

AVIS DE LA COMMISSION
13 juin 2001

AMMONAPS 500 mg, comprimé
(Boîte de 250)
AMMONAPS 940 mg / g, granulés
(Flacon de 266 g)

Laboratoires ORPHAN EUROPE

Phénylbutyrate de sodium

Liste I
Réserve hospitalière

Date des AMM européennes : 27 juillet 2000

Motif de la demande : agrément aux Collectivités

I. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Principe actif

Phénylbutyrate de sodium

Originalité

Les désordres du cycle de l'urée constituent un groupe de maladies métaboliques d'ordre génétique liées à un déficit de l'un des enzymes impliqués dans le fonctionnement du cycle de l'urée, qui, en transformant l'ammoniaque en urée, permet l'élimination de l'azote non utilisé pour la synthèse protéique.

Le phénylbutyrate de sodium est une nouvelle entité chimique qui permet la stimulation d'une voie alternative d'élimination de l'azote.

Propriétés pharmacodynamiques

Le phénylbutyrate de sodium est une pro-drogue ; il est rapidement métabolisé en phénylacétate. Le phénylacétate est le composé métaboliquement actif qui se conjugue par acétylation à la glutamine pour former la phénylacétylglutamine, qui est alors excrétée par les reins. En terme molaire, la phénylacétylglutamine est comparable à l'urée (chacune contenant deux moles d'azote) et fournit en conséquence une voie alternative d'élimination de l'azote.

Indications

AMMONAPS est indiqué comme traitement adjuvant dans la prise en charge au long cours des désordres du cycle de l'urée impliquant les déficits en carbamylphosphate synthétase, ornithine transcarbamylase ou argininosuccinate synthétase.

Il est indiqué dans les formes *néonatales* (déficit enzymatique complet se révélant dans les 28 premiers jours de vie) et également dans les formes de *révélation tardive* (déficit enzymatique partiel s'exprimant après le premier mois de vie) avec des antécédents d'encéphalopathie hyperammonémique.

Posologie

Le traitement par AMMONAPS doit être supervisé par un médecin ayant l'expérience du traitement des désordres du cycle de l'urée.

Les comprimés d' AMMONAPS sont indiqués pour les enfants capables d'avaler des comprimés et pour les adultes.

Les granulés d'AMMONAPS doivent être administrés par voie orale (chez les nourrissons et les enfants incapables d'avaler des comprimés), par sonde de gastrostomie ou par sonde nasogastrique.

La dose quotidienne doit être adaptée individuellement en fonction de la tolérance protidique du patient et des apports protidiques alimentaires nécessaires à sa croissance et à son développement.

La dose totale quotidienne de phénylbutyrate de sodium habituellement utilisée en pratique clinique est de :

- 450-600 mg / kg / jour chez les enfants de moins de 20 kg
- 9,9-13,0 g / m² / jour chez les enfants de plus de 20 kg, les adolescents et les adultes.

La sécurité et l'efficacité de doses supérieures à 20 g / jour (40 comprimés) n'ont pas été établies.

AMMONAPS 500 mg, comprimé

La dose totale quotidienne doit être répartie en prises égales administrées lors de chaque repas (par exemple, 3 fois par jour).

AMMONAPS 940 mg / g, granulés

La dose totale quotidienne doit être répartie en prises égales administrées lors de chaque repas ou prise de nourriture (par exemple, 4 à 6 fois par jour chez les jeunes enfants). Lorsqu'ils sont administrés par voie orale, les granulés doivent être mélangés à un aliment (solide ou liquide).

Trois cuillères-mesure sont fournies qui délivrent soit 0,95 g, soit 2,9 g, soit 8,6 g de phénylbutyrate de sodium. Agiter légèrement le flacon avant l'emploi.

Surveillance thérapeutique : Les taux plasmatiques de l'ammoniaque, de l'arginine, des acides aminés essentiels et des protides doivent être maintenus dans les limites de la normale et celui de la glutamine à des taux inférieurs à 1 000 µmol/ l.

Surveillance nutritionnelle : AMMONAPS doit être associé à un régime hypoprotidique et dans certains cas, à une supplémentation en acides aminés essentiels.

Dans les formes néonatales par déficit en carbamylphosphate synthétase ou en ornithine transcarbamylase, une supplémentation en citrulline ou en arginine est nécessaire à la dose de 0,4 à 0,7 g / kg / jour ou 8,8 à 15,4 g / m² /jour.

Si une supplémentation calorique est indiquée, il est recommandé d'utiliser une préparation dépourvue de protéines.

II. MÉDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC (2000)

A	:	Voies digestives et métabolisme
16	:	Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme
A	:	Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme
A	:	Divers médicaments des voies digestives et du métabolisme
03	:	Phénylbutyrate sodique

Classement dans la nomenclature ACP :

M : Système locomoteur

C4 : Goutte
P2 : Uricofreinateur

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

AMMONAPS est la seule spécialité renfermant du phénylbutyrate de sodium et est le seul médicament enregistré dans cette indication.
Benzoate de sodium (préparation magistrale)

III. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques et données comparatives

L'efficacité du phénylbutyrate de sodium a été démontrée dans le cadre d'essais ayant inclus 183 patients, suivis sur une période allant jusqu'à 9 ans. Le taux global de survie est de 80 % et environ 1/3 des patients ne présentent plus d'épisodes hyperammonémiqes nécessitant une hospitalisation.

Le phénylbutyrate de sodium ne permet pas dans tous les cas de récupérer une croissance normale, mais il arrête la cassure de la courbe de croissance staturo-pondérale.

Le phénylbutyrate de sodium permet le maintien de la stabilité des fonctions intellectuelles des patients, alors qu'en l'absence de traitement celles-ci s'altèrent.

Les effets indésirables les plus souvent rapportés sont : aménorrhée et cycles menstruels irréguliers (23%), diminution de l'appétit (4%), odeur corporelle désagréable, dégoût du produit (3%).

Service médical rendu

Les désordres du cycle de l'urée constituent un groupe de maladies métaboliques génétique liées à un déficit de l'une des enzymes impliqués dans le fonctionnement du cycle de l'urée, qui, en transformant l'ammoniaque en urée, permet l'élimination de l'azote non utilisé pour la synthèse protéique.

Il s'agit d'une pathologie particulièrement rare, caractérisée par une hyperammonémie qui, lorsqu'elle est sévère et/ou prolongée, entraîne un œdème cérébral, suivi du décès. Les patients qui survivent présentent généralement un retard mental prononcé.

Sans traitement, la maladie évolue spontanément vers le coma puis la mort pour la forme néonatale, vers un retard mental ainsi qu'un retard de croissance et du développement en général dans le cas des formes plus tardives.

AMMONAPS associé à un régime hypoprotéique a démontré son efficacité en favorisant une voie alternative d'élimination de l'azote.

Il s'agit d'un traitement de troisième intention.

Il existe une alternative thérapeutique.

Le niveau du service médical rendu par cette spécialité est important.

Amélioration du service médical rendu

AMMONAPS en traitement de troisième intention, présente une amélioration du service médical rendu majeure (de niveau I) dans le traitement des désordres du cycle de l'urée impliquant les déficits en carbamylphosphate synthétase, ornithine transcarbamylase ou argininosuccinate synthétase.

Stratégie thérapeutique recommandée

Les désordres du cycle de l'urée impliquant les déficits en carbamylphosphate synthétase, ornithine transcarbamylase ou argininosuccinate synthétase constituent une pathologie extrêmement rare.

Le traitement doit être mis en place le plus précocement possible après confirmation du diagnostic, il est mené en trois étapes :

- régime hypoprotidique
- benzoate de sodium (et maintien du régime)
- si le patient n'est pas équilibré, passage à AMMONAPS

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication thérapeutique et aux posologies de l'AMM.

