

N/Réf. : CIS 6 978 828 2

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT**

« KAPRUVIA 50 microgrammes/mL, solution injectable »

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 05/01/2022 et recevable le 10/02/2022

Nom du demandeur : VIFOR France

Dénomination du médicament : Kapruvia 50 microgrammes/mL, solution injectable.

DCI/nom de code : difélikéfaline

Indication thérapeutique revendiquée :

Kapruvia est indiqué dans le traitement du prurit sévère associé à une insuffisance rénale chronique chez les patients adultes sous hémodialyse.

Avis de l'ANSM :

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament «Kapruvia 50 microgrammes/mL, solution injectable » dans l'indication thérapeutique :

Kapruvia est indiqué dans le traitement du prurit sévère associé à une insuffisance rénale chronique chez les patients adultes sous hémodialyse.

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Date : **07 AVR. 2022**

Signature :

Dr Caroline SEMAILLE
Directrice générale adjointe
chargée des opérations

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Annexe 2: RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Kapruvia fait l'objet d'une demande d'AMM centralisée et une opinion favorable du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du médicament (EMA) a été émise le 24 février 2022.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

Au plan de la qualité pharmaceutique et au plan toxicologique/préclinique :

Le dossier versé fait référence à celui déposé et évalué dans le cadre de l'AMM centralisée. Dans ce contexte, ces données sont d'ores et déjà validées et n'ont pas été réévaluées.

Au plan clinique :

Besoin médical / nombre de patients estimés :

Le prurit chronique est défini comme une démangeaison qui dure 6 semaines ou plus. Provenant d'une grande variété de causes allant des effets dermatologiques primaires aux effets secondaires de pathologies médicales sous-jacentes, le prurit chronique **peut diminuer significativement la qualité de vie**. Le prurit associé à la maladie rénale chronique (Pa-MRC), ou prurit urémique, survient chez plus de 60 % des patients sous dialyse. Entre 20 et 40 % des patients signalent des démangeaisons modérées à sévères systémiques intenses et généralisées. Le Pa-MRC a été associé **à la dépression, à la détérioration de la qualité du sommeil, à un risque accru d'infection, à une diminution de la qualité de vie et à un risque accru de décès**.

Il **n'existe actuellement aucun traitement approuvé pour le prurit sévère** associé à la maladie rénale chronique en Europe.

Aux Etats-Unis, la FDA a approuvé en août 2021 la difélikéfaline (Korsuva) dans l'indication « traitement du prurit modéré à sévère associé à une maladie rénale chronique chez les adultes hémodialysés. ». Cette décision est basée sur les données de deux essais cliniques clés de phase III, dont l'essai KALM-1 menés aux États-Unis et l'essai international KALM-2.

En Europe, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du médicament a émis un avis favorable à la demande d'AMM centralisée, dans l'indication suivante:

"Kapruvia est indiqué dans le traitement du prurit **modéré à sévère** associé à la maladie rénale chronique chez les patients adultes sous hémodialyse, y compris chez les patients pour lesquels les autres options thérapeutiques ont échoué".

La présomption de l'efficacité clinique est basée sur les résultats des deux **études cliniques pivotales de phase III, CR845-CLIN3102 (KALM-1) et CR845-CLIN3103 (KALM-2)**. Ces deux études ont permis d'évaluer l'efficacité de la difélikéfaline par rapport à un placebo, en double aveugle, sur des périodes de traitement de 12 semaines.

A la dose proposée de 0,5 µg/kg, la difélikéfaline s'est avérée être efficace (c'est-à-dire statistiquement et cliniquement significativement supérieure au placebo) pour le traitement du Pa-MRC modéré à sévère chez les sujets adultes hémodialysés, y compris pour les patients pour lesquels les autres options de traitement ont échoué. Ceci a été mesuré par la proportion de sujets présentant une augmentation supérieure à 3 points par rapport à la valeur initiale sur la moyenne hebdomadaire de l'échelle numérique des pires démangeaisons à la 12ème semaine (échelle WI-NRS).

Des analyses post-hoc ont été réalisées pour analyser l'efficacité en fonction de la sévérité des démangeaisons. Chez les patients présentant un prurit sévère (WI-NRS>7) un pourcentage plus élevé de sujets sous difélikéfaline

que de sujets sous placebo a obtenu une amélioration (réduction) ≥ 3 points du WI-NRS à la semaine 12 (50.3 % contre 39.8 % ; $P = 0,010$). De même, chez cette population, un pourcentage plus élevé de sujets sous difélikéfaline que de sujets sous placebo a obtenu une amélioration (réduction) ≥ 4 points du WI-NRS à la semaine 12 (44.2 % contre 29.4 % ; $P = 0,010$). Les critères d'évaluation primaires et secondaires ont été atteints, quelle que soit l'intensité initiale des démangeaisons.

Des différences d'efficacité significatives en faveur de la difélikéfaline ont été observées **dès 2 semaines**, et le bénéfice a **été maintenu pendant au moins 1 an** dans les extensions à long terme de ces études.

L'analyse des données de sécurité clinique montre que la difélikéfaline **a été bien tolérée avec un profil de tolérance acceptable pour la population cible des patients adultes atteints de Pa-MRC sous hémodialyse**. Les effets indésirables associés à l'utilisation de la difélikéfaline 0,5 $\mu\text{g/kg}$ IV chez les patients adultes hémodialysés atteints de Pa-MRC étaient pour la plupart d'intensité légère ou modérée, incluant **des diarrhées, vertiges, nausées, céphalées, somnolence et modifications de l'état mental**. Ces événements ont pu être pris en charge et étaient généralement réversibles dans les quelques cas nécessitant l'arrêt du traitement.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « KAPRUVIA » en l'état actuel des connaissances dans l'indication thérapeutique « traitement du prurit sévère associé à une insuffisance rénale chronique chez les patients adultes sous hémodialyse ».

Annexe 2: RCP, étiquetage, notice

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Kapruvia est indiqué dans le traitement du prurit 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 centres d'hémodialyses.

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
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 (N = 1 306) traités par difélikéfaline 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 $< 1/100$).

Pour chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

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

Classe de système d'organe	Fréquent	Peu fréquent
MedDRA		
Affections psychiatriques		Modifications de l'état mental ¹
Affections du système nerveux	Somnolence, paresthésie ²	Sensations de vertige ; céphalées
Affections gastro-intestinales		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 moins de 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 est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD).

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. PROPRIETES 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 immunomodulateurs.

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 clinique

Études contrôlées par placebo

Dans deux études cliniques pivotales 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 répondants 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.

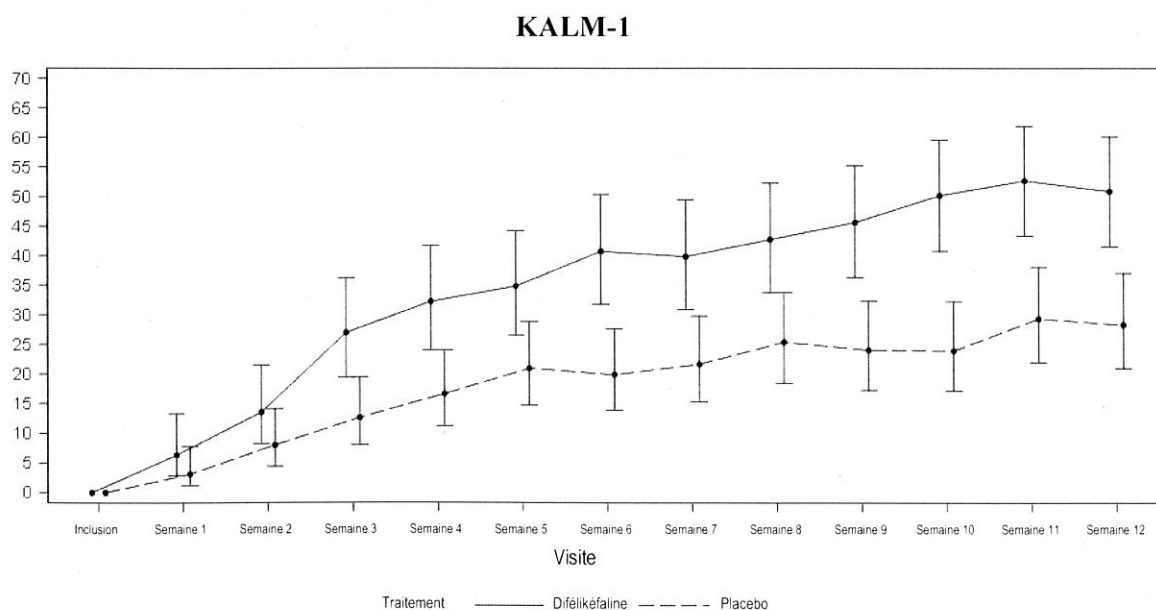
Tableau 2: Résumé des critères principaux et secondaires clés dans KALM-1 et KALM-2 à la semaine 12

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 ≥ 3 points (%)	51,0 % (p < 0,001)	27,6 %	54,0 % (p = 0,02)	42,2 %
WI-NRS				
Patients avec une amélioration ≥ 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

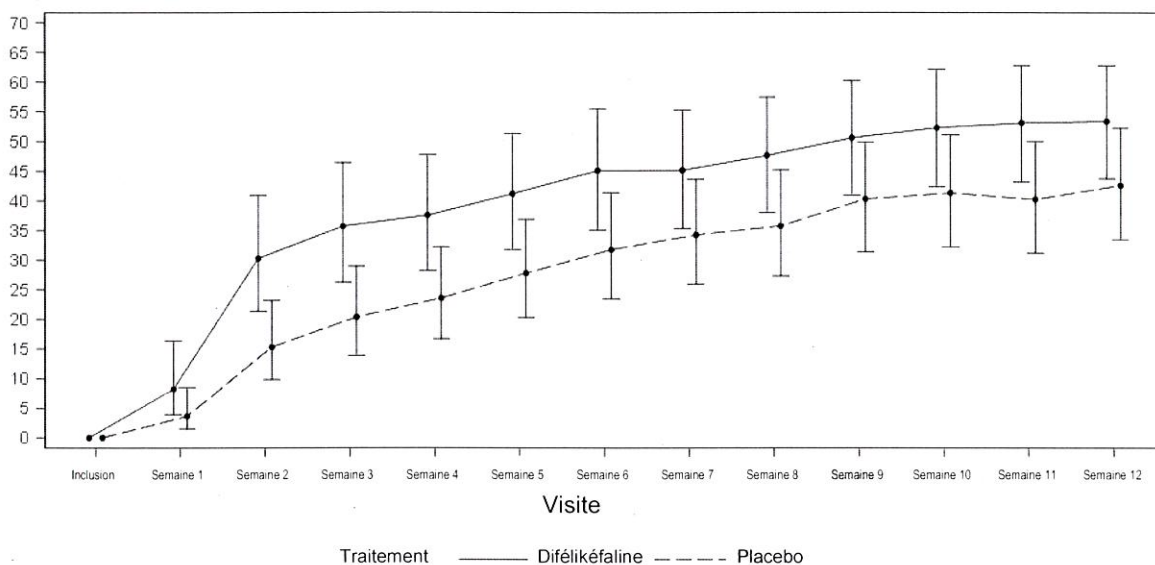
La figure 1 montre le pourcentage hebdomadaire moyen des patients des études KALM-1 et KALM-2 qui présentent une amélioration du score WI-NRS ≥ 3 points par rapport à l'inclusion. D'après les rapports de cotes ('Odds ratio'), des améliorations importantes sur le plan statistique en faveur du groupe difélikéfaline 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)

KALM-2



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, allant de 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 insuffisants rénaux 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, OSTαβ, 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acide acétique (pour ajustement du pH)
Acétate de sodium trihydraté (pour 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 fourni dans un flacon en verre à usage unique de 2 mL (type I), muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyl, un joint en aluminium et d'un capuchon en plastique amovible bleu, sous forme de solution de 1 mL contenant 50 microgrammes de difélikéfaline.

Boîtes de 12 flacons contenant 1 mL de solution injectable.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

À usage unique seulement.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

VIFOR FRANCE

100-101 TERRASSE BOIELDIEU
TOUR FRANKLIN LA DEFENSE 8
92042 PARIS LA DEFENSE CEDEX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

CIP 34009 589 036 3 2 : Solution de 1 mL contenant 50 microgrammes de difélikéfaline dans un Flacon en verre à usage unique

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}>

<Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}>

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<{JJ mois AAAA}>

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à une prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en néphrologie.

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

KAPRUVIA 50 microgrammes/mL, solution injectable

Difélikéfaline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque flacon contient 50 microgrammes de difélikéfaline.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acide acétique, acétate de sodium trihydraté (pour ajustement de pH), chlorure de sodium et eau pour préparations injectables.

Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable ; 12 flacons de 1 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Par voie intraveineuse.

Pour un usage unique.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Sans objet.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Titulaire

VIFOR FRANCE

100-101 TERRASSE BOIELDIEU
TOUR FRANKLIN LA DEFENSE 8
92042 PARIS LA DEFENSE CEDEX

Exploitant

VIFOR FRANCE

100-101 TERRASSE BOIELDIEU
TOUR FRANKLIN LA DEFENSE 8
92042 PARIS LA DEFENSE CEDEX

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Médicament autorisé N° : 34009 589 036 3 2

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à une prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en néphrologie.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro} [code CIP]

SN: {numéro} [numéro de série]

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

[pictogramme relatif aux effets tératogènes ou foetotoxiques]

Le cas échéant, le pictogramme mentionné au III de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets tératogènes ou foetotoxiques) peut être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

[pictogramme relatif aux effets sur la capacité à conduire]

Le pictogramme mentionné au II de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets sur la capacité à conduire) peut être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUEDES

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

<Sans objet.>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

<Sans objet.>

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

<Sans objet.>

3. DATE DE PEREMPTION

<Sans objet.>

4. NUMERO DU LOT

<Sans objet.>

5. AUTRES

<Sans objet.>

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Flacons

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

KAPRUVIA 50 microgrammes/mL en solution injectable

difélikéfaline

IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

50 microgrammes /mL.

6. AUTRES

Sans objet.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

KAPRUVIA 50 microgrammes/mL solution injectable

Difélikéfaline

Encadré

- **Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication pour laquelle vous allez être traité, son utilisation est autorisée à titre dérogatoire dans le cadre d'une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) et est soumise à une surveillance étroite exercée par les autorités de santé, concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.**
- **Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament :** elle contient des informations importantes pour votre traitement.
- **Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.**
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait lui être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable.

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 éliminer les déchets présents 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 A CONNAÎTRE AVANT <DE PRENDRE> <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 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 1 à 2 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 INDESIRABLES EVENTUELS ?

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> <,> <votre pharmacien> <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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr

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 ».

Qu'est-ce que 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 12 flacons.

Titulaire de l'autorisation d'accès précoce

VIFOR FRANCE

100-101 TERRASSE BOIELDIEU
TOUR FRANKLIN LA DEFENSE 8
92042 PARIS LA DEFENSE CEDEX

Exploitant de l'autorisation d'accès précoce

VIFOR FRANCE

100-101 TERRASSE BOIELDIEU
TOUR FRANKLIN LA DEFENSE 8
92042 PARIS LA DEFENSE CEDEX

Fabricant

VIFOR FRANCE

100-101 TERRASSE BOIELDIEU
TOUR FRANKLIN LA DEFENSE 8
92042 PARIS LA DEFENSE CEDEX

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

< {MM/AAAA}>< {mois AAAA}.>

<Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.>

<Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé:>