

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kapruvia 50 mikrogrammi/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga 1 ml viaal sisaldab 50 mikrogrammi difelikefaliini (atsetaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge, värvitu, osakestevaba lahus (pH 4,5).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kapruvia on näidustatud hemodialüüsi saavatele täiskasvanutele kroonilise neeruhaigusega kaasneva keskmise kuni raske sügeluse raviks (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kapruvia't tohib kasutada ainult hemodialüüsikeskuses hemodialüüsi ajal.

Kapruvia on ette nähtud kasutamiseks tervishoiutöötajate poolt, kellel on kogemus selliste seisundite ravimisel, mille puhul difelikefaliin on näidustatud. Enne difelikefaliiniga ravi alustamist tuleb välistada muud sügeluse põhjused peale kroonilise neeruhaiguse.

Annustamine

Difelikefaliini manustatakse 3 korda nädalas veenisiseses boolussüstena dialüüsiahela veenikateetri kaudu hemodialüüsi raviseansi lõpus kas tagasiloputuse ajal või selle järel.

Difelikefaliini soovitatav annus on 0,5 mikrogrammi/kg kuivkehamassi kohta (st dialüüsijärgse sihtkaalu järgi). Kogu viaalist vajalik annuse maht (ml) arvutatakse järgnevalt: $0,01 \times \text{kuivkehamass (kg)}$, ümardatuna lähima kümnendini (0,1 ml). Patsientidel kuivkehamassiga 195 kg või rohkem on soovituslik annus 100 mikrogrammi (2 ml). Üksikasjalikud süstitavad mahud on toodud allolevas tabelis.

Kaaluvahemik (kuivkehamass kilogrammides)	Süstitav maht 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

Kaaluvahemik (kuivkehamass kilogrammides)	Süstitav maht¹ (ml)
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 Kui süstimiseks vajaminev maht ületab 1 ml võib olla vaja rohkem kui 1 viaali.

Difelikefaliini mõju sügeluse vähendamisel on oodatav 2...3-nädalase ravi järel.

Vahele jäänud annused

Regulaarselt plaanitud hemodialüüsi raviseansi vahele jäämise korral tuleb manustada tavapärase annus Kapruvia't järgmise hemodialüüsi ajal.

Täiendav ravi

Kui nädala jooksul toimub 4. hemodialüüsi raviseanss, tuleb Kapruvia't manustada hemodialüüsi lõpus vastavalt soovitatavale annusele. Nädalas ei tohi manustada üle 4 annuse, isegi juhul, kui hemodialüüsi raviseansside arv ületab 4 korda nädalas. Kapruvia 4. annuse manustamine ei põhjusta tõenäoliselt difelikefaliini kuhjumist, mis võib olla ohutusega seotud probleem, kuna suurem osa eelmisest raviseansist ülejäänud difelikefaliini eemaldatakse hemodialüüsil (vt lõigud 4.9 ja 5.2). Siiski pole 4. annuse ohutus ja tõhusus puudulike andmete tõttu täielikult kindlaks tehtud.

Lõpetamata hemodialüüsi raviseansi patsiendid

Lühemate kui 1-tunniste hemodialüüsi raviseansside korral ei tohi difelikefaliini manustada kuni järgmise hemodialüüsi raviseansini.

Hemodialüüsi ajal difelikefaliini manustamise järel väljub kehast kuni 70% ravimist enne järgmist hemodialüüsi seanssi (vt lõigud 4.9 ja 5.2). Difelikefaliini järelejääv plasmataase järgmise hemodialüüsi ajal väheneb umbes 40...50% võrra hemodialüüsi esimese tunni jooksul.

Maksapuudulikkusega patsiendid

Kerge või keskmise maksapuudulikkusega patsientidel ei ole annuseid vaja kohandada (vt lõik 5.2). Difelikefaliini ei ole uuritud raske maksapuudulikkusega patsientidel (*National Cancer Institute, NCI* (Riiklik Vähiinstituut) *Organ Dysfunction Working Group, ODWG* (Organite väärtalitluse töörühm)) ja ei ole seetõttu soovitatav kasutada selles patsiendirühmas.

Eakad patsiendid (≥ 65-aastased)

Eakate patsientide annustamissoovitused vastavad täiskasvanud patsientide omadele.

Lapsed

Difelikefaliini ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 12...17 aastat ei ole veel tõestatud.

Praegu saadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.1.

Difelikefaliini ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 aasta ei ole veel tõestatud.

Alla 12-aastaste patsientide kohta andmed puuduvad.

Manustamisviis

Kapruvia't ei tohi lahjendada ega segada teiste ravimitega.

Dialüsaatori membraan eemaldab difelikefaliini ja seda tuleb manustada pärast seda, kui veri ei ringle enam dialüsaatoris. Difelikefaliini manustatakse 3 korda nädalas veenisiseses boolussüstena dialüüsiahela veenikateetri kaudu hemodialüüsi raviseansi lõpus kas tagasiloputuse ajal või selle järel.

Tagasiloputuse järgsel manustamisel tuleb vähemalt 10 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahust tagasiloputuse kogusest manustada pärast Kapruvia süstimist. Kui annus manustatakse tagasiloputuse ajal ei ole täiendavat naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust kateetri loputamiseks vaja.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüperkaleemia

Hemodialüüsi saavatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel esineb sageli hüperkaleemiat. Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes teatati arvuliselt suuremast hüperkaleemia kõrvaltoimete esinemissagedusest difelikefaliiniga ravitud patsientidel (4,7%; 20/424 patsienti) võrreldes platseeboga (3,5%; 15/424 patsienti). Põhjuslikku seost ei ole kindlaks tehtud. Soovitav on kaaliumisisalduse sage jälgimine.

Südamepuudulikkus ja kodade virvendus

Difelikefaliini kasutamist New Yorgi Südameliidu (*New York Heart Association*) järgi IV klassi südamepuudulikkusega patsientidel ei ole uuritud. Kesksetes kliinilistes uuringutes täheldati difelikefaliiniga ravitud patsientidel südamepuudulikkuse ja kodade virvendusarütmia juhtude väikest arvulist tasakaalutust võrreldes platseeboga, eriti kodade virvendusarütmia patsientidel, kes lõpetasid või jätsid ära kodade virvendusarütmia ravi. Põhjuslikku seost ei ole kindlaks tehtud.

Kahjustatud hematoentsefaalbarjääriga patsiendid

Difelikefaliin on perifeerse toimega kapa-opioidi retseptori agonist, millel on piiratud ligipääs kesknärvisüsteemile (KNS). Hematoentsefaalbarjääri (HEB) terviklikkus on oluline difelikefaliini kesknärvisüsteemi omastamise minimeerimiseks (vt lõik 5.1). Patsientidele, kellel on kliiniliselt olulised HEB-i häired (nt primaarsed aju pahaloomulised kasvaja, kesknärvisüsteemi metastaasid või muud põletikulised seisundid, aktiivne hulgiskleroos, kauglearenenud Alzheimeri tõbi), võib difelikefaliini kesknärvisüsteemi sattumine olla ohtlik. Sellistele patsientidele tuleb Kapruvia't määrata ettevaatlikult, võttes arvesse nende individuaalset kasu-riski suhet ja võimalikke kesknärvisüsteemi toimeid.

Pearinglus ja unisus

Difelikefaliini tarvitavatel patsientidel on esinenud pearinglust ja unisust ning see võib ravi jätkamisel aja jooksul mööduda (vt lõik 4.8). Samaaegne kasutamine koos rahustavate antihistamiinide, opioidanalgeetikumide või muude kesknärvisüsteemi depressantidega võib suurendada nende kõrvaltoimete tõenäosust ja neid tuleb difelikefaliini ravi ajal tarvitada ettevaatlikult (vt lõik 4.5). Võrreldes platseeboga esines difelikefaliiniga ravitud 65-aastastel ja vanematel patsientidel (7,0%) unisust sagedamini kui difelikefaliiniga ravitud alla 65-aastastel patsientidel (2,8%).

Vaimse seisundi muutused

Võib esineda vaimse seisundi muutusi (sh segasusseisund) (vt lõik 4.8), mida tuleb arvesse võtta eriti eakatel patsientidel, kes on sellistele muutustele vastuvõtlikumad.

Teadaolevat toimet omavad abained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi viaali kohta, see tähendab põhimõtteliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole üheski kliinilises uuringus uuritud. Difelikefaliin ei inhibeeri ega indutseeri CYP450-ensüüme ja see ei ole CYP450-ensüümide substraat. See ei ole ka glükuroniseerivate ensüümide inhibiitor. Difelikefaliin ei ole inimtransporterite substraat ega inhibiitor (vt lõik 5.2). Seega ei ole difelikefaliini koostoimed muude ravimitega tõenäolised.

Samaaegne kasutamine koos ravimitega, nagu rahustavad antihistamiinid, opioidanalgeetikumid või muud kesknärvisüsteemi depressandid (nt klonidiin, ondansetron, gabapentiin, pregabaliin, zolpideem, alprasolaam, sertraliin, trasodoon) võib suurendada nende kõrvaltoimete tõenäosust ja neid tuleb difelikefaliini ravi ajal tarvitada ettevaatlikult (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Difelikefaliini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on neid piiratud hulgal.

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusabinõuna soovitatakse Kapruvia kasutamist raseduse ajal vältida.

Imetamine

Ei ole teada, kas difelikefaliin eritub rinnapiima.

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/mitte alustamine Kapruvia'ga, tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Loomkatsed ei näita difelikefaliini imendumist rinnapiima.

Fertiilsus

Andmed difelikefaliini mõju kohta inimese fertiilsusele puuduvad. Difelikefaliiniga rottidel läbi viidud uuringus ei tuvastatud mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kapruvia mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Difelikefaliini saavatel patsientidel on teatatud unisusest ja pearinglusest (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb hoiatada autojuhtimise või ohtlike masinatega töötamise eest, kuni difelikefaliini mõju patsiendi võimele autot juhtida või masinatega töötada ei ole teada. Unisus tekkis esimese 3 ravinädala jooksul ja taandus ravi jätkamisel. Pearinglus tekkis esimese 9 ravinädala jooksul ja oli üldiselt mööduv.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Platseebokontrolliga ja -kontrollita 3. faasi kliinilistes uuringutes koges difelikefaliini ravi ajal umbes 6,6% patsientidest vähemalt üht kõrvaltoimet. Kõige levinumad kõrvaltoimed olid unisus (1,1%), pearinglus (0,9%), paresteesia (sh hüpoesteesia, suu paresteesia ja suu hüpoesteesia) (1,1%), peavalu (0,6%), iiveldus (0,7%), oksendamine (0,7%), kõhulahtisus (0,2%) ja muutused vaimses seisundis (sh segasusseisund) (0,3%). Enamik neist olid kerge või mööduka raskusastmega, ei põhjustanud kahjulikke tagajärgi ja lahenesid jätkuva ravi käigus. Ükski kõrvaltoime ei olnud tõsine ja ravi katkestamiseni viinud ülaltoodud kõrvaltoimete esinemissagedus oli $\leq 0,5\%$.

Kõrvaltoimete koondtabel

Platseebokontrolliga ja -kontrollita 3. faasi kliinilises uuringus tuvastatud kõrvaltoimed difelikefaliiniga (N = 1306) ravitud patsientidel on toodud tabelis 1 MedDRA organsüsteemi klassi, eelistatud tähtaja ja esinemissageduse järgi.

Esinemissagedus on klassifitseeritud kui sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$).

Tabel 1: Hemodialüüsi patsientide difelikefaliini raviga seonduvad kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt
Psühhiaatrilised häired		Muutused vaimses seisundis ¹
Närvisüsteemi häired	Unisus, paresteesia ²	Pearinglus, peavalu
Seedetrakti häired		Oksendamine, iiveldus, kõhulahtisus

¹ Vaimse seisundi muutused sisaldasid MedDRA eelistatud termineid segasusseisundi ja vaimse seisundi muutuste kohta.

² Paresteesia hõlmas MedDRA eelistatud termineid paresteesia, hüpoesteesia, suu paresteesia ja suu hüpoesteesia.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Unisus

Unisusest teatati ravist tingitud kõrvaltoimena 2,2%-l difelikefaliini rühma randomiseeritud isikutest. Valdav enamus neist kõrvaltoimetest olid kerged või mõõdukad. 0,3%-l patsientidest oli difelikefaliiniga ravi katkestamise põhjuseks unisus. Unisusest teatati tõsise kõrvaltoimena $< 0,1\%$ -l difelikefaliiniga ravitud isikutest. 1,1%-l patsientidel teatatud unisusel oli põhjuslik seos difelikefaliini raviga. Unisus tekkis esimese 3 ravinädala jooksul ja taandus ravi jätkamisel. Unisuse tõenäosus võib suureneeda, kui difelikefaliini kasutatakse samaaegselt teiste ravimitega (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Pearinglus

Pearinglusest teatati ravist tingitud kõrvaltoimena 7,9%-l difelikefaliini rühma randomiseeritud isikutest. Valdav enamus neist kõrvaltoimetest olid kerged või mõõdukad. 0,5%-l patsientidest oli difelikefaliiniga ravi katkestamise põhjuseks pearinglus. Pearinglusest teatati tõsise kõrvaltoimena 0,5%-l difelikefaliiniga ravitud isikutest. 0,9%-l patsientidel teatatud pearinglusel oli põhjuslik seos difelikefaliini raviga. Pearinglus tekkis esimese 9 ravinädala jooksul ja oli üldiselt mõõdukas. Pearingluse tõenäosus võib suureneeda, kui difelikefaliini kasutatakse samaaegselt teiste ravimitega (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Vaimse seisundi muutused

Vaimse seisundi muutust (sh segasusseisund) teatati ravist tuleneva kõrvaltoimena 4,4%-l difelikefaliini rühma randomiseeritud isikutest. Enamik neist kõrvaltoimetest olid kerged või mõõdukad. 0,2%-l patsientidest põhjustasid vaimse seisundi muutused difelikefaliiniga ravi katkestamise. Vaimse seisundi muutustest teatati tõsise kõrvaltoimena 2,2%-l difelikefaliiniga ravitud isikutest. 0,3%-l patsientidel teatatud vaimse seisundi muutustel oli põhjuslik seos difelikefaliini raviga (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes manustati hemodialüüsi saavatele patsientidele difelikefaliini kliinilisest annusest (0,5 mikrogrammi/kg) kuni 12-korda suuremaid üksikannuseid ja kuni 5 korda suuremaid

mitmikannuseid. Tuvastati annusest sõltuv kõrvaltoimete sagenemine, sh pearinglus, unisus, muutused vaimses seisundis, paresteesia, väsimus, hüpertensioon ja oksendamine.

Üleannustamise korral tuleb osutada vajalikku ravi vastavalt patsiendi kliinilisele seisundile.

4 tundi kõrgvoodialüsaatoriga hemodialüüs puhastas plasmast tõhusalt umbes 70...80% difelikefaliini ja difelikefaliin ei olnud plasmas tuvastatav teise dialüüsitsükli järel (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kõik teised raviained, teised terapeutilised preparaadid, ATC kood: V03AX04

Toimemehhanism

Difelikefaliin on selektiivne kapa-opioid retseptori agonist, mis tungib vähesel määral kesknärvisüsteemi.

Difelikefaliini füüsikalised-keemilised omadused (suure polaarsete pinna ja laenguga hüdrofiilne, sünteetiline D-aminohappe peptiid füsioloogilise pH juures) vähendavad selle passiivset difusiooni (läbilaskevõimet) ja aktiivset transporti membraanides, vähendades sellega kesknärvisüsteemi tungimist.

Arvatakse, et kroonilise neeruhaigusega seotud sügeluse patofüsioloogia on mitmeteguriline, sealhulgas süsteemne põletik ja endogeense opioid-süsteemi tasakaalutus (nt liigne mu-opioid retseptorite avaldumine ja samaaegne kapa-opioid retseptorite alaregulatsioon). Opioid-retseptorid reguleerivad teadaolevalt sügelussignaale ja põletikku, kus kapa-opioid retseptorid vähendavad sügelust ja tekitavad immunomoduleerivat efekti.

Difelikefaliini kapa-opioid retseptorite aktiveerimine välistes aistinguneuronites ja immuunrakkudes on mehaaniliselt vastutav sügeluse- ja põletikuvastase mõju eest.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Platseebokontrolliga uuringud

Kahes keskses 3-faasi topeltpimedas, juhuslikustatud, platseebokontrolliga sarnases kliinilises uuringus (KALM-1 ja KALM-2) said keskmise kuni raske sügelusega hemodialüüsi saavad kroonilise neeruhaigusega patsiendid 0,5 mikrogrammi/kg difelikefaliini veenisiseselt 3 korda nädalas hemodialüüsi järel 12 nädala jooksul. Maksimaalselt 4 annust nädalas oli lubatud patsientidel, kes said antud nädalal täiendavat dialüüsi. Kummagi uuringu peamine tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutasid halvima sügeluse numbrilise hinnangu skooris (*Worst Itching-Numerical Rating Scale*, WI-NRS) 12 nädalaga ravieelsest vähemalt 3-punktilise paranemise. Kummagi uuringu peamine teisene tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kelle WI-NRS paranes 12 nädalaga vähemalt 4 punkti ja sügeluse raskusastet ning sügelusega seotud elukvaliteeti (*quality of life*, QoL) mõõdeti kogu Skindex-10 ja 5-D sügelusskaala alusel. Lisati ka patsiendi üldise muutuse muljel (*Patient Global Impression of Change*) põhinev ravile reageerimise analüüs.

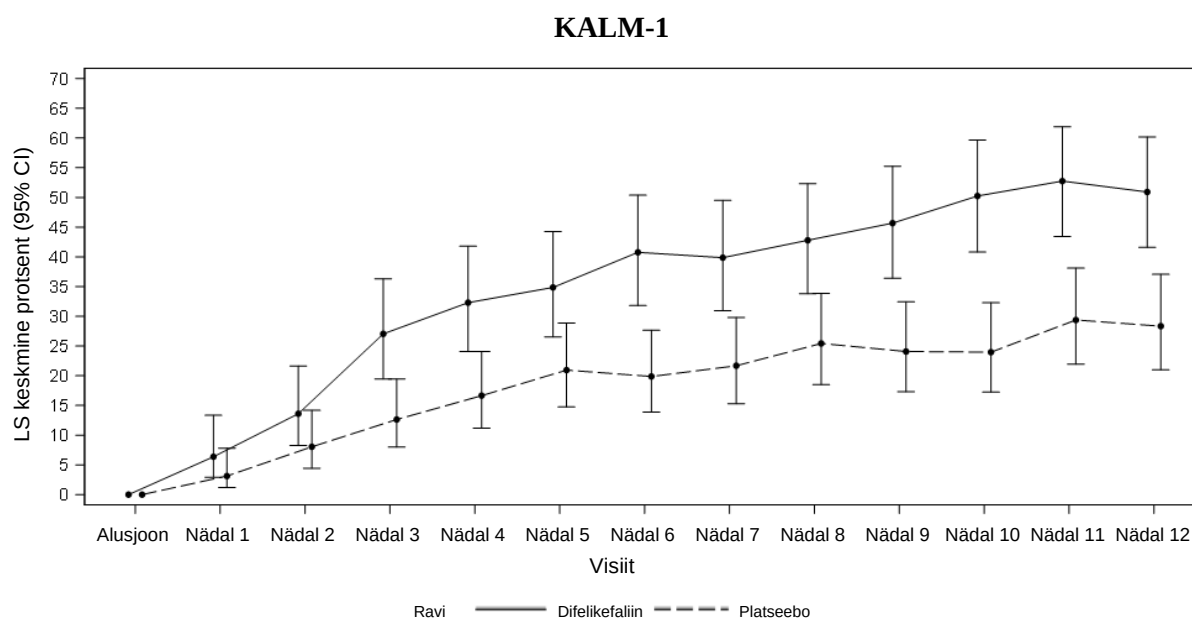
Keskses uuringus osales kokku 851 patsienti, kellel esines mõõdukas kuni raske sügelus (WI-NRS algase > 4). Keskmise vanus oli 59 aastat, 33,1% olid 65-aastased ja vanemad ning 11,1% olid 75-aastased või vanemad; 60% patsientidest olid meessoost. Ravieelne keskmine WI-NRS skoor oli nii difelikefaliini kui ka platseeborühmas 7,18; ravieelne mediaanne WI-NRS skoor oli difelikefaliini rühmas 7,13 (vahemik 4,2...10) ja platseeborühmas 7,13 (vahemik 4,1...10). Muud haiguse omadused ravi alustamisel olid võrreldavad difelikefaliini ja platseebo rühmas: aeg kroonilise neeruhaiguse diagnoosi saamisest (8,22 aastat vs. 8,54 aastat), sügeluse kestus (3,20 aastat vs. 3,31 aastat) ja sügelust vähendavate ravimite kasutamine, nagu antihistamiinid, kortikosteroidid, gabapentiin või pregabaliin (37,5% vs. 38%). Uuringutes vähendas difelikefaliin sügeluse intensiivsust märkimisväärselt ja parandas sügelusega seotud QoL-i 12 nädala vältel, näidatud tabelis 2.

Tabel 2: KALM-1 ja KALM-2 peamiste ja peamiste teiseste tulemuste kokkuvõte nädalal 12

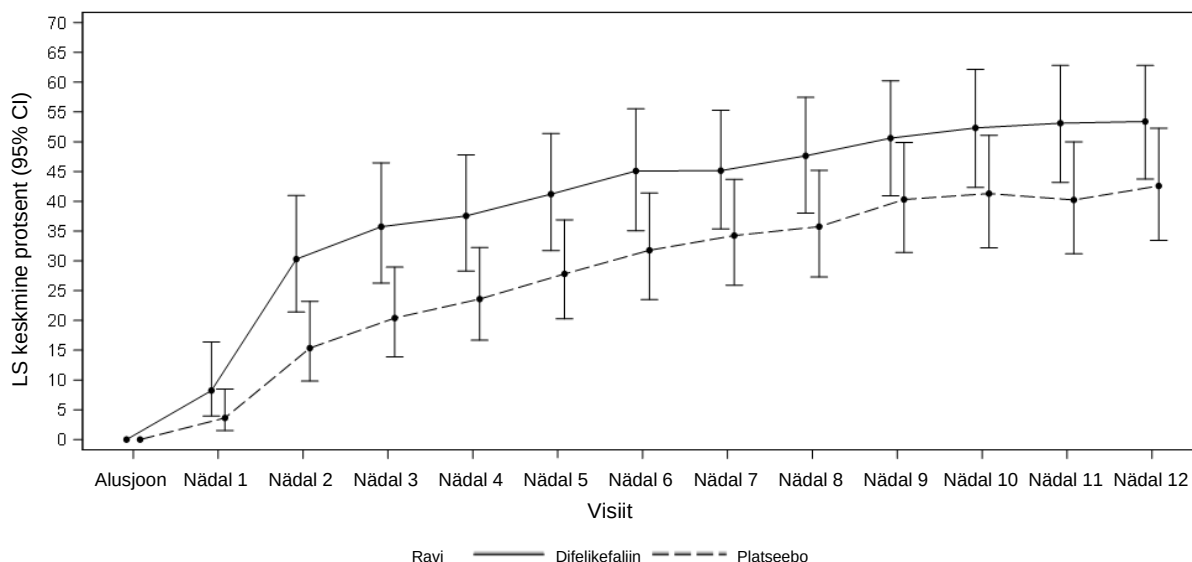
Tulemusnäitaja 12. nädala lõpus	KALM-1 (n = 378)		KALM-2 (n = 473)	
	difelikefaliin (n = 189)	Platseebo (n = 189)	difelikefaliin (n = 237)	Platseebo (n = 236)
Esmane tulemusnäitaja				
WI-NRS				
≥ 3-punkti paranemisega (%) patsiendid	51,0% (p < 0,001)	27,6%	54,0% (p = 0,02)	42,2%
Teised tulemusnäitajad				
WI-NRS				
≥ 4-punkti paranemisega (%) patsiendid	38,9% (p < 0,001)	18,0%	41,2% (p = 0,01)	28,4%
Skindex-10				
Erinevus ravieelsest [kogutulemus]	-17,2 (p < 0,001)	-12,0	-16,6 (p = 0,171)	-14,8
5-D sügelus				
Erinevus ravieelsest [kogutulemus]	-5,0 (p < 0,001)	-3,7	-4,9 Ei kohaldata ¹	-3,8

¹ Ei testitud hierarhilise testimisjärjestuse alusel.

Joonisel 1 on näidatud KALM-1 ja KALM-2 keskmise protsendi ≥ 3-punkti paranemine ravieelsest WI-NRS-i skooris uuringunädalate kaupa. Riskisuhte põhjal oli statistiliselt märkimisväärne paranemine difelikefaliini rühmas näha 3. nädalal uuringus KALM-1 ja 2. nädalal KALM-2-s ja see jätkus mõlemas uuringus igal järgneval nädalal kuni 12. nädalani.

Joonis 1: ≥ 3-punkti paranemisega patsientide protsent WI-NRS-i skoori suhtes nädala kaupa KALM-1 ja KALM-2 – (ITT populatsioon)

KALM-2



CI = usaldusvahemik; ITT = ravikavatsus; LS = vähimruudud; WI-NRS = halvima sügeluse numbrilise hindamise skaala

Avatud jätku-uuringud

Kuni 52-nädalase difelikefaliini ravi efekti hinnati 5-D sügelusskaala abil ühe ravirühmaga, 712 patsiendiga KALM-1 ja KALM-2 avatud jätku-uuringus.

Topeltpimedas faasis lõpus platseebolt difelikefaliinile üle läinud patsientidel nähti 5-D sügelusskoori paranemist pärast 4-nädalast ravi, kus LS keskmine (SE) muutus ravi eelsest oli võrreldav uuringu alguses difelikefaliini saavate patsientidega: $-6,0 (0,22)$ vs. $-5,7 (0,23)$. 5-D sügelusskoori paranemine püsis mõlemas ravirühmas kogu 52-nädalase raviperioodi ajal.

Lapsed

Ühe uuringurühmaga avatud uuringusse kaasati kokku 8 hemodialüüsi saavat noorukit (vanuses 12...17 aastat), et hinnata intravenoosse difelikefaliini üksikannuse farmakokineetikat. On tõestatud, et difelikefaliini üksikannuse $0,5 \mu\text{g/kg}$ manustamine kuivkehamassi alusel tagab võrreldava ekspositsiooni nii hemodialüüsi saavatel noorukitel kui ka täiskasvanutel. Noorukitele intravenoosse üksikannusena ($0,5 \mu\text{g/kg}$ kuivkehamassi kohta) manustatud difelikefaliini ohutusprofiil oli kooskõlas difelikefaliini teadaoleva ohutusprofiiliga täiskasvanutel.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada difelikefaliiniga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kroonilise neeruhaigusega seotud sügeluse ravi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Hemodialüüsi saavatel raske neerukahjustusega patsientidel vähenevad difelikefaliini täielik kliirens ja plasma kontsentratsioonid aeglaselt võrreldes tervete uuritavatega, kuni kaovad dialüüsi ajal täielikult. Kuna dialüüsiga väljutatakse 70...80% difelikefaliini, manustatakse nendele patsientidele difelikefaliini pärast iga hemodialüüsi seansi. Olemasolevad andmed indiviididevahelise varieeruvuse kohta hemodialüüsi saavatel patsientidel, kes saavad $0,5$ mikrogrammi/kg difelikefaliini, viitavad sellele, et AUC varieeruvus võib ületada 30%.

Jaotumine

Difelikefaliini seondumine plasmavalkudega on madal kuni keskmine (24...32%) ja jääb mõjutamata neerukahjustusest. Keskmine jaotusruumala jäi tasakaaluolekus vahemikku 145...189 ml/kg tervetel patsientidel ja 214...301 ml/kg keskmise kuni raske sügelusega hemodialüüsi patsientidel.

Difelikefaliin imbumine kesknärvisüsteemi on piiratud (alla kvantifitseerimise piiri), nagu esitatud füsiokeemilistes, *in vitro* ja loomkatsete andmetes.

Eritumine

Tervetel uuringus osalejatel väljus difelikefaliin peamiselt neerude kaudu. Annusest ligikaudu 81% eritus uriini kaudu ja 11% roojaga. Nii tervetel vabatahtlikel kui ka hemodialüüsi saavatel uuringus osalejatel eritus enamus annusest uriini ja roojaga muutumata kujul difelikefaliinina, koos väikeses koguses oletatavate metaboliitidega, ükski ei ületanud 2,5%. Keskmine üldkliirens jäi vahemikku 54...71 ml/h/kg ja keskmised poolväärtused 2...3 tundi. Seevastu hemodialüüsitavatel patsientidel toimus eritumine enamasti rooja kaudu, moodustades keskmiselt ligikaudu 59% annusest; ligikaudu 19% tuvastati dialüsaadist ja ligikaudu 11% leiti uriinist. Võrreldes tavalise neerutalitlusega uuringus osalejatega vähenes keskmine üldkliirens ja poolväärtused suurenesid 10-kordselt, vahemikega vastavalt 5,3...7,5 ml/h/kg ja 23...31 tundi.

Koostoimed muude ravimitega

Difelikefaliin ei ole CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 või CYP3A4 substraat, ega CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 või CYP3A4/5 inhibiitor ja sellel on minimaalne või olematu võimalus indutseerida inimese CYP1A2, CYP2B6 või CYP3A. See ei ole ka glükuroniseerivate ensüümide (UGT1A3, UGT1A9 või UGT2B7) inhibiitor.

Lisaks ei ole difelikefaliin BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OCT3, P-glükoproteiini, PEPT1 või PEPT2 inhibiitor ja see ei ole ASBT, BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT2, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, OCT2, OCT3, OCTN1, OCTN2, OST $\alpha\beta$, P-glükoproteiini, PEPT1 või PEPT2 substraat.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Difelikefaliini farmakokineetika on lineaarne ja annustega proportsionaalne tervetel uuringus osalejatel (testiti üleannustamist 1...40 ja 1...20 mikrogrammi/kg vastavalt üksikute ja korduvate annustega uuringutes). Tasakaaluolekus tuvastati annustega proportsionaalsus ka hemodialüüsi saavatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel, kes said korduvaid annuseid 0,5...2,5 mikrogrammi/kg, 3 korda nädalas 1 nädala jooksul. Kuid ühes teises uuringus tuvastati annustega proportsionaalsus annuste 0,5 ja 1 mikrogrammi/kg puhul, kuid mitte annuse 1,5 mikrogrammi/kg juures. Minimaalsed plasmakontsentratsiooni väärtused saavutasid tasakaaluoleku teise annusega ja annuse 0,5 mikrogrammi/kg puhul oli keskmine kuhjumise määr 1,144 ühes uuringus AUC_{0-48h} põhjal ja 1,33 teises uuringus AUC_{0-44h} põhjal, mis näitab, et akumulumisparameetrite varieeruvus võib ületada 30%.

Uuringus osalejate või patsientide erirühmade omadused

Saadaolevate tõendite alusel puuduvad viited sellele, et tegurid, nagu vanus, sugu, rahvus või keskmine kuni raske neerukahjustus, mõjutavad difelikefaliini farmakokineetilisi omadusi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Reproduktsioonitoksilisus

Isaste ja emaste rottide fertiilsus, varajane embrüonaalne ning prenataalne ja postnataalne areng ei olnud mõjutatud inimese AUC-st 2000 korda kõrgema ekspositsiooni juures. Küülikutel prenataalne areng ei halvenenud, hoolimata märgatavast toksilisusest emasloomadele inimese AUC-st 30 korda kõrgema ekspositsiooni juures.

Difelikefaliin läbib rottidel platsenta.

Väärkasutuse ja sõltuvuse tõenäosus

Rottidel läbi viidud väärkasutuse ja sõltuvuse tõenäosuse uuringud viitavad sellele, et difelikefaliin ei kujuta ohtu füüsilise sõltuvuse või väärkasutuse tõenäosusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Äädikhape (pH kohandamiseks)
Naatriumatsetaat trihüdraat (pH kohandamiseks)
Naatriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kapruvia't tarnitakse ühekordselt kasutatavates 2 ml klaasviaalides (I tüüp) bromobutüülkummist sulguriga, alumiiniumist tihendiga ja sinise eemaldatava plastkorgiga.

Pakendi suurused: 3 ja 12 viaali, mis sisaldavad 1 ml süstelahust.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1643/001

EU/1/22/1643/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. aprill 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Kapruvia 50 mikrogrammi/ml süstelahus
difelikefaliin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 50 mikrogrammi difelikefaliini.

3. ABIAINED

Abiained: äädikhape ja naatriumatsetaat trihüdraat (pH kohandamiseks), naatriumkloriid ja süstevesi.
Vt lisateavet pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
3 viaali, igas 1 ml
12 viaali, igas 1 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Kapruvia 50 µg/ml süstelahus
difelikefaliin
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

50 µg/ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Kapruvia 50 mikrogrammi/ml süstelahus difelikefaliin

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Kapruvia ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Kapruvia kasutamist
3. Kuidas Kapruvia't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kapruvia't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Kapruvia ja milleks seda kasutatakse

Kapruvia sisaldab toimeainet difelikefaliini. Seda kasutatakse **sügeluse raviks** kroonilise neeruhaigusega täiskasvanutel, kes vajavad dialüüsi vere puhastamiseks.

Kapruvia toime kehas on suunatud teatud sihtmärkidele, mida nimetatakse kapa-opioidi retseptoriteks ja mis on seotud sügeluse tajumise kontrollimisega väljaspool aju. Stimuleerides neid ajuväliste närvide ja immuunrakkude retseptoreid, leevendab Kapruvia kroonilise neeruhaiguse põhjustatud sügelustunnet. Toimeaine difelikefaliin ei läbi vere-aju barjääri (looduslik kaitsebarjäär veresoonte ja aju vahel), mis vähendab kõrvaltoimete riski.

2. Mida on vaja teada enne Kapruvia kasutamist

Kapruvia't ei tohi kasutada

- kui olete difelikefaliini või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega enne, kui teile antakse Kapruvia't:

- kui teil on suurenenud vere kaaliumisisaldus
- kui teil on või on olnud südamepuudulikkus või südamerütmihäire
- kui teie vere-aju barjääri toimimine on vähenenud (nagu aju või kesknärvisüsteemi kasvaja või kesknärvisüsteemi haigus, nagu hulgiskleroos või dementsus), kuna see võib suurendada kõrvaltoimete esinemisriski
- kui olete 65-aastane või vanem, võib see ravim teid suurema tõenäosusega unisemaks muuta või põhjustada vaimse seisundi muutusi
- kui kasutate ravimeid, mis võivad suurendada unisuse või pearingluse tekkeriski, nagu:
 - ajutegevust aeglustavad ravimid, mis aitavad unehäirete ja ärevuse korral

- allergia, külmetuse, iivelduse ja/või oksendamise raviks kasutatavad ravimid ehk rahustavad antihistamiinid
- tugevad valuvaigistid, st opioidanalgeetikumid.

Selliste ravimite tarvitamise korral pidage nõu oma arstiga.

Lapsed ja noorukid

Kapruvia kasutamine noorematel kui 18-aastastel lastel ei ole soovitatav uuringute puudumise tõttu selles vanuserühmas.

Muud ravimid ja Kapruvia

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud, või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga enne, kui teile antakse Kapruvia't.

Kapruvia't ei ole uuritud rasedatel naistel. Puudub teave selle kohta, kas Kapruvia võib ohustada sündimata last. Teie arst arutab teiega Kapruvia kasutamist raseduse ajal.

Puudub teave selle kohta, kas difelikefaliin imendub rinnapiima. Kui te imetate, nõustab teie arst teid, kas peaksite lõpetama imetamise või kasutama Kapruvia't, võttes arvesse imetamise kasu imikule ja Kapruvia kasu teile kui emale.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kapruvia võib põhjustada unisust ja pearinglust, mis võivad mõjutada teie reaktsioonivõimet. Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kui teie reaktsioonivõime on vähenenud või te ei tea Kapruvia mõju teie reaktsioonivõimele.

Kapruvia sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaali kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Kapruvia't kasutada

Arst määrab teile Kapruvia õige annuse teie kehakaalu põhjal. Arst või meditsiiniõde manustab seda süstina veeni teie dialüüsravi lõpus kanüüli kaudu, mis ühendab teid dialüüsimasinaga.

Te saate Kapruvia't 3 korda nädalas. Neljanda dialüüsi korral suureneb see 4 korraks nädalas. Üle 4 annuse ei ole soovitatav manustada, isegi juhul, kui dialüüsravi tehakse nädalas üle 4 korra.

Lõpetamata dialüüsravi korral otsustab arst, kas te peaksite saama Kapruvia't lõpetamata raviseansi järel või ootama järgmise dialüüsiravini.

Kui dialüüsravi jääb vahele, manustatakse teile tavapärane annus Kapruvia't järgmise dialüüsi ajal.

Sügelus väheneb eeldatavalt 2...3-nädalase Kapruvia'ga ravi järel.

Vähenenud maksafunktsiooniga patsiendid

Kerge või keskmise vähenenud maksafunktsiooniga patsientidel ei ole annuseid vaja kohandada.

Kapruvia kasutamine oluliselt vähenenud maksafunktsiooniga patsientidel ei ole soovitatav, kuna seda pole nendel patsientidel uuritud.

Kui teile anti Kapruvia't rohkem, kui ette nähtud

See suurendab lõigus 4 toodud kõrvaltoimete esinemissagedust. Teavitage oma arsti kui arvate, et see kehtib teie kohta.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Seda ravimit saavatel patsientidel on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- unisus
- naha tundlikkuse häired, nagu kipitus, kihelus, põletustunne või tuimus, vähenenud tundlikkus

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- pearinglus
- peavalu
- muutused vaimses seisundis (erksus ja mõtte selgus), sh segasusseisund
- iiveldus, oksendamine
- kõhulahtisus

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Kapruvia't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Kapruvia sisaldab

- Toimeaine on difelikefaliin.
Iga viaal sisaldab 50 mikrogrammi difelikefaliini (atsetaadina) 1,0 ml lahuses.
- Muud koostisosad on äädikhape (pH kohandamiseks), naatriumatsetaat trihüdraat (pH kohandamiseks), naatriumkloriid, süstevesi. Vt lõik 2 „Kapruvia sisaldab naatriumi“.

Kuidas Kapruvia välja näeb ja pakendi sisu

Kapruvia on selge, värvitu ja osakestevaba lahus (pH 4,5). See tarnitakse klaasviaalis, millel on kummist sulgur, alumiiniumist tihend ja sinine eemaldatav plastkork.

Pakendi suurused 3 ja 12 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

IV lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet difelikefaliini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Perioodilise ohutusaruande hindamise käigus tehti eakate patsientide juhtumite põhjalik analüüs, kus täheldati vaimse seisundi halvenemist, mis oli hinnangute põhjal seotud difelikefaliiniga (st juhtumid, mille puhul esines ajaline seos ning kõrvaltoime taandumine pärast annuse vähendamist või ravi lõpetamist). Selles analüüsis tuvastati 24 juhtu, mille puhul kõrvaltoime taandus pärast annuse vähendamist või ravi lõpetamist, ning 1 juht, mille puhul täheldati kõrvaltoime taasteket pärast ravi taasalgust (hallutsinatsioon). Kõrvaltoimet „Vaimse seisundi muutused (sh segasusseisund)” on juba kirjeldatud ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.8, kuid ravimiohutuse riskihindamise komitee leiab, et lõigus 4.4 esitatud hoiatust tuleb muuta, sest praegune hoiatus käsitleb üksnes peeringlust ja unisust. Seetõttu tehakse ettepanek täiendada olemasolevat hoiatust, lisades „**vaimse seisundi muutused**” koos viitega lõigule 4.8. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et difelikefaliini sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusi alustega.

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Difelikefaliini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamisel, et difelikefaliini sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloo (müügilubade) tingimusi.