

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Pr **Carbaglu**[®]

Comprimés dispersibles d'acide carginique

200 mg

acides aminés et dérivés

Recordati Rare Diseases
Immeuble Le Wilson
70 avenue du général de Gaulle
92800 Puteaux, France

Date de révision :
15 Décembre 2020

Distribué par :
Recordati Rare Diseases Canada Inc.
Milton, ON, L9T 9L1

N° de contrôle : 227936

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 5 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 10 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 11 |
| SURDOSAGE..... | 14 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 14 |
| STOCKAGE ET STABILITÉ | 16 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 16 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 17 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 17 |
| ESSAIS CLINIQUES | 18 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 23 |
| TOXICOLOGIE | 24 |
| RÉFÉRENCES | 26 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR..... | 28 |
| EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.... | 29 |

Carbaglu®

Comprimés dispersibles d'acide carginique

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique / Concentration | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|-----------------------------------|--|
| Orale | Comprimés dispersibles / 200 mg | Croscarmellose sodique, hypromellose, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, laurylsulfate de sodium, stéarylfumarate de sodium. |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Hyperammonémie aiguë chez les patients atteints de déficit en NAGS :

CARBAGLU est indiqué comme traitement d'appoint chez les enfants et les adultes pour le traitement de l'hyperammonémie aiguë due à la déficience de l'enzyme hépatique N-acétylglutamate synthase (NAGS). Lors d'épisodes d'hyperammonémie aiguë, l'administration concomitante de CARBAGLU avec d'autres traitements de réduction de l'ammoniac, comme les médicaments de voie alternative, l'hémodialyse et la restriction des protéines alimentaires, est recommandée.

Traitement d'entretien pour l'hyperammonémie chronique chez les patients atteints de déficit en NAGS :

Le CARBAGLU est indiqué pour le traitement d'entretien chez les patients pédiatriques et les adultes pour l'hyperammonémie chronique en raison de la déficience de l'enzyme hépatique N-acétylglutamate synthase (NAGS). Pendant le traitement d'entretien, l'utilisation concomitante d'autres traitements de réduction de l'ammoniac et la restriction protéique peuvent être réduites ou interrompues en fonction des taux plasmatiques d'ammoniac.

Hyperammonémie aiguë due à l'acidémie propionique (AP)

Le CARBAGLU est indiqué, chez les patients pédiatriques et les adultes, pour le traitement des épisodes hyperammonémiques aigus dus à l'acidémie propionique (AP), comme traitement d'appoint à d'autres traitements de réduction de l'ammoniac.

Hyperammonémie aiguë due à l'acidémie méthylmalonique (AMM)

Le CARBAGLU est indiqué, chez les patients pédiatriques et les adultes, pour le traitement des épisodes hyperammonémiques aigus dus à l'acidémie méthylmalonique (AMM), comme traitement d'appoint à d'autres traitements de réduction de l'ammoniac.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'acide carginique ou à tout ingrédient de la formulation. Pour obtenir la liste complète de ces ingrédients, voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- L'allaitement maternel pendant l'utilisation de CARBAGLU (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Tout épisode d'hyperammonémie aiguë symptomatique doit être traité comme une urgence potentiellement mortelle. Une hyperammonémie non contrôlée peut rapidement entraîner des lésions cérébrales / des dommages au cerveau ou la mort, et l'utilisation rapide de toutes les traitements nécessaires pour réduire les niveaux d'ammoniac plasmatique est essentielle. Le traitement de d'hyperammonémie peut nécessiter une dialyse, de préférence une hémodialyse, pour éliminer une importante charge d'ammoniac.

La gestion de d'hyperammonémie due à une déficience de NAGS, d'AP et d'AMM doit être effectuée en coordination avec le personnel médical expérimenté dans les troubles métaboliques.

Endocrine et métabolisme

Étant donné que l'hyperammonémie, dans les déficiences de NAGS, d'AP et d'AMM, est le résultat du déséquilibre entre la capacité de détoxification de l'ammoniac et le catabolisme des protéines, une restriction complète des protéines est recommandée pendant 12 à 36 heures maximum, tout en maximisant la supplémentation calorique pour inverser le catabolisme. La protéine doit être réintroduite le plus tôt possible, après amélioration des anomalies métaboliques et cliniques dans ce contexte. Au cours d'une prise en charge à long terme, un régime alimentaire restrictif en protéines doit être instauré pour maintenir le niveau d'ammoniac plasmatique dans une plage acceptable par rapport à l'âge.

La surveillance continue du taux d'ammoniac plasmatique, de l'état neurologique, des paramètres de croissance, de l'apport protéinique et de l'état nutritionnel (autant pendant les épisodes hyperammoniques aigus qu'à long terme) et les tests de laboratoire pertinents chez les patients recevant CARBAGLU doivent faire partie de l'évaluation de la réponse clinique au traitement.

Neurologique

Une hyperammonémie non contrôlée peut rapidement entraîner des lésions cérébrales / des dommages au cerveau ou la mort.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Il n'existe pas d'étude adéquate et bien contrôlée, ni de données humaines disponibles sur CARBAGLU chez les femmes enceintes. Les renseignements limités disponibles sur l'utilisation de CARBAGLU pendant la grossesse ne sont pas suffisants pour informer d'un risque de

malformations congénitales majeures ou de fausse-couche lié au médicament. Les avantages d'un traitement par CARBAGLU pendant la grossesse doivent être soigneusement pesés par rapport aux risques potentiels.

Dans les études de reproduction animale, la toxicité maternelle ainsi qu'une diminution de la survie des descendants se sont produites chez des animaux qui ont reçu de l'acide carginique à une dose environ 1,3 fois supérieure à la dose maximale recommandée pour l'homme (DMRH) (voir TOXICOLOGIE - Reproduction et développement).

Femmes qui allaitent : en raison du risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités pouvant être causés par le CARBAGLU, l'allaitement est contre-indiqué. Il est inconnu si le CARBAGLU est excrété dans le lait maternel. L'acide carginique est excrété dans le lait de rat, et une augmentation de la mortalité et de l'altération du gain de poids corporel s'est produite chez les rats nouveau-nés nourris par des mères recevant de l'acide carginique (voir TOXICOLOGIE - Reproduction et développement).

Pédiatrie (≤ 18 ans): il n'y a aucune différence apparente dans la réponse clinique entre les adultes et les patients pédiatriques atteints de déficit en NAGS traités par CARBAGLU.

Il n'y a pas de différence apparente dans la réduction du niveau d'ammoniac dans le plasma entre les patients pédiatriques et adultes atteints d'AP ou d'AMM. Cependant, les données sont limitées.

Gériatrie (≥ 65 ans) : le CARBAGLU n'a pas été étudié dans la population gériatrique. Par conséquent, l'innocuité et l'efficacité chez les patients gériatriques n'ont pas été établies.

Surveillance et tests de laboratoire

La surveillance continue des concentrations plasmatiques d'ammoniac, de l'état neurologique, des tests de laboratoire et des réponses cliniques chez les patients recevant le CARBAGLU est cruciale pour évaluer la réponse des patients au traitement. Les concentrations plasmatiques d'ammoniac doivent être maintenues dans la plage normale pour l'âge grâce à un ajustement individuel de la dose.

La surveillance des paramètres hépatiques, rénaux, cardiaques et hématologiques est recommandée en raison des données limitées sur l'innocuité disponibles.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables les plus courants (survenant chez >3 % des patients) étaient : la pyrexie, les vomissements, la diarrhée, les douleurs abdominales, l'amygdalite, l'anémie, l'infection de l'oreille, les infections, la rhinopharyngite, les céphalées et l'augmentation des tests de la fonction hépatique.

Les effets indésirables graves (EIG) les plus fréquents étaient les vomissements, la somnolence, la pneumonie, l'encéphalopathie, l'infection par entérocolite, les convulsions et l'apnée. Deux décès ont été enregistrés chez des patients atteints d'un déficit en NAGS et traités de manière chronique avec CARBAGLU. Les causes de décès étaient une défaillance multi-organique avec encéphalopathie chez un patient et une hyperammonémie sévère suite à une pneumonie chez le deuxième patient. Un décès (dû à une apnée et une encéphalopathie) est survenu chez un patient atteint d'AP après une exposition de courte durée à CARBAGLU.

Effets indésirables du médicament lors des essais cliniques

Étant donné qu'un nombre très limité de patients a été étudié et que les données ont été collectées rétrospectivement, les événements indésirables signalés peuvent ne pas fournir une image fiable des effets indésirables potentiels associés au CARBAGLU.

Dans une étude de CARBAGLU dans le traitement de l'hyperammonémie aiguë due à l'AP et l'AMM, 35 patients (15 avec l'AP, 9 avec l'AMM), ont reçu au moins une dose du traitement attribué dans une étude clinique randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo. Vingt-quatre des participants inscrits atteints d'AP/d'AMM ont contribué à un total de 90 épisodes d'hyperammonémie, dont 42 ont été traités avec CARBAGLU. CARBAGLU a été administré à une dose de 150 mg/kg/jour pour les patients ≤ 15 kg ou 3,3 g/m²/jour pour les patients > 15 kg, divisée en 2 doses, pendant 7 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital. La durée médiane du traitement par CARBAGLU était de 5 jours. Au moins 1 effet indésirable a été signalé chez les participants atteints d'AP/d'AMM au cours d'épisodes hyperammonémiques (c'est-à-dire le temps écoulé entre le premier jour d'admission à l'hôpital pour un épisode hyperammonémique et 72 heures après la fin du traitement de l'épisode) dans 47,6 % des épisodes, traités avec CARBAGLU, contre 37,5 % des épisodes traités avec un placebo.

Tableau 1 résume les événements indésirables survenus dans ≥ 2 % des épisodes d'hyperammonémie chez les patients atteints d'AP et d'AMM traités par CARBAGLU dans l'étude prospective contrôlée par placebo.

Tableau 1: Événements indésirables pendant les épisodes hyperammonémiques (Incidence ≥ 2 % Épisodes traités avec CARBAGLU) chez les patients atteints d'AP et d'AMM

| | Total AP/AMM | |
|--|-----------------|-----------------|
| | CARBAGLU | PLACEBO |
| | n (%) | n (%) |
| Total des épisodes dans lesquels les participants : ont subi un ou plusieurs événements indésirables | 42 20 (47,6) | 48 18 (37,5) |
| Neutropénie | 6 (14,3) | 4 (8,3) |
| Anémie | 5 (11,9) | 4 (8,3) |
| Déséquilibre électrolytique | 3 (7,1) | 2 (4,2) |
| Vomissements | 3 (7,1) | 1 (2,1) |
| Diminution de l'appétit | 2 (4,8) | 1 (2,1) |
| Hypoglycémie | 2 (4,8) | 1 (2,1) |
| Léthargie / Stupeur | 2 (4,8) | 1 (2,1) |
| Encéphalopathie | 2 (4,8) | 0 (0,0) |
| Diarrhée | 1 (2,4) | 1 (2,1) |
| Pancréatite | 1 (2,4) | 1 (2,1) |
| Augmentation de l'alanine aminotransférase | 1 (2,4) | 0 (0,0) |
| Aspartate aminotransférase augmentée | 1 (2,4) | 0 (0,0) |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 1 (2,4) | 0 (0,0) |
| Coma | 1 (2,4) | 0 (0,0) |
| Convulsion | 1 (2,4) | 0 (0,0) |
| Cardiomyopathie | 1 (2,4) | 0 (0,0) |
| Extravasation au site de perfusion | 1 (2,4) | 0 (0,0) |
| Infection à l'entérocolite | 1 (2,4) | 0 (0,0) |
| Augmentation de la lipase | 1 (2,4) | 0 (0,0) |
| Augmentation du nombre de globules blancs | 1 (2,4) | 0 (0,0) |
| Troubles du comportement | 1 (2,4) | 0 (0,0) |
| Troubles du sommeil | 1 (2,4) | 0 (0,0) |
| Apnée | 1 (2,4) | 0 (0,0) |
| Hyperventilation | 1 (2,4) | 0 (0,0) |

Les effets indésirables les plus fréquemment déclarés (≥ 2 %) chez les patients avec l'AP et l'AMM, qui se sont produits entre les épisodes hyperammonémiques, étaient des vomissements et des infections des voies respiratoires supérieures.

Une analyse rétrospectif, non comparatif et descriptif des données recueillies auprès de patients atteints d'un déficit en NAGS traités à l'acide carglumique sur une longue période a été réalisé afin d'examiner la réponse clinique et biologique des patients atteints d'un déficit en NAGS à l'acide carglumique au cours des 7 premiers jours de traitement (court terme) et lors du dernier rapport (long terme). Au total, 23 patients présentant une déficience confirmée en NAGS (4 ont

été identifiés comme présentant des mutations hétérozygotes du gène NAGS) ont été identifiés. Un événement indésirable (EI) a été signalé pour dix-sept de ces 23 patients (remarque : il se peut que tous les EI n'aient pas été signalés en raison du recours à l'examen rétrospectif des dossiers médicaux pour la collecte des données). Deux patients sont décédés des suites d'une EIs (une défaillance multi-organes avec encéphalopathie pour le premier; un épisode grave d'hyperammonémie suite à une pneumonie pour l'autre). En plus des 2 patients susmentionnés, 9 autres patients ont subi un événement indésirable grave (EIG). Au total, ces EIs non mortels étaient principalement liés à deux Classes d'Organes du Système (COS) : 10 EIGs provenaient de troubles gastro-intestinaux COS (l'EI le plus fréquent est le « vomissement », signalé 6 fois) et 10 EIGs provenaient de troubles du système nerveux COS. Au total, 118 EIs ont été signalés, dont 35 EIGs et 83 EIs non graves. Ces EIs sont principalement liés à 3 COS : 21 % dans les troubles gastro-intestinaux, 19 % dans les infections et infestations et 14 % dans les troubles du système nerveux. Les EIs les plus fréquents (survenus chez ≥ 13 % des patients) étaient l'anémie, les vomissements, les douleurs abdominales, la pyrexie, l'amygdalite, la diarrhée, l'otite, les maux de tête, les infections et la rhinopharyngite.

Les patients présentant un déficit en NAGS étaient âgés de < 30 jours à 13 ans au début du traitement; l'âge moyen (ET) était de 2 (4) ans. Soixante et un pour cent (61 %) des patients étaient des hommes et 39 % des patients étaient des femmes.

Les événements indésirables survenus chez 2 patients ou plus traités par CARBAGLU dans la série de cas rétrospectifs sont indiqués dans le Tableau 2.

Tableau 2: Événements indésirables signalés chez ≥ 2 patients avec NAGS traités avec CARBAGLU dans la série de cas rétrospectifs

| Classe d'Organes du Système Terme préféré | Nombre de patients (N) (%) |
|--|----------------------------|
| TOTAL | 23 (100) |
| Troubles du sang et du système lymphatique | |
| Anémie | 6 (26) |
| Troubles de l'oreille et du labyrinthe | |
| Infection de l'oreille | 3 (13) |
| Troubles gastro-intestinaux | |
| Douleurs abdominales | 4 (17) |
| Diarrhée | 3 (13) |
| Vomissements | 6 (26) |
| Dysgueusie | 2 (9) |
| Troubles généraux et au site d'administration | |
| Asthénie | 2 (9) |
| Hyperhidrose | 2 (9) |
| Pyrexie | 4 (17) |
| Infection et infestations : | |
| Infection | 3 (13) |
| Grippe | 2 (9) |
| Rhinopharyngite | 3 (13) |
| Pneumonie | 2 (9) |

| | |
|--|--------|
| Amygdalite | 4 (17) |
| Investigations | |
| Perte de poids | 2 (9) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition : | |
| Anorexie | 2 (9) |
| Troubles du système nerveux | |
| Céphalée | 3 (13) |
| Somnolence | 2 (9) |
| Affection de la peau et des tissus sous-cutanés | |
| Éruption | 2 (9) |

Chez les patients atteints d'AP ou d'AMM dans les études rétrospectives (49 % des hommes et 51 % des femmes), 55 % des épisodes de décompensation se sont produits au cours des 4 premières semaines après la naissance (nouveau-nés), et 45 % des épisodes de décompensation se sont produits au-delà de la période néonatale. L'âge médian au début de l'épisode de décompensation était de 18,5 jours.

Les effets indésirables survenus chez les patients traités par CARBAGLU dans les études rétrospectives sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Effets indésirables signalés sur ≥ 2 patients atteints d'AP et d'AMM traités avec CARBAGLU dans les études Observationnelles et Rétrospectives

| Classe d'Organes du Système Terme préféré | Carbaglu \pm charognards de NH ₃ | | |
|--|---|-----------------|-----------------|
| | Nombre d'événements | Épisodes (N=65) | Patients (N=56) |
| Troubles gastro-intestinaux | | | |
| Diarrhée | 2 | 2 (3,1 %) | 2 (3,6 %) |
| Troubles généraux et au site d'administration | | | |
| Pyrexie | 2 | 2 (3,1 %) | 2 (3,6 %) |

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les événements indésirables suivants ont été signalés au cours de l'expérience post-commercialisation avec le CARBAGLU. Étant donné que ces événements sont signalés volontairement par une petite population de patients, il n'est pas toujours possible d'établir de manière fiable une relation de cause à effet avec l'exposition au médicament.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : éosinophilie, thrombocytopénie, diminution du nombre de globules blancs;

Affections cardiaques : cardiomyopathie restrictive, arrêt cardiaque, coagulopathie;

Affections de l'oreille et du labyrinthe : otite moyenne;

Troubles gastro-intestinaux : diarrhée, nausées, vomissements;

Troubles hépatobiliaires : augmentation de l'ammoniac, augmentation des enzymes hépatiques, hyperammoniémie;

Infections et infestations : pneumonie, septicémie;

Investigations : diminution de la ferritine sérique, diminution de l'hémoglobine, augmentation des transaminases (aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase);

Troubles du métabolisme et de la nutrition : acidose, trouble de l'alimentation, hyponatrémie, acidose lactique;

Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés : sarcome d'Ewing;

Troubles du système nerveux : lésion cérébrale, œdème cérébral, coma, convulsions, dysgueusie, encéphalopathie, épilepsie, céphalées, augmentation de la pression intracrânienne, léthargie, affection des méninges, retard du développement moteur, affections du système nerveux;

Affections psychiatriques : manie;

Respiratoires : insuffisance respiratoire, arrêt respiratoire;

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés : peau sèche, prurit, éruption cutanée (y compris éruption érythémateuse, éruption maculopapuleuse, éruption pustuleuse);

Affections vasculaires : syndrome de vasoplégie

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Vue d'ensemble

Aucune étude clinique d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec CARBAGLU. D'après une étude *in-vitro*, le CARBAGLU n'est pas un inducteur des enzymes CYP1A1/2, CYP2B6, CYP2C et CYP3A4/5 et n'est pas un inhibiteur des enzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4/5. De plus, le CARBAGLU n'est pas un inhibiteur des transporteurs humains BSEP, BCRP, MDR1 d'efflux (ABC) ou des transporteurs humains MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 et OCT2 d'absorption. Le CARBAGLU est un substrat du transporteur OAT1 humain qui peut contribuer à une excrétion active dans les reins.

Interactions médicament-médicament

L'administration d'agents pouvant provoquer une hyperammonie par des interactions pharmacodynamiques comprend le valproate, la carbamazépine, le phénobarbital, le topiramate, les corticoïdes et l'halopéridol. La prudence est recommandée lorsque ces agents sont co-administrés avec CARBAGLU.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

Interactions médicament-plante

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux examens de laboratoire n'a été établie.

Interactions médicament-mode de vie

Les effets du CARBAGLU sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ne sont pas connus.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Selon l'expérience clinique, le traitement peut être commencé dès le premier jour de vie.

Hyperammonémie aiguë chez les patients atteints de déficit en NAGS :

Pendant les épisodes hyperammonémiques aigus, l'administration concomitante de CARBAGLU avec d'autres traitements réduisant l'ammoniac, comme des médicaments à voies alternatives, l'hémodialyse et le régime alimentaire restrictif en protéines, est recommandée.

Traitement d'entretien pour l'hyperammonémie chronique chez les patients atteints de déficit en NAGS :

Pendant le traitement d'entretien, l'utilisation concomitante d'autres traitements de réduction de l'ammoniac et la restriction protéique peuvent être réduites ou interrompues en fonction des taux plasmatiques d'ammoniac.

Hyperammonémie aiguë due à l'acidémie propionique (AP)

Pendant les épisodes d'hyperammonémie, l'administration concomitante de CARBAGLU comme traitement d'appoint avec les soins standard pour la décompensation métabolique est recommandée.

Hyperammonémie aiguë due à l'acidémie méthylmalonique (AMM)

Pendant les épisodes d'hyperammonémie, l'administration concomitante de CARBAGLU comme traitement d'appoint avec les soins standard pour la décompensation métabolique est recommandée.

Posologie recommandée et ajustement de la posologie

Déficience de la NAGS

Traitement aigu de l'hyperammonémie en cas de déficit en NAGS : La dose quotidienne initiale et subséquente recommandée chez les enfants et les adultes est de 100 mg/kg, jusqu'à 250 mg/kg,

divisée en 2 à 4 doses. L'administration concomitante d'autres thérapies de réduction de l'ammoniaque est recommandée.

Traitement chronique de l'hyperammonémie en cas de déficit en NAGS : la dose d'entretien recommandée doit être ajustée de manière à viser un taux d'ammoniaque plasmatique normal pour l'âge. Elle doit être ajustée individuellement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) en fonction des taux d'ammoniac plasmatique individuels et des symptômes cliniques. La dose d'entretien quotidienne recommandée de CARBAGLU chez les enfants et les adultes est de 10 mg/kg à 100 mg/kg, divisée en 2 à 4 doses.

À long terme, il peut ne pas être nécessaire d'augmenter la dose en fonction du poids corporel, aussi longtemps qu'un contrôle métabolique correct peut être obtenu; les doses varient de 10 mg/kg/jour à 100 mg/kg/jour.

Test de sensibilité à CARBAGLU : il est recommandé de tester la sensibilité individuelle à CARBAGLU avant de commencer tout traitement à long terme. Par exemple :

- Chez un enfant comateux, démarrer avec une dose de 100 à 250 mg/kg/jour et mesurer l'ammoniémie au moins avant chaque administration; celle-ci doit se normaliser en quelques heures après la prise de CARBAGLU.
- Chez un patient présentant une hyperammoniémie modérée, administrer une dose test de 100 à 200 mg/kg/jour pendant 3 jours tout en maintenant un apport protidique constant et répéter plusieurs fois le dosage de l'ammoniémie (avant et 1 heure après chaque repas); ajuster la dose afin de maintenir l'ammoniémie dans des valeurs normales.

AP et AMM :

Traitement aigu de l'hyperammonémie associée à l'AP et à l'AMM : La posologie recommandée chez les enfants et les adultes est de 150 mg/kg/jour, divisée en deux doses égales administrées par voie orale, y compris à l'aide d'une seringue orale, ou par voie entérale à 12 heures d'intervalle, par sonde nasogastrique (NG) et sonde de gastrostomie (G). Le CARBAGLU doit être utilisé comme traitement d'appoint à d'autres traitements de réduction de l'ammoniac (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE)

Une gamme de doses de 100 à 250 mg/kg, divisée en 2 à 4 doses, a été étudiée et peut être envisagée pour chaque patient, en fonction de la gravité de l'hyperammoniémie, de la tolérance et de la réponse aux traitements disponibles (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

Une durée de traitement allant jusqu'à 7 jours est recommandée sur la base d'études cliniques (voir ESSAIS CLINIQUES).

Dose manquée :

En cas d'oubli d'une dose, la dose ne doit pas être doublée pour compenser les doses oubliées. La dose suivante doit être prise en fonction de l'intervalle posologique régulier.

Administration

Administration par voie orale : les comprimés de CARBAGLU ne doivent pas être avalés entiers, ni écrasés.

Selon les données pharmacocinétiques et de l'expérience clinique, il est recommandé de diviser la dose totale journalière en deux à quatre doses qui seront dispensées avant les repas ou l'alimentation. La sécabilité des comprimés en deux permet la plupart des ajustements de posologie demandés. Occasionnellement, l'utilisation des quarts de comprimés peut aussi s'avérer utile afin d'ajuster la posologie prescrite par le médecin.

Chaque comprimé de 200 mg doit être dispersé dans au moins 2,5 ml d'eau et ingéré immédiatement. L'utilisation dans d'autres aliments ou liquides n'a pas été étudiée cliniquement et n'est donc pas recommandée.

Les comprimés de CARBAGLU ne se dissolvent pas complètement dans l'eau et des particules non dissoutes du comprimé peuvent rester dans le récipient de mélange. Pour garantir une administration complète de la dose, le récipient de mélange doit être rincé avec des volumes supplémentaires d'eau et le contenu doit être avalé immédiatement.

La suspension a un goût légèrement acide.

Administration par voie orale à l'aide d'une seringue orale chez les patients pédiatriques :

- Mélanger chaque comprimé de 200 mg dans 2,5 ml d'eau pour obtenir une concentration de 80 mg/ml dans un récipient de mélange. Agiter doucement pour permettre une dispersion rapide;
- Préparer le mélange dans une seringue orale et l'administrer immédiatement. Des morceaux du comprimé peuvent rester dans la seringue orale.
- Remplir à nouveau la seringue orale avec un volume minimum d'eau (1 à 2 ml) et administrer immédiatement.
- Rincer la seringue orale à nouveau, si nécessaire, jusqu'à ce qu'il ne reste aucun morceau de comprimé dans la seringue.

Administration par voie nasogastrique : il est recommandé de diviser la dose quotidienne totale en deux à quatre doses à administrer avant les repas. Pour les patients qui ont une sonde nasogastrique en place, CARBAGLU doit être administré comme suit:

Adultes

- Mélanger chaque comprimé de 200 mg dans au moins 2,5 ml d'eau. Agiter doucement pour permettre une dispersion rapide;
- Administrer la dispersion immédiatement à travers la sonde nasogastrique;
- Rincer avec de l'eau supplémentaire pour nettoyer la sonde nasogastrique.

Pédiatrie

- Mélanger chaque comprimé de 200 mg dans 2,5 ml d'eau pour obtenir une concentration de 80 mg/ml dans un récipient de mélange. Agiter doucement pour permettre une dispersion rapide;
- Aspirer le volume de dispersion approprié et administrer immédiatement à travers la

sonde nasogastrique. Jeter la portion inutilisée;

- Rincer avec de l'eau supplémentaire pour nettoyer la sonde nasogastrique.

SURDOSAGE

Un patient traité avec une dose augmentée jusqu'à 750 mg/kg/jour d'acide carglumique a développé des symptômes d'intoxication caractérisés comme une réaction sympathomimétique : tachycardie, transpiration abondante, augmentation de la sécrétion bronchique, température corporelle augmentée et agitation. Ces symptômes ont disparu après la réduction de la dose.

Pour le traitement d'un surdosage suspecté de médicament, communiquez avec votre Centre antipoison régional.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

L'acide carglumique est un analogue structural synthétique du N-acétylglutamate (NAG), qui est l'activateur allostérique essentiel de la carbamoylphosphate synthétase 1 (CPS1) dans les mitochondries du foie. La CPS 1 est la première enzyme du cycle de l'urée, qui transforme l'ammoniac en urée. Le NAG est le produit de la NAGS, une enzyme mitochondriale. Dans l'AP et l'AMM, l'accumulation de propionyl-CoA et de méthylmalonyl-CoA dans les mitochondries cellulaires inhibe l'activité de la NAGS, ce qui entraîne une carence secondaire en NAG et une hyperammonémie.

Le propionyl-CoA et le méthylmalonyl-CoA inhibent également cette voie en épuisant l'acétyl-CoA hépatique, qui est nécessaire à la synthèse des NAG. L'acide carglumique agit en remplacement du NAG chez les patients souffrant d'une déficience en NAGS, AP et AMM en activant le CPS 1.

Pharmacodynamique

Dans un examen rétrospectif de l'évolution clinique chez 23 patients présentant un déficit en NAGS, l'acide carglumique a réduit les niveaux d'ammoniac plasmatique dans les 24 heures lorsqu'il était administré avec et sans concomitants de réduction de l'ammoniac. Aucune relation dose-réponse n'a été identifiée.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'acide carglumique a été étudiée chez des volontaires masculins sains en utilisant des comprimés dispersibles d'acide carglumique à 100 mg/kg.

Tableau 4 : Résumé des Paramètres Pharmacocinétiques de CARBAGLU chez des Volontaires Masculins Sains

| | C_{max} | t_{1/2} (h) | AUC_{0-inf} | Clairance | Volume de distribution |
|-------------------|------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------|-------------------------------|
| Moyenne | 2,7 µg/mL | 6 h | 22,56 µg/mL/h | 5,78L/min | 2783 L |
| Écart-type | ± 0,8 | ± 2 | ± 7,02 | ± 1,74 | ± 1107 |
| Plage | 1,8-4,8 | 3-10 | 12,44-38,43 | 2,96-9,70 | 1616-5797 |

Absorption : le T_{max} médian de CARBAGLU était de 3 heures (plage : 2 à 4 heures). La biodisponibilité absolue n'a pas été déterminée.

Distribution : le volume de distribution apparent, déterminé après administration par voie orale, est une médiane de 2657 L (plage : 1616-5797 L) correspondant à 35,9 L/kg. Le produit parent n'est pas lié aux protéines plasmatiques. La diffusion dans les érythrocytes est inexistante.

Métabolisme : le produit est principalement excrété par les reins sous forme inchangée, seule une petite partie est métabolisée. Une proportion de l'acide carglumique peut être métabolisée par la flore bactérienne intestinale. Un métabolite identifié dans les matières fécales est l'acide glutamique. Les métabolites sont détectables dans le plasma avec un pic à 36 - 48 heures et un déclin très lent (demi-vie d'environ 100 heures).

Le produit final probable du métabolisme de l'acide carglumique est le dioxyde de carbone, qui est éliminé par les poumons.

Aucun métabolisme hépatique *in vitro* n'a été observé.

Excrétion : après l'administration orale, la demi-vie initiale est d'environ 5,6 heures (4,3 - 9,5). La clairance totale apparente médiane est de 5,7 L/min (3,0 à 9,7 L/min), la clairance rénale médiane est de 290 mL/min (204 à 445 mL/min), et 4,5 % de la dose (3,5 à 7,5 %) est excrétée dans l'urine en 24 heures. Après administration orale d'une dose unique radiomarquée de CARBAGLU de 100 mg/kg de poids corporel, 9 % de la dose est excrétée inchangée dans l'urine et jusqu'à 60% de la dose est récupérée inchangée dans les selles.

La courbe d'élimination plasmatique de l'acide carglumique est biphasique, avec une phase rapide pendant les 12 premières heures après l'administration, suivie d'une phase lente (demi-vie terminale pouvant aller jusqu'à 28 heures).

Populations et conditions particulières

Pédiatrie (≤ 18 ans) : il n'y a aucune différence apparente dans la réponse clinique entre les adultes et les patients pédiatriques atteints de déficit en NAGS traités par CARBAGLU.

Il n'y a aucune différence apparente dans la réduction du niveau d'ammoniac plasmatique entre les patients pédiatriques (tous les patients étaient âgés de moins de 16 ans) et les patients adultes atteints d'AP et d'AMM.

Gériatrie (≥ 65 ans) : le CARBAGLU n'a pas été étudié dans la population gériatrique. Par conséquent, l'innocuité et l'efficacité chez les patients gériatriques n'ont pas été établies.

Insuffisance hépatique : la pharmacocinétique du CARBAGLU n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : le CARBAGLU n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale, car le produit est principalement excrété par clairance rénale.

Sexe, race et polymorphisme génétique : l'influence du sexe, de l'âge et des polymorphismes génétiques sur la pharmacocinétique du CARBAGLU n'a pas été évaluée.

STOCKAGE ET STABILITÉ

Conserver le produit au réfrigérateur (2 à 8 °C).

Après l'ouverture initiale du flacon :

- Garder le flacon hermétiquement fermé afin de le protéger de l'humidité.
- Jeter le produit un mois après l'ouverture du flacon.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le Carbaglu est un comprimé dispersible blanc et allongé avec trois barres de sécabilité et un «C» gravé sur un côté. Le comprimé peut être divisé en portions égales.

Chaque comprimé contient 200 mg d'acide carglumique.

Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : croscarmellose sodique, hypromellose, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, lauryl sulfate desodium, sodium stéaryl fumarate.

Le Carbaglu est disponible en 5 et 60 comprimés dans une bouteille en polyéthylène haute densité avec un bouchon en polyéthylène à l'épreuve des enfants et avec un agent dessicant.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

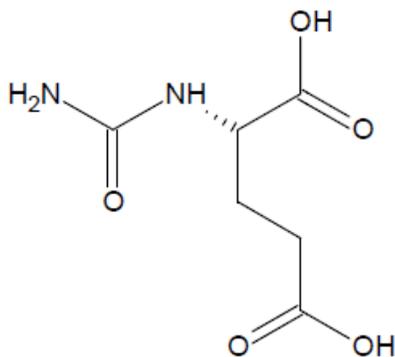
Substance médicamenteuse

Appellation : acide carglumique

Appellation chimique : acide N-carbamoyl-L-glutamique ou acide (2S) -2-(carbamoylamino) pentanedioïque

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₆H₁₀N₂O₅
190,16

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : l'acide carglumique est une poudre cristalline blanche qui est soluble dans l'eau bouillante, légèrement soluble dans l'eau froide et pratiquement insoluble dans les solvants organiques, comme le cyclohexane, le dichlorométhane et l'éther. Le pH d'une solution aqueuse à 0,5 % est compris entre 2,2 et 3,2 et son point de fusion est de 159 °C à 163 °C. Des valeurs de pKa de 2,50, 3,55, 8,60 ont été déterminées pour l'acide carglumique.

ESSAIS CLINIQUES

Efficacité de CARBAGLU dans le traitement de l'hyperammoniémie due à un déficit en NAGS

L'efficacité de Carbaglu dans le traitement de l'hyperammoniémie due à un déficit en NAGS a été évaluée dans une revue rétrospective de l'évolution clinique de 23 patients atteints de déficit en NAGS qui ont reçu un traitement par Carbaglu pendant une période médiane de 7,9 ans (plage de 0,6 à 20,8 ans).

Les caractéristiques démographiques de la population de patients sont présentées dans **Tableau 5**

Tableau 5 : Caractéristiques de base de 23 patients atteints de déficit en NAGS traités au CARBAGLU dans des séries rétrospectives de cas

| | | Patients N = 23 |
|---|--------------------|---------------------------|
| Sexe | Masculin | 14 (61%) |
| | Féminin | 9 (39 %) |
| Âge au début du traitement par CARBAGLU (années) | Moyenne (SD) | 2 (4) |
| | Min–Max | 0-13 |
| Groupes d'âge au début du traitement au CARBAGLU | <30 jours | 9 (39 %) |
| | >30 jours- 11 mois | 9 (39 %) |
| | ≥1- 13 années | 5 (22 %) |
| Mutations du gène NAGS par test ADN | Homozygote | 14 (61%) |
| | Hétérozygote | 4 (17 %) |
| | Non disponible | 5 (22 %) |
| Statut de traitement actuel des patients | En cours | 18 (78%) |
| | Interrompu | 5 (22 %) |

Les observations cliniques de la série de 23 patients étaient rétrospectives, aveugles et non contrôlées et excluent toute analyse statistique formelle significative des données. Cependant, l'efficacité à court terme a été évaluée à l'aide de la variation moyenne et médiane des niveaux plasmatiques d'ammoniac du niveau de base aux jours 1 à 3. La persistance de l'efficacité a été évaluée en utilisant la variation moyenne et médiane à long terme du taux plasmatique d'ammoniac. Le tableau 6 résume les taux plasmatiques d'ammoniac au départ, les jours 6 à 1 après le traitement par CARBAGLU et le traitement à long terme par CARBAGLU (moyenne de 8 ans) pour 13 patients évaluable. Parmi les 23 patients atteints de déficit en NAGS qui ont reçu un traitement par CARBAGLU, un sous-ensemble de 13 patients qui avaient à la fois des

niveaux d'ammoniac plasmatique bien documentés avant le traitement par CARBAGLU et après un traitement à long terme avec CARBAGLU ont été sélectionnés pour analyse.

Les 13 patients présentaient des taux plasmatiques d'ammoniac anormaux au départ. Le niveau plasmatique moyen initial d'ammoniac plasmatique était de 271 µmol/L. Au jour 3, des niveaux plasmatiques d'ammoniac normaux ont été atteints chez les patients pour lesquels des données étaient disponibles. L'efficacité à long terme a été mesurée en utilisant le dernier taux plasmatique d'ammoniac rapporté pour chacun des 13 patients analysés (la durée médiane du traitement était de 6 ans; plage de 1 à 16 ans). Les concentrations plasmatiques moyennes et médianes d'ammoniac étaient de 23 µmol/L et 24 µmo /L, respectivement, après une durée moyenne de traitement de 8 ans.

Tableau 6: Niveaux d'ammoniac plasmatique au départ et après traitement avec CARBAGLU (patients atteints de déficit en NAGS)

| Période | Statistiques (N = 13*) | Ammoniac** (µmol/L) |
|---|------------------------|---------------------|
| Base de Référence (avant le premier traitement avec CARBAGLU) | N (patients) | 13 |
| | Moyenne (SD) | 271 (359) |
| | Médiane | 157 |
| | Plage | 72-1428 |
| | Données manquantes | 0 |
| Jour 1 | N | 10 |
| | Moyenne (SD) | 181 (358) |
| | Médiane | 65 |
| | Plage | 25-1190 |
| | Données manquantes | 3 |
| Jour 2 | N | 8 |
| | Moyenne (SD) | 69 (78) |
| | Médiane | 44 |
| | Plage | 11-255 |
| | Données manquantes | 5 |
| Jour 3 | N | 5 |
| | Moyenne (SD) | 27 (11) |
| | Médiane | 25 |
| | Plage | 12 - 42 |
| | Données manquantes | 8 |
| Long terme Moyenne : 8 années Médiane : 6 années 1 à 16 années (dernière valeur disponible sur le traitement CARBAGLU) | N | 13 |
| | Moyenne (SD) | 23 (7) |
| | Médiane | 24 |
| | Plage | 9-34 |
| | Données manquantes | 0 |

*13/23 patients avec une documentation complète à court et à long terme sur l'ammoniac plasmatique

**Plage normale moyenne d'ammoniac plasmatique : 5 à 50 µmol/L

Le niveau moyen d'ammoniac plasmatique au départ et la baisse observée après le traitement au

CARBAGLU chez 13 patients évaluable atteints de déficit en NAGS sont illustrés à la Figure 1.

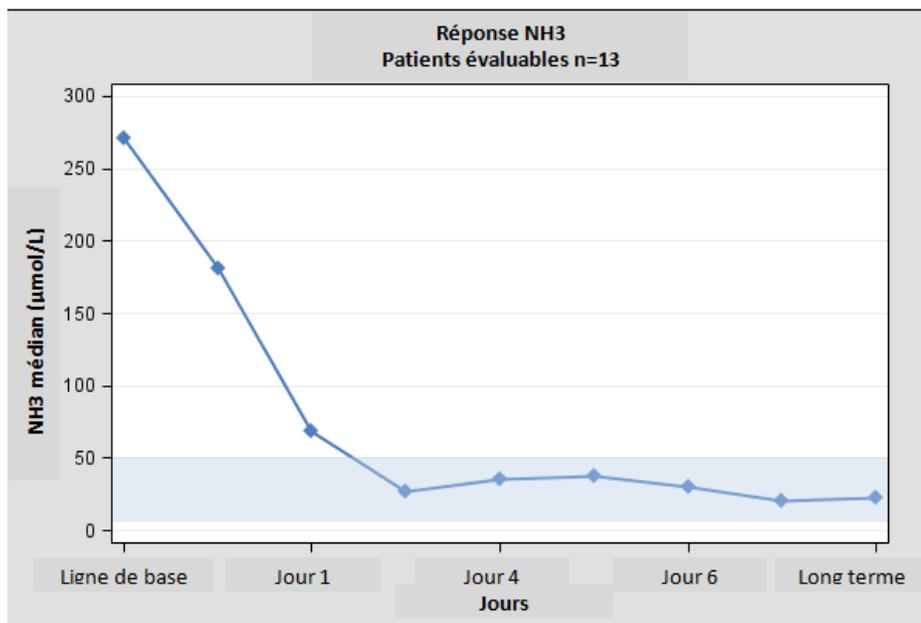


Figure 1: Réponse de l'ammoniac pour 13 patients évaluable atteints de déficit en NAGS au départ et après le traitement par CARBAGLU

Efficacité de CARBAGLU dans le traitement de l'hyperammoniémie aiguë due à l'AP et à l'AMM

Essai 2894 : multicentrique, prospectif, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, a évalué l'efficacité de CARBAGLU dans le traitement de l'hyperammoniémie aiguë due à l'AP et l'AMM.

L'unité de randomisation et d'analyse était la survenue d'épisodes hyperammonémiques chez les participants inscrits. À chaque épisode hyperammonémique, défini comme une admission à l'hôpital avec un niveau d'ammoniac plasmatique ≥ 70 $\mu\text{mol/L}$, les participants ont été randomisés en bloc dans un rapport 1:1 soit avec CARBAGLU plus le traitement standard, soit avec le placebo plus le traitement standard. Le traitement standard de base, y compris, mais sans s'y limiter, les fluides intraveineux, le dextrose, les intralipides, la biotine, l'hydroxocobalamine, la lévocarnitine, le métronidazole et les formules de spécialité métabolique ont été autorisés. L'hémodialyse ou l'hémodynamique ont été autorisées, comme déterminé par le médecin traitant. L'utilisation d'autres médicaments comme le benzoate de sodium et tout autre médicament contenant du phénylacétate comme métabolite actif a été interdite. CARBAGLU a été dosé à 150 mg/kg/jour pour les participants ≤ 15 kg ou 3,3 g/m²/jour pour les participants > 15 kg, divisé en 2 doses égales et administré par voie entérale à 12 heures d'intervalle par sonde nasogastrique (NG), gastrostomie (G) tube ou seringue orale. CARBAGLU / placebo a été

administré pour décompensation métabolique pendant 7 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, selon la première éventualité.

Le principal résultat d'efficacité de cette étude était le temps écoulé entre la première dose de traitement de l'étude et la première des participants à atteindre un niveau d'ammoniac ≤ 50 $\mu\text{mol/L}$ ou la sortie de l'hôpital. Les résultats d'efficacité secondaires comprenaient la trajectoire (pente) de changement des niveaux d'ammoniac pendant les épisodes hyperammonémiques et la trajectoire (pente) de changement des scores de l'échelle d'état fonctionnel (FSS).

Les données démographiques de base des patients atteints d'AP ou de AMM sont présentées dans **Tableau 7**.

Tableau 7 : Données démographiques (N = 90 épisodes hyperammonémiques)

| Caractéristique | AP/AMM | |
|--------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | CARBAGLU | PLACEBO |
| | Nombre d'épisodes (%) | Nombre d'épisodes (%) |
| Nombre total d'épisodes | 42 (100) | 48 (100) |
| Sexe | | |
| Féminin | 26 (61,9) | 29 (60,4) |
| Masculin | 16 (38,1) | 19 (39,6) |
| Âge | | |
| 0-<5 | 15 (35,7) | 21 (43,8) |
| 5-<10 | 19 (45,2) | 15 (31,2) |
| 10-<15 | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| 15-<18 | 3 (7,1) | 6 (12,5) |
| 18+ | 5 (11,9) | 6 (12,5) |

AMM = acidémie méthylmalonique; AP = acidémie propionique.

L'analyse de l'efficacité comprenait 90 épisodes hyperammonémiques, dont 42 épisodes ont été traités au CARBAGLU.

Chez les patients atteints d'AP et AMM, lorsque tous les épisodes ont été analysés, le bénéfice relatif estimé du traitement CARBAGLU par rapport au placebo (1,34) a montré une tendance favorable mais n'a pas atteint la signification statistique. Lorsque les analyses *post hoc* se sont concentrées sur les épisodes avec des niveaux d'ammoniac avant traitement supérieurs à la médiane de tous les niveaux d'ammoniac avant traitement (120 $\mu\text{mol/L}$), il y avait un avantage CARBAGLU statistiquement significatif (4,1 fois, $p < 0,001$) placebo en termes de temps plus tôt pour atteindre le résultat principal. (Tableau 8, Figure 2).

Chez les patients atteints d'AP et de AMM, lorsque tous les épisodes ont été analysés, le temps médian du résultat primaire (temps avant le début de l'ammoniac 50 $\mu\text{mol/L}$ ou de la sortie de l'hôpital) pour le CARBAGLU était de 30,6 heures et pour le placebo, de 38,8 heures. (temps médian [95 % de IC] : CARBAGLU = 30,6 [18,7;42,4]; placebo = 38,8 [24,5; 53,1]) (Tableau 9).

Tableau 8 : analyse des résultats primaires du délai avant le début de l'ammoniac ≤ 50 $\mu\text{mol/L}$ ou du congé de l'hôpital pour le sous-groupe AP et AMM*

| Analyses AP/AMM | Nombre d'épisodes | Ratio de résultats CARBAGLU /PLACEBO ^a | 95 % de l'IC | p-value | Figure |
|--|-------------------|---|--------------|---------|-----------|
| Analyse du délai avant le début de l'ammoniac ≤ 50 $\mu\text{mol/L}$ ou la sortie de l'hôpital | | | | | |
| Ammoniac de base - toutes les valeurs | 90 | 1,34 | 0,86, 2,08 | 0,19 | Figure 2a |
| Ammoniac de base > Médiane (120 $\mu\text{mol/L}$) | 46 | 4,13 | 1,94, 8,79 | <0,001 | Figure 2b |

*Analyses Post hoc.

IC = intervalle de confiance; AMM = acidémie méthylmalonique; AP = acidémie propionique;

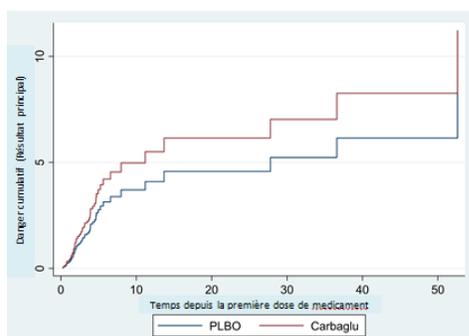
^aDes ratios plus élevés reflètent un avantage dans les épisodes traités par CARBAGLU.

Tableau 9 : Analyse des résultats primaires du temps médian (heures) avant le début de l'ammoniac ≤ 50 $\mu\text{mol/L}$ ou du congé de l'hôpital pour le sous-groupe AP et AMM*

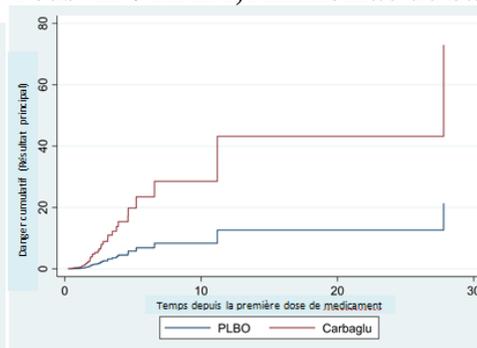
| | CARBAGLU Temps médian – heures (95 % de l'IC) | PLACEBO Temps médian – heures (95 % de l'IC) |
|---|---|--|
| Tous les AP et AMM | | |
| Résultat primaire | 30,6 (18,7, 42,4) | 38,8 (24,5, 53,1) |
| NH ₃ ≤ 50 $\mu\text{mol/L}$ | 22,4 (6,6, 38,2) | 34,6 (10,5, 58,7) |
| Ammoniac de base > Médiane (120 $\mu\text{mol/L}$) | | |
| Résultat primaire | 29,9 (18,7, 41,2) | 46,0 (27,0, 64,9) |
| NH ₃ ≤ 50 $\mu\text{mol/L}$ | 29,0 (12,4, 45,7) | 52,3 (18,6, 86,0) |

*Analyses Post hoc.

a. Tous AP / AMM



b. Tous AP / AMM, Ammoniac de base > Médiane^a



AMM = acidémie méthylmalonique; AP = acidémie propionique; PLBO = placebo.

^aLe niveau d'ammoniac de base médian était de 120 $\mu\text{mol/L}$.

Figure 2: Temps nécessaire pour atteindre le résultat principal par groupe de traitement - Population en intention de traiter

Les résultats des résultats secondaires ont démontré une tendance suggérant un avantage CARBAGLU dans les épisodes avec des niveaux d'ammoniac avant traitement supérieurs à la médiane (120 $\mu\text{mol/L}$), mais n'ont pas atteint la signification statistique.

Études d'observation rétrospectives du CARBAGLU dans le traitement de l'hyperammonémie aiguë dans l'AP et l'AMM.

L'efficacité de CARBAGLU pour le traitement de l'hyperammonémie chez les patients atteints d'AP et d'AMM pendant les épisodes de décompensation a été évaluée dans une comparaison descriptive de deux études rétrospectives observationnelles; le « groupe de l'acide carglumique » comprenait un ensemble de données d'observation (étude de 2009) et le « groupe piègeurs d'ammoniac (NH_3) » (par voie orale ou intraveineuse) figurait dans un autre ensemble de données d'observation (étude de 2012). Les patients prenaient de 100 à 250 mg/kg de CARBAGLU par jour en 2 à 4 doses divisées; la dose moyenne (SD) de CARBAGLU au cours des 24 premières heures de traitement était de 158,8 (111,4) mg/kg. La durée médiane du traitement dans les deux groupes était de 4 jours. CARBAGLU a été utilisé pour traiter l'hyperammonémie en plus des traitements standard de soins visant à inverser le catabolisme et promouvoir le métabolisme. L'âge médian au début de l'épisode était de 0,4 mois (13 jours) dans le groupe de l'acide carglumique et de 2,2 mois (68 jours) dans le groupe des piègeurs du NH_3 (NH_3 Scav). Trente-huit épisodes ont été traités avec de l'acide carglumique, 27 épisodes avec de l'acide carglumique et piègeur de NH_3 , 18 épisodes traités avec un seul piègeur de NH_3 et 15 patients qui ont reçu deux charognards NH_3 .

Lorsque les différences dans les concentrations moyennes de référence d'ammoniac (319,1 $\mu\text{mol/L}$ d'acide carglumique par rapport aux piègeurs de NH_3 de 244,7 $\mu\text{mol/L}$), le temps et le temps par traitement ont été contrôlés dans l'analyse de l'efficacité primaire préétablie de la « concentration plasmatique de NH_3 au fil du temps », l'effet du traitement n'était pas statistiquement significatif ($p = 0,412$). Les analyses des scores d'appariement de la propension (PMS), qui portaient sur la question des niveaux d'ammoniac de référence non comparables, ont montré une diminution plus rapide des niveaux d'ammoniac dans le groupe de l'acide carglumique, comparativement au groupe des piègeurs de NH_3 .

Les données des scores d'appariement de la propension représentaient 31 % des épisodes d'acide carglumique et 36 % des épisodes des piègeurs de NH_3 recueillis à partir des études observationnelles.

Électrophysiologie cardiaque :

Les effets potentiels du CARBAGLU sur l'intervalle QTc ont été examinés à l'aide de la modélisation concentration-réponse des données QTc. Le modèle a été élaboré à partir d'un ensemble de données randomisées en trois parties (parties A, B et C) basées sur 76 adultes en bonne santé recevant soit une dose IV (entre 2,0 et 7,5 mg/kg) et/ou orale (100 mg/kg) de CARBAGLU. Le modèle ne prédisait aucun intervalle QTc cliniquement pertinent à des concentrations de CARBAGLU allant jusqu'à 7,5 mg/kg de dose IV (ce qui correspond à environ 4,7 fois l'exposition clinique administrée par voie orale à la MRHD, d'après C_{max}).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique

L'acide carglumique est un acide aminé et un analogue structurel du NAG. NAGS, une enzyme mitochondriale, catalyse la formation de NAG, un activateur allostérique essentiel de CPS1, la première enzyme du cycle de l'urée. L'acide carglumique remplace le NAG chez les patients déficients NAGS en activant CPS1.

Chez les patients présentant un déficit en NAG, l'acide carglumique s'est révélé induire une normalisation rapide des taux plasmatiques d'ammoniac, généralement dans les 24 heures. Lorsque le traitement a été instauré avant la survenue de lésions cérébrales irréversibles, les patients ont présenté une croissance et un développement psychomoteur normaux.

D'autres études ont été conduites chez le rat dans différentes conditions provoquant une libération accrue d'ammoniaque (jeûne, régimes sans protéine ou à teneur élevée en protéines). L'acide carglumique s'est avéré entraîner une diminution de l'ammoniémie, une augmentation de l'urémie et de la concentration urinaire en urée, en même temps qu'un accroissement significatif du contenu hépatique en activateurs de la carbamoyl phosphate synthétase.

Pharmacologie de Sécurité

L'acide carglumique administré par voie orale à des rats à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg (jusqu'à environ 0,6 fois la MRHD en fonction de la surface corporelle [mg/m^2]) n'a eu aucun effet statistiquement significatif sur le système nerveux central et les fonctions respiratoires.

Dans les fibres de Purkinje canines isolées, l'acide carglumique n'a eu aucun effet statistiquement significatif sur le potentiel d'action à des concentrations allant jusqu'à 19 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Il n'y a également eu aucun changement dans la pression artérielle, la fréquence cardiaque et les temps de conduction cardiaque (ECG), y compris l'intervalle QT et QTc chez les chiens conscients après une administration orale allant jusqu'à 1000 mg / kg d'acide carglumique. (jusqu'à environ 2,2 fois la MRHD en fonction de la surface corporelle [mg/m^2]).

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Des doses uniques d'acide carglumique allant jusqu'à 2800 mg/kg par voie orale (environ 1,8 fois la MRHD en fonction de la surface corporelle [mg/m^2]) n'ont pas provoqué de mortalité ni de signes cliniques anormaux chez les rats adultes.

Toxicité subchronique et chronique

Dans une étude de toxicité à doses répétées de 2 semaines chez le rat nouveau-né, l'acide carglumique a été administré par voie orale du jour 4 au jour 21 post-partum à 250, 500, 1000 et 2000 mg/kg/jour. La dose élevée de 2000 mg/kg/jour a provoqué la mort de tous les chiots; aucune cause de décès n'a été identifiée. À 1000 mg/kg/jour, des excréments de couleur orange, une légère réduction du gain de poids corporel, une diminution du poids du thymus et une dilatation du bassin rénal ont été observés. Le niveau d'effet indésirable non observé (DSENO)

était de 500 mg/kg/jour (environ 0,3 fois la MRHD en fonction de la surface corporelle [mg/m²]).

Dans une étude de toxicité à doses répétées de 26 semaines, de l'acide carglumique a été administré par voie orale à de jeunes rats (âgés de 4 semaines au début du traitement) à 500 et 1000 mg/kg/jour. Il n'y a eu aucun effet lié au traitement sur les dents, la longueur du corps, l'ophtalmoscopie et la densité minérale osseuse. Des incidences accrues de signes histopathologiques dans la glande plus dure (inflammation nécrosante), les reins (bassin et dilatation tubulaire) et le foie (nécrose hépatocellulaire coagulante multifocale) ont été observées à 1000 mg/kg/jour. De plus, un ptyalisme (salivation excessive), une légère réduction du gain de poids corporel, une diminution du pH urinaire et une augmentation du poids du foie ont été observés à ce niveau de dose (1000 mg/kg/jour). La DSENO pour la toxicité générale était de 500 mg/kg/jour (environ 0.3 fois la MRHD basée sur la surface corporelle [mg/m²]). Dans cette étude, l'acide carglumique n'a pas induit d'immunotoxicité jusqu'à 1000 (jusqu'à environ 0,6 fois la MRHD basée sur la surface corporelle [mg/m²]).

Génotoxicité

L'acide carglumique n'a démontré aucune activité mutagène significative dans une batterie d'études de génotoxicité réalisées in vitro et in vivo.

L'acide carglumique était négatif dans le test d'Ames, le test d'aberration chromosomique dans les lymphocytes humains et le test du micronoyau in vivo chez le rat.

Carcinogénicité

Le potentiel cancérigène de l'acide carglumique a été évalué dans une étude de cancérogénicité de 2 ans chez le rat. L'acide carglumique n'était pas tumorigène à des doses orales allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour (environ 0,6 fois la MRHD basée sur la surface corporelle [mg/m²]).

Reproduction et développement

Dans l'étude à doses répétées de 26 semaines chez de jeunes rats, les mâles traités ont été accouplés avec d'autres femelles vierges non traitées à partir de la semaine 26. Aucun effet indésirable sur l'accouplement et la fertilité n'a été observé à des doses orales allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour (jusqu'à environ 0,6 fois la MRHD basée sur la surface corporelle [mg/m²]).

Dans une étude combinée de fertilité et de développement embryo-fœtal, des rats femelles ont reçu par voie orale 500 ou 2000 mg/kg/jour d'acide carglumique 15 jours avant l'accouplement jusqu'au 17^{ème} jour de gestation. Aucun effet indésirable sur l'accouplement, la fertilité et le développement embryo-fœtal n'a été observé aux doses testées, bien que des signes de toxicité maternelle se soient produits à la dose élevée de 2000 mg/kg/jour. La DSENO pour la fertilité féminine et le développement embryo-fœtal chez le rat était de 2000 mg/kg/jour (environ 1,3 fois la MRHD basée sur la surface corporelle [mg/m²]). La DSENO pour la toxicité maternelle chez le rat était de 500 mg/kg/jour (environ 0,3 fois la MRHD basée sur la surface corporelle [mg/m²]).

L'acide carglumique administré à des lapines gravides au cours de l'organogenèse n'était pas toxique embryo-fœtal ou tératogène à des doses orales de 500 et 1000 mg/kg/jour. La toxicité maternelle s'est produite à la dose élevée de 1000 mg/kg/jour. La DSENO pour le développement

embryo-fœtal chez le lapin était de 1000 mg/kg/jour (environ 1,3 fois la MRHD basée sur la surface corporelle [mg/m^2]). La DSENO pour la toxicité maternelle chez le lapin était de 250 mg/kg/jour (environ 0,3 fois la MRHD basée sur la surface corporelle [mg/m^2]).

Dans une étude de toxicité pour le développement pré et postnatale chez le rat, de l'acide carglumique a été administré à des rats femelles F0 de l'implantation jusqu'au sevrage de la descendance à des doses par voie orale de 500 et 2000 mg/kg/jour. L'acide carglumique a été sécrété dans le lait des rates allaitantes. Une diminution de la survie des petits au cours des quatre premiers jours postnatals a été observée à 2000 mg/kg/jour et des réductions du poids corporel de la progéniture / des gains de poids corporel ont été observées à 500 et 2000 mg/kg/jour. (environ 0,3 et 1,3 fois la MRHD basée sur la surface corporelle [mg/m^2] respectivement). Une toxicité maternelle a été observée aux deux niveaux de dose chez les femelles F0.

RÉFÉRENCES

Ah Mew N, McCarter R, Daikhin Y, Nissim I, Yudkoff M, Tuchman M. Le N-carbamylglutamate augmente l'uréogénèse et réduit l'ammoniac et la glutamine dans l'acidémie propionique. *Pédiatrie*. 2010;126(1):e208-14.

Bachmann C, Colombo JP, Jaggi K, déficit en N-acétylglutamate synthétase (NAGS): diagnostic, observations cliniques et traitement, *Adv Exp Med Biol*. 1982; 153:39-45.

Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, et al. Lignes directrices proposées pour le diagnostic et la gestion de l'acidémie méthylmalonique et propionique. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:130.

Caldovic L, Morizono H, Daikhin Y, Nissim I, McCarter RJ, Yudkoff M et al., Restauration de l'urétie dans le déficit en N-acétylglutamate synthase by N-carbamylglutamate, *J Pediatr*. 2004; 145(4):552-4.

Chakrapani A, Valayannopoulos V, García Segarra N, et al. Effet de l'acide carglumique avec ou sans capteurs d'ammoniac sur l'hyperammoniémie dans les épisodes de décompensation aiguë d'aciduries organiques, *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2018) 13:97.

Guffon N, Schiff M, Cheillan D, Wermuth B, Häberle J, Vianey-Saban C, Hyperammonemia néonatal : le test d'acide N-carbamoyl-L-glutamique, *J Pediatr*. 2005; 147:260-2.

Rubio V, Grisolia S, Traitement des défauts du cycle de l'urée, *Nature* 1981; 292:496.

Tuchman M et al., Le N-carbamylglutamate améliore nettement l'urégénèse dans la carence en N-acétylglutamate et l'acidémie propionique mesurées par incorporation isotopique et biomarqueurs sanguins, *Pediatric Research* 2008; 64: 213-7.

Valayannopoulos V, Baruteau J, Delgado MB, Cano A, Couce ML, Del Toro M, et al. L'acide carglumique améliore la désintoxication rapide de l'ammoniac dans les aciduries organiques

classiques avec un profil risques-avantages favorable : une étude observationnelle rétrospective.
Orphanet J Rare Dis. 2016; 11: 32.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

CARBAGLU®

Comprimés dispersibles d'acide carglumique

La présente brochure constitue la troisième partie d'une « Monographie de Produit » en trois parties publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de CARBAGLU et s'adresse tout particulièrement aux patients. La présente brochure n'est toutefois qu'un résumé et il ne contient pas tous les renseignements sur le CARBAGLU. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions sur le médicament.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Le CARBAGLU est utilisé si vous manquez une enzyme du foie appelée N- acétylglutamate synthase (NAGS) ou si vous souffrez d'une crise d'hyperammonémie (taux extrêmement élevé d'ammoniac dans le sang) due à des affections appelées acidémie propionique (AP) ou acidémie méthylmalonique (AMM) :

- Pour traiter un taux élevé d'ammoniac dans le sang. Il peut être utilisé avec d'autres traitements, vous pouvez en discuter avec votre médecin. Cela comprend un régime pauvre en protéines
- Pour maintenir votre ammoniac sanguin à un niveau normal

Que fait-il :

Le CARBAGLU active une enzyme dans votre foie pour aider à éliminer l'ammoniac de votre sang. L'ammoniac est particulièrement toxique pour le cerveau. Le CARBAGLU réduit les niveaux d'ammoniac dans le sang et peut aider à réduire ou à éliminer ces effets toxiques.

Quand il ne faut pas l'utiliser :

Ne prenez pas CARBAGLU si vous êtes:

- allergique à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients

N'allaitiez pendant que vous prenez le CARBAGLU.

Quel est l'ingrédient médicamenteux :

Acide carglumique

Quels sont les ingrédients non médicamenteux importants :

Croscarmellose sodique, hypromellose, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, laurylsulfate de sodium, stéarylfumarate de sodium.

Formes posologiques sous lesquelles il est offert :

Comprimé dispersible, 200 mg.

Le comprimé peut être divisé en portions égales.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Les épisodes de taux élevé d'ammoniac dans le sang avec démarrage rapide doivent être traités immédiatement. L'ammoniac est toxique, en particulier pour le cerveau. Cela peut entraîner une diminution de la conscience et un coma.

Le traitement doit être commencé sous le contrôle d'un médecin spécialisé dans votre état. La dose sera ajustée par votre médecin pour maintenir votre taux sanguin d'ammoniac normal.

Lors d'épisodes de taux élevés d'ammoniac dans le sang, votre médecin vous dira quoi faire. Votre médecin peut vous recommander d'augmenter vos calories et de ne pas manger de protéines pendant 1 ou 2 jours. Lorsque votre taux d'ammoniac est revenu à la normale, votre médecin vous dira si vous pouvez à nouveau manger des protéines ou restreindre votre apport en protéines.

Votre médecin examinera régulièrement votre foie, vos reins, votre cœur et votre sang. Il s'assurera que le CARBAGLU vous aide et ne provoque pas d'effets nocifs.

Si vous êtes enceinte et vous prenez le CARBAGLU, consultez votre médecin.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

CARBAGLU peut réagir avec d'autres médicaments. Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez. Inclure ceux prescrits par d'autres médecins. Signalez votre utilisation de vitamines, minéraux, médicaments naturels ou alternatifs.

Les produits suivants peuvent interagir avec CARBAGLU en augmentant les niveaux d'ammoniac dans le sang :

- Les médicaments qui traitent l'épilepsie. Notamment le valproate, la carbamazépine, le phénobarbital et le topiramate
- Les corticostéroïdes
- Halopéridol

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prendre le CARBAGLU avant les repas. NE PAS écraser ou avaler CARBAGLU entier.

Mélanger toujours CARBAGLU dans au moins 2,5 ml d'eau. Les comprimés de CARBAGLU ne se dissolvent pas complètement dans l'eau. Une partie du comprimé peut rester dans le récipient de mélange.

Par voie orale :

- avaler CARBAGLU immédiatement après l'avoir mélangé à de l'eau
- rincer le récipient avec plus d'eau
- avaler cette quantité supplémentaire immédiatement comme partie de votre dose

Par Sonde Nasogastrique / Gastrostomie :

- donner CARBAGLU immédiatement après l'avoir mélangé à de l'eau
- le donner par poussée rapide à travers une seringue
- rincer avec de l'eau supplémentaire pour nettoyer la sonde nasogastrique.

Le mélange a un goût légèrement acide.

Dose habituelle :

Votre médecin déterminera la dose en fonction de votre poids et du niveau d'ammoniac dans votre sang. Ne modifiez pas votre dose sans consulter votre médecin ou votre pharmacien.

Déficience de la NAGS

Diviser la quantité quotidienne totale de CARBAGLU en deux à quatre doses comme prescrit par votre médecin.

Dose quotidienne initiale habituelle : 100 mg / kg / jour, jusqu'à 250 mg / kg / jour si nécessaire.

Dose d'entretien quotidienne : elle est individualisée pour chaque patient. Elle varie de 10 m /kg/jour à 100 mg/kg/jour.

AP et AMM

Diviser la quantité quotidienne totale de CARBAGLU en deux doses comme prescrit par votre médecin.

Dose journalière habituelle : 150 mg/kg/jour pris à 12 heures d'intervalle pendant un maximum de 7 jours.

Votre médecin peut vous prescrire une dose différente en fonction de votre état de santé. Suivez toujours la dose prescrite par votre médecin.

Surdosage:

En cas de surdosage, communiquez avec immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou un centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

N'attendez pas l'apparition de signes ou de symptômes avant de consulter un médecin, car ils peuvent ne pas apparaître immédiatement.

En cas de surdosage, les symptômes suivants ont été observés : rythme cardiaque rapide, transpiration abondante, toux muqueuse, fièvre et sensation d'agitation. Ces symptômes ont disparu après réduction de la dose.

Dose oubliée :

Ne prenez pas une double dose pour compenser une dose oubliée. Si vous avez oublié une dose, continuez à prendre la dose suivante à l'heure prévue.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires les plus courants associés au CARBAGLU sont :

- la fièvre;
- les vomissements, la diarrhée, les maux d'estomac;
- l'inflammation des amygdales, l'anémie, les otites, les infections, les infections du nez et de la gorge;
- Céphalée

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

| Symptôme / effet | Discutez avec votre médecin ou votre pharmacien | | Cesser de prendre le médicament et chercher immédiatement de l'aide en urgence |
|--|---|-------------------|--|
| | Seulement si sévères | Dans tous les cas | |
| Fréquents | | | |
| Vomissements | ✓ | | |
| Somnolence | ✓ | | |
| Convulsions | | | ✓ |
| Apnée (arrêt de la respiration pendant de courtes périodes) | | | ✓ |
| Pneumonie (infection des poumons) : douleurs thoraciques lors de la respiration ou de la toux, confusion, toux pouvant produire des mucosités, fatigue, transpiration et frissons, nausées, essoufflement | | | ✓ |
| Encéphalopathie (dysfonctionnement du cerveau) : agitation, changement d'état mental, confusion, difficulté à penser, désorientation, perte et récupération de la conscience, hallucinations, contractions musculaires soudaines et involontaires, tremblements ou secousses musculaires. | | | ✓ |
| infection par entérocolite (inflammation du tube digestif) : fièvre, diarrhée, nausées, vomissements, crampes ou douleurs d'estomac, perte d'appétit | | ✓ | |

Certains de ces effets secondaires peuvent être temporaires. D'autres peuvent être graves ou liés à la dose. Consultez votre médecin si vous ressentez ces effets ou tout autre effet secondaire.

Le CARBAGLU peut provoquer des résultats d'analyses sanguines anormaux. Votre médecin décidera quand effectuer des analyses de sang et interprétera les résultats.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de CARBAGLU, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez hors de la portée des enfants.

Conserver Carbaglu au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).

Après l'ouverture du contenant de comprimés pour la première fois :

- protégez le médicament de l'humidité en gardant le contenant fermé hermétiquement;
- jetez le contenant un mois après l'ouverture initiale.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler à Santé Canada tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé :

- Visitez la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) pour savoir comment déclarer en ligne, par courrier ou par fax; ou
- Appelez sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit aucun avis médical.

PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Ce document et la monographie complète du produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, peuvent être consultés sur <https://www.recordatirarediseases.com/ca/products> ou en appelant Recordati Rare Diseases Canada Inc. au 1 877 827-1306 :

Cette brochure a été préparée par :
Recordati Rare Diseases Canada Inc.
Toronto, ON, M4N 3N1

Dernière révision : 15 Décembre 2020