

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Kapruvia 50 mikrogramov/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka s objemom 1 ml obsahuje 50 mikrogramov difelikefalínu (vo forme acetátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry, bezfarebný roztok bez obsahu častíc (pH 4,5).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kapruvia je indikovaná na liečbu stredne závažného až závažného pruritu spojeného s chronickým ochorením obličiek u dospelých pacientov na hemodialýze (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Podávanie Kapruvie má byť obmedzené len na dialyzačné centrá.

Kapruvia je určená na použitie zdravotníckymi pracovníkmi so skúsenosťami s diagnostikou a liečbou ochorení, na ktoré je indikovaný difelikefalín. Pred začatím liečby difelikefalínom sa majú vylúčiť iné príčiny pruritu ako chronické ochorenie obličiek.

Dávkovanie

Difelikefalín sa podáva 3-krát týždenne intravenóznou bolusovou injekciou do venóznej hadičky dialyzačného okruhu na konci hemodialyzačnej liečby počas návratu do tela alebo po ňom.

Odporúčaná dávka difelikefalínu je 0,5 mikrogramu/kg suchej telesnej hmotnosti (t. j. cieľovej hmotnosti po dialýze). Celkový objem dávky (ml) potrebný z injekčnej liekovky sa má vypočítať nasledovne: $0,01 \times \text{suchá telesná hmotnosť (kg)}$, zaokrúhlený na najbližšie desatiny (0,1 ml). Pre pacientov so suchou telesnou hmotnosťou 195 kg alebo vyššou sa odporúča dávka 100 mikrogramov (2 ml). Injekčné objemy sú podrobne uvedené v tabuľke nižšie:

Rozsah hmotnosti (suchá telesná hmotnosť v kg)	Injekčný objem 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

Rozsah hmotnosti (suchá telesná hmotnosť v kg)	Injekčný objem¹ (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 Ak sa vyžaduje injekčný objem väčší ako 1 ml, môže byť potrebná viac ako 1 injekčná liekovka.

Účinok difelikefalinu pri znižovaní pruritu sa očakáva po 2 – 3 týždňoch liečby.

Vynechané dávky

Ak sa vynechá pravidelne naplánovaná hemodialyzačná liečba, Kaprivia sa má podať pri nasledujúcej hemodialyzačnej liečbe v rovnakej dávke.

Extra liečba

Ak sa za týždeň vykoná 4. hemodialyzačná liečba, Kaprivia sa má podať na konci hemodialýzy podľa odporúčaného dávkovania. Nemajú sa podávať viac ako 4 dávky za týždeň, a to ani v prípade, ak počet hemodialyzačných terapií za týždeň prekračuje 4. Nie je pravdepodobné, že 4. dávka Kaprivie spôsobí kumuláciu difelikefalinu, ktorá by mohla ohroziť bezpečnosť, lebo väčšina zvyšného difelikefalinu z predchádzajúcej liečby sa odstráni pri hemodialýze (pozri časti 4.9 a 5.2). Bezpečnosť a účinnosť 4. dávky však nebola z dôvodu nedostatočných údajov presne stanovená.

Pacienti s neúplnou hemodialyzačnou liečbou

Pri hemodialýzach trvajúcich kratšie ako 1 hodinu sa má podávanie difelikefalinu vysadiť až do ďalšej aplikácie hemodialýzy.

Po podaní difelikefalinu sa u osôb na hemodialýze z tela eliminuje až 70 % difelikefalinu pred ďalšou hemodialýzou (pozri časti 4.9 a 5.2). Hladina difelikefalinu v plazme zostávajúca v čase ďalšej hemodialýzy sa zníži o približne 40 – 50 % do jednej hodiny hemodialýzy.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2). Difelikefalin sa neštudoval u osôb so závažnou poruchou funkcie pečene (Pracovná skupina orgánovej dysfunkcie Národného onkologického inštitútu (NCI ODWG, National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group)), a preto sa jeho použitie v tejto populácii pacientov neodporúča.

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Odporúčania týkajúce sa dávkovania u starších pacientov sú rovnaké ako u dospelých pacientov.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť difelikefalinu u detí vo veku 12 – 17 rokov neboli doteraz stanovené.

V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1.

Bezpečnosť a účinnosť difelikefalinu u detí mladších ako 12 rokov neboli doteraz stanovené.

U pacientov mladších ako 12 rokov nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Spôsob podávania

Kaprivia sa nemá riediť ani miešať s inými liekmi.

Difelikefalín sa odstraňuje membránou dialyzátora a musí sa podávať vtedy, keď už krv neprechádza dialyzátorom. Difelikefalín sa podáva 3-krát týždenne intravenóznou bolusovou injekciou do venóznej hadičky dialyzačného okruhu na konci hemodialyzačnej liečby počas návratu do tela alebo po ňom. Keď sa podá po návrate do tela, po injekcii Kapruvie sa má podať aspoň 10 ml návratového objemu injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Ak sa dávka podá počas návratu do tela, nie je potrebný žiadny ďalší injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na prepláchnutie hadičky.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hyperkaliémia

Hyperkaliémia sa často vyskytuje u pacientov s chronickým ochorením obličiek, ktorí sú na hemodialýze. V placebom kontrolovaných klinických štúdiách sa hlásil číselne vyšší výskyt nežiaducich udalostí hyperkaliémie u pacientov liečených difelikefalínom (4,7 %; 20/424 pacientov) v porovnaní s pacientmi s placebom (3,5 %, 15/424 pacientov). Príčinná súvislosť nebola stanovená. Odporúča sa časté monitorovanie hladiny draslíka.

Zlyhávajúce srdce a fibrilácia predsiení

Difelikefalín sa neštudoval u pacientov so zlyhávaním srdca New York Heart Association (NYHA) triedy IV. V pivotných klinických štúdiách sa u pacientov liečených difelikefalínom v porovnaní s placebom pozoroval malý číselný nepomer udalostí zlyhávania srdca a fibrilácie predsiení, najmä u pacientov s anamnézou fibrilácie predsiení, ktorí prerušili alebo vynechali liečbu fibrilácie predsiení. Príčinná súvislosť nebola stanovená.

Pacienti s poškodenou hematoencefalickou bariérou

Difelikefalín je periférne pôsobiaci agonista kappu opioidného receptora s obmedzeným prístupom do centrálného nervového systému (CNS). Na minimalizáciu absorpcie difelikefalínu do CNS je nevyhnutná integrita hematoencefalickej bariéry (pozri časť 5.1). U pacientov s klinicky významnými poškodeniami hematoencefalickej bariéry (napr. primárny zhubný nádor mozgu, metastázy v CNS alebo iné podmienky spôsobujúce zápal, aktívna skleróza multiplex, pokročilá Alzheimerova choroba) môže byť riziko prenosu difelikefalínu do CNS. Kapruvia sa má takýmto pacientom predpisovať s opatrnosťou, berúc do úvahy ich individuálny pomer prínosu a rizika s pozorovaním možných účinkov na CNS.

Závraty a somnolencia

U pacientov užívajúcich difelikefalín sa vyskytli závraty a somnolencia. V čase a s pokračovaním liečby môžu ustupovať (pozri časť 4.8). Súbežné používanie sedatívnych antihistaminík, opioidných analgetík alebo iných látok tlmiacich CNS môže zvyšovať pravdepodobnosť výskytu týchto nežiaducich reakcií a pri liečbe difelikefalínom sa majú používať opatrne (pozri časť 4.5). V porovnaní s placebom bola incidencia somnolencie vyššia u osôb vo veku 65 rokov a starších liečených difelikefalínom (7,0 %) ako u osôb mladších ako 65 rokov liečených difelikefalínom (2,8 %).

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka v injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne klinické interakčné štúdie. Difelikefalín neinhibuje ani neindukuje enzýmy CYP450 a nie je substrátom enzýmov CYP450. Nie je ani inhibítorom glukuronidačných enzýmov. Difelikefalín nie je substrátom ani inhibítorom ľudských transportérov (pozri časť 5.2). Preto sú interakcie difelikefalínu s inými liekmi nepravdepodobné.

Súbežné podávanie liekov, ako sú sedatívne antihistaminiká, opioidné analgetiká alebo iné látky tlmiace CNS (napr. klonidín, ondansetrón, gabapentín, pregabalín, zolpidem, alprazolam, sertralín, trazodón) môže zvýšiť pravdepodobnosť závratov a somnolencie (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití difelikefalínu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu Kapruvie počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa difelikefalín vylučuje do ľudského materského mlieka.

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu Kapruviou sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie difelikefalínu do materského mlieka.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve difelikefalínu na fertilitu u ľudí. V štúdiách s difelikefalínom na potkanoch sa nepozoroval žiadny účinok na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kapruvia má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

U pacientov liečených difelikefalínom sa hlásila somnolencia a/alebo závraty (pozri časť 4.8).

Pacienti majú byť obozretní ohľadom vedenia vozidiel alebo obsluhy nebezpečných strojov, pokiaľ nebude známy účinok difelikefalínu na ich schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Somnolencia sa vyskytovala počas prvých 3 týždňov liečby a s pokračujúcou liečbou mala tendenciu ustupovať. Závraty sa vyskytovali počas prvých 9 týždňov liečby a boli zvyčajne prechodné.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V placebom kontrolovaných a nekontrolovaných klinických štúdiách vo fáze 3 sa u približne 6,6 % pacientov vyskytla počas liečby difelikefalínom aspoň jedna nežiaduca reakcia. Najčastejšími nežiaducimi reakciami boli somnolencia (1,1 %), závraty (0,9 %), parestézia (vrátane hypestézie, orálnej parestézie a orálnej hypestézie) (1,1 %), bolesť hlavy (0,6 %), nevoľnosť (0,7 %), vracanie (0,7 %), hnačka (0,2 %) a zmeny duševného stavu (vrátane stavu zmätenosti) (0,3 %). Väčšina týchto udalostí mala miernu alebo strednú závažnosť, neviedli k škodlivým následkom a vymizli

s pokračujúcou liečbou. Žiadna udalosť nebola závažná a výskyt udalostí, ktoré viedli k prerušeniu liečby, bol $\leq 0,5$ % zo všetkých vyššie uvedených nežiaducich reakcií.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie pozorované v placebom kontrolovaných a nekontrolovaných klinických štúdiách vo fáze 3 u pacientov liečených difelikefalínom (N = 1 306) sú uvedené v tabuľke 1 podľa triedy orgánových systémov MedDRA, preferovaného termínu a frekvencie.

Frekvencia je klasifikovaná ako časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie pripisované liečbe difelikefalínom u pacientov na hemodialýze

Trieda orgánových systémov MedDRA	Časté	Menej časté
Psychické poruchy		Zmeny duševného stavu ¹
Poruchy nervového systému	Somnolencia, parestézia ²	Závraty, bolesť hlavy
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Vracanie, nevoľnosť, hnačka

¹ Zmeny duševného stavu zahŕňali preferované termíny MedDRA stav zmätenosti a zmeny duševného stavu.

² Parestézia zahŕňala uprednostňované pojmy databázy MedDRA: parestézia, hypestézia, orálna parestézia a orálna hypestézia.

Opis vybratých nežiaducich reakcií

Somnolencia

Somnolencia sa hlásila ako nežiaduca udalosť po začatí liečby u 2,2 % osôb randomizovaných na používanie difelikefalínu. Prevažná väčšina týchto udalostí bola mierna alebo stredne závažná. U 0,3 % pacientov viedla somnolencia k prerušeniu liečby difelikefalínom. Somnolencia sa hlásila ako závažná nežiaduca udalosť u $< 0,1$ % osôb liečených difelikefalínom. U 1,1 % pacientov sa somnolencia hlásila ako udalosť, ktorá mala príčinnú súvislosť s liečbou difelikefalínom. Somnolencia sa vyskytovala počas prvých 3 týždňov liečby a s pokračujúcou liečbou mala tendenciu ustupovať. Pravdepodobnosť výskytu somnolencie sa môže zvýšiť, ak sa difelikefalín súbežne používa s inými liekmi (pozri časť 4.4 a 4.5).

Závrat

Závrat sa hlásil ako nežiaduca udalosť po začatí liečby u 7,9 % osôb randomizovaných na používanie difelikefalínu. Prevažná väčšina týchto udalostí bola mierna alebo stredne závažná. U 0,5 % pacientov viedol závrat k prerušeniu liečby difelikefalínom. Závrat sa hlásil ako závažná nežiaduca udalosť u 0,5 % osôb liečených difelikefalínom. U 0,9 % pacientov sa závrat hlásil ako udalosť, ktorá mala príčinnú súvislosť s liečbou difelikefalínom. Závrat sa vyskytoval počas prvých 9 týždňov liečby a bol zvyčajne prechodný.

Pravdepodobnosť výskytu závratu sa môže zvýšiť, ak sa difelikefalín súbežne používa s inými liekmi (pozri časť 4.4 a 4.5).

Zmeny duševného stavu

Zmena duševného stavu (vrátane stavu zmätenosti) sa hlásila ako nežiaduca udalosť po začatí liečby u 4,4 % osôb randomizovaných na užívanie difelikefalínu.

Prevažná väčšina týchto udalostí bola mierna alebo stredne závažná. U 0,2 % pacientov viedli zmeny duševného stavu k prerušeniu liečby difelikefalínom.

Zmeny duševného stavu sa hlásili ako závažná nežiaduca udalosť u 2,2 % osôb liečených difelikefalínom. U 0,3 % pacientov sa zmeny duševného stavu hlásili ako udalosť, ktorá mala príčinnú súvislosť s liečbou difelikefalínom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách u pacientov podstupujúcich hemodialýzu sa podávala jednorazová dávka difelikefalínu až 12-násobne vyššia a opakovane podávané dávky difelikefalínu až 5-násobne vyššie ako klinická dávka 0,5 mikrogramov/kg. Pozoroval sa od dávky závislý nárast nežiaducich udalostí zahŕňajúcich závraty, somnolenciu, zmeny duševného stavu, parestézie, únavu, hypertenziu a vracanie. V prípade predávkovania je potrebné poskytnúť príslušnú lekársku pomoc na základe klinického stavu pacienta. Hemodialýza počas 4 hodín pomocou vysokoprietokového dialyzátora účinne odstránila približne 70 % – 80 % difelikefalínu z plazmy a difelikefalín nebol detegovateľný v plazme na konci druhého z dvoch dialyzačných cyklov (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: všetky ostatné liečivá, iné liečivá, ATC kód: V03AX04

Mechanizmus účinku

Difelikefalín je selektívny agonista kappa opioidného receptora s nízkou penetráciou do centrálnej nervovej sústavy.

Fyzikálno-chemické vlastnosti difelikefalínu (hydrofílny, syntetický D-aminokyselinový peptid s veľkou polárnou povrchovou oblasťou a nábojom pri fyziologickom pH) minimalizujú jeho pasívnu difúziu (permeabilitu) a aktívny transport cez membrány, čím obmedzujú penetráciu do centrálnej nervovej sústavy.

Patofyziológia pruritu spojeného s chronickým ochorením obličiek sa považuje za viac faktorovú vrátane systémového zápalu a nerovnováhy endogénneho opioidného systému (t. j. nadmerná expresia mu opioidných receptorov a súčasná znížená regulácia kappa opioidných receptorov). Je známe, že opioidné receptory modulujú signály svrbenia a zápal, pričom aktivácia kappa opioidných receptorov znižuje svrbenie a má imunomodulačné účinky.

Aktivácia kappa opioidných receptorov na periférnych senzorických neurónoch a imunitných bunkách difelikefalínom sa považuje za mechanicky zodpovednú za antipruritické a protizápalové účinky.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Placebom kontrolované štúdie

V dvoch pivotných klinických štúdiách vo fáze 3 s podobným, dvojito zaslepeným, randomizovaným, placebom kontrolovaným dizajnom (KALM-1 a KALM-2) dostávali pacienti s chronickým ochorením obličiek na hemodialýze, ktorí mali stredne závažný až závažný pruritus, placebo alebo 0,5 mikrogramu/kg difelikefalínu intravenózne 3-krát týždenne po hemodialýze po dobu 12 týždňov. U pacientov podstupujúcich ďalšiu dialýzu počas daného týždňa boli povolené maximálne 4 dávky za týždeň. Primárnym koncovým ukazovateľom v oboch štúdiách bol percentuálny podiel pacientov, ktorí dosiahli zníženie od počiatočnej hodnoty škály číselného hodnotenia najhoršieho svrbenia (WI-NRS) o minimálne 3 body po 12 týždňoch. Hlavnými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi v oboch štúdiách boli percentuálne podiely pacientov so zlepšením vo WI-NRS o aspoň 4 body po 12 týždňoch a zmeny závažnosti svrbenia a kvality života (QoL) súvisiacej so svrbením podľa merania pomocou celkovej škály Skindex-10 a škály svrbenia 5-D. Bola zahrnutá aj analýza odpovedajúcich pacientov založená na celkovom dojme pacienta ohľadom zmeny.

V pivotných štúdiách bolo zahrnutých celkovo 851 pacientov so stredne závažným až závažným pruritom (východisková hodnota WI-NRS > 4). Priemerný vek bol 59 rokov, pričom 33,1 % bolo vo veku 65 rokov a vyššom a 11,1 % bolo vo veku 75 rokov a vyššom, 60 % pacientov tvorili muži. Východiskové priemerné skóre WI-NRS bolo 7,18 v oboch skupinách, v skupine s difelikefalínom aj v skupine s placebom, východiskový medián skóre WI-NRS bol 7,13 (rozsah 4,2 až 10) v skupine s difelikefalínom a 7,13 (rozsah 4,1 až 10) v skupine s placebom. Ostatné charakteristiky ochorenia na začiatku boli v skupinách s difelikefalínom a placebom porovnateľné: čas od stanovenia diagnózy

chronického ochorenia obličiek (8,22 roka oproti 8,54 roka), trvanie pruritu (3,20 roka oproti 3,31 roka) a používanie liekov určených na zmiernenie pruritu, ako sú antihistaminiká, kortikosteroidy, gabapentín alebo pregabalín (37,5 % oproti 38 %). Naprieč štúdiami difelikefalín za 12 týždňov významne znížil intenzitu svrbenia a zlepšil kvalitu života súvisiacu so svrbením, ako je to uvedené v tabuľke 2.

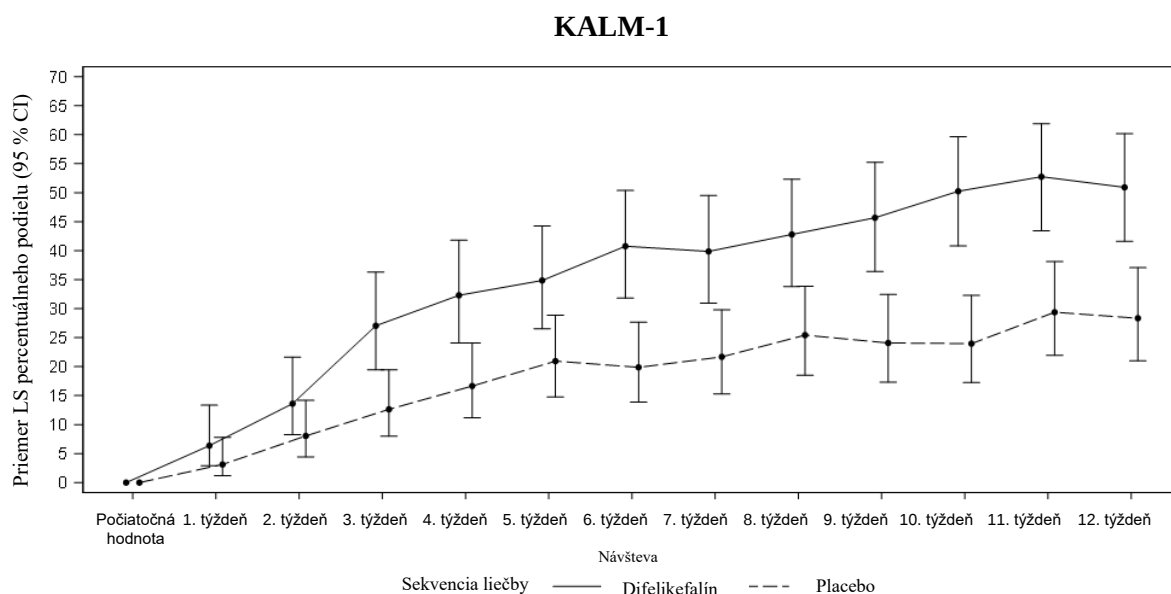
Tabuľka 2: Súhrn primárnych a kľúčových sekundárnych výsledkov v štúdiách KALM-1 a KALM-2 v 12. týždni

Koncový ukazovateľ do konca 12. týždňa	KALM-1 (n = 378)		KALM-2 (n = 473)	
	difelikefalín (n = 189)	Placebo (n = 189)	difelikefalín (n = 237)	Placebo (n = 236)
Primárny koncový ukazovateľ				
WI-NRS				
Pacienti so zlepšením ≥ 3 body (%)	51,0 % (p < 0,001)	27,6 %	54,0 % (p = 0,02)	42,2 %
Sekundárne koncové ukazovatele				
WI-NRS				
Pacienti so zlepšením ≥ 4 body (%)	38,9 % (p < 0,001)	18,0 %	41,2 % (p = 0,01)	28,4 %
Skindex-10				
Zmena od počiatočnej hodnoty [celkové skóre]	-17,2 (p < 0,001)	-12,0	-16,6 (p = 0,171)	-14,8
Škála svrbenia 5-D				
Zmena od počiatočnej hodnoty [celkové skóre]	-5,0 (p < 0,001)	-3,7	-4,9 Neaplikovateľné ¹	-3,8

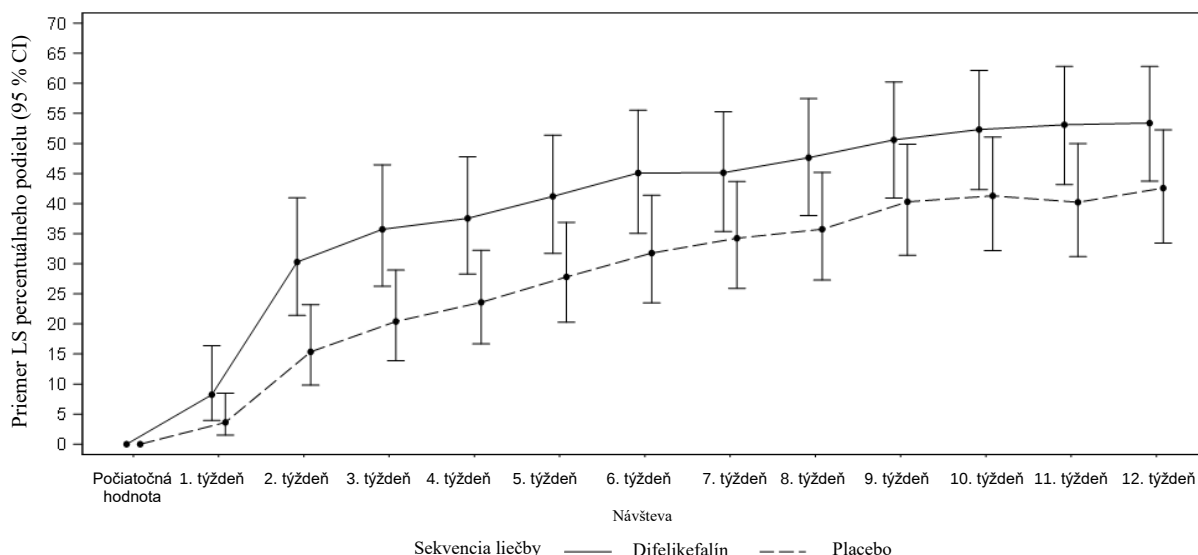
¹ Nebolo testované na základe hierarchického poradia testovania.

Obrázok 1 zobrazuje percentuálne priemerné skóre v štúdiách KALM-1 a KALM-2 s ≥ 3 -bodovým zlepšením od počiatočnej hodnoty skóre WI-NRS podľa týždňa štúdie. Na základe pomeru šancí sa pozorovalo štatisticky významné zlepšenie svedčiacie v prospech skupiny s difelikefalínom do 3. týždňa v štúdiu KALM-1 a do 2. týždňa v štúdiu KALM-2, ktoré pokračovalo počas každého nasledujúceho týždňa až do 12. týždňa v oboch štúdiách.

Obrázok 1: Percentuálny podiel pacientov so zlepšením ≥ 3 body vzhľadom na skóre WI-NRS podľa jednotlivých týždňov v štúdiu KALM-1 a KALM-2 – (populácia s ITT)



KALM-2



CI = interval spoľahlivosti, ITT = snaha liečiť, LS = najmenšie štvorce, WI-NRS = škála číselného hodnotenia najhoršieho svrbenia

Otvorené predĺženia štúdií

Účinok liečby difelikefalínom až do 52 týždňov sa hodnotil pomocou škály svrbenia 5-D, otvorených predĺženiach štúdií KALM-1 a KALM-2 s jednou skupinou zahŕňajúcich 712 pacientov. U pacientov prechádzajúcich z placebo na difelikefalín na konci dvojito zaslepenej fázy sa pozorovalo zlepšenie v skóre škály svrbenia 5-D po 4 týždňoch liečby s priemernou zmenou LS (SE) od počiatočnej hodnoty porovnateľnou s pacientmi dostávajúcimi difelikefalín od začiatku štúdie: -6,0 (0,22) oproti -5,7 (0,23). Zlepšenie skóre škály svrbenia 5-D sa udržalo v oboch skupinách liečby počas celej 52-týždňovej liečby.

Pediatrická populácia

Do otvorenej štúdie s jednou skupinou na vyhodnotenie farmakokinetiky jednorazovej dávky intravenózneho difelikefalínu bolo zahrnutých celkovo 8 dospievajúcich (12 až 17 rokov) na hemodialýze (HD). Preukázalo sa, že podanie jednorazovej dávky difelikefalínu 0,5 µg/kg na základe suchej telesnej hmotnosti poskytuje u dospievajúcich a dospelých na HD porovnateľnú expozíciu. Bezpečnostný profil difelikefalínu 0,5 µg/kg suchej telesnej hmotnosti podaného dospievajúcim v jednorazovej intravenózne dávke bol v súlade so známym bezpečnostným profilom difelikefalínu u dospelých.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s difelikefalínom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe pruritu spojeného s chronickým ochorením obličiek (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek podstupujúcich hemodialýzu bol celkový telesný klírens difelikefalínu znížený v porovnaní so zdravými osobami a koncentrácie v plazme pomaly klesali, kým počas dialýzy nevymizli. Vzhľadom na to, že počas dialýzy sa odstráni 70 – 80 % difelikefalínu, týmto pacientom sa difelikefalín podáva po každej hemodialýze. Dostupné údaje o variabilite medzi jednotlivými osobami na hemodialýze, ktorým sa podával difelikefalín v množstve 0,5 mikrogramu/kg, poukazujú na to, že variabilita plochy pod krivkou (AUC) môže presiahnuť 30 %.

Distribúcia

Väzba difelikefalinu na plazmatické proteíny je nízka až stredná (24 – 32 %) a nie je ovplyvnená poruchou funkcie obličiek. Priemerný distribučný objem v ustálenom stave bol v rozsahu 145 až 189 ml/kg u zdravých osôb a 214 až 301 ml/kg u pacientov podstupujúcich hemodialýzu so stredne závažným až závažným pruritom. Penetrácia difelikefalinu do centrálnej nervovej sústavy je obmedzená (pod limitom kvantifikácie), ako ukazujú fyzikálno-chemické, *in-vitro* a údaje u zvierat.

Eliminácia

U zdravých osôb je primárny spôsob eliminácie difelikefalinu obličkami – približne 81 % dávky sa vylučuje močom v porovnaní s 11 %, ktoré sa vylučujú stolicou. U zdravých dobrovoľníkov aj osôb na hemodialýze väčšinu dávky vylúčenú do moču a stolice tvoril nezmenený difelikefalin s malými množstvami predpokladaných metabolitov, z čoho žiaden neprekračoval 2,5 %. Priemerný celkový klírens bol v rozsahu 54 až 71 ml/h/kg a priemerný polčas rozpadu bol v rozsahu 2 až 3 hodiny. Naopak, u pacientov na hemodialýze bola eliminácia najmä stolicou podieľajúca sa priemerne na eliminácii 59 % dávky, približne 19 % sa získalo z dialyzátu a približne 11 % sa našlo v moči. V porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou obličiek sa priemerný celkový klírens (5,3 až 7,5 ml/h/kg) znížil a polčas rozpadu (23 až 31 hodín) zvýšil približne 10-násobne.

Interakcie s inými liekmi

Difelikefalin nie je substrátom CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4. Nie je ani inhibítorom CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 alebo CYP3A4/5 a má minimálny alebo žiadny potenciál na indukciu ľudského CYP1A2, CYP2B6 alebo CYP3A. Nie je ani inhibítorom glukuronidačných enzýmov (UGT1A3, UGT1A9 alebo UGT2B7).

Okrem toho, difelikefalin nie je inhibítorom BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OCT3, P-glykoproteínu, PEPT1 ani PEPT2 a nie je substrátom pre ASBT, BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT2, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, OCT2, OCT3, OCTN1, OCTN2, OSTαβ, P-glykoproteín, PEPT1 alebo PEPT2.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika difelikefalinu sa u zdravých osôb preukázala ako lineárna a priamo úmerná oproti dávke (testované v rozsahoch dávky 1 až 40 v štúdiách s jednorazovou dávkou a 1 až 20 mikrogramov/kg v štúdiách s opakovaným podávaním dávok). U pacientov s chronickým ochorením obličiek na hemodialýze dostávajúcich opakované dávky od 0,5 do 2,5 mikrogramu/kg 3-krát týždenne počas 1 týždňa bola tiež stanovená proporcionalita dávok v rovnovážnom stave. V inej štúdii sa však proporcionalita pozorovala pri dávkach 0,5 a 1 mikrogram/kg, ale nie pri dávke 1,5 mikrogramu/kg. Hodnoty maximálnej koncentrácie v plazme dosiahli ustálený stav do druhej dávky a pre dávku 0,5 mikrogramu/kg bol v jednej štúdii priemerný pomer akumulácie 1,144 na základe $AUC_{0-48\text{ h}}$ a v druhej štúdii 1,33 na základe $AUC_{0-44\text{ h}}$, čo poukazuje na to, že variabilita parametrov kumulácie môže presiahnuť 30 %.

Charakteristiky v špecifických skupinách osôb alebo pacientov

Na základe dostupných dôkazov nič nenaznačuje tomu, že by faktory, ako napríklad vek, pohlavie, etnická príslušnosť alebo mierna až stredne závažná porucha funkcie pečene mali nejaký vplyv na farmakokinetiku difelikefalinu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanej dávke, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Reprodukčná toxicita

U samcov a samic potkanov nebola ovplyvnená fertilita, raný embryonálny a prenatálny ani postnatálny vývin až do 2000-násobku hodnoty AUC u ľudí. U králikov nedošlo k žiadnemu zhoršeniu prenatálneho vývinu napriek výraznej toxicite pre matku pri 30-násobku hodnoty AUC u ľudí.

Difelikefalín u potkanov prechádza cez placentárnu bariéru.

Potenciál zneužívania a závislosti

Štúdie potenciálu zneužívania a závislosti u potkanov naznačujú, že je nepravdepodobné, že by difelikefalín predstavoval riziko fyzickej závislosti alebo zneužívania.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kyselina octová (na úpravu pH)
Trihydrát octanu sodného (na úpravu pH)
Chlorid sodný
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5. Druh obalu a obsah balenia

Kapruvia sa dodáva v jednorazovej 2 ml sklenenej injekčnej liekovke (typ I) s gumovou zátkou z bromobutylu, hliníkovým tesnením a modrým plastovým odklápacím viečkom.

Veľkosti balení s 3 a 12 injekčnými liekovkami obsahujúcimi 1 ml injekčného roztoku.
Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Len na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. apríl 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ)
ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Kapruvia 50 mikrogramov/ml injekčný roztok
difelikefalín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 50 mikrogramov difelikefalínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina octová a trihydrát octanu sodného (na úpravu pH), chlorid sodný a voda na injekcie.

Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

3 injekčné liekovky s objemom 1 ml

12 injekčných liekoviek s objemom 1 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intravenózne použitie.

Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/22/1643/001 – 3 injekčné liekovky
EU/1/22/1643/002 – 12 injekčných liekoviek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Kapruvia 50 mikrogramov/ml injekcia
difelikefalín
IV

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

50 mikrogramov/ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Kapruvia 50 mikrogramov/ml injekčný roztok difelikefalín

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Kapruvia a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Kapruviu
3. Ako používať Kapruviu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Kapruviu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Kapruvia a na čo sa používa

Kapruvia obsahuje liečivo difelikefalín. Používa sa na **liečbu svrbenia** u dospelých s chronickým ochorením obličiek, ktorí potrebujú na čistenie krvi dialýzu.

Kapruvia pôsobí v tele na ciele nazývané kappa-opioidné receptory, ktoré sa podieľajú na kontrole vnímania svrbenia. Podráždením týchto receptorov na nervových bunkách a bunkách imunitného systému, ktoré nie sú v mozgu, Kapruvia zmiernuje pocit svrbenia vyvolaný chronickým ochorením obličiek.

Liečivo difelikefalín neprechádza krvno-mozgovou bariérou (prirodzenou ochrannou bariérou medzi krvnými cievami a mozgom), čo znižuje riziko vedľajších účinkov.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Kapruviu

Nepoužívajte Kapruviu

- ak ste alergický na difelikefalín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám podajú Kapruviu, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak:

- máte v krvi zvýšenú hladinu draslíka
- máte alebo ste mali srdcovú slabosť alebo poruchu srdcového rytmu
- máte zníženú funkciu krvno-mozgovej bariéry (napríklad následkom rakoviny v mozgu alebo v centrálnom nervovom systéme, alebo ochorenia centrálneho nervového systému, ako je skleróza multiplex alebo demencia), lebo toto ochorenie môžu zvýšiť riziko vedľajších účinkov

- máte 65 rokov alebo viac, lebo u vás môže následkom tohto lieku častejšie dochádzať k ospalosti
- používate lieky, ktoré môžu zvýšiť riziko ospalosti alebo závratov, ako sú:
 - lieky spomaľujúce činnosť mozgu, ako sú lieky, ktoré pomáhajú pri poruchách spánku a úzkosti
 - lieky na liečbu alergie, prechladnutia, nevoľnosti a/alebo vracania nazývané sedatívne antihistaminiká
 - silné lieky zmiernujúce bolesť nazývané opioidné analgetiká.

Tieto lieky môžu zvýšiť výskyt ospalosti a závratov. Ak užívate niektorý z týchto liekov, povedzte to svojmu lekárovi.

Deti a dospievajúci

Kapruvia sa neodporúča u detí do 18 rokov, keďže nebola študovaná u týchto pacientov.

Iné lieky a Kapruvia

Ak teraz používate alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako vám začnú podávať Kapruviu.

Kapruvia sa neštudovala u tehotných žien. Nie je známe, či môže Kapruvia poškodiť ešte nenarodené dieťa. Váš lekár s vami prediskutuje, či máte používať Kapruviu počas tehotenstva.

Nie je známe, či difelikefalín prechádza do materského mlieka. Ak dojčíte, váš lekár vám poradí, či máte prestať dojčiť alebo používať Kapruviu. Vezme pri tom do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a Kapruvie pre vás, ako matku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Kapruvia môže spôsobiť ospalosť a závrat, ktoré môžu ovplyvniť vašu schopnosť reagovať. Nevedzte vodiť ani neobsluhujte stroje, ak je vaša schopnosť reagovať znížená alebo nepoznáte účinok Kapruvie na vašu schopnosť reagovať.

Kapruvia obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Kapruviu

Lekár pre vás stanoví správnu dávku Kapruvie na základe vašej telesnej hmotnosti. Lekár alebo zdravotná sestra ju injekčne podá do žily na konci vašej dialyzačnej liečby cez hadičku, ktorá vás pripája k dialyzačnému prístroju.

Kapruvia sa bude podávať 3-krát týždenne. Zvýši sa to na 4-krát týždenne, ak budete mať štvrtú dialýzu. Odporúča sa nepodávať viac ako 4 dávky, a to ani v prípade, ak je počet dialýz za týždeň vyšší ako 4.

Ak dialyzačná liečba nie je dokončená, váš lekár rozhodne, či je pre vás lepšie, ak vám podajú Kapruviu po nedokončenej dialýze, alebo počkajú do ďalšej dialyzačnej liečby.

Ak sa vynechá dialyzačná liečba, pri nasledujúcej dialyzačnej liečbe vám podajú zvyčajnú dávku Kapruvie.

Očakáva sa, že svrbenie sa zmierni po 2 – 3 týždňoch liečby liekom Kapruvia.

Pacienti so zníženou funkciou pečene

U pacientov s miernym alebo stredným znížením funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania. Kapruvia sa neodporúča u pacientov so závažne zníženou funkciou pečene, keďže používanie u týchto pacientov sa neštudovalo.

Ak vám podali viac Kapruvie, ako mali

Zvyšuje to výskyt vedľajších účinkov uvedených v časti 4. Ak si myslíte, že sa to na vás vzťahuje, informujte svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

U pacientov užívajúcich tento liek sa hlásili nasledovné vedľajšie účinky:

Časté, môžu postihnúť až 1 z 10 osôb:

- ospalosť
- porucha citlivosti kože, ako je brnenie, pichanie, pálenie alebo znecitlivenie, znížené vnímanie alebo citlivosť.

Menej časté, môžu postihnúť až 1 zo 100 osôb:

- závraty
- bolesť hlavy
- zmeny duševného stavu (bdelosť a jasnosť pri premýšľaní), vrátane zmätenosti
- nevoľnosť, vracanie
- hnačka.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Kapruviu

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení a škatuľke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Kapruvia obsahuje

- Liečivo je difelikefalín.
Každá injekčná liekovka obsahuje 50 mikrogramov difelikefalínu (vo forme octanu) v 1,0 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú kyselina octová (na úpravu pH), trihydrát octanu sodného (na úpravu pH), chlorid sodný, voda na injekcie. Pozri časť 2 „Kapruvia obsahuje sodík“.

Ako vyzerá Kapruvia a obsah balenia

Kapruvia je číry, bezfarebný roztok bez obsahu častíc (pH 4,5). Dodáva sa v sklenenej injekčnej liekovke s gumovou zátkou, hliníkovým tesnením a modrým plastovým odklápacím viečkom.

Veľkosti balenia s obsahom 3 a 12 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte držiteľa rozhodnutia o registrácii.

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.