

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kapruvia 50 microgrammes/mL, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de 1 mL contient 50 microgrammes de difélikéfaline (sous forme d'acétate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide, incolore, exempte de particules (pH 4,5).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Kapruvia est indiqué dans le traitement du prurit modéré à sévère associé à la maladie rénale chronique chez les patients adultes sous hémodialyse (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

L'utilisation de Kapruvia doit se limiter exclusivement aux établissements de santé exerçant une activité d'hémodialyse.

Kapruvia doit être utilisé par des professionnels de santé expérimentés dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles la difélikéfaline est indiquée. Les autres causes de prurit - autres que celui associé à la maladie rénale chronique - doivent être exclues avant d'instaurer le traitement par difélikéfaline.

Posologie

La difélikéfaline est administrée 3 fois par semaine par injection intraveineuse en bolus dans la ligne veineuse du circuit de dialyse à la fin de la séance d'hémodialyse pendant ou après le rinçage.

La dose recommandée de difélikéfaline est de 0,5 microgramme/kg de poids sec (c'est-à-dire le poids cible après dialyse). Le volume total de la dose (mL) nécessaire à prélever doit être calculé comme suit : $0,01 \times \text{poids corporel sec (kg)}$, arrondi au dixième le plus proche (0,1 mL). Pour les patients dont le poids sec est supérieur ou égal à 195 kg, la dose recommandée est de 100 microgrammes (2 mL). Les volumes d'injection sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

Intervalle de poids (poids sec en kg)	Volume d'injection ¹ (mL)
40 à 44	0,4
45 à 54	0,5
55 à 64	0,6
65 à 74	0,7

Intervalle de poids (poids sec en kg)	Volume d'injection¹ (mL)
75 à 84	0,8
85 à 94	0,9
95 à 104	1,0
105 à 114	1,1
115 à 124	1,2
125 à 134	1,3
135 à 144	1,4
145 à 154	1,5
155 à 164	1,6
165 à 174	1,7
175 à 184	1,8
185 à 194	1,9
≥ 195	2,0

¹ Plus d'un flacon peut être nécessaire si un volume d'injection de plus de 1 mL est requis.

Un effet de la difélikéfaline sur la réduction du prurit est attendu après 2 à 3 semaines de traitement.

Omissions de prise

Si une séance d'hémodialyse n'est pas réalisée, Kapruvia doit être administré lors de la séance suivante à la même dose.

Traitement supplémentaire

Si une 4^e séance d'hémodialyse doit être effectuée dans la semaine, Kapruvia doit être administré à la fin de la séance à la dose recommandée. Il ne faut pas administrer plus de 4 doses par semaine même si le nombre de séances d'hémodialyse dans une semaine est supérieur à 4. Il est peu probable qu'une 4^e dose de Kapruvia entraîne une accumulation de difélikéfaline qui représenterait un problème pour la tolérance, puisque la majorité de la difélikéfaline résiduelle du traitement précédent sera éliminée par hémodialyse (voir rubriques 4.9 et 5.2). Toutefois, la sécurité et l'efficacité d'une 4^e dose n'ont pas été complètement établies en raison de l'insuffisance de données.

Patients dont le traitement par hémodialyse est incomplet

Pour les séances d'hémodialyse de moins d'une heure, l'administration de difélikéfaline doit être suspendue jusqu'à la séance d'hémodialyse suivante.

Après l'administration de la difélikéfaline chez les patients hémodialysés, jusqu'à 70 % de difélikéfaline est éliminé de l'organisme avant la séance d'hémodialyse suivante (voir rubriques 4.9 et 5.2). Le taux plasmatique de difélikéfaline restant au moment de l'hémodialyse suivante est réduit d'environ 40 à 50 % dans l'heure qui suit l'hémodialyse.

Patients présentant une insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 5.2). La difélikéfaline n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Groupe de travail sur les défaillances d'organes [ODWG, *Organ Dysfunction Working Group*] du *National Cancer Institute [NCI]*) et son utilisation n'est donc pas recommandée dans cette population de patients.

Population âgée (≥ 65 ans)

Les recommandations posologiques pour les patients âgés sont les mêmes que pour les patients adultes.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la difélikéfaline chez les enfants âgés de 0 à 17 ans n'ont pas encore été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Kapruvia ne doit pas être dilué et ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

La difélikéfaline est éliminée par la membrane du dialyseur et doit être administrée une fois que le sang ne circule plus dans le dialyseur. La difélikéfaline est administrée 3 fois par semaine par injection intraveineuse en bolus dans la ligne veineuse du circuit de dialyse à la fin du traitement d'hémodialyse pendant ou après le rinçage.

Lorsqu'elle est administrée après le rinçage, au moins 10 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) doivent être administrés après l'injection de Kapruvia. Si la dose est administrée pendant le rinçage, aucune solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) supplémentaire n'est nécessaire pour rincer la ligne.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hyperkaliémie

Une hyperkaliémie survient fréquemment chez les patients atteints de maladie rénale chronique sous hémodialyse. Dans les études cliniques contrôlées par placebo, un taux numériquement plus élevé d'événements indésirables d'hyperkaliémie a été rapporté chez les patients traités par difélikéfaline (4,7 % ; 20/424 patients) par rapport au placebo (3,5 % ; 15/424 patients). Aucun lien de causalité n'a été établi. Une surveillance fréquente des taux de potassium est recommandée.

Insuffisance cardiaque et fibrillation auriculaire

La difélikéfaline n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque de classe New York Heart Association IV. Dans les études cliniques pivots, un léger déséquilibre numérique des événements d'insuffisance cardiaque et de fibrillation auriculaire a été observé chez les patients traités par difélikéfaline par rapport au placebo, en particulier chez les patients ayant des antécédents médicaux de fibrillation auriculaire qui ont interrompu ou qui n'ont pas pris leur traitement contre la fibrillation auriculaire. Aucun lien de causalité n'a été établi.

Patients présentant une altération de la barrière hémato-encéphalique

La difélikéfaline est un agoniste spécifique des récepteurs opioïdes kappa périphériques sans passage dans le système nerveux central (SNC). L'intégrité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) est importante pour réduire l'absorption de difélikéfaline dans le SNC (voir rubrique 5.1). Les patients présentant des anomalies cliniquement importantes de la BHE (par exemple, des tumeurs cérébrales malignes primaires, des métastases du SNC ou d'autres affections inflammatoires, une sclérose en plaques active, une maladie d'Alzheimer avancée) peuvent présenter un risque de pénétration de la difélikéfaline dans le SNC. Kapruvia doit être prescrit avec prudence chez ces patients en tenant compte du rapport bénéfice/risque de chacun et en surveillant les éventuels effets sur le SNC.

Sensation de vertige et somnolence

Des sensations de vertige et de la somnolence sont survenues chez des patients prenant de la difélikéfaline et peuvent s'atténuer au cours du temps avec la poursuite du traitement (voir rubrique 4.8). L'utilisation concomitante d'antihistaminiques sédatifs, d'analgésiques opioïdes et d'autres dépresseurs du SNC et peut augmenter la probabilité de ces effets indésirables. Ces médicaments doivent être utilisés avec prudence pendant le traitement par la difélikéfaline (voir rubrique 4.5).

Par rapport au placebo, l'incidence de la somnolence a été plus élevée chez les sujets âgés de 65 ans et plus traités par la difélikéfaline (7,0 %) que chez les sujets âgés de moins de 65 ans traités par la difélikéfaline (2,8 %).

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement sans sodium.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction clinique n'a été réalisée. La difélikéfaline n'est ni un inhibiteur ni un inducteur ni un substrat des enzymes CYP450. Elle n'est pas non plus un inhibiteur des enzymes de glucuronidation. La difélikéfaline n'est pas un substrat ou un inhibiteur des protéines de transport (voir rubrique 5.2). Par conséquent, les interactions de la difélikéfaline avec d'autres médicaments sont peu probables.

L'administration concomitante de médicaments, tels que des antihistaminiques sédatifs, des analgésiques opioïdes et d'autres inhibiteurs du SNC (par exemple, clonidine, ondansétron, gabapentine, prégabaline, zolpidem, alprazolam, sertraline, trazodone) peut augmenter la probabilité de sensation de vertige et de somnolence (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la difélikéfaline chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Kapruvia pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si la difélikéfaline est excrétée dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par Kapruvia en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Les études effectuées chez l'animal ont montré une excrétion de la difélikéfaline dans le lait maternel.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée disponible sur les effets de la difélikéfaline sur la fertilité humaine. Dans les études menées chez le rat avec la difélikéfaline, aucun effet sur la fertilité n'a été observé (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Kapruvia a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des cas de somnolence et/ou de sensations de vertige ont été rapportés chez des patients traités par la difélikéfaline (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être avertis de ne pas conduire ou utiliser des machines dangereuses jusqu'à ce que l'effet de la difélikéfaline sur l'aptitude du patient à conduire ou

à utiliser des machines soit connu. Une somnolence est survenue au cours des 3 premières semaines de traitement et a eu tendance à s'atténuer avec la poursuite du traitement. Des sensations de vertige sont survenues au cours des 9 premières semaines de traitement et se sont révélées généralement transitoires.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans les études cliniques de phase 3 contrôlées et non contrôlées par placebo, environ 6,6 % des patients ont présenté au moins un effet indésirable pendant le traitement par difélikéfaline. Les effets indésirables les plus fréquents étaient la somnolence (1,1 %), les sensations de vertige (0,9 %), la paresthésie (y compris l'hypoesthésie, la paresthésie buccale et l'hypoesthésie buccale) (1,1 %), les céphalées (0,6 %), les nausées (0,7 %), les vomissements (0,7 %), la diarrhée (0,2 %) et les modifications de l'état mental (y compris l'état confusionnel) (0,3 %). La plupart de ces événements étaient d'une sévérité légère ou modérée, n'ont pas entraîné de conséquences délétères et se sont résolus avec la poursuite du traitement. Aucun événement n'était grave et l'incidence des événements conduisant à un arrêt du traitement était $\leq 0,5$ % pour tous les effets indésirables mentionnés ci-dessus.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables observés dans les études cliniques de phase 3 contrôlées et non contrôlées par placebo chez les patients traités par difélikéfaline (N = 1306) sont listés dans le Tableau 1 par classe de système d'organe MedDRA et par fréquence.

Les catégories de fréquence sont définies comme suit : fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$).

Tableau 1: Effets indésirables attribués au traitement par la difélikéfaline chez les patients hémodialysés

Classe de système d'organe MedDRA	Fréquent	Peu fréquent
Affections psychiatriques		Modifications de l'état mental ¹
Affections du système nerveux	Somnolence, paresthésie ²	Sensations de vertige ; céphalées
Affections gastro-intestinales		Vomissements ; nausées ; diarrhée

¹ Les modifications de l'état mental incluent les termes MedDRA ('preferred terms') d'état confusionnel et de modifications de l'état mental.

² La paresthésie inclut les termes MedDRA ('preferred terms') de paresthésie, d'hypoesthésie, de paresthésie buccale et d'hypoesthésie buccale.

Description de certains effets indésirables

Somnolence

Une somnolence a été rapportée comme événement indésirable sous traitement chez 2,2 % des sujets du groupe difélikéfaline. La grande majorité de ces événements était de sévérité légère ou modérée. Chez 0,3 % des patients, la somnolence a conduit à un arrêt du traitement par difélikéfaline. La somnolence a été rapportée comme événement indésirable grave chez $< 0,1$ % des sujets traités par difélikéfaline. Chez 1,1 % des patients, un lien de causalité entre la somnolence et le traitement par difélikéfaline a été rapporté. La somnolence est survenue au cours des 3 premières semaines de traitement et a eu tendance à s'atténuer avec la poursuite du traitement.

Le risque de somnolence peut augmenter lors de l'utilisation concomitante de difélikéfaline avec d'autres médicaments (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Sensations de vertige

Des sensations de vertige ont été rapportées comme événement indésirable apparu sous traitement chez 7,9 % des sujets du groupe difélikéfaline. La grande majorité de ces événements était de sévérité légère ou modérée. Chez 0,5 % des patients, les sensations de vertige ont conduit à l'arrêt du

traitement par difélikéfaline. Les sensations de vertige ont été rapportées comme événement indésirable grave chez 0,5 % des sujets traités par difélikéfaline. Chez 0,9 % des patients, un lien de causalité entre les sensations de vertige et le traitement par difélikéfaline a été rapporté. Les sensations de vertige sont survenues au cours des 9 premières semaines de traitement et ont été généralement transitoires.

Ce risque peut augmenter lors de l'utilisation concomitante de difélikéfaline avec d'autres médicaments (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Modifications de l'état mental

Des modifications de l'état mental (y compris l'état confusionnel) ont été rapportées comme événement indésirable apparu sous traitement chez 4,4 % des sujets du groupe difélikéfaline.

La majorité de ces événements était de sévérité légère ou modérée. Chez 0,2 % des patients, les modifications de l'état mental ont conduit à l'arrêt du traitement par difélikéfaline.

Les modifications de l'état mental ont été rapportées comme événement indésirable grave chez 2,2 % des sujets traités par difélikéfaline. Chez 0,3 % des patients, un lien de causalité entre les modifications de l'état mental et le traitement par difélikéfaline a été rapporté.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - [voir Annexe V*](#).

4.9 Surdosage

Des doses uniques de difélikéfaline jusqu'à 12 fois et des doses multiples de difélikéfaline jusqu'à 5 fois la dose clinique de 0,5 microgramme/kg ont été administrées dans des études cliniques chez des patients sous hémodialyse. Une augmentation dose-dépendante des effets indésirables, notamment des sensations de vertige, de la somnolence, des modifications de l'état mental, des paresthésies, de la fatigue, de l'hypertension et des vomissements, a été observée.

En cas de surdosage, les soins médicaux appropriés en fonction de l'état clinique du patient doivent être dispensés. Une hémodialyse pendant 4 heures à l'aide d'un dialyseur à haut débit a éliminé efficacement environ 70 à 80 % de la difélikéfaline du plasma, et la difélikéfaline n'était pas détectable dans le plasma à la fin du deuxième des deux cycles de dialyse (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : tous les autres produits thérapeutiques, tous autres médicaments, code ATC : V03AX04

Mécanisme d'action

La difélikéfaline est un agoniste spécifique des récepteurs opioïdes kappa à faible pénétration dans le système nerveux central.

Les propriétés physico-chimiques de la difélikéfaline (peptide synthétique hydrophile à base d'acide aminé D, avec une surface polaire et une charge élevées au pH physiologique) minimisent sa diffusion passive (perméabilité) et son transport actif à travers les membranes, limitant ainsi sa pénétration dans le système nerveux central.

On pense que la physiopathologie du prurit associé à la maladie rénale chronique est multifactorielle et comprend une inflammation systémique et un déséquilibre du système opioïde endogène (par exemple, surexpression des récepteurs opioïdes mu et dérèglement concomitant des récepteurs opioïdes kappa). Les récepteurs opioïdes sont connus pour moduler les signaux de démangeaison et l'inflammation, l'activation des récepteurs opioïdes kappa réduisant la démangeaison et produisant des effets immuno-modulateurs.

L'activation des récepteurs opioïdes kappa présents sur les neurones sensoriels périphériques et les cellules immunitaires par la difélikéfaline est considérée comme mécaniquement responsable des effets antiprurigineux et anti-inflammatoires.

Efficacité et sécurité cliniques

Études contrôlées par placebo

Dans deux études cliniques pivots de phase 3 de conception similaire, en double aveugle, randomisées et contrôlées par placebo (KALM-1 et KALM-2), des patients atteints de maladie rénale chronique sous hémodialyse et présentant un prurit modéré à sévère ont reçu soit un placebo, soit 0,5 microgramme/kg de difélikéfaline par voie intraveineuse 3 fois par semaine après l'hémodialyse pendant 12 semaines. Un maximum de 4 doses par semaine était autorisé chez les patients recevant une dialyse supplémentaire au cours d'une semaine donnée. Le critère principal d'évaluation dans les deux études était le pourcentage de patients ayant obtenu une réduction d'au moins 3 points par rapport à l'inclusion sur l'échelle d'évaluation numérique des démangeaisons (WI-NRS) à 12 semaines. Les principaux critères secondaires d'évaluation des deux études étaient les pourcentages de patients présentant une amélioration du score WI-NRS d'au moins 4 points après 12 semaines et les modifications de la sévérité des démangeaisons et de la qualité de vie (QdV) liée aux démangeaisons, mesurées par le Skindex-10 total et l'échelle de démangeaison 5-D. Une analyse des répondeurs basée sur l'impression globale de changement du patient a également été incluse.

Au total, 851 patients présentant un prurit modéré à sévère (WI-NRS > 4 à l'inclusion) ont été recrutés dans les études pivots. L'âge moyen était de 59 ans, 33,1 % étaient âgés de 65 ans et plus et 11,1 % étaient âgés de 75 ans et plus ; 60 % des patients étaient des hommes. Les scores WI-NRS moyens à l'inclusion étaient de 7,18 dans les deux groupes, difélikéfaline et placebo ; les scores WI-NRS médians à l'inclusion étaient de 7,13 (intervalle de 4,2 à 10) dans le groupe difélikéfaline et de 7,13 (intervalle de 4,1 à 10) dans le groupe placebo. Les autres caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient comparables dans les groupes difélikéfaline et placebo : temps écoulé depuis le diagnostic de la maladie rénale chronique (8,22 ans contre 8,54 ans), durée du prurit (3,20 ans contre 3,31 ans) et utilisation de médicaments destinés à soulager le prurit, tels que des antihistaminiques, des corticoïdes, de la gabapentine ou de la prégabaline (37,5 % contre 38 %). Dans l'ensemble des études, la difélikéfaline a réduit de manière significative l'intensité des démangeaisons et a amélioré la qualité de vie liée aux démangeaisons sur 12 semaines, comme le montre le tableau 2.

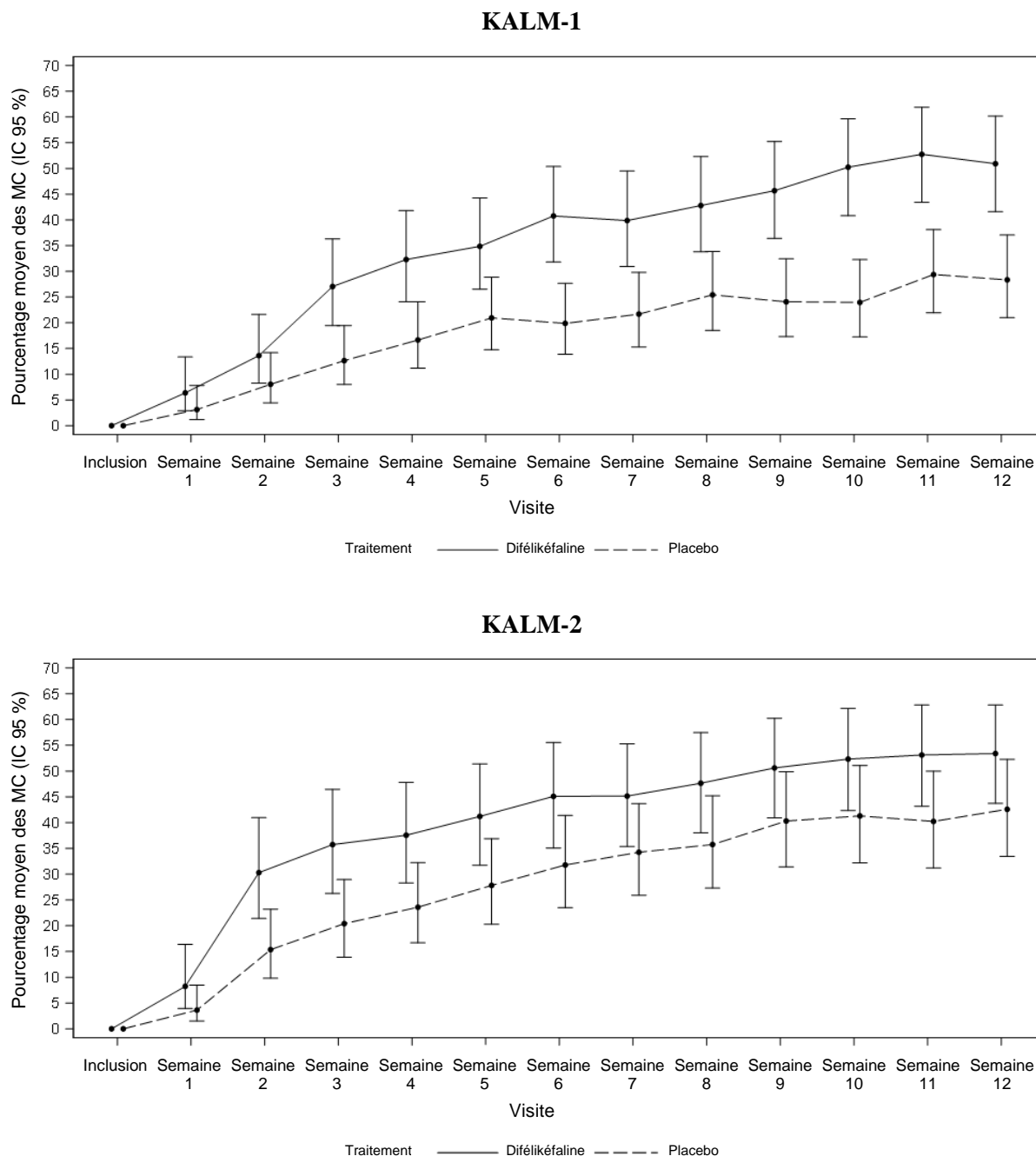
Tableau 2: Résumé des critères principaux et secondaires clés dans KALM-1 et KALM-2 à la semaine 12

Critère d'évaluation à la fin de la semaine 12	KALM-1 (n = 378)		KALM-2 (n = 473)	
	difélikéfaline (n = 189)	Placebo (n = 189)	difélikéfaline (n = 237)	Placebo (n = 236)
Critère principal d'évaluation				
WI-NRS				
Patients avec une amélioration \geq 3 points (%)	51,0 % (p < 0,001)	27,6 %	54,0 % (p = 0,02)	42,2 %
Critères secondaires d'évaluation				
WI-NRS				
Patients avec une amélioration \geq 4 points (%)	38,9 % (p < 0,001)	18,0 %	41,2 % (p = 0,01)	28,4 %
Skindex-10				
Changement par rapport à l'inclusion [score total]	-17,2 (p < 0,001)	-12,0	-16,6 (p = 0,171)	-14,8
Démangeaison 5-D				
Changement par rapport à l'inclusion [score total]	-5,0 (p < 0,001)	-3,7	-4,9 non applicable ¹	-3,8

¹ N'a pas été testé sur la base de l'ordre hiérarchique des tests

La figure 1 montre le pourcentage hebdomadaire moyen des patients des études KALM-1 et KALM-2 qui présentent une amélioration du score WI-NRS ≥ 3 points par rapport à l'inclusion. D'après les rapports de cotes ('Odds ratio'), des améliorations importantes sur le plan statistique en faveur du groupe difélikéfaline ont été observées dès la semaine 3 dans l'étude KALM-1 et dès la semaine 2 dans l'étude KALM-2 et se sont poursuivies chaque semaine jusqu'à la semaine 12 dans les deux études.

Figure 1: Pourcentage hebdomadaire de patients présentant une amélioration du score WI-NRS ≥ 3 points dans KALM-1 et KALM-2 (population en ITT)



IC = intervalle de confiance ; ITT = intention de traiter ; MC = moindres carrés ; WI-NRS = Worst Itching-Numerical Rating Scale (échelle d'évaluation numérique des démangeaisons)

Études d'extension en ouvert

L'effet du traitement par difélikéfaline pendant une durée allant jusqu'à 52 semaines a été évalué à l'aide de l'échelle de démangeaison 5-D dans des phases d'extensions ouvertes à un seul bras des études KALM-1 et KALM-2 incluant 712 patients.

Chez les patients passant du placebo à la difélikéfaline à la fin de la phase en double aveugle, une amélioration du score de l'échelle de démangeaison 5-D a été observée après 4 semaines de traitement, avec une moyenne des moindres carrés du changement par rapport aux valeurs à l'inclusion comparable à celle des patients recevant la difélikéfaline depuis l'inclusion : -6,0 (0,22) contre -5,7 (0,23). L'amélioration du score de démangeaison 5-D a été maintenue dans les deux groupes de traitement tout au long du traitement de 52 semaines.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec la difélikéfaline dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du prurit associé à la maladie rénale chronique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chez les patients atteints de maladie rénale terminale sous hémodialyse, la clairance corporelle totale de la difélikéfaline est réduite par rapport aux sujets sains et les concentrations plasmatiques diminuent lentement jusqu'à être éliminées pendant la séance de dialyse. En raison de l'élimination de 70 à 80 % de la difélikéfaline pendant la dialyse, la difélikéfaline peut être administrée à la fin de chaque séance d'hémodialyse chez ces patients. Les données disponibles sur la variabilité interindividuelle chez les sujets hémodialysés recevant 0,5 microgramme/kg de difélikéfaline laissent penser que la variabilité de l'ASC (Aire Sous la Courbe) peut dépasser 30 %.

Distribution

La liaison de la difélikéfaline aux protéines plasmatiques est faible à modérée (24 à 32 %), et n'est pas affectée par la maladie rénale. Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre varie de 145 à 189 mL/kg chez les sujets sains et de 214 à 301 mL/kg chez les patients hémodialysés présentant un prurit modéré à sévère. Le passage de la difélikéfaline dans le système nerveux central est limitée (inférieure à la limite de quantification) comme le montrent les données physico-chimiques, *in vitro* et animales.

Élimination

Chez les sujets sains, la principale voie d'élimination de la difélikéfaline est rénale, représentant environ 81 % de la dose excrétée dans les urines contre 11 % par excrétion fécale. Chez les volontaires sains et les sujets sous hémodialyse, la plus grande partie de la dose excrétée dans les urines et les fèces était de la difélikéfaline non métabolisée avec des quantités mineures de métabolites putatifs, aucune ne dépassant 2,5 %. La clairance totale moyenne a varié de 54 à 71 mL/h/kg et la demi-vie moyenne de 2 à 3 heures. En revanche, chez les patients hémodialysés, l'élimination s'est faite principalement par les fèces, représentant en moyenne environ 59 % de la dose ; environ 19 % ont été récupérés dans le dialysat et environ 11 % dans les urines. Par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale, la clairance totale moyenne a diminué et les demies-vies ont été multipliées par 10 environ, avec des fourchettes de 5,3 à 7,5 mL/h/kg et de 23 à 31 heures, respectivement.

Interaction avec d'autres médicaments

La difélikéfaline n'est ni un substrat des CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4, ni un inhibiteur des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4/5 et son potentiel d'induction des CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A humains est minime ou nul. Elle n'est pas non plus un inhibiteur des enzymes de glucuronidation (UGT1A3, UGT1A9 ou UGT2B7).

De plus, la difélikéfaline n'est pas un inhibiteur de BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OCT3, glycoprotéine P, PEPT1 ou PEPT2, et n'est pas un substrat pour ASBT, BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2,

OAT1, OAT2, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, OCT2, OCT3, OCTN1, OCTN2, OST $\alpha\beta$, glycoprotéine P, PEPT1 ou PEPT2.

Linéarité/non-linéarité

Il a été démontré que la pharmacocinétique de la difélikéfaline était linéaire et dose dépendante chez les sujets sains (testée sur des intervalles de doses de 1 à 40 et de 1 à 20 microgrammes/kg dans des études à dose unique et répétée, respectivement). La proportionnalité de la dose à l'état d'équilibre a également été établie chez des patients atteints de maladie rénale chronique sous hémodialyse recevant des doses répétées de 0,5 à 2,5 microgrammes/kg, 3 fois par semaine pendant 1 semaine. Toutefois, dans une autre étude, la proportionnalité de la dose a été observée aux doses de 0,5 et 1 microgramme/kg, mais pas à la dose de 1,5 microgramme/kg. Les valeurs de concentration plasmatique minimale ont atteint l'état d'équilibre dès la deuxième dose et, pour la dose de 0,5 microgramme/kg, le rapport d'accumulation moyen était de 1,144 dans une étude basée sur l'ASC_{0-48h} et de 1,33 dans une autre étude, basée sur l'ASC_{0-44h}; indiquant que la variabilité pour les paramètres d'accumulation peut dépasser 30 %.

Caractéristiques dans des groupes spécifiques de sujets ou de patients

Sur la base des données disponibles, rien n'indique que des facteurs tels que l'âge, le sexe, l'origine ethnique ou l'insuffisance hépatique légère à modérée aient un impact sur la pharmacocinétique de la difélikéfaline.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de potentiel carcinogène ne révèlent aucun danger particulier pour l'Homme.

Toxicité sur la reproduction

Chez les rats, la fertilité masculine et féminine, le développement embryonnaire précoce et le développement prénatal et post-natal n'ont pas été affectés jusqu'à 2 000 fois l'ASC humaine. Chez le lapin, le développement prénatal n'a pas non plus été perturbé malgré une toxicité maternelle marquée à une exposition 30 fois supérieure à l'ASC humaine.

La difélikéfaline traverse le placenta chez le rat.

Potentiel d'abus et de dépendance

Les études sur le potentiel d'abus et de dépendance chez le rat suggèrent que la difélikéfaline n'est pas susceptible de présenter un risque de potentiel d'abus ou de dépendance physique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide acétique (pour l'ajustement du pH)
Acétate de sodium trihydraté (pour l'ajustement du pH)
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Kapruvia est présenté dans un flacon en verre à usage unique de 2 mL (type I), avec un bouchon en caoutchouc bromobutyl, un joint en aluminium et un capuchon en plastique bleu amovible.

Conditionnements de 3 et 12 flacons contenant 1 mL de solution injectable.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

À usage unique seulement.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25 avril 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du ou des fabricants responsables de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (Voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, section 4.2)

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kapruvia 50 microgrammes/mL solution injectable
difélikéfaline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 50 microgrammes de difélikéfaline.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : acide acétique et acétate de sodium trihydraté (pour l'ajustement du pH), chlorure de sodium et eau pour préparations injectables.

Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
3 flacons de 1 mL
12 flacons de 1 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Pour usage intraveineux.
Pour un usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Kapruvia 50 microgrammes/mL injectable
difélikéfaline
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

50 microgrammes/mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Kapruvia 50 microgrammes/mL solution injectable difélikéfaline

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Kapruvia et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Kapruvia
3. Comment utiliser Kapruvia
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Kapruvia
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Kapruvia et dans quels cas est-il utilisé

Kapruvia contient la substance active difélikéfaline. Il est utilisé pour **traiter les démangeaisons** chez les adultes atteints d'une maladie rénale chronique qui ont besoin d'une dialyse (technique utilisée pour nettoyer leur sang).

Kapruvia agit au niveau de cibles de l'organisme appelées récepteurs opioïdes kappa qui participent au contrôle de la perception des démangeaisons. En stimulant ces récepteurs sur les nerfs et les cellules immunitaires en dehors du cerveau, Kapruvia apaise la sensation de démangeaisons causées par la maladie rénale chronique. La substance active, la difélikéfaline, ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique (la barrière protectrice naturelle entre les vaisseaux sanguins et le cerveau), ce qui réduit le risque d'effets indésirables.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Kapruvia

N'utilisez jamais Kapruvia

- si vous êtes allergique à la difélikéfaline ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou à votre infirmier/ère avant de recevoir Kapruvia si vous :

- présentez un taux élevé de potassium dans le sang ;
- présentez ou avez présenté une faiblesse cardiaque ou un trouble du rythme cardiaque ;
- avez une anomalie de la barrière hémato-encéphalique (comme un cancer au niveau du cerveau ou du système nerveux central, ou une maladie du système nerveux central telle que la sclérose en plaques ou la démence), car cela pourrait accroître votre risque d'effets indésirables ;
- avez 65 ans ou plus, car vous avez plus de risque de somnolence à cause du médicament ;

- utilisez des médicaments susceptibles d'augmenter le risque d'endormissement ou de sensations de vertige, tels que :
 - des médicaments qui ralentissent l'activité cérébrale comme ceux qui soulagent les troubles du sommeil et l'anxiété
 - des médicaments pour traiter les allergies, le rhume, les nausées et/ou les vomissements, appelés antihistaminiques sédatifs
 - des analgésiques puissants, appelés opioïdes

Parlez-en à votre médecin si vous prenez l'un de ces médicaments.

Enfants et adolescents

Kapruvia n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans, car il n'a pas été étudié chez ces patients.

Autres médicaments et Kapruvia

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir Kapruvia.

Kapruvia n'a pas été étudié chez la femme enceinte. On ignore si Kapruvia présente un risque pour l'enfant à naître. Votre médecin discutera avec vous si vous devez utiliser Kapruvia pendant la grossesse.

On ne sait pas si la difélikéfaline peut passer dans le lait maternel. Si vous allaitez, votre médecin vous conseillera soit d'arrêter l'allaitement, soit d'utiliser Kapruvia, en considérant le bénéfice de l'allaitement pour le bébé et de Kapruvia pour vous., la mère.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Kapruvia peut provoquer un endormissement et des sensations de vertige qui peuvent affecter votre capacité à réagir. Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines si votre capacité de réaction est réduite ou si vous ne connaissez pas l'effet de Kapruvia sur votre capacité de réaction.

Kapruvia contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Kapruvia

Le médecin calculera la dose adéquate de Kapruvia pour vous en fonction de votre poids corporel. Il sera injecté dans une veine par un médecin ou une infirmier/ère à la fin de votre séance de dialyse, via la tubulure (circuit sanguin) vous reliant à la machine d'hémodialyse.

Kapruvia sera administré 3 fois par semaine. Cela passe à 4 fois par semaine en cas de quatrième séance de dialyse. Il n'est pas recommandé d'administrer plus de 4 doses, même si le nombre de séances de dialyse dans une semaine est supérieur à 4.

Si la durée d'une séance de dialyse est plus courte que prévue, votre médecin décidera s'il vaut mieux pour vous que vous receviez Kapruvia après cette séance ou que vous attendiez la séance suivante. Si une séance est manquée, la dose habituelle de Kapruvia vous sera administrée lors de la dialyse suivante.

Les démangeaisons devraient diminuer après 2 à 3 semaines de traitement par Kapruvia.

Patients ayant une insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Kapruvia n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, car son utilisation n'a pas été étudiée chez ces patients.

Si vous avez reçu plus de Kapruvia que vous n'auriez dû

Cela augmente la survenue des effets indésirables listés dans la rubrique 4. Informez votre médecin si vous pensez que cela vous concerne.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des patients recevant ce médicament :

Fréquent, pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 10 :

- endormissement
- trouble de la sensibilité au niveau de la peau tel que des fourmillements, des picotements, une sensation de brûlure ou un engourdissement, une diminution des sensations ou de la sensibilité

Peu fréquent, pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 100 :

- sensations de vertige
- maux de tête
- modifications de l'état mental (vigilance et clarté d'esprit), y compris confusion
- nausées, vomissements
- diarrhée

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le **système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Kapruvia

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après la mention « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Kapruvia

- La substance active est la difélikéfaline.
Chaque flacon contient 50 microgrammes de difélikéfaline (sous forme d'acétate) dans 1,0 mL de solution.

- Les autres composants sont : acide acétique (pour l'ajustement du pH), acétate de sodium trihydraté (pour l'ajustement du pH), chlorure de sodium, eau pour préparations injectables. Voir rubrique 2 « Kapruvia contient du sodium ».

Comment se présente Kapruvia et contenu de l'emballage extérieur

Kapruvia est une solution limpide, incolore et exempte de particules (ph 4,5). Kapruvia est présenté dans un flacon en verre muni d'un bouchon en caoutchouc, d'un joint en aluminium et d'un capuchon en plastique bleu amovible.

Boîte de 3 et 12 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.