

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

ANNEXE I

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ADV7103 8 mEq, granulés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Granulés à libération prolongée ADV7103 8 mEq

Un sachet d'ADV7103 8 mEq contient 282 mg de citrate de potassium (*soit* : 267 mg de citrate de potassium anhydre) et 527 mg de bicarbonate de potassium.

Cela correspond à 7,9 mEq d'alcalinisants (*soit* : 2,6 mEq de citrate et 5,3 mEq de bicarbonate) et à 7,9 mEq de potassium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Association à dose fixe de :

- citrate de potassium, en granulés à libération prolongée, verts, biconvexes, de 2 mm de diamètre
- bicarbonate de potassium, en granulés à libération prolongée, blancs, biconvexes, de 2 mm de diamètre

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

ADV7103 est indiqué dans le traitement de l'acidose tubulaire rénale distale (ATRd) chez les patients âgés de 6 mois et plus.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Le dosage de l'ADV7103 doit être initié selon l'âge (1 mEq/kg/jour chez les adultes et les adolescents (12-17 ans), 2 mEq/kg/jour chez les enfants (4-11 ans), et 4 mEq/kg/jour chez les enfants en bas-âge (6 mois-3 ans)), et doit être titré individuellement jusqu'à une dose efficace qui garantisse le contrôle adéquat de l'acidose métabolique évaluée par la bicarbonatémie du patient, contrôlé avant l'administration d'ADV7103 le matin, et qui minimise les effets indésirables.

Les patients doivent être titrés par incréments de dose de 16 mEq/jour. L'intervalle de temps minimal entre les incréments de dose est de 24 heures ; l'intervalle recommandé, pour des raisons de sécurité d'emploi, est de 48 heures ou plus. Si nécessaire, la dose peut être réduite d'un facteur de 16 mEq/jour afin de minimiser les effets indésirables.

Le dosage habituellement recommandé est compris entre 4 et 6 sachets de 24 mEq par jour.

La dose maximale recommandée est de 10 mEq/kg/jour, sans dépasser 336 mEq/jour (*soit* 14 sachets de 24 mEq par jour).

La dose efficace quotidienne d'ADV7103 doit être divisée en 2 doses, à prendre le matin et le soir, avant ou pendant le repas. Un intervalle d'environ 12 heures doit être respecté entre les prises.

En cas de remplacement d'un(de) produit(s) alcalinisant(s) par ADV7103, la dose initiale d'ADV7103 doit être similaire à la dose du(des) produit(s) alcalinisant(s) (exprimée en mEq/jour) puis titrée si nécessaire. Les suppléments en potassium ou traitements épargneurs de potassium doivent être arrêtés.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

ADV7103 doit être utilisé uniquement chez les sujets qui présentent un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 45 et 59 mL/min/1,73m² si les bénéfices potentiels sont considérés comme dépassant les risques potentiels. Voir tableau 1.

Tableau 1 : dosage recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale

DFG en mL/min/1,73m ²	Traitement de l'acidose tubulaire rénale distale
45-59	La dose doit être ajustée selon la kaliémie. Un suivi régulier des paramètres de la fonction rénale et de la kaliémie est nécessaire (voir rubrique 4.4)

Insuffisance hépatique

Il n'existe aucune donnée clinique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

Il n'existe aucune donnée chez les enfants de moins de six mois.

Mode d'administration

Usage oral.

ADV7103 doit être pris par voie orale, avant ou pendant les repas ou collations, avec un grand verre d'eau. La dose quotidienne est administrée en deux doses.

Les granules doivent être avalés en totalité sans être mâchés ou écrasés. Le fait d'écraser, de mâcher les granules pourra perturber leurs propriétés de libération prolongée et entraîner une modification d'activité du produit.

Patients en incapacité d'avaler les granules en totalité

Pour les patients ayant des difficultés à avaler les granules, les granules peuvent être mélangés (sans les écraser) avec de petites quantités d'aliments mous (compote de fruits, yaourt). Les granules ne doivent pas être mélangés directement avec de l'eau, ou pris avec de l'alcool ou des aliments/des boissons chaud(e)s. Le mélange d'ADV7103 avec des aliments mous doit être avalé immédiatement, sans être mâché, suivi d'un verre d'eau afin de garantir une ingestion complète. La dose complète de granules par prise peut être divisée et administrée en plusieurs fois. Il faut s'assurer que le patient ne garde pas de granules d'ADV7103 dans sa bouche. Le mélange ne doit pas être conservé pour une administration ultérieure.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Débit de filtration glomérulaire (DFG) \leq 44 mL/min/1.73m².

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hyperkaliémie et cardiotoxicité

ADV7103 doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant d'hyperkaliémie ou prédisposés à l'hyperkaliémie, comme en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, ou de syndrome de compression (rhabdomyolyse traumatique), en raison du risque d'arrêt cardiaque provoqué par une augmentation supplémentaire de la kaliémie. Une surveillance rapprochée du potassium sérique chez les patients à risque est recommandée.

Troubles gastro-intestinaux

Une précaution particulière s'impose dès le début du traitement par ADV7103 chez les patients souffrant de troubles gastro-intestinaux, comme en cas de malabsorption, de retard de vidange gastrique, de compression œsophagienne, ou d'occlusion intestinale. Ces conditions peuvent affecter l'efficacité et la sécurité de l'ADV7103.

Personnes âgées

ADV7103 n'a fait l'objet d'aucune étude chez les patients de plus de 55 ans. Les personnes de plus de 65 ans sont davantage susceptibles de présenter une fonction rénale diminuée ; c'est pourquoi un suivi de la kaliémie est nécessaire en cas d'administration d'ADV7103 à des personnes âgées.

Résidu

La matrice des granulés peut être décelée dans les selles, mais cela n'affecte en aucun cas l'efficacité ou la sécurité d'ADV7103.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Médicaments susceptibles de faire augmenter le potassium sérique ou d'induire une hyperkaliémie

Dans l'éventualité où ces médicaments (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques, substituts de sels contenant du potassium, ciclosporine, ou autres médicaments tels que l'héparine sodique ou les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens) devraient être prescrits concomitamment à ADV7103, une surveillance du potassium sérique est recommandée. Sur la base de l'expérience liée à l'utilisation d'autres médicaments qui inhibent le système rénine-angiotensine, l'usage concomitant des médicaments ci-dessus peut provoquer des augmentations du potassium sérique, et n'est donc pas recommandé (voir rubrique 4.4).

Médicaments affectés par les déséquilibres du potassium sérique

Un suivi périodique du potassium sérique et de l'électrocardiogramme est recommandé en cas d'administration d'ADV7103 avec des médicaments affectés par les déséquilibres du potassium sérique (glycosides digitaliques, anti-arythmiques ou corticostéroïdes) et des médicaments induisant des torsades de pointes (qui comprennent certains anti-arythmiques tels que la quinidine, l'amiodarone, la chlorpromazine, le cisapride ou la sparfloxacine), l'hypokaliémie constituant un facteur de prédisposition aux torsades de pointes.

Alcool

ADV7103 ne doit pas être associé à une prise d'alcool. L'alcool peut accélérer la dissolution des granulés et provoquer une libération massive.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée clinique n'est disponible sur les grossesses exposées. Des études menées sur des animaux n'ont révélé aucun effet négatif direct ou indirect sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la mise à bas, ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

ADV7103 doit être utilisé pendant la grossesse uniquement si les bénéfices attendus dépassent les risques potentiels.

Allaitement

Le potassium est excrété en petites quantités dans le lait maternel.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec l'ADV7103 en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Le citrate de potassium et le bicarbonate de potassium ne sont pas connus comme affectant la fertilité.

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

ADV7103 n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment reportés dans le cadre d'une étude clinique ouverte et séquentielle de non-infériorité menée chez des adultes et des enfants présentant une ATRd (B21CS, voir rubrique 5.1) et considérés comme possiblement ou probablement reliés à ADV7103 ont été les suivants : douleurs gastro-intestinales (3,3%), dyspepsie (3,3%), et diarrhée (3,3%). Le profil de sécurité d'ADV7103 dans le cadre de cette étude s'est avéré cohérent avec l'expérience connue de ces agents alcalins, administrés seuls ou en association à des patients souffrant d'ATRd. Ces données sont complétées par l'utilisation d'ADV7103 dans le cadre d'une étude d'extension en ouvert (B22CS, voir rubrique 5.1). Le profil de sécurité d'ADV7103 est généralement le même pour tous les groupes d'âges (patients adultes et pédiatriques).

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau des effets indésirables repose sur l'expérience acquise lors des essais cliniques avec ADV7103, et sur l'expérience liée aux composants individuels.

La fréquence des effets indésirables est définie à l'aide de la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent* ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), et très rare ($< 1/10000$).

Classification par discipline médicale	Termes préférentiels	Fréquence
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Perte d'appétit	Fréquent
<i>Affections du système nerveux</i>	Étourdissements	Fréquent
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>	Douleur abdominale	Très fréquent
	Douleurs abdominales supérieures	Fréquent
	Vomissements	Fréquent
	Diarrhée	Fréquent
	Distension abdominale	Fréquent
	Douleurs gastro-intestinales	Fréquent
	Dyspepsie	Fréquent
	Nausées	Fréquent

* Les effets indésirables observés une seule fois sont considérés comme fréquents, en raison du nombre limité de patients inclus dans les études cliniques

Description des effets indésirables sélectionnés

Troubles gastro-intestinaux :

Les effets indésirables les plus fréquemment reportés ont été les suivants : douleurs gastro-intestinales, douleurs abdominales, et douleurs abdominales supérieures (chez 8 patients sur 34). Ces effets indésirables ont généralement été d'une intensité légère ou modérée, et résolus en 24 heures, sans modification ou interruption du traitement. Tous les autres effets indésirables gastro-intestinaux (distension abdominale, dyspepsie, vomissements, diarrhée) ont également été d'une intensité légère ou modérée, et ont été résolus en 1 à 3 jours, sans modification ou interruption d'ADV7103.

Population pédiatrique

Dans le cadre des essais cliniques, le profil de sécurité s'est avéré cohérent entre les enfants et les adultes, et aucun effet indésirable n'a été reporté chez les enfants en bas-âge (de 6 mois à moins de 4 ans).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté à l'aide de la fiche de déclaration des effets indésirables disponible dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (cf. Annexe D3 du PUT).

4.9. Surdosage

Des doses orales excessives de sels de potassium peuvent avoir un effet laxatif.

Une prise massive, accidentelle et aiguë de potassium peut provoquer une hyperkaliémie entraînant des nausées, des vomissements et une diarrhée, et, dans les cas les plus graves, une paresthésie, une faiblesse musculaire, une confusion mentale, des anomalies électrocardiographiques (ondes T larges et symétriques), une arythmie, un bloc atrio-ventriculaire, et une défaillance cardiaque.

En cas de surdosage, les patients doivent être surveillés, et un traitement symptomatique et de soutien adapté doit être mis en place.

Aucun cas de surdosage n'a été reporté au cours du développement clinique d'ADV7103.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : potassium, code ATC : A12BA30.

Mécanisme d'action

ADV7103 contient deux agents alcalinisants : citrate de potassium et bicarbonate de potassium.

Le citrate de potassium fournit une charge alcaline, augmente la citraturie et agit comme un agent chélateur, augmente la kaliémie et prévient la néphrocalcinose, la néphrolithiase et l'insuffisance rénale. Le bicarbonate de potassium garantit un effet alcalinisant prolongé, et augmente la kaliémie et la citraturie en raison de la modification du transport rénal du citrate.

L'effet combiné du citrate de potassium et du bicarbonate de potassium améliore les résultats cliniques, compense le retard de croissance et réduit le risque de troubles osseux, comme le rachitisme chez les enfants et l'ostéomalacie chez les adultes.

Effets pharmacodynamiques

Dans le cadre d'une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo, croisée incomplète et en deux périodes menée chez des sujets adultes sains, il a été démontré qu'ADV7103, à des doses comprises entre 1 et 2,9 mEq/kg/jour pendant 5 jours, permet d'augmenter les valeurs de pH urinaire avec un effet proportionnel à la dose, en comparaison avec le placebo. Aucun effet de saturation ne s'est produit avec les doses testées. Le retour aux valeurs initiales de pH urinaire était effectif dans les 24 heures après la dernière administration d'ADV7103, quelle qu'ait été la dose. À une dose de 2,9 mEq/kg/jour, et en comparaison avec les valeurs initiales, la citraturie a été multipliée par 2, tandis que la calciurie et la phosphaturie ont été réduites de moitié, la natriurie a été légèrement réduite, et les niveaux de potassium urinaire ont été augmentés par 2.5.

Un effet soutenu a été observé avec un pH urinaire stable pendant 12 heures pour toutes les doses évaluées, ce qui a confirmé la posologie de deux administrations par jour.

Efficacité clinique

Le programme de développement clinique d'ADV7103 a inclus une étude (B21CS) de non-infériorité, séquentielle, en ouvert, au cours de laquelle les patients ont été traités avec la Norme de Soins (NdS) (en 3 à 6 prises par jour) pendant la période I de l'étude (SPI), puis ont pris ADV7103 (en 2 fois par jour) pendant une période de titration (SPII), jusqu'à une dose d'entretien (SPIII), chez 34 patients pédiatriques et adultes présentant une dRTA établie ; et son étude d'extension en ouvert à long terme de 6 mois (B22CS).

Effets sur la bicarbonatémie

Dans l'étude B21CS, la non-infériorité d'ADV7103 par rapport à la NdS ($p < 0,0001$) a été démontrée par une amélioration de la bicarbonatémie moyenne évaluée avant l'administration du traitement le matin ($23,1 \pm 1,62$ mmol/L versus $21,7 \pm 3,06$ mmol/L, respectivement). Aucune atténuation de l'effet n'a été observée au fil du temps.

La bicarbonatémie s'est améliorée quel qu'aient été l'âge et le type de NdS pris précédemment.

Effets sur la kaliémie

Le nombre de patients présentant une hypokaliémie n'est pas différent selon le traitement : la même proportion de patients (16,9%) a présenté un épisode d'hypokaliémie avec la NdS au cours de la SPI, puis avec ADV7103 au cours de la SPIII.

Globalement, considérant tous les groupes d'âge, le niveau moyen de potassium sérique a été de $3,7 \pm 0,40$ mmol/L avec la NdS, et de $4,0 \pm 0,45$ mmol/L avec ADV7103.

Effet sur les paramètres urinaires

Aucune différence n'a été observée entre ADV7103 et la NdS dans le cadre des analyses des patients non-répondeurs pour la normalisation de la calciurie par le biais de l'évaluation du ratio urinaire calcium/créatinine.

Dans le cadre d'une analyse *post-hoc*, la probabilité de présenter au moins un épisode de ratio urinaire calcium/citrate anormalement élevé a été significativement supérieure avec la NdS qu'avec ADV7103 (85% versus 45% des patients - $p=0,021$). De la même manière, la probabilité de présenter un ratio urinaire calcium/citrate supérieur au seuil (3.0 mmol/mmol) considéré comme un risque de lithogénèse, a été significativement supérieure avec la NdS qu'avec ADV7103 (80% versus 40% des patients - $p=0,021$).

Qualité de vie liée à la santé

Dans le cadre de l'étude B22CS, il a été démontré qu'ADV7103 a permis d'améliorer la qualité de vie liée à la santé par rapport à la NdS, comme indiqué par un score moyen de 80 mm sur une échelle analogique visuelle de 100 mm, au sein de la population globale.

Acceptabilité

La palatabilité d'ADV7103 s'est avérée significativement supérieure à celle de la NdS, comme indiqué par une différence moyenne de 24,961 mm sur une échelle analogique visuelle de 100 mm, au sein de la population globale (95% CI :10.6818 ; 39.2406), tandis qu'aucune différence significative n'a été observée en termes de facilité d'administration ou d'ingestion.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'ADV7103 est une formulation de granulés à libération prolongée destinée à couvrir une période de traitement de 12 heures.

Les caractéristiques pharmacocinétiques du citrate, du bicarbonate et du potassium reposent sur la littérature.

Absorption

Le citrate administré par voie orale est absorbé à un pH compris entre 4,8 et 6,4 le long de la partie supérieure de l'intestin grêle (duodénum, première partie du jéjunum). Dans ces conditions, l'absorption intestinale du citrate est rapide et presque complète.

Le bicarbonate administré par voie orale est absorbé le long du tractus gastro-intestinal. Le bicarbonate neutralise l'acide gastrique avec la production de CO₂ éliminé par les voies respiratoires. Le bicarbonate qui n'est pas impliqué dans cette réaction est rapidement absorbé par la muqueuse intestinale.

Les ions potassium sont entièrement absorbés, quelle que soit la quantité consommée. La majorité de l'absorption du potassium a lieu dans l'intestin grêle, principalement par une diffusion passive.

Distribution et Biotransformation

La majorité du citrate présent dans le sang circule librement, et le pourcentage restant est complexé avec le calcium, le potassium ou le sodium. La charge alcaline induite fait à son tour augmenter le pH urinaire et le citrate urinaire, en augmentant la clairance du citrate. Les ions citrate issus des citrates alcalins oraux subissent une réaction oxydative et sont métabolisés en dioxyde de carbone (CO₂) ou en bicarbonate. Ainsi, un effet basifiant est associé à ce métabolisme. L'ingestion de 36 mmol de citrate (soit 108 mEq) est équivalente à moins de 2% de la consommation journalière de citrate impliqué dans le métabolisme énergétique au sein du corps.

Le bicarbonate absorbé est distribué comme le bicarbonate endogène, dans les compartiments intracellulaires et extracellulaires de l'organisme. Le bicarbonate n'est pas réellement métabolisé. Cependant, le bicarbonate est en équilibre avec les ions hydrogène et le dioxyde de carbone et, grâce à sa concentration, régule l'équilibre acide-base.

Le potassium est acheminé des fluides extracellulaires vers les fluides intracellulaires, et sa distribution entre les cellules est strictement contrôlée, avec seulement 1,5 à 2,5% du potassium total du corps dans le fluide extracellulaire. Une grande partie de la charge corporelle en potassium (98%) se trouve dans les muscles et le squelette, et est également présente à de fortes concentrations dans le sang, le système nerveux central, les intestins, le foie, les poumons et la peau. Un système de transport actif d'ions maintient le gradient au sein de la membrane plasmique.

Élimination

Le citrate, sous sa forme trivalente, est filtré librement par le glomérule rénal. Une source exogène de bicarbonate est éliminée de la même manière que le bicarbonate endogène. Le potassium est principalement éliminé par l'urine, les selles et la transpiration.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Granulés :

Hypromellose
Cellulose microcristalline silicifiée
Dibéhénate de glycérol
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre
Oxyde de magnésium lourd

Enrobage :

Éthylcellulose
Chlorophylline de magnésium (E140 (ii))

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

4 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les granulés de citrate de potassium à libération prolongée et les granulés de bicarbonate de potassium à libération prolongée sont conditionnés ensemble dans un sachet étanche à trois couches (polyéthylène téréphthalate polyester/aluminium/LDPE) à usage unique.

Boîtes de 60 sachets d'ADV7103 8 mEq, granulés à libération prolongée.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Après avoir ouvert le sachet, jeter tout contenu non utilisé.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

ADVICENNE

22 rue de la Paix
75002 Paris
France

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

- CIP 34009 589 018 5 0 : ADV7103 8 mEq, granulés à libération prolongée en sachet. Boite de 60 sachets.

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

A compléter ultérieurement par le titulaire.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

A compléter ultérieurement par le titulaire.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en néphrologie.