

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kapruvia 50 mikrogramu/ml šķīdums injekcijām

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā 1 ml flakonā ir 50 mikrogrami difelikefalīna (acetāta formā) (*difelikefalinum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Caurspīdīgs, bezkrāsains šķīdums bez daļiņām (pH 4,5).

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Kapruvia ir indicēts vidēji stipras līdz stipras, ar hronisku nieru slimību saistītas niezes ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Kapruvia lietojams tikai ārstniecības iestādē veiktas hemodialīzes gadījumā.

Paredzēts, ka Kapruvia lietos veselības aprūpes speciālisti ar pieredzi tādu stāvokļu diagnostikā un ārstēšanā, kuriem indicēta difelikefalīna lietošana. Pirms ārstēšanas ar difelikefalīnu sākšanas jāizslēdz citi iespējamie niezes iemesli, izņemot hronisku nieru slimību.

### Devas

Difelikefalīnu ievada 3 reizes nedēļā kā intravenozu bolus injekciju dialīzes sistēmas venozā līnijā hemodialīzes beigās reinfūzijas laikā vai pēc tās.

Ieteicamā difelikefalīna deva ir 0,5 mikrogrami/kg sausās ķermeņa masas (t.i., mērķa masas pēc dialīzes). Kopējais devas tilpums (ml), kas nepieciešams no flakona, ir jāaprēķina šādi:  $0,01 \times$  sausā ķermeņa masa (kg), noapaļota līdz tuvākajai desmitdaļai (0,1 ml). Pacientiem, kuriem sausā ķermeņa masa ir 195 kg vai vairāk, ieteicamā deva ir 100 mikrogrami (2 ml). Injekciju tilpumi ir norādīti turpmāk tabulā.

Masas diapazons (sausā ķermeņa masa, kg)	Injekcijas tilpums <sup>1</sup> (ml)
40–44	0,4
45–54	0,5
55–64	0,6
65–74	0,7
75–84	0,8

<b>Masas diapazons</b> (sausā ķermeņa masa, kg)	<b>Injekcijas tilpums<sup>1</sup></b> (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

<sup>1</sup> Var būt nepieciešams vairāk nekā 1 flakons, ja nepieciešamais injekcijas tilpums pārsniedz 1 ml.

Difelikefalīna iedarbība, samazinot niezi, paredzama pēc 2–3 ārstēšanas nedēļām.

#### *Izlaistas devas*

Ja tiek izlaista regulārā iepļānotā hemodialīze, Kapruvia jāievada nākamās hemodialīzes laikā, izmantojot tādu pašu devu.

#### *Papildu ārstēšana*

Ja nedēļas laikā tiek veikta 4. hemodialīze, Kapruvia jāievada hemodialīzes beigās atbilstoši ieteicamajai devai. Nedēļas laikā nedrīkst ievadīt vairāk kā 4 devas, pat ja hemodialīzes reižu skaits nedēļā pārsniedz četras. Maz ticams, ka Kapruvia 4. deva izraisīs difelikefalīna uzkrāšanos, kas radītu bažas par drošumu, jo lielākā daļa no iepriekšējās reizes atlikušā difelikefalīna tiks izvadīta hemodialīzes ceļā (skatīt 4.9. un 5.2. apakšpunktu). Taču 4. devas drošums un efektivitāte nav pilnībā noskaidrota, jo nav pietiekamu datu.

#### *Pacienti ar nepabeigtu hemodialīzi*

Ja hemodialīze ilgst mazāk nekā 1 stundu, difelikefalīna ievadīšana jāatliek līdz nākamajai hemodialīzes sesijai.

Pēc difelikefalīna ievadīšanas hemodialīzes pacientiem pirms nākamās hemodialīzes sesijas no organisma izvadās līdz 70% zāļu (skatīt 4.9. un 5.2. apakšpunktu). Difelikefalīna līmenis plazmā, kas saglabājas līdz nākamajai hemodialīzei, pazeminās par apmēram 40–50% vienas hemodialīzes stundas laikā.

#### *Pacienti ar aknu darbības traucējumiem*

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Difelikefalīns nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (Nacionālā vēža institūta (*National Cancer Institute — NCI*) orgānu disfunkcijas darba grupa (*Organ Dysfunction Working Group — ODWG*)), tāpēc to nav ieteicams lietot šai pacientu populācijai.

#### *Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadi)*

Ieteiktā deva gados vecākiem pacientiem ir tāda pati kā pieaugušiem pacientiem.

#### *Pediātriskā populācija*

Difelikefalīna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 17 gadiem, līdz šim nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

#### Lietošanas veids

Kapruvia nedrīkst atšķaidīt un jaukt kopā ar citām zālēm.

Dialīzes aparāta membrāna izvada difelikefalīnu, un tas ir jāievada pēc tam, kad dialīzes aparātā vairs necirkulē asinis. Difelikefalīnu ievada 3 reizes nedēļā kā intravenozu bolus injekciju dialīzes sistēmas venozā līnijā hemodialīzes beigās reinfūzijas laikā vai pēc tās.

Lietojot Kapruvia pēc reinfūzijas, pēc Kapruvia injekcijas jāievada vismaz 10 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām reinfūzijas tilpuma. Ja deva tiek ievadīta reinfūzijas laikā, papildu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums injekcijām līnijas izskalošanai nav nepieciešams.

#### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

#### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

##### Hiperkaliēmija

Hiperkaliēmija bieži rodas hroniskas nieru slimības pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze. Ar placebo kontrolētajos klīniskajos pētījumos par nevēlamo blakusparādību hiperkaliēmiju skaitliski biežāk ziņoja ar difelikefalīnu ārstētiem pacientiem (4,7%; 20/424 pacienti) salīdzinājumā ar placebo grupu (3,5%; 15/424 pacienti). Cēloņsakarība netika pierādīta. Ieteicams bieži kontrolēt kālija līmeni.

##### Sirds mazspēja un priekškambaru mirdzēšana

Difelikefalīns nav pētīts pacientiem ar IV klases sirds mazspēju atbilstoši Ņujorkas Sirds slimību asociācijas (*New York Heart Association*) klasifikācijai. Pivotalajos klīniskajos pētījumos ar difelikefalīnu ārstētajiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo grupu novēroja nelielu sirds mazspējas un priekškambaru mirdzēšanas gadījumu skaitlisku nelīdzsvarotību, it īpaši pacientiem, kuriem anamnēzē ir priekškambaru mirdzēšana un kuri ir pārtraukuši vai izlaiduši tās ārstēšanu. Cēloņsakarība nav pierādīta.

##### Pacienti ar hematoencefāliskās barjeras darbības traucējumiem

Difelikefalīns ir perifēriskas darbības kapa opioīdu receptoru agonists ar ierobežotu piekļuvi centrālajai nervu sistēmai (CNS). Hematoencefāliskās barjeras (HEB) veselums ir svarīgs, lai mazinātu difelikefalīna iekļūšanu CNS (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientiem ar klīniski nozīmīgiem HEB darbības traucējumiem (piemēram, primāriem galvas smadzeņu ļaundabīgiem audzējiem, metastāzēm CNS vai citiem iekaisīgiem stāvokļiem, aktīvu multiplo sklerozi, progresējošu Alcheimera slimību) var būt risks, ka difelikefalīns iekļūs CNS. Šādiem pacientiem Kapruvia jānozīmē piesardzīgi, ņemot vērā viņu individuālo ieguvuma un riska attiecību un novērojot iespējamo ietekmi uz CNS.

##### Reibonis un miegainība

Pacientiem, kuri lieto difelikefalīnu, ir novērots reibonis un miegainība, kas laika gaitā var mazināties, turpinot ārstēšanu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vienlaicīga sedatīvo antihistamīna līdzekļu, opioīdu grupas pretsāpju līdzekļu vai citu CNS nomācošu līdzekļu lietošana var palielināt šo nevēlamo blakusparādību iespējamību, un šīs zāles ārstēšanas ar difelikefalīnu laikā jālieto piesardzīgi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Salīdzinot ar placebo, miegainības sastopamība ar difelikefalīnu ārstētiem pacientiem no 65 gadu vecuma (7,0%) bija lielāka nekā ar difelikefalīnu ārstētiem pacientiem, kuru vecums ir mazāks par 65 gadiem (2,8%).

##### Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija katrā flakonā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Klīniski mijiedarbības pētījumi nav veikti. Difelikefalīns neinhibītē un neinducē CYP450 enzīmus un nav CYP450 enzīmu substrāts. Tas nav arī glikuronidācijas enzīmu inhibitors. Difelikefalīns nav cilvēka transportproteīnu substrāts vai inhibitors (skatīt 5.2. apakšpunktu). Līdz ar to difelikefalīna mijiedarbība ar citām zālēm ir maz ticama.

Vienlaicīga citu zāļu, piemēram, sedatīvo antihistamīna līdzekļu, opioīdu grupas pretsāpju līdzekļu vai citu CNS nomācošu līdzekļu (piemēram, klonidīna, ondansetrona, gabapentīna, pregabalīna, zolpidēma, alprazolāma, sertralīna, trazodona) lietošana var palielināt reiboņa un miegainības iespējamību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Dati par difelikefalīna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi attiecībā uz reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Kapruvia lietošanas grūtniecības laikā.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai difelikefalīns izdalās cilvēka pienā.

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Lēmums pārtraukt barošana ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Kapruvia jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda, ka difelikefalīns izdalās pienā.

##### Fertilitāte

Nav datu par difelikefalīna ietekmi uz cilvēku fertilitāti. Difelikefalīna pētījumos ar žurkām netika novērota ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Kapruvia maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Ir ziņots par miegainību un/vai reiboni pacientiem, kuri saņem difelikefalīnu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jābrīdina par transportlīdzekļu vadīšanu vai bīstamu mehānismu apkalpošanu, līdz ir zināma difelikefalīna ietekme uz pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Miegainība radās pirmajās 3 ārstēšanas nedēļās un, turpinot ārstēšanu, tai bija tendence mazināties. Reibonis radās pirmajās 9 ārstēšanas nedēļās un parasti bija pārejošs.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Placebo kontrolētos un nekontrolētos 3. fāzes klīniskajos pētījumos apmēram 6,6% pacientu difelikefalīna lietošanas laikā bija vismaz viena nevēlama blakusparādība. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija miegainība (1,1%), reibonis (0,9%), parestēzija (tostarp hipestēzija, mutes dobuma parestēzija un mutes dobuma hipestēzija) (1,1%), galvassāpes (0,6%), slikta dūša (0,7%), vemšana (0,7%), caureja (0,2%) un garīgā stāvokļa izmaiņas (tostarp apjukuma stāvoklis) (0,3%). Lielākā daļa šo blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas, tām nebija kaitīgu seku, un, turpinot

ārstēšanu, tās izzuda. Neviena blakusparādība nebija būtiska, un jebkuru iepriekš norādīto blakusparādību, kuru dēļ pārtrauca ārstēšanu, sastopamība bija  $\leq 0,5\%$ .

#### Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Placebo kontrolētajos un nekontrolētajos 3. fāzes klīniskajos pētījumos ar pacientiem, kuru ārstēšanā izmantots difelikefalīns (N = 1306), novērotās nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas 1. tabulā atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai, vēlamajiem termiņiem un biežumam.

Biežums ir klasificēts kā bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ) un retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ).

**1. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar difelikefalīna lietošanu hemodialīzes pacientiem**

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Bieži	Retāk
Psihiskie traucējumi		Garīgā stāvokļa izmaiņas <sup>1</sup>
Nervu sistēmas traucējumi	Miegainība; parestēzija <sup>2</sup>	Reibonis; galvassāpes
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Vemšana; slikta dūša; caureja

<sup>1</sup> Garīga stāvokļa izmaiņas iekļauti MedDRA vēlamie termiņi par apjukuma stāvokli un garīgā stāvokļa izmaiņām.

<sup>2</sup> Parestēzijā iekļauti MedDRA vēlamie termiņi par parestēziju, hipestēziju, mutes dobuma parestēziju un mutes dobuma hipestēziju.

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Miegainība*

Par miegainību kā ārstēšanas izraisītu nevēlamu blakusparādību ziņots 2,2% pētāmo personu, kuras bija randomizētas difelikefalīna grupā. Lielākā daļa šo blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas. Miegainības dēļ ārstēšanu ar difelikefalīnu pārtrauca 0,3% pacientu. Par miegainību kā būtisku nevēlamu blakusparādību ziņots  $< 0,1\%$  ar difelikefalīnu ārstētu pētāmo personu. 1,1% pacientu ziņots, ka miegainībai ir cēloņsakarība ar difelikefalīna lietošanu. Miegainība radās pirmajās 3 ārstēšanas nedēļās un, turpinot ārstēšanu, tai bija tendence mazināties. Miegainības iespējamība var palielināties, ja difelikefalīnu lieto vienlaicīgi ar citām zālēm (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

##### *Reibonis*

Par reiboni kā ārstēšanas izraisītu nevēlamu blakusparādību ziņots 7,9% pētāmo personu, kuras bija randomizētas difelikefalīna grupā. Lielākā daļa šo blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas. Reiboņa dēļ ārstēšanu ar difelikefalīnu pārtrauca 0,5% pacientu. Par reiboni kā būtisku nevēlamu blakusparādību ziņots 0,5% ar difelikefalīnu ārstētu pētāmo personu. 0,9% pacientu ziņots, ka reibonim ir cēloņsakarība ar difelikefalīna lietošanu. Reibonis radās pirmajās 9 ārstēšanas nedēļās un parasti bija pārejošs. Reiboņa iespējamība var palielināties, ja difelikefalīnu lieto vienlaicīgi ar citām zālēm (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

##### *Garīgā stāvokļa izmaiņas*

Par garīgā stāvokļa izmaiņām (tostarp apjukuma stāvokli) kā ārstēšanas izraisītu nevēlamu blakusparādību ziņots 4,4% pētāmo personu, kuras bija randomizētas difelikefalīna grupā. Lielākā daļa šo blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas. Garīgā stāvokļa izmaiņu dēļ ārstēšanu ar difelikefalīnu pārtrauca 0,2% pacientu.

Par garīgā stāvokļa izmaiņām kā būtisku nevēlamu blakusparādību ziņots 2,2% ar difelikefalīnu ārstētu pētāmo personu. 0,3% pacientu ziņots, ka garīgā stāvokļa izmaiņām ir cēloņsakarība ar difelikefalīna lietošanu.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## 4.9 Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos pacientiem, kuriem tika veikta hemodialīze, tika ievadīta viena difelikefalīna deva, kas ir līdz 12 reizēm lielāka, un vairākas difelikefalīna devas, kas ir līdz 5 reizēm lielākas par klīnisko devu jeb 0,5 mikrogramiem/kg. Tika novērots no devas atkarīgs nevēlamo blakusparādību pieaugums, tostarp reibonis, miegainība, garīgā stāvokļa izmaiņas, parestēzija, nogurums, hipertensija un vemšana.

Pārdozēšanas gadījumā jānodrošina pacienta klīniskajam statusam atbilstoša medicīniskā aprūpe. Četras stundas ilga hemodialīze, izmantojot augstas plūsmas dialīzes aparātu, no plazmas efektīvi izvadīja apmēram 70–80% difelikefalīna, un difelikefalīns vairs nebija nosakāms plazmā pēc otrā no diviem dialīzes cikliem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: visi citi ārstnieciskie līdzekļi, citi ārstnieciskie līdzekļi, ATĶ kods: V03AX04

#### Darbības mehānisms

Difelikefalīns ir selektīvs kappā opioīdu receptoru agonists, kura spēja iekļūt centrālajā nervu sistēmā ir zema.

Difelikefalīna fizikāli ķīmiskās īpašības (hidrofils, sintētisks D-aminoskābes peptīds ar augstu polāro virsmas laukumu un lādiņu fizioloģiskajā pH) mazina tā pasīvo difūziju (caurlaidību) un aktīvo pārnesei caur membrānām, tādējādi ierobežojot iekļūšanu centrālajā nervu sistēmā.

Tiek uzskatīts, ka ar hronisku nieru slimību saistītas niezes patofizioloģijai ir daudzi faktori, tostarp sistēmisks iekaisums un endogēnās opioīdu sistēmas nelīdzsvarotība (piemēram, mu opioīdu receptoru pārmērīga ekspresija un vienlaicīga kappā opioīdu receptoru lejupejoša regulācija). Ir zināms, ka opioīdu receptori modulē niezes signālus un iekaisumu, bet kappā opioīdu receptoru aktivizācija mazina niezi un rada imūnmodulējošu ietekmi.

Tiek uzskatīts, ka difelikefalīna īstenotā kappā opioīdu receptoru aktivizēšana perifērajās sensoro neironu un imūnās sistēmas šūnās mehāniski nodrošina pretniezes un pretiekaisuma iedarbību.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

##### *Placebo kontrolēti pētījumi*

Divos pivotālos 3. fāzes klīniskajos pētījumos, kas bija līdzvērtīgi dubultakli, randomizēti un placebo kontrolēti (KALM-1 un KALM-2), hroniskas nieru slimības pacienti, kuriem tika veikta hemodialīze un kuriem bija vidēji stipra vai stipra nieze, saņēma placebo vai 0,5 mikrogramus/kg difelikefalīna intravenozi 3 reizes nedēļā pēc hemodialīzes 12 nedēļu garumā. Pacientiem, kuriem noteiktā nedēļā tika veikta papildu dialīze, bija atļauts lietot ne vairāk kā 4 devas nedēļā. Primārais mērķa kritērijs abos pētījumos bija to pacientu procentuālais skaits, kuriem tika panākts vismaz 3 punktu samazinājums, salīdzinot ar sākumstāvokli, stiprākās niezes skaitliskā novērtējuma skalā (*Worst Itching-Numerical Rating Scale*, WI-NRS) 12 nedēļu laikā. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji abos pētījumos bija pacientu procentuālais skaits ar WI-NRS vērtējuma uzlabošanos par vismaz 4 punktiem pēc 12 nedēļām un niezes stipruma un ar niezi saistītas dzīves kvalitātes (*Quality of Life - QoL*) izmaiņas, mērot pēc kopējās Skindex-10 un 5-D niezes skalas. Iekļauta arī respondentu analīze atbilstoši Pacientu vispārējiem iespaidiem par izmaiņām.

Pivotālajos pētījumos kopā bija iekļauts 851 pacients ar vidēji stipru vai stipru niezi (sākumstāvokļa Wi-NRS > 4). Vidējais vecums bija 59 gadi, 33,1% pacientu vecums bija 65 gadi un vairāk, 11,1% pacientu vecums bija 75 gadi un vairāk; 60% pacientu bija vīrieši. Sākumstāvokļa vidējie WI-NRS rādītāji bija 7,18 gan difelikefalīna, gan placebo grupā; sākumstāvokļa WI-NRS rādītāja mediāna

bija 7,13 (diapazonā 4,2–10) difelikefalīna un 7,13 (diapazonā 4,2–10) placebo grupā. Citas slimības raksturīgās īpašības pētījuma sākumā difelikefalīna un placebo grupās bija salīdzināmas: laiks kopš hroniskās nieru slimības diagnozes (8,22 gadi salīdzinājumā ar 8,54 gadiem), niezes ilgums (3,20 gadi salīdzinājumā ar 3,31 gadu) un niezes mazināšanai paredzēto zāļu, piemēram, antihistamīna līdzekļu, kortikosteroīdu, gabapentīna vai pregabalīna, lietošana (37,5% salīdzinājumā ar 38%). Visos pētījumos difelikefalīns 12 nedēļu laikā būtiski samazināja niezes intensitāti un uzlaboja ar niezi saistīto QoL, kā parādīts 2. tabulā.

**2. tabula. KALM-1 un KALM-2 primāro un galveno sekundāro iznākumu kopsavilkums 12. nedēļā**

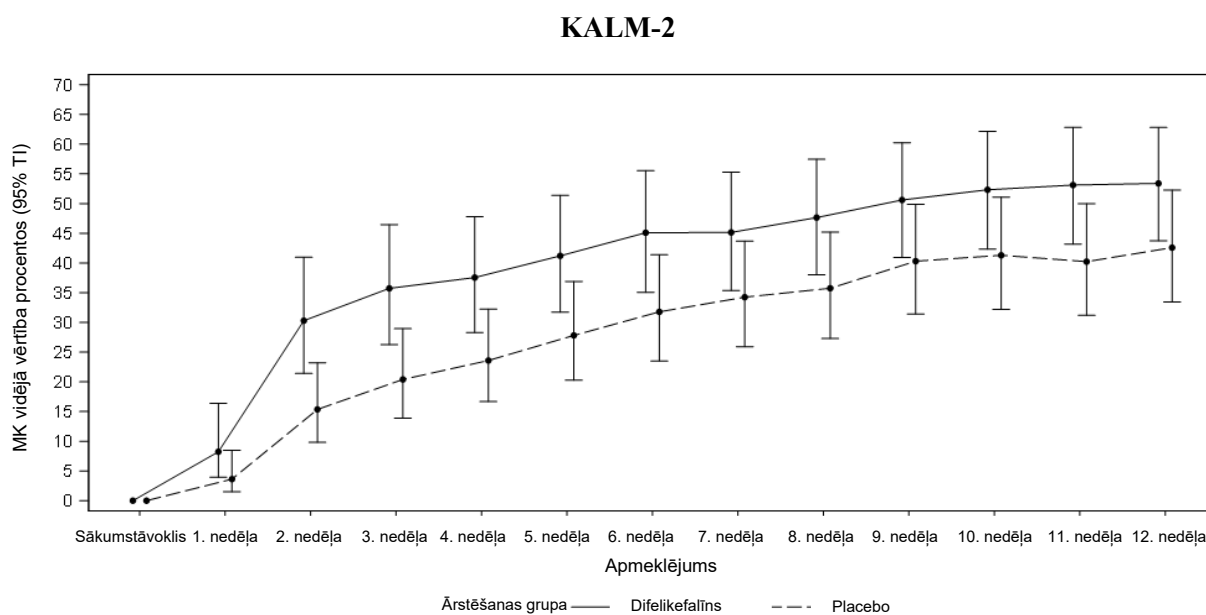
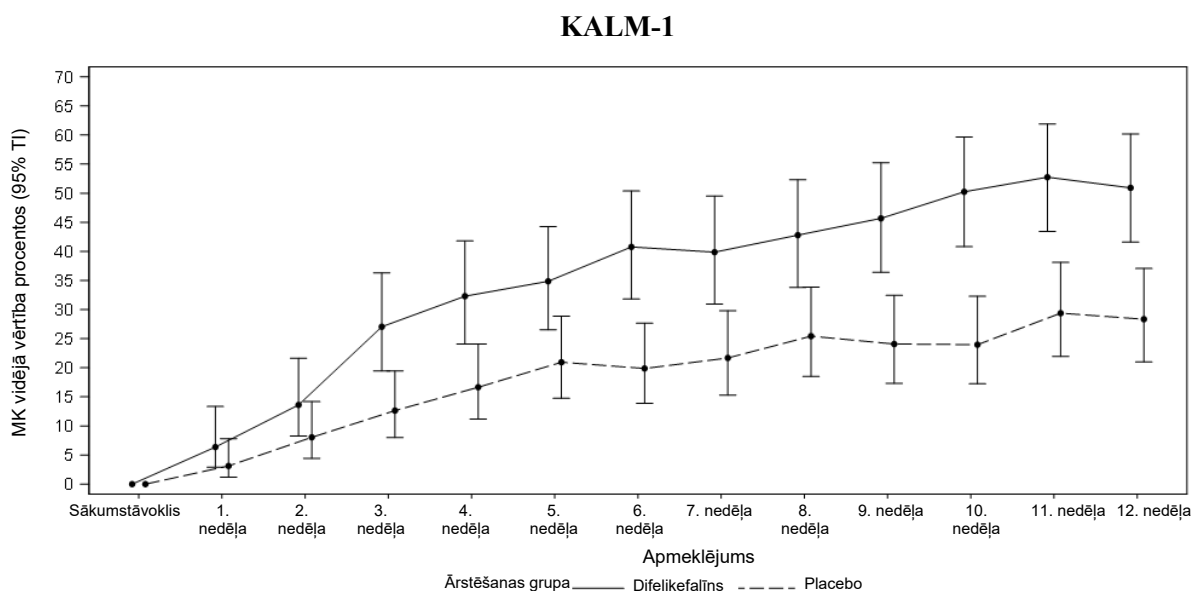
Mērķa kritērijs 12. nedēļas beigās	KALM-1 (n = 378)		KALM-2 (n = 473)	
	difelikefalīns (n = 189)	Placebo (n = 189)	difelikefalīns (n = 237)	Placebo (n = 236)
<b>Primārais mērķa kritērijs</b>				
<b>WI-NRS</b>				
Pacienti ar $\geq 3$ punktu uzlabojumu (%)	51,0% (p < 0,001)	27,6%	54,0% (p = 0,02)	42,2%
<b>Sekundārie mērķa kritēriji</b>				
<b>WI-NRS</b>				
Pacienti ar $\geq 4$ punktu uzlabojumu (%)	38,9% (p < 0,001)	18,0%	41,2% (p = 0,01)	28,4%
<b>Skindex-10</b>				
Izmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli [kopējais rezultāts]	-17,2 (p < 0,001)	-12,0	-16,6 (p = 0,171)	-14,8
<b>5-D nieze</b>				
Izmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli [kopējais rezultāts]	-5,0 (p < 0,001)	-3,7	-4,9 Nav piemērojams <sup>1</sup>	-3,8

<sup>1</sup> Nepārbaudīja hierarhiskās pārbaudes secības dēļ.

1. attēlā parādīta vidējā procentuālā vērtība no KALM-1 un KALM-2 datiem ar  $\geq 3$  punktu uzlabojumu, salīdzinot ar sākumstāvokli, pēc WI-NRS rādītāja atbilstoši pētījuma nedēļai. Pamatojoties uz izredžu attiecību, statistiski ticami uzlabojumi ar pārākumu difelikefalīna grupā tika novēroti 3. nedēļā pētījumā KALM-1 un 2. nedēļā pētījumā KALM-2 un turpinājās katrā nākamajā nedēļā līdz 12. nedēļai abos pētījumos.



**1. attēls. Pacientu ar WI-NRS rādītāja uzlabojumu par  $\geq 3$  punktiem procentuālā attiecība atbilstoši nedēļai pētījumā KALM-1 un KALM-2 (ITT populācija)**



TI = ticamības intervāls; ITT = ārstēt paredzētie pacienti; MK = mazākās kvadrātiskās vērtības; WI-NRS = stiprākās niezes skaitliskā novērtējuma skala (*Worst Itching-Numerical Rating Scale*)

**Atklāti pētījumu pagarinājumi**

Vienas grupas atklātos pētījumos KALM-1 un KALM-2 pagarinājumos, izmantojot 5-D niezes skalu, 712 pacientiem tika novērtēta līdz 52 nedēļām ilgas difelikefalīna terapijas efektivitāte.

Pacientiem, kuri dubultklās fāzes beigās pārgāja no placebo uz difelikefalīna lietošanu, pēc 4 ārstēšanas nedēļām tika novērots 5-D niezes rādītāja uzlabojums, un MK vidējās vērtības (SE) izmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli, bija līdzīgas kā pacientiem, kuri difelikefalīnu saņēma jau no pētījuma sākuma: -6,0 (0,22) salīdzinājumā ar -5,7 (0,23). 5-D niezes rādītāja uzlabojums abās ārstēšanas grupās saglabājās visu 52 ārstēšanas nedēļu laikā.

**Pediatriiskā populācija**

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus difelikefalīnam vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās ar hronisku nieru slimību saistītas niezes ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, kuriem tiek veikta hemodialīze, difelikefalīna pilnais ķermeņa klīrenss ir samazināts salīdzinājumā ar veseliem cilvēkiem, un koncentrācija plazmā pazeminās lēnām, līdz zāles tiek izvadītas dialīzes laikā. Tā kā dialīzes laikā tiek izvadīti 70–80% difelikefalīna, difelikefalīnu šiem pacientiem ievada pēc katras hemodialīzes sesijas. Pieejami dati par individuālo mainīgumu dažādiem hemodialīzes pacientiem, kuri saņem 0,5 mikrogramus/kg difelikefalīna, liecina, ka AUC mainīgums var pārsniegt 30%.

### Izkliede

Difelikefalīna piesaiste pie plazmas proteīniem ir zema līdz vidēja (24–32%), un nieru darbības traucējumi to neietekmē. Vidējais izklijes tilpums līdzsvara koncentrācijā bija 145–189 ml/kg veselām pētāmām personām un 214–301 ml/kg hemodialīzes pacientiem ar vidēji stipru vai stipru niezi. Difelikefalīna iekļūšana centrālajā nervu sistēmā ir ierobežota (zem kvantifikācijas līmeņa), par ko liecina fizikāli ķīmiskie, *in vitro* un dzīvnieku dati.

### Eliminācija

Veselām pētāmām personām difelikefalīna eliminācija primāri notiek caur nierēm, tādējādi apmēram 81% devas tiek izvadīts ar urīnu, bet 11% - ar izkārnījumiem. Gan veseliem brīvprātīgajiem, gan pētāmām personām, kurām tika veikta hemodialīze, lielākā daļa devas, kas izvadīta ar urīnu un fekālijām, bija nemainīts difelikefalīns ar nelielu iespējamo metabolītu daudzumu, un neviens no tiem nepārsniedza 2,5%. Vidējais kopējais klīrenss bija diapazonā no 54 līdz 71 ml/h/kg, bet vidējais eliminācijas pusperiods — no 2 līdz 3 stundām. Savukārt hemodialīzes pacientiem eliminācija pārsvarā notika ar fekālijām, kas vidēji sasniedza apmēram 59% no devas; apmēram 19% tika atgūti dializātā un apmēram 11% tika atrasti urīnā. Salīdzinājumā ar pētāmām personām, kurām ir normāla nieru darbība, vidējais kopējais klīrenss samazinājās un eliminācijas pusperiods pagarinājās apmēram 10 reizes diapazonā attiecīgi 5,3–7,5 ml/h/kg un 23–31 stunda.

### Mijiedarbība ar citām zālēm

Difelikefalīns nav CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vai CYP3A4 substrāts un CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 vai CYP3A4/5 inhibitors, un tam piemīt minimāla spēja inducēt cilvēka CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A vai šādas spējas nav vispār. Tas nav arī glikuronidācijas enzīmu (UGT1A3, UGT1A9 vai UGT2B7) inhibitors.

Turklāt difelikefalīns nav BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OCT3, P-glikoproteīna, PEPT1 vai PEPT2 inhibitors un nav ASBT, BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT2, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, OCT2, OCT3, OCTN1, OCTN2, OSTαβ, P-glikoproteīna, PEPT1 vai PEPT2 substrāts.

### Linearitāte/nelinearitāte

Veselām pētāmām personām difelikefalīna farmakokinētika ir lineāra un proporcionāla devai (pārbaudīta ar devas diapazonu no 1 līdz 40 un no 1 līdz 20 mikrogramiem/kg attiecīgi pētījumos ar vienu devu un atkārtotām devām). Tika noteikta arī līdzsvara stāvokļa devu proporcionalitāte hroniskas nieru slimības pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze un kuri 1 nedēļu saņēma atkārtotas 0,5-2,5 mikrogrami/kg devas 3 reizes nedēļā 1 nedēļu. Tomēr citā pētījumā tika novērota devas proporcionalitāte 0,5 un 1 mikrograma/kg devai, bet ne 1,5 mikrogrami/kg devai. Minimālās plazmas koncentrācijas vērtības līdzsvara stāvokli sasniedza ar otro devu, un 0,5 mikrograma/kg devai vidējais akumulācijas rādītājs vienā pētījumā bija 1,144, pamatojoties uz  $AUC_{0-48\text{ h}}$ , un 1,33 citā pētījumā, pamatojoties uz  $AUC_{0-44\text{ h}}$ ; tas liecina, ka uzkrāšanās parametru mainīgums var pārsniegt 30%.

### Īpašības konkrētās pētāmo personu vai pacientu grupās

Atbilstoši pieejamajiem pierādījumiem nekas neliecina, ka tādi faktori kā vecums, dzimums, etniskā izcelsme vai viegli līdz vidēji aknu darbības traucējumi varētu ietekmēt difelikefalīna farmakokinētiku.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotas devas toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

#### Reproduktīvā toksicitāte

Žurkām tēviņu un mātīšu fertilitāte, agrīnā embrionālā, kā arī prenatālā un postnatālā attīstība netika ietekmēta, ja iedarbība līdz 2000 reizēm pārsniedza cilvēka AUC. Arī trušiem prenatālā attīstība netika traucēta, neraugoties uz izteiktu toksisku iedarbību uz mātīti, ja iedarbība 30 reizes pārsniedza cilvēka AUC.

Žurkām difelikefalīns šķērso placentu.

#### Neatbilstošas lietošanas un atkarības potenciāls

Neatbilstošas lietošanas un atkarības potenciāla pētījumi ar žurkām liecina, ka pastāv maza iespējamība, ka difelikefalīns varētu radīt fiziskas atkarības vai iespējamās neatbilstošas lietošanas risku.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Etiķskābe (pH pielāgošanai)  
Nātrija acetāta trihidrāts (pH pielāgošanai)  
Nātrija hlorīds  
Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Kapruvia tiek piegādāts vienreiz lietojamā 2 ml (1. hidrolītiskās klases) stikla flakonā ar brombutila gumijas aizbāzni, alumīnija blīvi un zilu atvāzamu plastmasas vāciņu.

Iepakojumā ir 3 vai 12 flakoni ar 1 ml šķīduma injekcijām.  
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

#### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

#### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

ES/1/22/1643/001  
ES/1/22/1643/002

#### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2022. gada 25. aprīlī

#### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI  
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU  
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Kapruvia 50 mikrogramu/ml šķīdums injekcijām  
*difelikefalinum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrā flakonā ir 50 mikrogrami difelikefalīna.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: etiķskābe un nātrija acetāta trihidrāts (pH pielāgošanai), nātrija hlorīds un ūdens injekcijām.

Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām

3 flakoni ar 1 ml

12 flakoni ar 1 ml

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONA MARKĒJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Kapruvia 50 mikrogramu/ml injekcijām  
*difelikefalinum*  
i.v.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

50 mikrogramu/ml

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Kapruvia 50 mikrogramu/ml šķīdums injekcijām *difelikefalinum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Kapruvia un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Kapruvia lietošanas
3. Kā lietot Kapruvia
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Kapruvia
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Kapruvia un kādam nolūkam to lieto**

Kapruvia satur aktīvo vielu difelikefalīnu. To lieto **niezes ārstēšanai** pieaugušajiem ar hronisku nieru slimību, kuriem nepieciešama dialīze asiņu attīrīšanai.

Kapruvia iedarbojas uz mērķiem organismā, kurus sauc par kappā opioīdu receptoriem, kas ir iesaistīti niezes uztveres kontrolēšanā. Stimulējot šos receptorus uz nerviem un imūnšūnām ārpus galvas smadzenēm, Kapruvia mazina niezes sajūtu, ko izraisa hroniska nieru slimība. Aktīvā viela difelikefalīns nešķērso asins-smadzeņu barjeru (dabisku aizsargbarjeru starp asinsvadiem un galvas smadzenēm), pazeminot blakusparādību risku.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Kapruvia lietošanas**

**Nelietojiet Kapruvia šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret difelikefalīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Kapruvia lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja:

- Jums ir paaugstināts kālija līmenis asinīs;
- Jums ir vai ir bijis sirds vājums vai sirds ritma traucējumi;
- Jums ir traucēta asins-smadzeņu barjeras darbība (piemēram, vēzis galvas smadzenēs vai centrālajā nervu sistēmā, vai centrālās nervu sistēmas slimība, piemēram, multiplā skleroze vai demence), jo tas Jums var paaugstināt blakusparādību risku;
- Jums ir 65 vai vairāk gadi, jo Jums var būt lielāka iespējamība, ka zāles izraisīs miegainību;
- Jūs lietojat zāles, kas var paaugstināt miegainības vai reiboņa risku, piemēram:
  - zāles, kas palēnina galvas smadzeņu darbību, piemēram, zāles, kas palīdz miega traucējumu un trauksmes gadījumā;

- zāles alergijas, saaukstēšanās, sliktas dūšas un/vai vemšanas ārstēšanai, ko dēvē par sedatīviem antihistamīna līdzekļiem;
- spēcīgas pretsāpju zāles jeb opioīdu grupas analgētiskie līdzekļi.

Ja lietojat kādas no šīm zālēm, konsultējieties ar ārstu.

### **Bērni un pusaudži**

Kapruvia neiesaka lietot bērniem, kas jaunāki par 18 gadiem, jo nav pētīta šo zāļu lietošana šiem pacientiem.

### **Citas zāles un Kapruvia**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms Kapruvia lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Nav pētīta Kapruvia lietošana grūtniecēm. Nav zināms, vai Kapruvia var kaitēt nedzimušam bērnam. Ārsts ar Jums apspriedīs, vai Kapruvia drīkst lietot grūtniecības laikā.

Nav zināms, vai difelikefālīns var nokļūt mātes pienā. Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, ārsts ieteiks, vai pārtraukt barošanu ar krūti vai Kapruvia lietošanu, apsverot barošanas ar krūti sniegtos ieguvumus zīdāinim un Kapruvia lietošanas sniegtos ieguvumus Jums — mātei.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Kapruvia var izraisīt miegainību un reiboni, kas var ietekmēt Jūsu reakcijas spējas. Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus, ja Jūsu reakcijas spējas ir samazinātas vai Jūs nezināt, kāda ir Kapruvia ietekme uz Jūsu reakcijas spējām.

### **Kapruvia satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot Kapruvia**

Ārsts aprēķinās Jums pareizo Kapruvia devu atbilstoši Jūsu ķermeņa masai. Ārsts vai medmāsa to injekcijas veidā ievadīs vēnā dialīzes beigās, izmantojot caurulīti, kas savieno Jūsu ķermeni ar dialīzes aparātu.

Kapruvia tiek ievadīta 3 reizes nedēļā. Šī deva tiek palielināta līdz 4 reizēm nedēļā, ja tiek veikta ceturrtā dialīze. Nav ieteicams lietot vairāk kā 4 devas, pat ja dialīzes reižu skaits nedēļā ir vairāk nekā četras.

Ja dialīze nav pabeigta, ārsts izlems, vai Jums ir labāk saņemt Kapruvia pēc nepabeigtās dialīzes sesijas vai nogaidīt līdz nākamajai dialīzes reizei.

Ja tiek izlaista dialīzes sesija, nākamās dialīzes laikā Jums ievadīs parasto Kapruvia devu.

Tiek paredzēts, ka nieze samazināsies pēc 2–3 ārstēšanas nedēļām ar Kapruvia.

### **Pacienti ar pavājinātu aknu darbību**

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav jāpielāgo deva. Kapruvia neiesaka lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, jo nav pētīta zāļu lietošana šiem pacientiem.

### **Ja Jums Kapruvia ievadīts vairāk nekā noteikts**

Tādējādi tiek palielināts 4. punktā minēto blakusparādību biežums. Ja domājat, ka tas attiecas uz Jums, informējiet ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pacientiem, kuri ir lietojuši šīs zāles, ir konstatētas tālāk minētās blakusparādības.

**Bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- miegainība;
- jušanas traucējumi ādā, piemēram, notirpums, durstīšana, dedzināšana vai nejutīgums, jušanas vai jutīguma samazināšanās.

**Reti** (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- reibonis;
- galvassāpes;
- garīgā stāvokļa (modrības un domu skaidrības) izmaiņas, tostarp apjukums;
- slikta dūša, vemšana;
- caureja.

#### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

#### 5. Kā uzglabāt Kapruvia

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc “EXP” vai “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

#### 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

##### Ko Kapruvia satur

- Aktīvā viela ir difelikefalīns.  
Katrs flakons satur 50 mikrogramus difelikefalīna (acetāta formā) 1,0 ml šķīduma.
- Citas sastāvdaļas ir etiķskābe (pH pielāgošanai), nātrija acetāta trihidrāts (pH pielāgošanai), nātrija hlorīds, ūdens injekcijām. Skatīt 2. punktu “Kapruvia satur nātriju”.

##### Kapruvia ārējais izskats un iepakojums

Kapruvia ir caurspīdīgs, bezkrāsains šķīdums bez daļiņām (pH 4,5). Tas tiek piegādāts stikla flakonā ar gumijas aizbāzni, alumīnija blīvi un zilu, atvāzamu plastmasas vāciņu.

Iepakojumā ir 3 un 12 flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

**Ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:  
<http://www.ema.europa.eu>.