmu změny stavu pacienta (Patient Global Impression of Change).

Do pivotních studií bylo zařazeno celkem 851 pacientů se středně závažným až závažným pruritem (WI-NRS ve výchozím stavu > 4). Průměrný věk byl 59 let, 33,1 % pacientů bylo ve věku 65 let a starších a 11,1 % pacientů bylo ve věku 75 let a starších; 60 % pacientů byli muži. Průměrná skóre WI-NRS ve výchozím stavu byla 7,18 v rameni s difelikefalinem i v rameni s placebem; medián skóre WI-NRS ve výchozím stavu byl 7,13 (rozsah 4,2 až 10) v rameni s difelikefalinem a 7,13 (rozsah 4,1 až 10) v rameni s placebem. Další charakteristiky onemocnění ve výchozím stavu byly v rameni s difelikefalinem a placebem srovnatelné: doba od diagnózy chronického onemocnění ledvin (8,22 roku oproti 8,54 roku), trvání pruritu (3,20 roku oproti 3,31 roku) a použití léčivých přípravků určených k úlevě od pruritu jako například antihistaminik, kortikosteroidů, gabapentinu nebo pregabalínu (37,5 % oproti 38 %). Ve studiích difelikefalin významně snižoval intenzitu svědění a za 12 týdnů zlepšoval kvalitu života spojenou s pruritem, jak ukazuje tabulka 2.

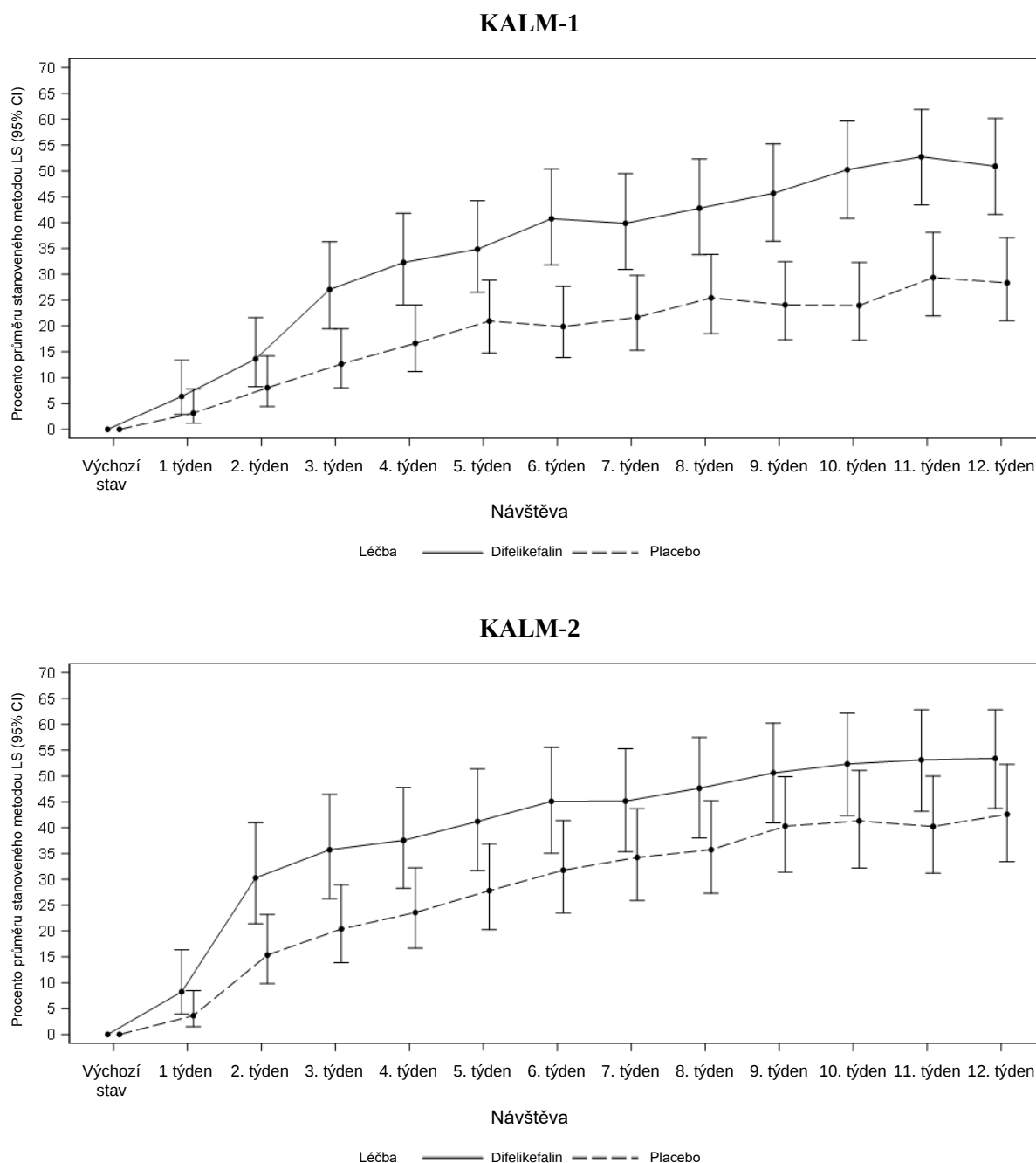
Tabulka 2: Souhrn primárních a klíčových sekundárních výsledných ukazatelů ve studii KALM-1 a KALM-2 ve 12. týdnu

Cílový ukazatel na konci 12. týdne	KALM-1 (n = 378)		KALM-2 (n = 473)	
	Difelikefalin (n = 189)	Placebo (n = 189)	Difelikefalin (n = 237)	Placebo (n = 236)
Primární cílový ukazatel				
WI-NRS				
Pacienti se zlepšením o ≥ 3 body (%)	51,0 % (p < 0,001)	27,6 %	54,0 % (p = 0,02)	42,2 %
Sekundární cílové ukazatele				
WI-NRS				
Pacienti se zlepšením o ≥ 4 body (%)	38,9 % (p < 0,001)	18,0 %	41,2 % (p = 0,01)	28,4 %
Skindex-10				
Změna od výchozího stavu [celkové skóre]	-17,2 (p < 0,001)	-12,0	-16,6 (p = 0,171)	-14,8
5-D stupnice svědění				
Změna od výchozího stavu [celkové skóre]	-5,0 (p < 0,001)	-3,7	-4,9 Neuplatňuje se ¹	-3,8

¹ Nebylo testováno z důvodu hierarchického pořadí testů.

Obrázek 1 zobrazuje průměrné procento hodnot studie KALM-1 a KALM-2 se zlepšením o ≥ 3 body od výchozího stavu ve skóre WI-NRS po týdnech studie. Na základě poměru pravděpodobnosti bylo statisticky významné zlepšení u skupiny s difelikefalinem pozorováno ve studii KALM-1 do 3. týdne a ve studii KALM-2 do 2. týdne a v obou studiích přetrvávalo v každém následujícím týdnu až do 12. týdne.

Obrázek 1: Procento pacientů se zlepšením o ≥ 3 body ve skóre WI-NRS po týdnech ve studii KALM-1 a KALM-2 (ITT populace)



CI = interval spolehlivosti (confidence interval); ITT = záměr léčby (intent to treat); LS = metoda nejmenších čtverců (least squares); WI-NRS = Worst Itching-Numerical Rating Scale (číselná hodnotící stupnice nejhoršího pruritu)

Otevřené prodloužené studie

Byl hodnocen účinek léčby difelikefalinem po dobu až 52 týdnů pomocí 5-D stupnice pruritu v jednom rameni otevřeného prodloužení studie KALM-1 a KALM-2 se 712 pacienty. U pacientů, kteří na konci dvojité zaslepené fáze přešli z placeba na difelikefalin, bylo po 4 týdnech léčby pozorováno zlepšení ve skóre 5-D pruritu s průměrem (stanoveným metodou LS) změny od výchozího stavu srovnatelným s pacienty, kteří dostávali difelikefalin od začátku studie: $-6,0$ ($0,22$) oproti $-5,7$ ($0,23$). Zlepšení ve skóre 5-D pruritu zůstalo zachováno u obou skupin léčby až do 52. týdne léčby.

Pediatrická populace

Do otevřené studie s jedním ramenem, ve které byla hodnocena farmakokinetika jedné dávky intravenózního difelikefalinu, bylo zařazeno celkem 8 dospívajících (12 až 17 let) na hemodialýze. Bylo prokázáno, že podání jedné dávky difelikefalinu 0,5 µg/kg na základě suché tělesné hmotnosti poskytuje u dospívajících a dospělých na HD srovnatelnou expozici. Bezpečnostní profil difelikefalinu 0,5 µg/kg suché tělesné hmotnosti podaného dospívajícím v jedné intravenózní dávce odpovídal známému bezpečnostnímu profilu difelikefalinu u dospělých osob.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s difelikefalínem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace, u které je léčen pruritus spojený s chronickým onemocněním ledvin (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin podstupujících hemodialýzu je snížena celková tělesná clearance difelikefalinu oproti zdravým subjektům a jeho plazmatické koncentrace se snižují pomalu, dokud není odstraněn během dialýzy. U těchto pacientů je difelikefalin v důsledku odstranění 70-80 % difelikefalinu během dialýzy podáván po každé hemodialýze. Dostupné údaje o interindividuální variabilitě u hemodialyzovaných subjektů, kterým je podáváno 0,5 mikrogramu/kg difelikefalinu, naznačují, že variabilita AUC může přesáhnout 30 %.

Distribuce

Vazba difelikefalinu na bílkovinu v plazmě je nízká až střední (24–32 %) a zůstává poruchou funkce ledvin neovlivněna. Průměrný distribuční objem v ustáleném stavu se u zdravých subjektů pohyboval od 145 do 189 ml/kg a u hemodialyzovaných pacientů se středně závažným až závažným pruritem od 214 do 301 ml/kg. Pronikání difelikefalinu do centrálního nervového systému je omezeno (pod limit kvantifikace), což ukázaly fyzikálně-chemické údaje, údaje získané *in vitro* a údaje ze studií na zvířatech.

Eliminace

U zdravých subjektů je primární cesta eliminace difelikefalinu renální, což představuje zhruba 81 % dávky vyloučené močí v porovnání s 11 % dávky vyloučené stolicí. U zdravých dobrovolníků i subjektů na hemodialýze byla většina dávky vyloučena do moči a stolice ve formě nezměněného difelikefalinu s menším množstvím domnělých metabolitů, které nepřesáhlo 2,5 %. Průměrná celková clearance se pohybovala od 54 do 71 ml/h/kg a průměrné poločasy rozpadu od 2 do 3 hodin. Naproti tomu u hemodialyzovaných pacientů docházelo k eliminaci převážně stolicí, což představovalo v průměru zhruba 59 % dávky; zhruba 19 % bylo získáno v dialyzátu a zhruba 11 % bylo nalezeno v moči. V porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin se průměrná celková clearance snížila a poločasy rozpadu zvýšily zhruba 10násobně s rozsahem 5,3 až 7,5 ml/h/kg a 23 až 31 hodin.

Interakce s jinými léčivými přípravky

Difelikefalin není substrátem CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4. Také není inhibítozem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4/5 a má minimální nebo žádný potenciál k indukci lidských CYP1A2, CYP2B6 či CYP3A. Také není inhibítozem enzymů glukuronidace (UGT1A3, UGT1A9 nebo UGT2B7).

Dále není difelikefalin inhibítozem BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OCT3, P-glykoproteinu, PEPT1 nebo PEPT2 a není substrátem ASBT, BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT2, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, OCT2, OCT3, OCTN1, OCTN2, OSTαβ, P-glykoproteinu, PEPT1 nebo PEPT2.

Linearita/nelinearita

Bylo prokázáno, že farmakokinetika difelikefalinu je u zdravých subjektů lineární a úměrná dávce (testováno v rozsahu dávek od 1 do 40 mikrogramů/kg ve studiích s jednotlivou dávkou a od 1 do 20 mikrogramů/kg ve studiích s opakovanou dávkou). Byla také stanovena proporcionalita dávky v ustáleném stavu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin na hemodialýze, kteří dostávali opakované dávky od 0,5 do 2,5 mikrogramu/kg 3krát týdně po dobu 1 týdne. V jiné studii byla však proporcionalita dávky pozorována při dávkách 0,5 a 1 mikrogram/kg, ale ne při dávce 1,5 mikrogramu/kg. Hodnoty minimální plazmatické koncentrace dosáhly ustáleného stavu u druhé dávky a průměrný poměr akumulace pro dávku 0,5 mikrogramu/kg byl 1,144 v jedné studii na základě AUC_{0-48h} a 1,33 v jiné studii na základě AUC_{0-44h} ; znázorňující, že variabilita parametrů pro akumulaci může překročit 30 %.

Vlastnosti u zvláštních skupin subjektů nebo pacientů

Na základě dostupných důkazů nic nenasvědčuje tomu, že faktory jako např. věk, pohlaví, etnicita nebo lehká až středně těžká porucha funkce jater mohou nějak ovlivnit farmakokinetiku difelikefalinu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Reprodukční toxicita

U potkanů nebyla samčí a samičí fertilita, časný embryonální a prenatální a postnatální vývoj ovlivněny až do 2000násobku AUC člověka. U králíků nebyl prenatální vývoj narušen ani přes výraznou mateřskou toxicitu při 30násobku AUC člověka.

Difelikefalin přechází u potkanů přes placentu.

Potenciál abúzu a závislosti

Studie potenciálu abúzu a závislosti u potkanů naznačují, že difelikefalin pravděpodobně nepředstavuje riziko fyzické závislosti ani potenciálu abúzu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina octová (k úpravě pH)
Trihydrát natrium-acetátu (k úpravě pH)
Chlorid sodný
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Kapruvia se dodává v 2ml skleněných injekčních lahvičkách (třídy I) k jednorázovému použití s brombutylovou pryžovou zátkou, hliníkovou fólií a modrým odtrhovacím plastovým víčkem.

Velikost balení po 3 a 12 injekčních lahvičkách obsahujících 1 ml injekčního roztoku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci

Pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1643/001

EU/1/22/1643/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. dubna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propuštění šarže

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Kapruvia 50 mikrogramů/ml injekční roztok
difelikefalinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje difelikefalinum 50 mikrogramů.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina octová a trihydrát natrium-acetátu (k úpravě pH), chlorid sodný a voda pro injekci.

Další informace najdete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
3 injekční lahvičky s 1 ml
12 injekčních lahviček s 1 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.
Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1643/001 – 3 injekční lahvičky
EU/1/22/1643/002 – 12 injekčních lahviček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Kapruvia 50 µg/ml injekce
difelikefalinum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

50 µg/ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Kapruvia 50 mikrogramů/ml injekční roztok difelikefalinum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Kapruvia a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Kapruvia používat
3. Jak se přípravek Kapruvia používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Kapruvia uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Kapruvia a k čemu se používá

Přípravek Kapruvia obsahuje léčivou látku difelikefalin. Používá se k **léčbě svědění** u dospělých osob s chronickým onemocněním ledvin, kteří potřebují k čištění krve dialýzu.

Přípravek Kapruvia působí na tzv. kappa opioidní receptory, které se podílejí na kontrole vnímání svědění. Stimulací těchto receptorů na nervech a imunitních buňkách mimo oblasti mozku přípravek Kapruvia zmírňuje pocit svědění způsobeného chronickým onemocněním ledvin. Léčivá látka difelikefalin neprochází hematoencefalickou bariérou (přirozenou ochrannou bariérou mezi krevními cévy a mozkem), což snižuje riziko nežádoucích účinků.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Kapruvia používat

Nepoužívejte přípravek Kapruvia

- jestliže jste alergický(á) na difelikefalin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Předtím, než Vám bude podán přípravek Kapruvia, se poradte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, pokud:

- máte zvýšenou hladinu draslíku v krvi,
- máte nebo jste měl(a) srdeční slabost nebo poruchu srdečního rytmu,
- máte sníženou funkci hematoencefalické bariéry (jako například nádor v mozku nebo v centrální nervové soustavě, nebo onemocnění centrální nervové soustavy, jako například roztroušená skleróza či demence), protože to u Vás může zvyšovat riziko nežádoucích účinků,
- jste ve věku 65 let a starší, protože u Vás může být větší pravděpodobnost, že Vám bude lék způsobovat ospalost nebo změny duševního stavu,

- užíváte léky, které mohou zvyšovat riziko ospalosti a závratě jako např:
 - léky, které zpomalují činnost mozku, jako například ty, které se užívají při poruchách spánku a úzkosti,
 - léky k léčbě alergií, nachlazení, pocitu na zvracení a/nebo zvracení nazývané sedativní antihistaminika,
 - silné léky k léčbě bolesti nazývané opioidní analgetika.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte některý z těchto léků.

Děti a dospívající

Přípravek Kapruvia se nedoporučuje podávat dětem mladším 18 let, protože u těchto pacientů nebyl studován.

Další léčivé přípravky a přípravek Kapruvia

Informujte svého lékaře o všech lécích, které používáte, které jste v nedávné době používal(a) nebo které možná budete používat.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, porad'te se se svým lékařem dříve, než Vám bude přípravek Kapruvia podán.

Přípravek Kapruvia nebyl studován u těhotných žen. Není známo, zda může přípravek Kapruvia poškodit nenarozené dítě. Lékař s Vámi prodiskutuje, zda můžete používat přípravek Kapruvia během těhotenství.

Není známo, zda může difelikefalin přecházet do mateřského mléka. Pokud kojíte, lékař Vám poradí, zda přestat s kojením nebo používáním přípravku Kapruvia na základě zvážení přínosů kojení pro dítě a používání přípravku Kapruvia pro Vás.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Kapruvia může vyvolat ospalost a závrať, které mohou ovlivnit Vaši schopnost reagovat. Neříd'te ani neobsluhujte stroje, je-li Vaše schopnost reagovat snižená nebo neznáte-li účinek přípravku Kapruvia na Vaši schopnost reagovat.

Přípravek Kapruvia obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Kapruvia používá

Lékař stanoví správnou dávku přípravku Kapruvia určenou pro Vás na základě Vaší tělesné hmotnosti. Přípravek Vám bude podán injekcí do žíly lékařem nebo zdravotní sestrou na konci Vaší dialyzační léčby prostřednictvím hadičky, která je napojena na dialyzační přístroj.

Přípravek Kapruvia Vám bude podáván 3krát týdně. V případě čtvrté dialýzy dojde ke zvýšení podávání na 4krát týdně. Doporučuje se nepodávat více než 4 dávky, i když počet dialýz v týdnu je více než 4.

Pokud nebude dialyzační léčba dokončena, lékař rozhodne, zda je pro Vás lepší, aby Vám byl přípravek Kapruvia podán po nedokončené dialýze, nebo zda máte vyčkat do další dialyzační léčby. Pokud dojde k vynechání dialyzační léčby, bude Vám podána obvyklá dávka přípravku Kapruvia při další dialyzační léčbě.

Očekává se, že po 2–3 týdnech léčby přípravkem Kapruvia se svědění zmírní.

Pacienti se sníženou funkcí jater

U pacientů s mírně nebo středně sníženou funkcí jater není zapotřebí upravovat dávku. Přípravek Kapruvia se nedoporučuje podávat pacientům s významně sníženou funkcí jater, protože použití u těchto pacientů nebylo studováno.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Kapruvia, než mělo být

Dochází ke zvýšení výskytu nežádoucích účinků uvedených v bodě 4. Informujte svého lékaře, pokud si myslíte, že se Vás to týká.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky u pacientů užívajících tento léčivý přípravek:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):

- ospalost,
- poruchy citlivosti kůže, jako je brnění, píchání, pálení nebo necitlivost, snížené vnímání nebo snížená citlivost.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):

- závrať,
- bolest hlavy,
- změny duševního stavu (bdělosti a jasnosti myšlení) včetně zmatenosti,
- pocit na zvracení, zvracení,
- průjem.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Kapruvia uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku nebo krabičce za zkratkou „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Kapruvia obsahuje

- Léčivou látkou je difelikefalinum.
Jedna injekční lahvička obsahuje difelikefalinum 50 mikrogramů (jako difelikefalinum acetat) v 1,0 ml roztoku.

- Dalšími složkami jsou kyselina octová (k úpravě pH), trihydrát natrium-acetátu (k úpravě pH), chlorid sodný, voda pro injekci. Viz bod 2 „Přípravek Kapruvia obsahuje sodík“.

Jak přípravek Kapruvia vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Kapruvia je čirý, bezbarvý roztok a bez částic (pH 4,5). Dodává se ve skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou, hliníkovou fólií a modrým odtrhovacím plastovým víčkem.

Velikost balení po 3 nebo 12 injekčních lahvičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>.

Příloha IV

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) difelikefalinu dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

Během tohoto hodnocení PSUR byla provedena podrobná analýza případů starších pacientů se zhoršujícím se duševním stavem, u nichž byla tato změna posouzena jako změna související s léčbou difelikefalinem (tj. případů s časovou souvislostí a pozitivní dechallenge). V rámci této analýzy bylo zjištěno 24 případů s pozitivní dechallenge a 1 případ s pozitivní rechallenge (halucinace). „Změny duševního stavu (včetně stavu zmatenosti)“ jsou již popsány v bodě 4.8 Souhrnu údajů o přípravku, avšak výbor PRAC dospěl k názoru, že upozornění v bodě 4.4 je třeba upravit, protože současné upozornění v bodě 4.4 popisuje pouze závratě a somnolenci. Proto se navrhuje doplnit do stávajícího upozornění „změny duševního stavu“ s odkazem na bod 4.8. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku u přípravků obsahujících difelikefalin mají být odpovídajícím způsobem upraveny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se difelikefalinu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících difelikefalin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.