

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

<sup>Pr</sup>Carbaglu<sup>®</sup>

Comprimés dispersibles d'acide carglumique

Comprimé, 200 mg, voie orale

Acides aminés et dérivés

Recordati Rare Diseases

92800 Puteaux, France

Date d'approbation initiale :

10 avril 2015

Date de révision :

19 août 2024

Distribué par :

Recordati Rare Diseases Canada Inc.

Milton, ON, L9T 9L1

N° de contrôle de la présentation : 279202

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Section	Date
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, <a href="#">4.1 Considérations posologiques</a>	2024-Août
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, <a href="#">4.2 Dose recommandée et modification posologique</a>	2024-Août
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>	2024-Août

## TABLEAU DES MATIÈRES

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration .....	7
4.5 Dose oubliée .....	8
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>8</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....</b>	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>9</b>
7.1 Populations particulières.....	10
7.1.1 Femmes enceintes :.....	10
7.1.2 Allaitement.....	10
7.1.3 Enfants.....	10
7.1.4 Personnes âgées .....	10
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>10</b>

8.1	Aperçu des effets indésirables .....	10
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	11
8.2.1	Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants.....	15
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché .....	15
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>15</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	15
9.3	Interactions médicament-comportement.....	16
9.4	Interactions médicament-médicament.....	16
9.5	Interactions médicament-aliment.....	16
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	16
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	16
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>16</b>
10.1	Mode d'action .....	16
10.2	Pharmacodynamie .....	16
10.3	Pharmacocinétique .....	17
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>19</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>19</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>20</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>20</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>20</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	20
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>27</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>27</b>
<b>RENSEIGNEMENTS sur le médicament POUR LE patient .....</b>		<b>30</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

CARBAGLU (comprimés dispersibles d'acide carglumique) est indiqué pour :

- **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 d'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** : 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)** : 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)** : 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.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (≤ 18 ans)** : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de CARBAGLU dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [7.1.3 Enfants](#)).

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans)** : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'innocuité et l'efficacité dans la population gériatrique n'ont pas été démontrées (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

CARBAGLU (acide carglumique) est contre-indiqué :

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'acide carglumique, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 « [FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS COMPOSITION ET EMBALLAGE](#) ».

- Pendant l'allaitement (voir [7.1.2 Allaitement](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 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) ou à l'acidémie méthylmalonique (AMM)** : CARBAGLU doit être utilisé comme traitement d'appoint avec les soins standard pour la décompensation métabolique, incluant d'autres traitements de réduction de l'ammoniac, comme des médicaments à voies alternatives, l'hémodialyse et la restriction protéique.
- **insuffisance rénale** : La prudence est recommandée en cas d'administration de CARBAGLU chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] de 30 à 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou sévère (DFGe de 15 à 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la posologie doit être modifiée conformément au Tableau 1. Aucune modification posologie n'est justifiée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (DFGe de 60 à 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). La pharmacocinétique de l'acide carglumique n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (DFGe < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#).

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

#### Déficit en 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'ammoniac 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'ammoniac plasmatique normal pour l'âge. Elle doit être ajustée individuellement (voir [7 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). CARBAGLU doit être utilisé comme traitement d'appoint à d'autres traitements de réduction de l'ammoniac (voir [1 INDICATIONS](#)).

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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce l'ammoniémie soit inférieure à 50 µmol/l, avec une durée de traitement maximale de sept jours. Voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#).

**Insuffisance rénale**

Aucune modification posologique n'est justifiée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (DFGe de 60 à 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). La posologie DE CARBAGLU recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère est présentée ci-dessous.

**Tableau 1 : Modification posologique en cas d'insuffisance rénale modérée et sévère**

	<b>Insuffisance rénale modérée (DFGe de 30 à 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	<b>Insuffisance rénale sévère (DFGe ≤ 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>
Hyperammonémie aiguë due au déficit en NAGS	50 mg/kg/jour à 125 mg/kg/jour, divisée en 2 à 4 doses, et arrondie à la valeur la plus proche de 50 mg (c'est-à-dire un quart de comprimé de CARBAGLU).	15 mg/kg/jour à 40 mg/kg/jour, divisée en 2 à 4 doses, et arrondie à la valeur la plus proche de 50 mg (c'est-à-dire un quart de comprimé de CARBAGLU).
Hyperammonémie chronique due au déficit en NAGS	5 mg/kg/jour à 50 mg/kg/jour, divisée en 2 à 4 doses, et arrondie à la valeur la plus proche de 50 mg (c'est-à-dire un quart de comprimé de CARBAGLU).	2 mg/kg/jour à 20 mg/kg/jour, divisée en 2 à 4 doses, et arrondie à la valeur la plus proche de 50 mg (c'est-à-dire un quart de comprimé de CARBAGLU).

	<b>Insuffisance rénale modérée (DFGe de 30 à 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	<b>Insuffisance rénale sévère (DFGe ≤ 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>
Hyperammonémie aiguë due à l'AP ou à l'AMM	75 mg/kg/jour, divisée en deux doses égales.  Une dose allant jusqu'à 125 mg/kg, divisée en 2 à 4 doses, peut être envisagée au cas par cas, en fonction de la gravité de l'hyperammoniémie, de la tolérance et de la réponse aux traitements disponibles.	25 mg/kg/jour, divisée en deux doses égales.  Une dose allant jusqu'à 40 mg/kg, divisée en 2 à 4 doses, peut être envisagée au cas par cas, en fonction de la gravité de l'hyperammoniémie, de la tolérance et de la réponse aux traitements disponibles.

#### 4.4 Administration

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

Les comprimés de CARBAGLU ne doivent être administrés que par voie orale (ingestion par la bouche, à l'aide d'une seringue orale ou via une sonde nasogastrique ou une sonde de gastrostomie).

Selon les données pharmacocinétiques et de l'expérience clinique, il est recommandé de diviser la dose quotidienne totale en deux à quatre doses qui seront administrées avant les repas ou l'alimentation. La sécabilité des comprimés en deux moitiés permet la plupart des modifications posologiques requises. Occasionnellement, l'utilisation de 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 en clinique 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 (sonde NG) ou gastrostomie (sonde G) :** 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 ou une sonde de gastrostomie 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 ou de gastrostomie.

#### Enfants

- 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 ou de gastrostomie. Jeter la portion inutilisée;
- Rincer avec de l'eau supplémentaire pour nettoyer la sonde nasogastrique ou de gastrostomie.

#### 4.5 Dose oubliée

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

### 5 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 traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

### 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés dispersibles, 200 mg	Croscarmellose sodique, hypromellose, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, laurilsulfate de sodium, fumarate de stéaryle sodique

#### Description

CARBAGLU est un comprimé dispersible blanc et allongé avec trois barres de sécabilité et un « C » gravé

sur une face. Le comprimé peut être divisé en fractions égales.

Chaque comprimé contient 200 mg d'acide carglumique.

CARBAGLU est disponible en 5 et 60 comprimés dans un flacon en polyéthylène haute densité avec un bouchon en polyéthylène à l'épreuve des enfants et avec un agent dessicant.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Tout épisode d'hyperammonémie aiguë symptomatique doit être traité comme une urgence engageant le pronostic vital. Une hyperammoniémie non contrôlée peut rapidement entraîner des lésions cérébrales/des dommages au cerveau ou le décès, et l'utilisation rapide de toutes les traitements nécessaires pour réduire les taux plasmatiques d'ammoniac, incluant l'utilisation concomitante d'autres traitements de réduction de l'ammoniac, tels les médicaments de voie alternative et la restriction protéique, 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 l'hyperammonémie due à un déficit en NAGS, à l'AP ou à l'AMM, doit être effectuée en coordination avec le personnel médical expérimenté dans les troubles métaboliques.

### Surveillance et tests de laboratoire

La surveillance continue des taux plasmatiques d'ammoniac, de l'état neurologique, des paramètres de croissance, de l'apport protéique et de l'état nutritionnel, des résultats des tests de laboratoire pertinents et des réponses cliniques chez les patients recevant CARBAGLU est cruciale pour évaluer la réponse des patients au traitement. Les taux plasmatiques d'ammoniac doivent être maintenus 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. Voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#).

### Neurologique

Une hyperammoniémie non contrôlée peut rapidement entraîner des lésions cérébrales/des dommages au cerveau ou le décès.

### Rénal

Les concentrations plasmatiques d'acide carglumique sont augmentées chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). La dose de CARBAGLU doit être réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)). La pharmacocinétique de l'acide carglumique n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale.

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 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 bienfaits 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 chez l'humain (DMRH) (voir [16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

### 7.1.2 Allaitement

En raison du risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités pouvant être causés par CARBAGLU, l'allaitement est contre-indiqué. Il est inconnu si 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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

### 7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de CARBAGLU dans le traitement des enfants (moins de 18 ans) présentant une hyperammoniémie aiguë ou chronique due au déficit en NAGS ou une hyperammoniémie aiguë due à l'AP ou à l'AMM ont été démontrées. Les données ne sont pas suffisantes pour permettre de déterminer s'il existe une différence dans les réponses clinique ou biochimique entre les patients adultes et les enfants traités par CARBAGLU.

### 7.1.4 Personnes âgées

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 démontrées.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

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 paramètres hépatiques.

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 à une encéphalopathie) est survenu chez un patient atteint d'AP après une exposition de courte durée à CARBAGLU.

## **8.2 Effets indésirables observés dans les 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 à CARBAGLU.

Dans une étude de CARBAGLU dans le traitement de l'hyperammonémie aiguë due à l'AP et l'AMM, 35 patients (15 avec AP, 9 avec 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 inclus 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 pesant  $\leq 15$  kg ou de 3,3 g/m<sup>2</sup>/jour pour les patients pesant  $> 15$  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 un 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.

Le Tableau 3 résume les événements indésirables survenus dans  $\geq 2$  % des épisodes d'hyperammonémie chez les patients atteints d'AP et d'AMM traités par CARBAGLU dans l'étude prospective contrôlée par placebo.

**Tableau 3 : Événements indésirables pendant les épisodes hyperammonémiques (Incidence  $\geq$  2 % des 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	48
	20 (47,6)	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)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	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)
Entérocolite infectieuse	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 ( $\geq$  2%) chez les patients atteints d'AP ou d'AMM, qui se sont produits entre les épisodes hyperammonémiques, étaient des vomissements et des infections des voies respiratoires supérieures.

Une analyse rétrospective, non comparative et descriptive des données recueillies auprès de patients atteints d'un déficit en NAGS traités par l'acide carglumique sur une longue période a été réalisée 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 un déficit confirmé en NAGS (4 ont été identifiés comme présentant une mutation hétérozygote 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'un EI (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 EI non fatals étaient principalement liés à deux classes de système organique (SOC) : 10 EIG dans la SOC Affections gastro-intestinales (l'EI le plus fréquent est « vomissements », signalé 6 fois) et 10 EIG dans la SOC Affections du système nerveux. Au total, 118 EI ont été signalés, dont 35 EIG et 83 EI non graves. Ces EI sont principalement liés à 3 SOC : 21 % dans la SOC Affections gastro-intestinales, 19 % dans la SOC Infections et infestations et 14 % dans la SOC Affections du système nerveux. Les EI les plus courants (survenus chez  $\geq 13$  % 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 4.

**Tableau 4 : Événements indésirables signalés chez  $\geq 2$  patients atteints de déficit en NAGS traités avec CARBAGLU dans la série de cas rétrospectifs**

<b>Classe de système organique</b> Terme préférentiel	<b>Nombre de patients (N) (%)</b>
<b>TOTAL</b>	<b>23 (100)</b>
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Anémie	6 (26)
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Infection de l'oreille	3 (13)
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Douleurs abdominales	4 (17)
Diarrhée	3 (13)
Vomissements	6 (26)
Dysgueusie	2 (9)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Asthénie	2 (9)
Hyperhidrose	2 (9)
Pyrexie	4 (17)
<b>Infection et infestations</b>	

Infection	3 (13)
Grippe	2 (9)
Rhinopharyngite	3 (13)
Pneumonie	2 (9)
Amygdalite	4 (17)
<b>Investigations</b>	
Perte de poids	2 (9)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</b>	
Anorexie	2 (9)
<b>Affections du système nerveux</b>	
Céphalée	3 (13)
Somnolence	2 (9)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
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 5.

**Tableau 5 : Effets indésirables signalés chez ≥ 2 patients atteints d'AP et d'AMM traités avec CARBAGLU dans les études observationnelles et rétrospectives**

Classe de système organique Terme préférentiel	CARBAGLU ± épurateur du NH <sub>3</sub>		
	Nombre d'événements	Épisodes (N=65)	Patients (N=56)
<b>Affections gastro-intestinales</b>			
Diarrhée	2	2 (3,1 %)	2 (3,6 %)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>			
Pyrexie	2	2 (3,1 %)	2 (3,6 %)

### 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Pour des renseignements sur les effets indésirables signalés dans les études pédiatriques, voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#). Les résultats présentés dans les Tableaux 3 à 5 sont les données concernant les patients adultes et les enfants.

## 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les événements indésirables suivants ont été signalés au cours de l'expérience post-commercialisation avec 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.

**Affections hématologiques et du système 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;

**Affections gastro-intestinales** : diarrhée, nausées, vomissements;

**Affections 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;

**Tumeurs bénignes, malines et non précisées**: sarcome d'Ewing;

**Affections 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, troubles du système nerveux;

**Affections psychiatriques** : manie;

**Affections respiratoires** : insuffisance respiratoire, arrêt respiratoire;

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : peau sèche, prurit, éruption cutanée (y compris éruption érythémateuse, éruption maculopapuleuse, éruption pustuleuse);

**Affections vasculaires** : syndrome de vasoplégie.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude clinique d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec CARBAGLU.

D'après les études *in vitro*, 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, CARBAGLU n'est pas un inhibiteur des transporteurs d'efflux humains BSEP, BCRP, MDR1 (ABC) ou des transporteurs d'influx humains MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 et OCT2. CARBAGLU est un substrat du transporteur OAT1 humain qui peut contribuer à une excrétion active dans les reins.

### **9.3 Interactions médicament-comportement**

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

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

Les agents pouvant provoquer une hyperammonie par des interactions pharmacodynamiques comprennent 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.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

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

### **9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire**

Aucune interaction avec des tests de laboratoire n'a été établie.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode 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 CPS1 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'un déficit en NAGS, d'AP et d'AMM en activant la CPS1.

### **10.2 Pharmacodynamie**

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

### 10.3 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 6 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de CARBAGLU chez des volontaires masculins sains**

	<b>C<sub>max</sub></b>	<b>t<sub>½</sub> (h)</b>	<b>ASC<sub>0-inf</sub></b>	<b>Clairance</b>	<b>Volume de distribution</b>
<b>Moyenne</b>	2,7 µg/ml	6 h	22,56 µg/ml/h	5,78 l/min	2 783 l
<b>Écart-type</b>	± 0,8	± 2	± 7,02	± 1,74	± 1 107
<b>Plage</b>	1,8-4,8	3-10	12,44-38,43	2,96-9,70	1 616-5 797

#### Absorption

Le T<sub>max</sub> 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 2 657 l (plage : 1 616-5 797 l) correspondant à 35,9 l/kg. La molécule mère n'est pas liée 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 n'a été observé *in vitro*.

#### Élimination

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 %) sont excrétés 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 sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine et jusqu'à 60 % de la dose sont récupérés sous forme 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 états pathologiques particuliers

- **Enfants (≤ 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.

- **Personnes âgées (≥ 65 ans) :** 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.
- **Sexe :** l'influence du sexe sur la pharmacocinétique de CARBAGLU n'a pas été évaluée.
- **Insuffisance hépatique :** la pharmacocinétique de CARBAGLU n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.
- **Insuffisance rénale :** les paramètres pharmacocinétiques de l'acide carglumique après administration par voie orale d'une dose unique de 40 mg/kg ou 80 mg/kg de CARBAGLU ont été comparés chez des patients atteints d'insuffisance rénale et chez des volontaires sains ayant une fonction rénale normale. Les valeurs de la  $C_{max}$  et de l' $ASC_{0-t}$  de l'acide carglumique sont présentées dans le Tableau 7. Les rapports de la moyenne géométrique (intervalle de confiance [IC] à 90 %) de l' $ASC_{0-t}$  chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère par rapport aux valeurs chez les témoins appariés ayant une fonction rénale normale étaient d'environ 1,4 (1,09; 1,73), 2,8 (2,27; 3,47) et 6,9 (5,21; 9,24) respectivement (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)). Il n'existe pas de données chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale.

**Tableau 7 :  $C_{max}$  et  $ASC_{0-t}$  moyennes (ET) de CARBAGLU après administration par voie orale d'une dose unique de 80 mg/kg ou 40 mg/kg de CARBAGLU chez des patients atteints d'insuffisance rénale et des témoins sains appariés ayant une fonction rénale normale**

Paramètres PK	Fonction rénale normale (1a) <sup>1</sup> : DFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (N = 8)	Insuffisance rénale légère : DFGe de 60 à 89 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (N = 8)	Insuffisance rénale modérée : DFGe de 30 à 59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (N = 8)	Fonction rénale normale (1b) <sup>1</sup> : DFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (N = 8)	Insuffisance rénale sévère : DFGe ≤ 29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (N = 8)
	80 mg/kg			40 mg/kg	
$C_{max}$ (ng/ml)	2 983 (552)	4 310 (1 937)	6 129 (1 854)	1 890 (901)	8 377 (3 815)
$ASC_{0-t}$ (ng*h/ml)	28 313 (6204)	39 545 (12 109)	79 766 (19 708)	20 212 (6 186)	143 075 (55 910)

<sup>1</sup> Les groupes de traitement 1a et 1b sont deux groupes distincts de témoins appariés composés de volontaires sains ayant une fonction rénale normale.

- **Polymorphisme génétique :** l'influence des polymorphismes génétiques sur la pharmacocinétique de CARBAGLU n'a pas été évaluée.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Conserver le produit au réfrigérateur (2 °C 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.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Sans objet.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

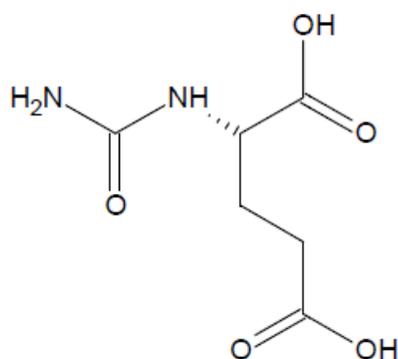
Nom propre : acide carglumique

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_6H_{10}N_2O_5$

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.

### 14 ESSAIS CLINIQUES

#### 14.1 Essais cliniques par indication

##### Hyperammoniémie aiguë chez les patients atteints de 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 le Tableau 8.

**Tableau 8 : Caractéristiques initiales de 23 patients atteints de déficit en NAGS traités par CARBAGLU dans des séries de cas rétrospectives**

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

Les observations cliniques de la série de 23 patients étaient rétrospectives, en ouvert 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 taux plasmatiques d'ammoniac aux jours 1 à 3 par rapport aux valeurs initiales. La persistance de l'efficacité a été évaluée en utilisant la variation moyenne et médiane à long terme des taux plasmatiques d'ammoniac. Le Tableau 9 résume les taux plasmatiques d'ammoniac initiaux, aux jours 1 à 3 après le traitement par CARBAGLU et après 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 taux plasmatiques d'ammoniac bien documentés avant le traitement par CARBAGLU et après un traitement à long terme avec CARBAGLU ont été sélectionnés pour l'analyse.

Les 13 patients présentaient des taux plasmatiques d'ammoniac initiaux anormaux. Le taux plasmatique moyen initial d'ammoniac était de 271  $\mu\text{mol/l}$ . Au jour 3, des taux 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 taux plasmatiques moyens et médias d'ammoniac étaient de 23  $\mu\text{mol/l}$  et 24  $\mu\text{mol/L}$ , respectivement, après une durée moyenne de traitement de 8 ans.

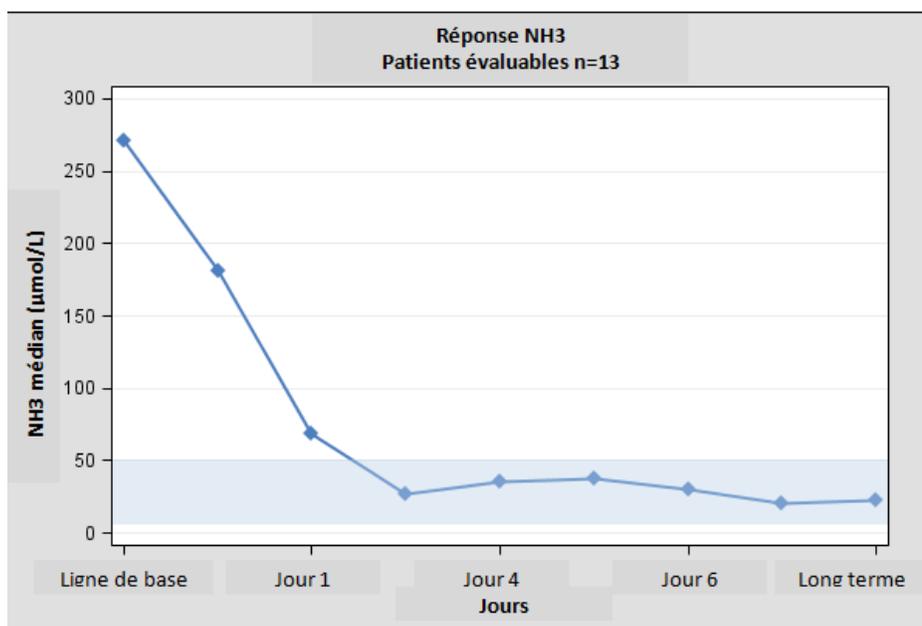
**Tableau 9 : Taux plasmatiques d'ammoniac initiaux et après le traitement par CARBAGLU (patients atteints de déficit en NAGS)**

<b>Temps d'évaluation</b>	<b>Statistiques (N = 13<sup>1</sup>)</b>	<b>Ammoniac<sup>2</sup> (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>
<b>Valeur initiale</b> (avant le premier traitement par CARBAGLU)	N (patients)	13
	Moyenne (ET)	271 (359)

Temps d'évaluation	Statistiques (N = 13 <sup>1</sup> )	Ammoniac <sup>2</sup> (μmol/l)
	<b>Médiane</b>	<b>157</b>
	Plage	72-1428
	Données manquantes	0
<b>Jour 1</b>	N	10
	Moyenne (SD)	181 (358)
	<b>Médiane</b>	<b>65</b>
	Plage	25-1190
	Données manquantes	3
<b>Jour 2</b>	N	8
	Moyenne (SD)	69 (78)
	<b>Médiane</b>	<b>44</b>
	Plage	11-255
	Données manquantes	5
<b>Jour 3</b>	N	5
	Moyenne (SD)	27 (11)
	<b>Médiane</b>	<b>25</b>
	Plage	12 - 42
	Données manquantes	8
<b>Long terme</b> Moyenne : 8 ans Médiane : 6 ans 1 à 16 ans (dernière valeur disponible pendant le traitement par CARBAGLU)	N	13
	Moyenne (ET)	23 (7)
	<b>Médiane</b>	<b>24</b>
	Plage	9-34
	Données manquantes	0
<sup>1</sup> 13/23 patients avec documentation complète à court et à long terme de l'ammoniémie.		
<sup>2</sup> Valeurs normales de l'ammoniémie : 5 à 50 μmol/l.		

Le taux plasmatique moyen d'ammoniac initial et la baisse observée après le traitement par CARBAGLU chez 13 patients évaluables atteints de déficit en NAGS sont illustrés dans la Figure 1.

**Figure 1: Réponse de l'ammoniac pour 13 patients évaluables atteints de déficit en NAGS (valeur initiale et après le traitement par CARBAGLU)**



### **Hyperammoniémie aiguë due à l'AP et à l'AMM**

#### **Essai 2894**

Cet essai 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  $\geq 70 \mu\text{mol/l}$ , 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. Un traitement de fond standard, incluant, 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 étaient autorisés. L'hémodialyse ou l'hémodynamique étaient 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 était interdite. CARBAGLU a été administré à la dose de 150 mg/kg/jour pour les participants pesant  $\leq 15 \text{ kg}$  ou de 3,3 g/m<sup>2</sup>/jour pour les participants pesant  $> 15 \text{ kg}$ , divisée en 2 doses égales et administrées par voie entérale à 12 heures d'intervalle par sonde nasogastrique (NG), sonde de gastrostomie (G) ou seringue orale. CARBAGLU ou le placebo était administré pour décompensation métabolique pendant 7 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, selon la première éventualité.

Le paramètre d'efficacité principal de cette étude était le temps écoulé entre la première dose de traitement de l'étude et l'obtention d'un taux d'ammoniac  $\leq 50 \mu\text{mol/l}$  ou la sortie de l'hôpital selon la première éventualité. Les paramètres d'efficacité secondaires comprenaient la trajectoire (pente) de la variation des taux d'ammoniac pendant les épisodes hyperammonémiques et la trajectoire (pente) de la variation des scores de l'échelle d'état fonctionnel (FSS).

Les données démographiques initiales des patients atteints d'AP ou de AMM sont présentées dans le Tableau 10.

#### **Tableau 10 : Données démographiques (N = 90 épisodes hyperammonémiques)**

Caractéristique	AP/AMM	
	CARBAGLU	PLACEBO
	Nombre d'épisodes (%)	Nombre d'épisodes (%)
<b>Nombre total d'épisodes</b>	42 (100)	48 (100)
<b>Sexe</b>		
Féminin	26 (61,9)	29 (60,4)
Masculin	16 (38,1)	19 (39,6)
<b>Âge</b>		
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 bienfait relatif estimé du traitement par 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 taux d'ammoniac avant traitement supérieurs à la médiane de tous les taux d'ammoniac avant traitement (120 µmol/l), il y avait un bienfait de CARBAGLU statistiquement significatif (4,1 fois,  $p < 0,001$ ) par rapport au placebo en termes de délai plus court pour atteindre le paramètre principal (Tableau 11, Figure 2).

Chez les patients atteints d'AP et de AMM, lorsque tous les épisodes ont été analysés, le temps médian pour l'atteinte du paramètre principal (délai jusqu'à l'obtention d'un taux d'ammoniac  $\leq 50$  µmol/l ou de la sortie de l'hôpital selon la première éventualité) était de 30,6 heures avec CARBAGLU et de 38,8 heures avec le placebo (temps médian [IC à 95 %] : CARBAGLU = 30,6 [18,7; 42,4]; placebo = 38,8 [24,5; 53,1]) (Tableau 12).

**Tableau 11 : Analyse du paramètre principal, le délai jusqu'à l'obtention d'un taux d'ammoniac  $\leq 50 \mu\text{mol/l}$  ou la sortie de l'hôpital, selon la première éventualité, dans le sous-groupe AP et AMM<sup>1,2</sup>**

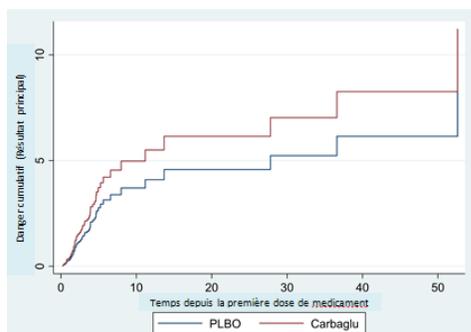
Analyses AP/AMM	Nombre d'épisodes	Ratio des résultats CARBAGLU /PLACEBO <sup>3</sup>	IC à 95 %	Valeur p	Figure
<b>Analyse du délai jusqu'à l'obtention d'un taux d'ammoniac <math>\leq 50 \mu\text{mol/l}</math> ou la sortie de l'hôpital selon la première éventualité</b>					
Taux d'ammoniac initial - toutes valeurs	90	1,34	0,86; 2,08	0,19	Figure 2
Taux d'ammoniac initial > à la médiane (120 $\mu\text{mol/l}$ )	46	4,13	1,94; 8,79	< 0,001	Figure 2
<sup>1</sup> Des ratios plus élevés reflètent un avantage dans les épisodes traités par CARBAGLU. <sup>2</sup> IC = intervalle de confiance; AMM = acidémie méthylmalonique; AP = acidémie propionique; <sup>3</sup> Analyses post hoc.					

**Tableau 12 : Analyse du paramètre principal, le temps médian (heures) jusqu'à l'obtention d'un taux d'ammoniac  $\leq 50 \mu\text{mol/l}$  ou la sortie de l'hôpital, selon la première éventualité, dans le sous-groupe AP et AMM<sup>1</sup>**

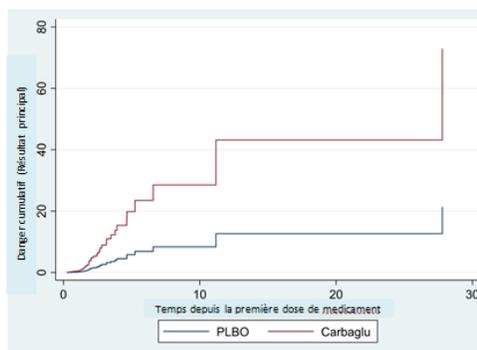
	CARBAGLU Temps médian – heures (IC à 95 %)	PLACEBO Temps médian – heures (IC à 95 %)
<b>Tous épisodes d'AP et d'AMM</b>		
Paramètre principal	30,6 (18,7; 42,4)	38,8 (24,5; 53,1)
NH <sub>3</sub> $\leq 50 \mu\text{mol/l}$	22,4 (6,6; 38,2)	34,6 (10,5; 58,7)
<b>Taux d'ammoniac initial &gt; à la médiane (120 <math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>		
Paramètres principal	29,9 (18,7; 41,2)	46,0 (27,0; 64,9)
NH <sub>3</sub> $\leq 50 \mu\text{mol/l}$	29,0 (12,4; 45,7)	52,3 (18,6; 86,0)
<sup>1</sup> Analyses post hoc.		

**Figure 2 : Temps jusqu'à l'atteinte du paramètre principal par groupe de traitement - Population en intention de traiter**

**a. Tous épisodes d'AP/ MM > à la médiane<sup>a</sup>**



**b. Tous épisodes d'AP/AMM, taux d'ammoniac initial > à la médiane**



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

<sup>a</sup> Le taux d'ammoniac initial médian était de 120 µmol/l.

Les résultats des paramètres secondaires ont montré une tendance suggérant un avantage de CARBAGLU dans les épisodes avec des taux d'ammoniac avant traitement supérieurs à la médiane (120 µmol/l), mais n'ont pas atteint la signification statistique.

**Études observationnelles rétrospectives de 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 observationnelles rétrospectives; le « groupe acide carginique » comprenait un ensemble de données d'observation (étude de 2009) et le « groupe épurateurs d'ammoniac (NH<sub>3</sub>) » (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 (ET) 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 visant à inverser le catabolisme et à stimuler le métabolisme. L'âge médian au début de l'épisode était de 0,4 mois (13 jours) dans le groupe acide carginique et de 2,2 mois (68 jours) dans le groupe épurateurs du NH<sub>3</sub> (NH<sub>3</sub> Scav). Trente-huit épisodes ont été traités avec de l'acide carginique, 27 épisodes avec de l'acide carginique et un épurateur du NH<sub>3</sub>, 18 épisodes avec un épurateur du NH<sub>3</sub> seulement et 15 patients ont reçu deux épurateurs du NH<sub>3</sub>.

Lorsque les différences dans les taux d'ammoniac initiaux moyens (319,1 µmol/l dans le groupe acide carginique contre 244,7 µmol/l dans le groupe épurateurs du NH<sub>3</sub>), le temps et l'interaction temps × traitement ont été contrôlés dans l'analyse du paramètre d'efficacité principale prédéfinie du « taux plasmatique de NH<sub>3</sub> au fil du temps », l'effet du traitement n'était pas statistiquement significatif (p = 0,412). Les analyses par appariement sur les scores de propension (PMS), visant à traiter le problème des taux d'ammoniac initiaux non comparables, ont montré une diminution plus rapide des taux d'ammoniac dans le groupe acide carginique, comparativement au groupe épurateurs du NH<sub>3</sub>.

Les données des analyses par PMS représentaient 31 % des épisodes dans le groupe acide carginique et 36 % des épisodes dans le groupe épurateurs du NH<sub>3</sub> recueillis à partir des études observationnelles.

## Électrophysiologie cardiaque

Les effets potentiels de 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 une dose par voie 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 à la DMRH administrée par voie orale, d'après la  $C_{max}$ ).

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

#### Pharmacodynamique

L'acide carglumique est un acide aminé et un analogue structurel du NAG. La NAGS, une enzyme mitochondriale, catalyse la formation de NAG, un activateur allostérique essentiel de la CPS1, la première enzyme du cycle de l'urée. L'acide carglumique remplace le NAG chez les patients atteints de déficit en NAGS en activant la 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'ammoniac (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 1 000 mg/kg (jusqu'à environ 0,6 fois la DMRH sur la base 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  $\mu g/ml$ . 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 1 000 mg/kg d'acide carglumique (jusqu'à environ 2,2 fois la DMRH sur la base de la surface corporelle [ $mg/m^2$ ]).

#### Toxicité aiguë

Des doses uniques d'acide carglumique allant jusqu'à 2 800 mg/kg par voie orale (environ 1,8 fois la DMRH sur la base 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 carginique a été administré par voie orale du jour 4 au jour 21 de la période postnatale aux doses de 250, 500, 1 000 et 2 000 mg/kg/jour. La dose élevée de 2 000 mg/kg/jour a provoqué la mort de tous les petits ; aucune cause de décès n'a été identifiée. À 1 000 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 bassinnet rénal ont été observés. La dose sans effet nocif observé (DSENO) était de 500 mg/kg/jour (environ 0,3 fois la DMRH sur la base de la surface corporelle [mg/m<sup>2</sup>]).

Dans une étude de toxicité à doses répétées de 26 semaines, l'acide carginique a été administré par voie orale à de jeunes rats (âgés de 4 semaines au début du traitement) aux doses de 500 et 1 000 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 d'anomalies histopathologiques dans la glande de Harder (inflammation nécrosante), les reins (dilatation du bassinnet et des tubules) et le foie (nécrose hépatocellulaire coagulante multifocale) ont été observées à 1 000 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 palier de dose (1 000 mg/kg/jour). La DSENO pour la toxicité générale était de 500 mg/kg/jour (environ 0.3 fois la DMRH sur la base de la surface corporelle [mg/m<sup>2</sup>]). Dans cette étude, l'acide carginique n'a pas induit d'immunotoxicité jusqu'à 1 000 mg/kg/jour (jusqu'à environ 0,6 fois la DMRH sur la base de la surface corporelle [mg/m<sup>2</sup>]).

### **Cancérogénicité**

Le potentiel cancérogène de l'acide carginique a été évalué dans une étude de cancérogénicité de 2 ans chez le rat. L'acide carginique n'était pas tumorigène à des doses orales allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour (environ 0,6 fois la DMRH sur la base de la surface corporelle [mg/m<sup>2</sup>]).

### **Génotoxicité**

L'acide carginique n'a montré aucune activité mutagène significative dans une batterie de tests de génotoxicité réalisés *in vitro* et *in vivo*.

L'acide carginique n'a pas été génotoxique dans le test d'Ames, l'essai d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains et l'essai des micronoyaux *in vivo* chez le rat.

### **Toxicologie pour la reproduction et le 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 1 000 mg/kg/jour (jusqu'à environ 0,6 fois la DMRH sur la base de la surface corporelle [mg/m<sup>2</sup>]).

Dans une étude combinée de la fertilité et du développement embryo-fœtal, des rats femelles ont reçu par voie orale 500 ou 2 000 mg/kg/jour d'acide carginique 15 jours avant l'accouplement jusqu'au 17<sup>e</sup> 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 2 000 mg/kg/jour. La DSENO pour la fertilité femelle et le développement embryo-fœtal chez le rat était de 2 000 mg/kg/jour (environ 1,3 fois la DMRH sur la base de la surface corporelle [mg/m<sup>2</sup>]). La DSENO pour la toxicité maternelle chez le rat était de 500 mg/kg/jour (environ 0,3 fois la DMRH sur la base de la surface corporelle [mg/m<sup>2</sup>]).

L'acide carglumique administré à des lapines gravides au cours de l'organogenèse n'a pas entraîné de toxicité embryo-fœtale et n'a pas été tératogène à des doses orales de 500 et 1 000 mg/kg/jour. La toxicité maternelle s'est produite à la dose élevée de 1 000 mg/kg/jour. La DSENO pour le développement embryo-fœtal chez le lapin était de 1 000 mg/kg/jour (environ 1,3 fois la DMRH sur la base de la surface corporelle [mg/m<sup>2</sup>]). La DSENO pour la toxicité maternelle chez le lapin était de 250 mg/kg/jour (environ 0,3 fois la DMRH sur la base de la surface corporelle [mg/m<sup>2</sup>]).

Dans une étude de toxicité pour le développement pré et postnatal chez le rat, l'acide carglumique a été administré à des rates F0 de l'implantation jusqu'au sevrage de la descendance à des doses par voie orale de 500 et 2 000 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 2 000 mg/kg/jour et des réductions du poids corporel des petits/des gains de poids corporel ont été observées à 500 et 2 000 mg/kg/jour (environ 0,3 et 1,3 fois la DMRH sur la base de la surface corporelle [mg/m<sup>2</sup>] respectivement). Une toxicité maternelle a été observée aux deux paliers de dose chez les femelles F0.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### Pr CARBAGLU

#### Comprimés dispersibles d'acide carglumique

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **CARBAGLU** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **CARBAGLU**.

#### Pour quoi CARBAGLU est-il utilisé?

CARBAGLU est utilisé chez les adultes et les enfants qui présentent un déficit en une enzyme du foie appelée N-acétylglutamate synthase (NAGS) :

- Pour traiter un taux élevé d'ammoniac dans le sang. Il peut être utilisé avec d'autres traitements. Cela comprend : hémodialyse, autres médicaments pour diminuer le taux d'ammoniac et régime pauvre en protéines
- Pour maintenir le ammoniac sanguin à un niveau normal.

CARBAGLU est également utilisé avec d'autres traitements pour diminuer le taux sanguin d'ammoniac chez les adultes et les enfants qui présentent une crise d'hyperammoniémie (taux extrêmement élevé d'ammoniac dans le sang) due à des affections appelées acidémie propionique (AP) ou acidémie méthylmalonique (AMM).

#### Comment CARBAGLU agit-il?

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 diminue les niveaux d'ammoniac dans le sang. Cela peut contribuer à réduire ou supprimer ces effets toxiques.

#### Quels sont les ingrédients dans CARBAGLU?

Ingrédient médicinal : acide carglumique.

Ingrédients non médicinaux : croscarmellose sodique, hypromellose, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, laurylsulfate de sodium, fumarate de stéaryle sodique

#### CARBAGLU est disponible sous la forme posologique suivante :

Comprimé dispersible, 200 mg.

Le comprimé peut être divisé en parts égales.

#### Ne prenez pas CARBAGLU si :

- vous êtes allergique à l'acide carglumique, à l'un des ingrédients non médicinaux ou à un composant du contenant;
- vous allaitez.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre CARBAGLU, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables**

**et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous avez des problèmes de reins;
- si vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse.

**Autres mises en garde à connaître :**

**Le traitement par CARBAGLU doit être commencé sous le contrôle d'un professionnel de la santé spécialisé dans votre maladie. La dose sera ajustée par votre professionnel de la santé afin de maintenir votre taux sanguin d'ammoniac dans les valeurs normales.**

**Épisodes de taux élevé d'ammoniac dans le sang :** votre taux d'ammoniac peut augmenter rapidement. Si vous avez un taux sanguin d'ammoniac trop élevé, vous devez recevoir un traitement immédiatement. L'ammoniac est toxique, en particulier pour le cerveau. Des taux d'ammoniac élevés peuvent entraîner une diminution de la conscience et un coma. Lors d'épisodes de taux élevés d'ammoniac dans le sang, votre professionnel de la santé vous dira quoi faire. Votre professionnel de la santé pourra vous recommander d'augmenter vos apports en calories et de ne pas consommer de protéines. Lorsque votre taux d'ammoniac sera revenu dans les valeurs normales, votre professionnel de la santé vous dira si vous pouvez à nouveau consommer des protéines ou si vous devez continuer à restreindre votre apport en protéines.

**Surveillance et analyses de sang :** votre professionnel de la santé contrôlera régulièrement votre foie, vos reins et votre cœur, afin de s'assurer qu'ils fonctionnent correctement. Il surveillera également votre état mental, votre apport en protéines et votre état nutritionnel général. Chez les enfants traités par CARBAGLU, la croissance et le développement seront également surveillés. CARBAGLU peut entraîner des résultats anormaux des analyses de sang. Votre professionnel de la santé déterminera à quel moment des analyses de sang doivent être réalisées et interprètera les résultats. Il s'assurera que CARBAGLU est efficace pour vous et ne provoque pas d'effets nocifs.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec CARBAGLU :**

- médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie tels que la carbamazépine, le phénobarbital, le topiramate et le valproate;
- corticostéroïdes, utilisés pour traiter l'inflammation et affaiblir le système immunitaire;
- halopéridol, utilisé pour traiter les troubles mentaux.

**Comment prendre CARBAGLU :**

- La dose quotidienne de CARBAGLU doit être divisée en deux à quatre doses.
- Prendre CARBAGLU avant les repas ou l'alimentation par sonde.
- NE PAS écraser les comprimés de CARBAGLU ni les avaler entiers.
- Mélanger toujours CARBAGLU avec 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.
- Le mélange a un goût légèrement acide.

- Par voie orale :
  - avaler CARBAGLU immédiatement après l'avoir mélangé à de l'eau;
  - rincer le récipient avec plus d'eau;
  - avaler ce volume d'eau supplémentaire immédiatement comme partie de votre dose.
- Par voie orale à l'aide d'une seringue orale pour les enfants :
  - mélanger CARBAGLU avec 2,5 ml d'eau. Agiter doucement pour faire dissoudre,
  - remplir la seringue orale avec le mélange et administrer immédiatement,
  - remplir à nouveau la seringue avec de l'eau (au moins 1 à 2 ml) et administrer immédiatement,
  - recommencer jusqu'à ce qu'il ne reste plus de parties du comprimé dans la seringue.
- Par sonde nasogastrique/sonde de gastrostomie :
  - administrer CARBAGLU immédiatement après l'avoir mélangé à de l'eau;
  - administrer par poussée rapide sur le piston d'une seringue;
  - rincer avec de l'eau supplémentaire pour nettoyer la sonde nasogastrique.

#### **Dose habituelle :**

Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient en fonction de votre poids et du taux d'ammoniac dans votre sang. Ne modifiez pas votre dose sans consulter votre professionnel de la santé.

#### **Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de CARBAGLU, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

En cas de surdosage, les symptômes suivants pourraient survenir : rythme cardiaque rapide, transpiration abondante, toux avec mucosités, fièvre et agitation.

#### **Dose oubliée :**

En cas d'oubli d'une dose, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure prévue. Ne prenez pas une double dose pour compenser une dose oubliée.

#### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à CARBAGLU?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez CARBAGLU. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- fièvre;
- diarrhée, douleurs abdominales;
- inflammation des amygdales, otite, infections du nez et de la gorge, autres infections;

- maux de tête.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>COURANT</b>			
<b>Anémie</b> (faible nombre de globules rouges) : fatigue, manque d'énergie, pâleur, essoufflement, faiblesse		✓	
<b>Apnée</b> (arrêt de la respiration pendant de courtes périodes)			✓
<b>Somnolence</b>	✓		
<b>Encéphalopathie</b> (dysfonctionnement du cerveau) : agitation, modifications de l'état mental, confusion, difficulté à penser, désorientation, fluctuations de l'état de conscience, hallucinations, contractions musculaires soudaines involontaires, tremblements ou secousses musculaires			✓
<b>Entérocolite infectieuse</b> (inflammation de l'appareil digestif) : fièvre, diarrhée, nausées, vomissements, crampes ou abdominales, perte d'appétit		✓	
<b>Pneumonie</b> (infection des poumons) : douleur thoracique lors de la respiration ou de la toux, confusion, toux pouvant produire des mucosités, fatigue, transpiration et frissons, nausées, essoufflement			✓
<b>Convulsions</b> (crises convulsives) : tremblement incontrôlable avec ou sans perte de conscience			✓
<b>Vomissements</b>	✓		

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### Entreposage :

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

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

Après la première ouverture du flacon de comprimés :

- garder le flacon bien fermé pour protéger le médicament de l'humidité;
- jeter le flacon un mois après l'ouverture initiale.

### Pour en savoir davantage au sujet de CARBAGLU :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant <https://www.recordatirarediseases.com/ca/products>, ou peut être obtenu en téléphonant au 877 827-1306.

Le présent dépliant a été rédigé par Recordati Rare Diseases Canada Inc.

Dernière révision : 19 août 2024