

**ANNEXE I**  
**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kolbam 50 mg, gélules.

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque gélule contient 50 mg d'acide cholique.  
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Gélule.

Gélule 50 mg: Gélule de taille 2 avec une tête et un corps orange foncé (portant les inscriptions "ASK001» et «50 mg» en noir). Les gélules contiennent une poudre blanche.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Kolbam est indiqué pour le traitement des anomalies congénitales de la synthèse des acides biliaires primaires dues à un déficit en stérol 27-hydroxylase (se manifestant par une xanthomatose cérébrotendineuse, XCT), en 2- (ou  $\alpha$ -) méthylacyl-CoA racémase (AMACR) ou en cholestérol 7 $\alpha$ -hydroxylase (CYP7A1), chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés d'un mois à dix-huit ans et chez les adultes.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement doit être instauré et surveillé par des médecins, incluant les pédiatres, expérimentés dans la prise en charge de ces déficits.

#### Posologie

La dose recommandée d'acide cholique dans le traitement des erreurs congénitales de la synthèse d'acides biliaires primaires est de 10 à 15 mg/kg par jour, soit en une dose quotidienne unique, soit divisée en plusieurs doses, tant chez les adultes que chez les patients pédiatriques. La dose doit ensuite être ajustée pour obtenir l'effet souhaité, mais elle ne doit pas dépasser un maximum de 15 mg/kg/jour.

Lorsque la dose n'est pas un multiple de 50, la dose la plus proche inférieure au maximum de 15 mg/kg/jour doit être choisie, à condition qu'elle soit suffisante pour supprimer les acides biliaires urinaires. Si ce n'est pas le cas, la dose supérieure la plus proche doit être choisie.

Les patients doivent être surveillés initialement tous les 3 mois pendant la première année, puis tous les 6 mois durant les trois années suivantes et annuellement au-delà. En cas d'absence persistante de réponse thérapeutique à la monothérapie par l'acide cholique, d'autres options de traitement doivent être envisagées, voir rubrique 4.4.

Pendant l'instauration du traitement et l'ajustement de la dose, les taux d'acides biliaires sériques et urinaires doivent être étroitement surveillés en utilisant des techniques analytiques adaptées. Les concentrations des métabolites anormaux des acides biliaires synthétisés suite au déficit doivent être mesurées. Il convient de choisir la dose la plus faible d'acide cholique qui réduit efficacement les métabolites des acides biliaires jusqu'à un taux le plus proche possible de zéro.

Les patients précédemment traités par d'autres acides biliaires ou d'autres préparations d'acide cholique doivent être surveillés étroitement de la même manière que pendant l'instauration du traitement par Kolbam. La dose doit être ajustée en conséquence, comme décrit ci-dessus.

Les paramètres hépatiques doivent également être surveillés. Une augmentation simultanée de la gamma glutamyltransférase sérique (GGT), de l'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou des acides biliaires sériques au-delà des taux normaux peut être le signe d'un surdosage. Des augmentations transitoires des transaminases lors de l'instauration du traitement par l'acide cholique ont été observées, cela ne nécessite pas de réduire la dose, si le taux de GGT n'est pas augmenté et si les taux sériques d'acides biliaires diminuent ou se situent dans l'intervalle normal.

Après la phase d'instauration, une surveillance des acides biliaires sériques et/ou urinaires (à l'aide de techniques analytiques adaptées) et les paramètres hépatiques doit être effectuée au moins une fois par an et la dose ajustée en conséquence. Des analyses complémentaires ou plus fréquentes doivent être réalisées pour surveiller le traitement pendant les périodes de croissance rapide, une maladie concomitante et la grossesse (voir rubrique 4.6).

#### Populations spéciales

##### *Patients présentant une hypertriglycémie familiale*

Chez les patients présentant une hypertriglycémie familiale nouvellement diagnostiquée ou des antécédents familiaux de cette maladie, l'absorption intestinale de l'acide cholique est susceptible d'être faible. La dose d'acide cholique chez les patients atteints d'hypertriglycémie familiale devra être déterminée et ajustée si nécessaire, une dose élevée pouvant être nécessaire pour supprimer les acides biliaires urinaires (voir rubrique 4.4).

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de l'acide cholique chez les nouveau-nés âgés de moins d'un mois n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

##### *Sujets âgés (de plus de 65 ans)*

La sécurité et l'efficacité de l'acide cholique chez les sujets âgés n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

##### *Insuffisance rénale*

Aucune donnée n'est disponible chez les patients insuffisants rénaux. Aussi, ces patients doivent être étroitement surveillés et la dose d'acide cholique doit être ajustée individuellement.

##### *Insuffisance hépatique*

La majorité des patients présentant des erreurs congénitales du métabolisme des acides biliaires avaient également un certain degré d'insuffisance hépatique au moment du diagnostic; chez la plupart des patients, l'insuffisance hépatique s'est améliorée ou résolue au cours du traitement. La dose d'acide cholique doit être ajustée individuellement.

Aucune donnée n'est disponible concernant le traitement par l'acide cholique des patients présentant des erreurs congénitales du métabolisme des acides biliaires et une insuffisance hépatique non liée à leur maladie principale. En l'absence d'expérience clinique chez ces patients, aucune recommandation

de dose ne peut être formulée. Les patients présentant une insuffisance hépatique non liée à leur maladie principale, qui reçoivent un traitement par l'acide cholique doivent être étroitement surveillés.

#### Mode d'administration

Il est recommandé de prendre l'acide cholique au cours d'un repas (voir rubrique 4.5) à peu près à la même heure chaque jour, le matin et/ou le soir. Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau. Chez les nourrissons et les enfants qui ne peuvent pas avaler des gélules, les gélules peuvent être ouvertes et le contenu ajouté à du lait maternisé ou à du jus de fruit. Pour de plus amples informations, voir la rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Utilisation concomitante de phénobarbital (voir rubrique 4.5).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Le traitement par l'acide cholique doit être interrompu si la fonction hépatocellulaire anormale, telle que mesurée par le temps de prothrombine, ne s'améliore pas dans les trois mois qui suivent l'instauration du traitement par l'acide cholique. Il doit être observé une baisse concomitante des acides biliaires totaux dans l'urine.

Le traitement doit être interrompu plus tôt s'il existe des indicateurs clairs d'insuffisance hépatique sévère.

#### Hypertriglycéridémie familiale

Chez les patients présentant une hypertriglycéridémie familiale nouvellement diagnostiquée ou des antécédents familiaux de cette maladie, l'absorption intestinale de l'acide cholique est susceptible d'être faible. La dose d'acide cholique chez les patients atteints d'hypertriglycéridémie familiale devra être déterminée et ajustée si nécessaire (voir rubrique 4.2).

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction avec l'acide cholique et des médicaments administrés ou des aliments pris concomitamment n'a été réalisée.

Il a été montré que le phénobarbital augmente la taille du pool et le turnover de l'acide cholique et qu'il a par conséquent un effet antagoniste de celui de l'acide cholique souhaité chez les patients. L'utilisation de phénobarbital chez les patients traités par l'acide cholique est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Les interactions médicamenteuses avec l'acide cholique concernent principalement des médicaments pouvant interrompre le cycle entérohépatique des acides biliaires, comme les séquestrants de la cholestyramine, le colestipol ou le colésévélam. Il a été montré que les anti-acides à base d'aluminium adsorbent les acides biliaires *in vitro* et sont susceptibles de réduire les taux d'acide cholique par le même mécanisme que les séquestrants des acides biliaires. Si l'utilisation d'une préparation contenant l'une de ces substances devait être nécessaire, la prise doit avoir lieu au moins 5 heures avant ou après l'acide cholique.

La ciclosporine modifie les propriétés pharmacocinétiques de l'acide cholique par inhibition de l'absorption hépatique et de la sécrétion hépatobiliaire des acides biliaires, ainsi que par ses propriétés pharmacodynamiques d'inhibition de la cholestérol 7 $\alpha$ -hydroxylase. La co-administration doit être évitée. Si l'administration de ciclosporine est jugée nécessaire, les taux sériques et urinaires des acides biliaires doivent être étroitement surveillés et la dose d'acide cholique doit être ajustée en conséquence.

Les œstrogènes, les contraceptifs oraux et le clofibrate (et peut-être d'autres substances hypolipidémiantes) augmentent la sécrétion hépatique de cholestérol et favorisent la formation de calculs biliaires de cholestérol; ils peuvent donc inhiber l'efficacité de l'acide cholique. Tout médicament intervenant sur la cholestase médicamenteuse par inhibition des transporteurs pourrait diminuer l'efficacité du traitement par l'acide cholique lors d'une co-administration. Dans ces cas, les taux sériques et biliaires d'acide cholique doivent être étroitement surveillés et la dose doit être ajustée en conséquence.

L'effet d'aliments sur la biodisponibilité de l'acide cholique n'a pas été étudié. Il y a une possibilité théorique que la prise d'aliments puisse augmenter la biodisponibilité de l'acide cholique et améliorer sa tolérance. Il est recommandé de prendre l'acide cholique au cours d'un repas (voir rubrique 4.2).

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Les données de sécurité relatives à l'utilisation de l'acide cholique chez les femmes enceintes sont limitées. Des grossesses avec des issues normales ont été rapportées chez des femmes traitées par de l'acide cholique.

Des données limitées provenant d'études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité directe sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'utilisation d'acide cholique peut être envisagée pendant la grossesse, si le médecin estime que les bénéfices pour la patiente sont supérieurs au risque possible.

##### Allaitement

Les données relatives à l'excrétion de l'acide cholique et de ses métabolites dans le lait maternel sont très limitées. Les données disponibles chez les animaux font apparaître une excrétion d'acide cholique dans le lait (voir rubrique 5.3). Aux doses thérapeutiques, aucun effet sur le nouveau-né allaité n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique de la mère à l'acide cholique pendant l'allaitement est négligeable (voir rubrique 5.2). L'acide cholique peut être utilisé pendant l'allaitement si le médecin estime que les bénéfices pour la patiente sont supérieurs au risque possible.

##### Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets de l'acide cholique sur la fertilité. Aux doses thérapeutiques, aucun effet sur la fertilité n'est attendu.

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

Aucune étude des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. L'acide cholique n'a aucune influence ou seulement une influence 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 chez les patients (adultes et enfants) traités par de l'acide cholique sont en général d'intensité légère à modérée; les principaux effets observés sont présentés dans le tableau ci-dessous. Les événements étaient transitoires et ils n'ont en général pas interféré avec le traitement.

##### Tableau des effets indésirables

Sur la base des données issues d'essais cliniques, les effets indésirables chez les patients (adultes et enfants) prenant de l'acide cholique sont en général d'intensité légère à modérée et sont indiqués dans le tableau ci-après.

Les effets indésirables sont classés par système d'organes, en utilisant la convention suivante: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), très rare ( $< 1/10\,000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables rapportés dans la littérature avec une fréquence indéterminée sont également mentionnés dans le tableau ci-dessous.

| Classe des systèmes d'organes MedDRA                           | Terme préféré                                                                               | Fréquence                                                    |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <i>Affections du système nerveux</i>                           | neuropathie périphérique légère                                                             | fréquent                                                     |
| <i>Affections gastro-intestinales</i>                          | diarrhées<br>nausées légères<br>reflux léger<br>diarrhées modérées<br>œsophagite par reflux | fréquent<br>fréquent<br>fréquent<br>fréquent<br>Fréquent     |
| <i>Affections hépatobiliaires</i>                              | jaunisse<br>élévation des transaminases sériques<br>calculs biliaires                       | fréquent<br>fréquence indéterminée<br>fréquence indéterminée |
| <i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>           | lésion cutanée<br>prurit                                                                    | fréquent<br>fréquence indéterminée                           |
| <i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i> | malaise                                                                                     | fréquent                                                     |

#### Description de certains effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans la littérature sont un prurit et une augmentation des transaminases sériques chez un ou deux enfants traités par de fortes doses d'acide cholique; cependant, ces effets indésirables ont disparu après réduction de la dose. Il est également connu que des diarrhées surviennent en cas de posologie excessive pour l'acide cholique.

Des calculs biliaires ont été signalés après un traitement de longue durée.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de rapport – voir en [Annexe V](#).

## 4.9 Surdosage

Des épisodes de surdosage symptomatique (ou de posologie excessive) ont été signalés, notamment de surdosage accidentel. Les caractéristiques cliniques se limitaient à un prurit et une diarrhée. Des analyses de laboratoire ont révélé une augmentation des transaminases gamma glutamyltransférase sérique (GGT) et des concentrations des acides biliaires sériques. Une réduction de la dose a permis la résolution des signes cliniques et la correction des paramètres de laboratoire anormaux.

En cas de surdosage, le patient doit être surveillé et recevoir un traitement symptomatique.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Thérapeutique hépatique et biliaire, préparations à base d'acides biliaires; code ATC: A05AA03

#### Mécanisme d'action

Après une administration d'acide cholique, il se produit une régulation négative de la synthèse d'acides biliaires et une forte diminution ou une disparition presque totale des acides biliaires anormaux. Simultanément à la disparition des métabolites atypiques d'acides biliaires, il y a une réduction constante et une normalisation des enzymes hépatiques sériques. Le traitement par l'acide cholique oral stimule le flux et la sécrétion de bile, inhibe la production et l'accumulation de précurseurs hépatotoxiques et cholestatiques d'acides biliaires et facilite l'absorption des graisses sans effets indésirables toxiques aux doses thérapeutiques.

#### Effets pharmacodynamiques

Les erreurs congénitales de la synthèse des acides biliaires primaires impliquent des déficits congénitaux dans les enzymes primaires catalysant des réactions essentielles de la synthèse de l'acide cholique et de l'acide chénodésoxycholique. Plusieurs déficits enzymatiques sont décrits dans la littérature. Les déficits enzymatiques primaires comprennent, mais ne se limitent pas aux:

- déficit en stérol 27-hydroxylase (se manifestant par une XCT),
- déficit en AMACR,
- déficit en CYP7A1.

Le traitement par de l'acide cholique exogène est destiné à remplacer les acides biliaires physiologiques dans les cas d'erreurs congénitales de la synthèse d'acides biliaires. L'acide cholique est l'un des acides biliaires primaires chez l'homme, dont dépendent des fonctions physiologiques essentielles. Le but de la substitution de l'acide cholique manquant est de restaurer les fonctions principales de cet acide biliaire, qui comprennent le transport de lipides sous la forme de mélanges de micelles, l'activation de la co-lipase, ainsi que la digestion et l'absorption des lipides, l'absorption des vitamines liposolubles et l'induction du flux de bile, évitant ainsi la cholestase.

L'effet pharmacodynamique de l'acide cholique est une inhibition par rétrocontrôle de la synthèse de produits toxiques d'une biosynthèse partielle d'acides biliaires résultant de blocages de la voie de synthèse normale des acides biliaires. L'acide cholique exerce une régulation négative sur la biosynthèse d'acides biliaires en activant le récepteur X farnésyle, qui réprime la transcription du gène CYP7A1 codant pour la cholestérol 7 $\alpha$ -hydroxylase, l'enzyme limitante de la synthèse des acides biliaires. Dans chacun des déficits en acides biliaires primaires dus à des déficits enzymatiques de la voie de biosynthèse, l'absence d'acides biliaires primaires entraîne une cholestase et une accumulation incontrôlée de précurseurs toxiques des acides biliaires. La logique du traitement par l'acide cholique est l'amélioration du flux de bile et de l'absorption des graisses et la restauration d'une inhibition physiologique par rétrocontrôle de la synthèse des acides biliaires, réduisant la production de précurseurs toxiques des acides biliaires.

#### Efficacité et sécurité clinique

L'étude CAC-91-10-10 (*Investigation in the pathogenesis of liver disease in patients with inborn errors of bile acid metabolism*) a été menée de 1992 à 2009, pour évaluer l'efficacité thérapeutique et la sécurité de l'acide cholique dans le traitement de patients présentant des erreurs congénitales identifiées du métabolisme des acides biliaires. Il s'agissait d'une étude en ouvert, à un bras, non randomisée. Un total de 85 patients ont participé à l'étude clinique. Parmi ces 85 patients, 52 présentaient des troubles de la synthèse des acides biliaires primaires, incluant notamment un déficit en une des 3 enzymes suivantes:

- déficit en stérol 27-hydroxylase (se manifestant par une XCT ; n = 5),
- déficit en AMACR (n = 1),
- déficit en CYP7A1 (n = 1).

Un total de 79 patients ont reçu un traitement par l'acide cholique, 49 d'entre eux souffraient d'un déficit en une enzyme primaire.

L'étude CAC-002-01 (*an open-label, single-centre, nonrandomized continuation study of cholic acid capsules in subjects with inborn errors of bile acid synthesis*) était la suite de l'étude CAC-91-10-10 et a commencé le 1er janvier 2010. L'étude s'est terminée le 31 juillet 2016. Il s'agissait d'une étude en ouvert, à un bras, non randomisée, incluant des sujets éligibles ayant reçu antérieurement de l'acide



cholique dans le cadre des études CAC-91-10-10 et CAC-001-01, et des sujets nouvellement diagnostiqués. L'efficacité thérapeutique et la sécurité du traitement par l'acide cholique ont été évaluées chez des patients présentant des erreurs congénitales du métabolisme des acides biliaires. Un total de 53 patients ont participé à l'étude clinique et ont reçu au moins une dose d'acide cholique. Parmi eux, 22 (42 %) étaient naïfs de traitement et ont donc reçu leur première dose d'acide cholique dans le cadre de l'étude CAC-002-01. Parmi les 53 patients traités, 41 (77 %) présentaient des troubles de la synthèse des acides biliaires primaires, notamment un déficit en stérol 27-hydroxylase (se manifestant par une XCT ; n = 8) et un déficit en AMACR (n = 1).

Dans toutes les études, il a été administré une dose de 10 à 15 mg/kg/jour.

L'efficacité a été démontrée de deux manières:

- (a) le traitement par l'acide cholique induit une amélioration de la fonction hépatique, comme l'ont démontré les résultats des tests de la fonction hépatique;
- (b) les données de spectrométrie de masse avec ionisation par bombardement d'atomes rapides (FAB-MS) ont démontré l'efficacité en indiquant que le traitement par l'acide cholique a induit une suppression des acides biliaires anormaux urinaires ayant initialement conduit au diagnostic.

Sur l'ensemble des patients traités dans l'étude CAC-91-10-10, 49 patients présentaient un déficit en une seule enzyme. Dans ce groupe de patients, environ un quart étaient âgés de moins de ou au maximum de 6 mois au moment du diagnostic et environ un tiers de ces patients étaient âgés de 7 à 36 mois. En moyenne, les patients de ce sous-groupe avaient 3 ans au moment de l'instauration du traitement, l'âge minimum et maximum étant respectivement de 0 et 14 ans.

Dans l'étude CAC-002-01, l'âge des patients au début de l'étude se situait entre 0,1 et 35,6 ans, avec un âge moyen de 9,0 ans. Les patients concernés présentaient souvent d'importantes comorbidités, notamment une atteinte du SNC, qui ne peut être traitée par la prise en charge des anomalies biliaires.

Parmi les 49 patients présentant un déficit en une seule enzyme, traités dans le cadre de l'étude CAC-91-10-10 et inclus dans l'analyse de la sécurité, 42 ont fait l'objet au moins d'une évaluation avant et après traitement des acides biliaires urinaires et de tests de la fonction hépatique ; la taille et le poids ont été inclus dans l'analyse d'efficacité primaire.

Parmi les 52 patients décrits ci-dessus qui ont été inclus dans l'étude CAC-91-10-10 sur la durée de l'étude de 17 ans, 6 sont décédés, 3 ne présentaient pas de signe manifeste de traitement, 4 ont terminé l'étude, 10 n'ont pas pu être suivis et, pour un patient, il n'a pas été possible de récupérer les données.

Parmi les 41 patients décrits ci-dessus qui ont été traités dans le cadre de l'étude CAC-002-01, 13 patients sont sortis de l'étude : 8 en raison d'EI, 1 pour manque/perte d'efficacité, 1 patient a été perdu de vue et 3 ont retiré leur consentement.

Dans l'étude CAC-91-10-10, l'analyse de l'efficacité a montré que le traitement par l'acide cholique a induit une amélioration significative (c'est-à-dire une diminution) de l'excrétion d'acides biliaires urinaires chez les patients présentant des déficits en une seule enzyme. Des améliorations générales du taux d'acides biliaires urinaires atypiques ont également été observées dans les groupes ayant un déficit spécifique. Chez les patients présentant une XCT (N = 3), le taux d'acides biliaires urinaires était normal chez 1 patient et élevé chez 2 patients à l'inclusion, élevé chez tous les patients d'après l'analyse des moins bonnes valeurs obtenues post-traitement, et normal chez les 3 patients d'après l'analyse des meilleures valeurs obtenues post-inclusion. Le taux de transaminases sériques était inférieur à la limite supérieure de la normale (LSN) chez 1 patient et élevé ( $\geq 2 \times$  LSN) chez 2 patients à l'inclusion, élevé chez 2 patients d'après l'analyse des moins bonnes valeurs obtenues post-inclusion, mais inférieur à la LSN chez les 3 patients d'après l'analyse des meilleures valeurs obtenues post-traitement.

L'analyse de l'efficacité a également démontré que le traitement par l'acide cholique améliorait de façon significative les valeurs de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase



(ASAT) chez les patients stratifiés par déficits en une seule enzyme. Concernant les diagnostics primaires, des évolutions vers des améliorations des valeurs de l'ALAT et de l'ASAT ont été montrées pour les groupes ayant un déficit spécifique.

Globalement, chez les patients de l'étude CAC-002-01 qui présentaient un déficit en une seule enzyme, les taux d'acides biliaires urinaires et de transaminases sériques n'ont pas évolué significativement entre l'inclusion et la moins bonne valeur obtenue post-inclusion. Des variations statistiquement significatives ont été observées lors de l'analyse comparant les valeurs à l'inclusion aux meilleures valeurs obtenues par la suite, avec des modifications importantes dans les groupes « anomalies importantes », « anomalies significatives » et « légères anomalies », ainsi que des augmentations dans le groupe « sans anomalie ». Des améliorations statistiquement significatives ont également été constatées pour les transaminases sériques lors de l'analyse comparant les valeurs à l'inclusion aux meilleures valeurs obtenues par la suite. Des améliorations similaires ont été obtenues pour l'analyse de la taille et du poids. Les valeurs moyennes pour la bilirubine totale sont également restées stables d'après l'analyse consistant à comparer les valeurs en ligne de base et les valeurs les moins bonnes obtenues par la suite, et ont diminué d'après l'analyse comparant les valeurs à l'inclusion aux meilleures valeurs obtenues par la suite.

Dans le sous-groupe de patients présentant une XCT (n = 8), 3 étaient issus de l'étude CAC-91-10-10 et recevaient déjà de l'acide cholique à l'entrée dans l'étude. Les 5 autres patients étaient naïfs de traitement. Les taux d'acides biliaires urinaires étaient normaux chez tous les patients (100 %) à l'inclusion et lors de l'évaluation des moins bonnes valeurs obtenues post-inclusion, et chez la majorité des patients (88 %) lors de l'évaluation des meilleures valeurs obtenues post-inclusion. Un patient (12 %) présentait une légère élévation du taux d'acides biliaires urinaires lors de l'évaluation des meilleures valeurs obtenues post-inclusion. Les taux de transaminases sériques étaient inférieurs à la LSN chez la majorité des patients (71-100 %) à l'inclusion, chez la majorité des patients (86 %) lors de l'évaluation des moins bonnes valeurs obtenues post-inclusion, et chez tous les patients (100 %) lors de l'évaluation des meilleures valeurs obtenues post-inclusion.

#### Population pédiatrique

L'expérience clinique rapportée concerne une population de patients présentant des troubles de la synthèse des acides biliaires primaires comprenant essentiellement des nourrissons à partir de l'âge d'un mois, des enfants et des adolescents.

#### Autres informations

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie et pour des raisons éthiques, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La distribution et les effets pharmacologiques des acides biliaires tels que l'acide cholique se limitent principalement à la circulation entérohépatique, qui comprend l'intestin, la veine porte, le foie et les voies biliaires.

L'acide cholique administré par voie orale est absorbé par diffusion passive tout le long du système gastro-intestinal. Une fois absorbé, l'acide cholique exogène entre dans le pool d'acides biliaires de l'organisme et effectue plusieurs cycles de circulation entérohépatique. L'acide cholique passe dans le foie par la veine porte, où il est modérément lié à l'albumine. Dans le foie, l'acide cholique est extrait du sang de la veine porte par des mécanismes multiples, notamment par diffusion passive et à l'aide de transporteurs. Dans le foie, l'acide cholique est conjugué dans des proportions caractéristiques de l'espèce, avec de la glycine et/ou de la taurine, en une forme plus hydrophile. L'acide cholique conjugué est sécrété dans la bile, puis passe dans l'intestin grêle, où, associé à

d'autres composants de la bile, il assure sa fonction digestive principale. L'acide cholique conjugué est absorbé dans l'iléon via des transporteurs, revient dans le foie, et entre dans un nouveau cycle entérohépatique.

Tout acide cholique conjugué non absorbé dans l'iléon passe dans le colon, où il peut être métabolisé par des bactéries, principalement par déconjugaison et par 7-déshydroxylation. L'acide cholique déconjugué et l'acide désoxycholique, le produit de la 7-déshydroxylation, sont absorbés passivement dans le colon et retournent au foie par la veine porte, où ils sont reconjugués. De cette manière, la grande majorité du pool d'acides biliaires est conservée et effectue plusieurs cycles pendant l'alimentation. Tout acide cholique non absorbé est excrété dans les fèces, soit inchangé, soit après déshydroxylation via le métabolisme bactérien.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude préclinique formelle de sécurité n'a été menée; cependant, les données de la littérature ne révèlent pas de danger particulier pour l'Homme, sur la base d'études de pharmacologie évaluant la sécurité, la toxicité à doses répétées, la génotoxicité, la potentialité cancérigénicité, la reprotoxicité.

Il existe un nombre limité d'études ayant démontré que l'acide cholique, administré par voie orale sur une durée allant jusqu'à 26 semaines à des doses considérablement plus élevées que la dose thérapeutique, était bien toléré chez les animaux sans mortalité, sans effet sur le poids corporel ou la consommation de nourriture et sans signe d'atteinte hépatique macroscopiques ou microscopiques significatifs. Dans des études à doses répétées, les effets de l'acide cholique fréquemment rapportés comprenaient une baisse du poids corporel, des diarrhées et des lésions hépatiques accompagnées d'une augmentation des transaminases, bien que considérées comme étant associées aux effets pharmacologiques du métabolisme des acides biliaires. Une augmentation du poids du foie et des calculs biliaires a été signalée dans des études à doses répétées, dans lesquelles l'acide cholique a été co-administré avec du cholestérol.

Une légère augmentation de la pression artérielle était manifeste chez le rat, après 30 jours d'administration d'acide cholique à une dose égale à environ 4 fois la dose thérapeutique, accompagnée de réponses vasoconstrictives accrues à la noradrénaline, ainsi que d'une baisse des taux d'aldostérone et d'une augmentation de la corticostérone, mais il n'a pas été observé de signe clinique indésirable.

L'acide cholique n'est pas mutagène; cependant, il s'est avéré que l'administration concomitante d'acide cholique et de cancérogènes connus a entraîné une augmentation de la formation de tumeurs en comparaison avec le cancérogène connu utilisé seul. Cela a conduit à l'identification de l'acide cholique en tant que promoteur tumoral, supposé agir via l'hyperprolifération de l'épithélium colorectal en présence d'acides biliaires secondaires.

L'administration intraveineuse d'une dose unique d'acide cholique à des brebis gravides en fin de gestation a démontré une exposition systémique à l'acide cholique des fœtus, avec aucun effet ni sur la mère ni sur les fœtus autre qu'une augmentation des mises bas précoces. La pertinence des données animales en ce qui concerne la sécurité du traitement par l'acide cholique est incertaine, en raison de la forte variabilité inter-animale connue de l'homéostasie des acides biliaires. Les alcools biliaires et les acides biliaires présentent une remarquable diversité structurale entre différentes espèces animales.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Contenu de la gélule

Mélange de cellulose microcristalline et de silice colloïdale

Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule 50 mg

Gélatine

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer rouge (E172)

Encre d'impression

Gommes laques (E904)

Propylèneglycol (E1520)

Solution concentrée d'ammoniaque (E527)

Hydroxyde de potassium (E525)

Oxyde de fer noir (E172)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

Après première ouverture du flacon, le médicament doit être utilisé dans les 3 mois.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon blanc (PEHD) de 185 ml scellé par une fermeture sécurité enfant, blanche de 38 mm, consistant en un bouchon à vis rainuré (PEHD) et un opercule scellé (carton, cire et aluminium).

Boîte de 90 gélules.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

### Utilisation dans la population pédiatrique

Pour les nourrissons et les enfants qui ne peuvent pas avaler les gélules, celles-ci peuvent être ouvertes avec précaution et leur contenu peut être mélangé avec des aliments. Pour les nourrissons le contenu peut être mélangé à du lait maternisé, du lait maternel ou de la purée de fruits et pour les nourrissons et enfants de moins de 6 ans, mélangé à des aliments mous comme de la purée de pomme de terre ou à de la compote de pomme. Le mélange doit être pris immédiatement après sa préparation. Le fait de mélanger le contenu des gélules avec des aliments vise à masquer tout goût désagréable résultant de l'ouverture des gélules, mais aucune donnée n'est disponible concernant la compatibilité ou la palatabilité. Le contenu des gélules restera sous la forme de fins granules dans le lait ou les aliments.

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Retrophin Europe Limited, Palmerston House, Fenian Street  
Dublin 2, Irlande

**8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/13/895/001

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION**

20 novembre 2015

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

<{JJ mois AAAA}>

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: <http://www.ema.europa.eu>. Il existe également des liens vers d'autres sites web relatifs aux maladies rares et traitements.

Ce médicament n'est plus autorisé

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kolbam 250 mg, gélules.

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque gélule contient 250 mg d'acide cholique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Gélule.

Gélule 250 mg : gélule de taille 0 avec une tête et un corps blancs (portant les inscriptions "ASK002» et «250 mg» en noir). Les gélules contiennent une poudre blanche.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Kolbam est indiqué pour le traitement des anomalies congénitales de la synthèse des acides biliaires primaires dues à un déficit en stérol 27-hydroxylase (se manifestant par une xanthomatose cérébrotendineuse, XCT), en 2- (ou  $\alpha$ -) méthylacyl-CoA racémase (AMACR) ou en cholestérol 7 $\alpha$ -hydroxylase (CYP7A1), chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés d'un mois à dix-huit ans et chez les adultes.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement doit être instauré et surveillé par des médecins, incluant les pédiatres, expérimentés dans la prise en charge de ces déficits.

#### Posologie

La dose recommandée d'acide cholique dans le traitement des erreurs congénitales de la synthèse d'acides biliaires primaires est de 10 à 15 mg/kg par jour, soit en une dose quotidienne unique, soit divisée en plusieurs doses, tant chez les adultes que chez les patients pédiatriques. La dose doit ensuite être ajustée pour obtenir l'effet souhaité, mais elle ne doit pas dépasser un maximum de 15 mg/kg/jour.

Lorsque la dose n'est pas un multiple de 50, la dose la plus proche inférieure au maximum de 15 mg/kg/jour doit être choisie, à condition qu'elle soit suffisante pour supprimer les acides biliaires urinaires. Si ce n'est pas le cas, la dose supérieure la plus proche doit être choisie.

Les patients doivent être surveillés initialement tous les 3 mois pendant la première année, puis tous les 6 mois durant les trois années suivantes et annuellement au-delà. En cas d'absence persistante de réponse thérapeutique à la monothérapie par l'acide cholique, d'autres options de traitement doivent être envisagées, voir rubrique 4.4.

Pendant l'instauration du traitement et l'ajustement de la dose, les taux d'acides biliaires sériques et urinaires doivent être étroitement surveillés en utilisant des techniques analytiques adaptées. Les concentrations des métabolites anormaux des acides biliaires synthétisés suite au déficit doivent être mesurées. Il convient de choisir la dose la plus faible d'acide cholique qui réduit efficacement les métabolites des acides biliaires jusqu'à un taux le plus proche possible de zéro.

Les patients précédemment traités par d'autres acides biliaires ou d'autres préparations d'acide cholique doivent être surveillés étroitement de la même manière que pendant l'instauration du traitement par Kolbam. La dose doit être ajustée en conséquence, comme décrit ci-dessus.

Les paramètres hépatiques doivent également être surveillés. Une augmentation simultanée de la gamma glutamyltransférase sérique (GGT), de l'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou des acides biliaires sériques au-delà des taux normaux peut être le signe d'un surdosage. Des augmentations transitoires des transaminases lors de l'instauration du traitement par l'acide cholique ont été observées, cela ne nécessite pas de réduire la dose, si le taux de GGT n'est pas augmenté et si les taux sériques d'acides biliaires diminuent ou se situent dans l'intervalle normal.

Après la phase d'instauration, une surveillance des acides biliaires sériques et/ou urinaires (à l'aide de techniques analytiques adaptées) et les paramètres hépatiques doit être effectuée au moins une fois par an et la dose ajustée en conséquence. Des analyses complémentaires ou plus fréquentes doivent être réalisées pour surveiller le traitement pendant les périodes de croissance rapide, une maladie concomitante et la grossesse (voir rubrique 4.6).

#### Populations spéciales

##### *Patients présentant une hypertriglycémie familiale*

Chez les patients présentant une hypertriglycémie familiale nouvellement diagnostiquée ou des antécédents familiaux de cette maladie, l'absorption intestinale de l'acide cholique est susceptible d'être faible. La dose d'acide cholique chez les patients atteints d'hypertriglycémie familiale devra être déterminée et ajustée si nécessaire, une dose élevée pouvant être nécessaire pour supprimer les acides biliaires urinaires (voir rubrique 4.4).

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de l'acide cholique chez les nouveau-nés âgés de moins d'un mois n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

##### *Sujets âgés (de plus de 65 ans)*

La sécurité et l'efficacité de l'acide cholique chez les sujets âgés n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

##### *Insuffisance rénale*

Aucune donnée n'est disponible chez les patients insuffisants rénaux. Aussi, ces patients doivent être étroitement surveillés et la dose d'acide cholique doit être ajustée individuellement.

##### *Insuffisance hépatique*

La majorité des patients présentant des erreurs congénitales du métabolisme des acides biliaires avaient également un certain degré d'insuffisance hépatique au moment du diagnostic; chez la plupart des patients, l'insuffisance hépatique s'est améliorée ou résolue au cours du traitement. La dose d'acide cholique doit être ajustée individuellement.

Aucune donnée n'est disponible concernant le traitement par l'acide cholique des patients présentant des erreurs congénitales du métabolisme des acides biliaires et une insuffisance hépatique non liée à leur maladie principale. En l'absence d'expérience clinique chez ces patients, aucune recommandation

de dose ne peut être formulée. Les patients présentant une insuffisance hépatique non liée à leur maladie principale, qui reçoivent un traitement par l'acide cholique doivent être étroitement surveillés.

#### Mode d'administration

Il est recommandé de prendre l'acide cholique au cours d'un repas (voir rubrique 4.5) à peu près à la même heure chaque jour, le matin et/ou le soir. Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau. Chez les nourrissons et les enfants qui ne peuvent pas avaler des gélules, les gélules peuvent être ouvertes et le contenu ajouté à du lait maternisé ou à du jus de fruit. Pour de plus amples informations, voir la rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Utilisation concomitante de phénobarbital (voir rubrique 4.5).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Le traitement par l'acide cholique doit être interrompu si la fonction hépatocellulaire anormale, telle que mesurée par le temps de prothrombine, ne s'améliore pas dans les trois mois qui suivent l'instauration du traitement par l'acide cholique. Il doit être observé une baisse concomitante des acides biliaires totaux dans l'urine.

Le traitement doit être interrompu plus tôt s'il existe des indicateurs clairs d'insuffisance hépatique sévère.

#### Hypertriglycéridémie familiale

Chez les patients présentant une hypertriglycéridémie familiale nouvellement diagnostiquée ou des antécédents familiaux de cette maladie, l'absorption intestinale de l'acide cholique est susceptible d'être faible. La dose d'acide cholique chez les patients atteints d'hypertriglycéridémie familiale devra être déterminée et ajustée si nécessaire (voir rubrique 4.2).

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction avec l'acide cholique et des médicaments administrés ou des aliments pris concomitamment n'a été réalisée.

Il a été montré que le phénobarbital augmente la taille du pool et le turnover de l'acide cholique et qu'il a par conséquent un effet antagoniste de celui de l'acide cholique souhaité chez les patients. L'utilisation de phénobarbital chez les patients traités par l'acide cholique est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Les interactions médicamenteuses avec l'acide cholique concernent principalement des médicaments pouvant interrompre le cycle entérohépatique des acides biliaires, comme les séquestrants de la cholestyramine, le colestipol ou le colésévélam. Il a été montré que les anti-acides à base d'aluminium adsorbent les acides biliaires *in vitro* et sont susceptibles de réduire les taux d'acide cholique par le même mécanisme que les séquestrants des acides biliaires. Si l'utilisation d'une préparation contenant l'une de ces substances devait être nécessaire, la prise doit avoir lieu au moins 5 heures avant ou après l'acide cholique.

La ciclosporine modifie les propriétés pharmacocinétiques de l'acide cholique par inhibition de l'absorption hépatique et de la sécrétion hépatobiliaire des acides biliaires, ainsi que par ses propriétés pharmacodynamiques d'inhibition de la cholestérol 7 $\alpha$ -hydroxylase. La co-administration doit être évitée. Si l'administration de ciclosporine est jugée nécessaire, les taux sériques et urinaires des acides biliaires doivent être étroitement surveillés et la dose d'acide cholique doit être ajustée en conséquence.



Les œstrogènes, les contraceptifs oraux et le clofibrate (et peut-être d'autres substances hypolipidémiantes) augmentent la sécrétion hépatique de cholestérol et favorisent la formation de calculs biliaires de cholestérol; ils peuvent donc inhiber l'efficacité de l'acide cholique. Tout médicament intervenant sur la cholestase médicamenteuse par inhibition des transporteurs pourrait diminuer l'efficacité du traitement par l'acide cholique lors d'une co-administration. Dans ces cas, les taux sériques et biliaires d'acide cholique doivent être étroitement surveillés et la dose doit être ajustée en conséquence.

L'effet d'aliments sur la biodisponibilité de l'acide cholique n'a pas été étudié. Il y a une possibilité théorique que la prise d'aliments puisse augmenter la biodisponibilité de l'acide cholique et améliorer sa tolérance. Il est recommandé de prendre l'acide cholique au cours d'un repas (voir rubrique 4.2).

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Les données de sécurité relatives à l'utilisation de l'acide cholique chez les femmes enceintes sont limitées. Des grossesses avec des issues normales ont été rapportées chez des femmes traitées par de l'acide cholique.

Des données limitées provenant d'études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité directe sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'utilisation d'acide cholique peut être envisagée pendant la grossesse, si le médecin estime que les bénéfices pour la patiente sont supérieurs au risque possible.

##### Allaitement

Les données relatives à l'excrétion de l'acide cholique et de ses métabolites dans le lait maternel sont très limitées. Les données disponibles chez les animaux font apparaître une excrétion d'acide cholique dans le lait (voir rubrique 5.3). Aux doses thérapeutiques, aucun effet sur le nouveau-né allaité n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique de la mère à l'acide cholique pendant l'allaitement est négligeable (voir rubrique 5.2). L'acide cholique peut être utilisé pendant l'allaitement si le médecin estime que les bénéfices pour la patiente sont supérieurs au risque possible.

##### Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets de l'acide cholique sur la fertilité. Aux doses thérapeutiques, aucun effet sur la fertilité n'est attendu.

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

Aucune étude des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. L'acide cholique n'a aucune influence ou seulement une influence 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 chez les patients (adultes et enfants) traités par de l'acide cholique sont en général d'intensité légère à modérée; les principaux effets observés sont présentés dans le tableau ci-dessous. Les événements étaient transitoires et ils n'ont en général pas interféré avec le traitement.

##### Tableau des effets indésirables

Sur la base des données issues d'essais cliniques, les effets indésirables chez les patients (adultes et enfants) prenant de l'acide cholique sont en général d'intensité légère à modérée et sont indiqués dans le tableau ci-après.

Les effets indésirables sont classés par système d'organes, en utilisant la convention suivante: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), très rare ( $< 1/10\,000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables rapportés dans la littérature avec une fréquence indéterminée sont également mentionnés dans le tableau ci-dessous.

| Classe des systèmes d'organes MedDRA                           | Terme préféré                                                                               | Fréquence                                                    |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <i>Affections du système nerveux</i>                           | neuropathie périphérique légère                                                             | Fréquent                                                     |
| <i>Affections gastro-intestinales</i>                          | diarrhées<br>nausées légères<br>reflux léger<br>diarrhées modérées<br>œsophagite par reflux | Fréquent<br>fréquent<br>fréquent<br>fréquent<br>Fréquent     |
| <i>Affections hépatobiliaires</i>                              | jaunisse<br>élévation des transaminases sériques<br>calculs biliaires                       | fréquent<br>fréquence indéterminée<br>fréquence indéterminée |
| <i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>           | lésion cutanée<br>prurit                                                                    | fréquent<br>fréquence indéterminée                           |
| <i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i> | Malaise                                                                                     | fréquent                                                     |

#### Description de certains effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans la littérature sont un prurit et une augmentation des transaminases sériques chez un ou deux enfants traités par de fortes doses d'acide cholique; cependant, ces effets indésirables ont disparu après réduction de la dose. Il est également connu que des diarrhées surviennent en cas de posologie excessive pour l'acide cholique.

Des calculs biliaires ont été signalés après un traitement de longue durée.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de rapport – voir [Annexe V](#).

## 4.9 Surdosage

Des épisodes de surdosage symptomatique (ou de posologie excessive) ont été signalés, notamment de surdosage accidentel. Les caractéristiques cliniques se limitaient à un prurit et une diarrhée. Des analyses de laboratoire ont révélé une augmentation des transaminases gamma glutamyltransférase sérique (GGT) et des concentrations des acides biliaires sériques. Une réduction de la dose a permis la résolution des signes cliniques et la correction des paramètres de laboratoire anormaux.

En cas de surdosage, le patient doit être surveillé et recevoir un traitement symptomatique.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Thérapeutique hépatique et biliaire, préparations à base d'acides biliaires; code ATC: A05AA03

### Mécanisme d'action

Après une administration d'acide cholique, il se produit une régulation négative de la synthèse d'acides biliaires et une forte diminution ou une disparition presque totale des acides biliaires anormaux. Simultanément à la disparition des métabolites atypiques d'acides biliaires, il y a une réduction constante et une normalisation des enzymes hépatiques sériques. Le traitement par l'acide cholique oral stimule le flux et la sécrétion de bile, inhibe la production et l'accumulation de précurseurs hépatotoxiques et cholestatiques d'acides biliaires et facilite l'absorption des graisses sans effets indésirables toxiques aux doses thérapeutiques.

### Effets pharmacodynamiques

Les erreurs congénitales de la synthèse des acides biliaires primaires impliquent des déficits congénitaux dans les enzymes primaires catalysant des réactions essentielles de la synthèse de l'acide cholique et de l'acide chénodésoxycholique. Plusieurs déficits d'enzymes sont décrits dans la littérature. Les déficits enzymatiques primaires comprennent, mais ne se limitent pas aux:

- déficit en stérol 27-hydroxylase (se manifestant par une XCT),
- déficit en AMACR,
- déficit en CYP7A1.

Le traitement par de l'acide cholique exogène est destiné à remplacer les acides biliaires physiologiques dans les cas d'erreurs congénitales de la synthèse d'acides biliaires. L'acide cholique est l'un des acides biliaires primaires chez l'homme, dont dépendent des fonctions physiologiques essentielles. Le but de la substitution de l'acide cholique manquant est de restaurer les fonctions principales de cet acide biliaire, qui comprennent le transport de lipides sous la forme de mélanges de micelles, l'activation de la co-lipase, ainsi que la digestion et l'absorption des lipides, l'absorption des vitamines liposolubles et l'induction du flux de bile, évitant ainsi la cholestase.

L'effet pharmacodynamique de l'acide cholique est une inhibition par rétrocontrôle de la synthèse de produits toxiques d'une biosynthèse partielle d'acides biliaires résultant de blocages de la voie de synthèse normale des acides biliaires. L'acide cholique exerce une régulation négative sur la biosynthèse d'acides biliaires en activant le récepteur X farnésyle, qui réprime la transcription du gène CYP7A1 codant pour la cholestérol 7 $\alpha$ -hydroxylase, l'enzyme limitante de la synthèse des acides biliaires. Dans chacun des déficits en acides biliaires primaires dus à des déficits enzymatiques de la voie de biosynthèse, l'absence d'acides biliaires primaires entraîne une cholestase et une accumulation incontrôlée de précurseurs toxiques des acides biliaires. La logique du traitement par l'acide cholique est l'amélioration du flux de bile et de l'absorption des graisses et la restauration d'une inhibition physiologique par rétrocontrôle de la synthèse des acides biliaires, réduisant la production de précurseurs toxiques des acides biliaires.

### Efficacité et sécurité clinique

L'étude CAC-91-10-10 (*Investigation in the pathogenesis of liver disease in patients with inborn errors of bile acid metabolism*) a été menée de 1992 à 2009, pour évaluer l'efficacité thérapeutique et la sécurité de l'acide cholique dans le traitement de patients présentant des erreurs congénitales identifiées du métabolisme des acides biliaires. Il s'agissait d'une étude en ouvert, à un bras, non randomisée. Un total de 85 patients ont participé à l'étude clinique. Parmi ces 85 patients, 52 présentaient des troubles de la synthèse des acides biliaires primaires, incluant notamment un déficit une des 3 enzymes suivantes:

- déficit en stérol 27-hydroxylase (se manifestant par une XCT ; n = 5),
- déficit en AMACR (n = 1),
- déficit en CYP7A1 (n = 1).

Un total de 79 patients ont reçu un traitement par l'acide cholique, 49 d'entre eux souffraient d'un déficit en une enzyme primaire.

L'étude CAC-002-01 (*an open-label, single-centre, nonrandomized continuation study of cholic acid capsules in subjects with inborn errors of bile acid synthesis*) était la suite de l'étude CAC-91-10-10 et a commencé le 1er janvier 2010. L'étude s'est terminée le 31 juillet 2016. Il s'agissait d'une étude en

ouvert, à un bras, non randomisée, incluant des sujets éligibles ayant reçu antérieurement de l'acide cholique dans le cadre des études CAC-91-10-10 et CAC-001-01, et des sujets nouvellement diagnostiqués. L'efficacité thérapeutique et la sécurité du traitement par l'acide cholique ont été évaluées chez des patients présentant des erreurs congénitales du métabolisme des acides biliaires. Un total de 53 patients ont participé à l'étude clinique et ont reçu au moins une dose d'acide cholique. Parmi eux, 22 (42 %) étaient naïfs de traitement et ont donc reçu leur première dose d'acide cholique dans le cadre de l'étude CAC-002-01. Parmi les 53 patients traités, 41 (77 %) présentaient des troubles de la synthèse des acides biliaires primaires, notamment d'un déficit en stérol 27-hydroxylase (se manifestant par une XCT ; n = 8) et un déficit en AMACR (n = 1).

Dans toutes les études, il a été administré une dose de 10 à 15 mg/kg/jour.

L'efficacité a été démontrée de deux manières:

- (a) le traitement par l'acide cholique induit une amélioration de la fonction hépatique, comme l'ont démontré les résultats des tests de la fonction hépatique;
- (b) les données de spectrométrie de masse avec ionisation par bombardement d'atomes rapides (FAB-MS) ont démontré l'efficacité en indiquant que le traitement par l'acide cholique a induit une suppression des acides biliaires anormaux urinaires ayant initialement conduit au diagnostic.

Sur l'ensemble des patients traités dans l'étude CAC-91-10-10, 49 patients présentaient un déficit en une seule enzyme. Dans ce groupe de patients, environ un quart étaient âgés de moins de ou au maximum de 6 mois au moment du diagnostic et environ un tiers de ces patients étaient âgés de 7 à 36 mois. En moyenne, les patients de ce sous-groupe avaient 3 ans au moment de l'instauration du traitement, l'âge minimum et maximum étant respectivement de 0 et 14 ans.

Dans l'étude CAC-002-01, l'âge des patients au début de l'étude se situait entre 0,1 et 35,6 ans, avec un âge moyen de 9,0 ans. Les patients concernés présentaient souvent d'importantes comorbidités, notamment une atteinte du SNC, qui ne peut être traitée par la prise en charge des anomalies biliaires.

Parmi les 49 patients présentant un déficit en une seule enzyme traités dans le cadre de l'étude CAC-91-10-10 et inclus dans l'analyse de la sécurité, 42 ont fait l'objet au moins d'une évaluation avant et après traitement des acides biliaires urinaires et de tests de la fonction hépatique ; la taille et le poids ont été inclus dans l'analyse d'efficacité primaire.

Parmi les 52 patients décrits ci-dessus qui ont été inclus dans l'étude CAC-91-10-10 sur la durée de l'étude de 17 ans, 6 sont décédés, 3 ne présentaient pas de signe manifeste de traitement, 4 ont terminé l'étude, 10 n'ont pas pu être suivis et, pour un patient, il n'a pas été possible de récupérer les données.

Parmi les 41 patients décrits ci-dessus qui ont été traités dans le cadre de l'étude CAC-002-01, 13 patients sont sortis de l'étude : 8 en raison d'EI, 1 pour manque/perte d'efficacité, 1 patient a été perdu de vue et 3 ont retiré leur consentement.

Dans l'étude CAC-91-10-10, l'analyse de l'efficacité a montré que le traitement par l'acide cholique a induit une amélioration significative (c'est-à-dire une diminution) de l'excrétion d'acides biliaires urinaires chez les patients présentant des déficits en une seule enzyme. Des améliorations générales du taux d'acides biliaires urinaires atypiques ont également été observées dans les groupes ayant un déficit spécifique. Chez les patients présentant une XCT (N = 3), le taux d'acides biliaires urinaires était normal chez 1 patient et élevé chez 2 patients à l'inclusion, élevé chez tous les patients d'après l'analyse des moins bonnes valeurs obtenues post-traitement, et normal chez les 3 patients d'après l'analyse des meilleures valeurs obtenues post-inclusion. Le taux de transaminases sériques était inférieur à la limite supérieure de la normale (LSN) chez 1 patient et élevé ( $\geq 2 \times$  LSN) chez 2 patients à l'inclusion, élevé chez 2 patients d'après l'analyse des moins bonnes valeurs obtenues post-inclusion, mais inférieur à la LSN chez les 3 patients d'après l'analyse des meilleures valeurs obtenues post-traitement.

L'analyse de l'efficacité a également démontré que le traitement par l'acide cholique améliorait de façon significative les valeurs de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) chez les patients stratifiés par déficits en une seule enzyme. Concernant les diagnostics primaires, des évolutions vers des améliorations des valeurs de l'ALAT et de l'ASAT ont été montrées pour les groupes ayant un déficit spécifique.

Globalement, chez les patients de l'étude CAC-002-01 qui présentaient un déficit en une seule enzyme, les taux d'acides biliaires urinaires et de transaminases sériques n'ont pas évolué significativement entre l'inclusion et la moins bonne valeur obtenue post-inclusion. Des variations statistiquement significatives ont été observées lors de l'analyse comparant les valeurs à l'inclusion aux meilleures valeurs obtenues par la suite, avec des modifications importantes dans les groupes « anomalies importantes », « anomalies significatives » et « légères anomalies », ainsi que des augmentations dans le groupe « sans anomalie ». Des améliorations statistiquement significatives ont également été constatées pour les transaminases sériques lors de l'analyse comparant les valeurs à l'inclusion aux meilleures valeurs obtenues par la suite. Des améliorations similaires ont été obtenues pour l'analyse de la taille et du poids. Les valeurs moyennes pour la bilirubine totale sont également restées stables d'après l'analyse consistant à comparer les valeurs en ligne de base et les valeurs les moins bonnes obtenues par la suite, et ont diminué d'après l'analyse comparant les valeurs à l'inclusion aux meilleures valeurs obtenues par la suite.

Dans le sous-groupe de patients présentant une XCT (n = 8), 3 étaient issus de l'étude CAC-91-10-10 et recevaient déjà de l'acide cholique à l'entrée dans l'étude. Les 5 autres patients étaient naïfs de traitement. Les taux d'acides biliaires urinaires étaient normaux chez tous les patients (100 %) à l'inclusion et lors de l'évaluation des moins bonnes valeurs obtenues post-inclusion, et chez la majorité des patients (88 %) lors de l'évaluation des meilleures valeurs obtenues post-inclusion. Un patient (12 %) présentait une légère élévation du taux d'acides biliaires urinaires lors de l'évaluation des meilleures valeurs obtenues post-inclusion. Les taux de transaminases sériques étaient inférieurs à la LSN chez la majorité des patients (71-100 %) à l'inclusion, chez la majorité des patients (86 %) lors de l'évaluation des moins bonnes valeurs obtenues post-inclusion, et chez tous les patients (100 %) lors de l'évaluation des meilleures valeurs obtenues post-inclusion.

#### Population pédiatrique

L'expérience clinique rapportée concerne une population de patients présentant des troubles de la synthèse des acides biliaires primaires comprenant essentiellement des nourrissons à partir de l'âge d'un mois, des enfants et des adolescents.

#### Autres informations

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie et pour des raisons éthiques, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La distribution et les effets pharmacologiques des acides biliaires tels que l'acide cholique se limitent principalement à la circulation entérohépatique, qui comprend l'intestin, la veine porte, le foie et les voies biliaires.

L'acide cholique administré par voie orale est absorbé par diffusion passive tout le long du système gastro-intestinal. Une fois absorbé, l'acide cholique exogène entre dans le pool d'acides biliaires de l'organisme et effectue plusieurs cycles de circulation entérohépatique. L'acide cholique passe dans le foie par la veine porte, où il est modérément lié à l'albumine. Dans le foie, l'acide cholique est extrait du sang de la veine porte par des mécanismes multiples, notamment par diffusion passive et à l'aide de transporteurs. Dans le foie, l'acide cholique est conjugué dans des proportions

caractéristiques de l'espèce, avec de la glycine et/ou de la taurine, en une forme plus hydrophile. L'acide cholique conjugué est sécrété dans la bile, puis passe dans l'intestin grêle, où, associé à d'autres composants de la bile, il assure sa fonction digestive principale. L'acide cholique conjugué est absorbé dans l'iléon via des transporteurs, revient dans le foie et entre dans un nouveau cycle entérohépatique.

Tout acide cholique conjugué non absorbé dans l'iléon passe dans le colon, où il peut être métabolisé par des bactéries, principalement par déconjugaison et par 7-déshydroxylation. L'acide cholique déconjugué et l'acide désoxycholique, le produit de la 7-déshydroxylation, sont absorbés passivement dans le colon et retournent au foie par la veine porte, où ils sont reconjugués. De cette manière, la grande majorité du pool d'acides biliaires est conservée et effectue plusieurs cycles pendant l'alimentation. Tout acide cholique non absorbé est excrété dans les fèces, soit inchangé, soit après déshydroxylation via le métabolisme bactérien.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude préclinique formelle de sécurité n'a été menée; cependant, les données de la littérature ne révèlent pas de danger particulier pour l'Homme, sur la base d'études de pharmacologie évaluant la sécurité, la toxicité à doses répétées, la génotoxicité, la carcinogénicité, la reprotoxicité.

Il existe un nombre limité d'études ayant démontré que l'acide cholique, administré par voie orale sur une durée allant jusqu'à 26 semaines à des doses considérablement plus élevées que la dose thérapeutique, était bien toléré chez les animaux, sans mortalité, sans effet sur le poids corporel ou la consommation de nourriture et sans atteintes hépatiques macroscopiques ou microscopiques significatifs. Dans des études à doses répétées, les effets de l'acide cholique fréquemment rapportés comprenaient une baisse du poids corporel, des diarrhées et des lésions hépatiques accompagnées d'une augmentation des transaminases, bien que considérées comme étant associées aux effets pharmacologiques du métabolisme des acides biliaires. Une augmentation du poids du foie et des calculs biliaires a été signalée dans des études à doses répétées, dans lesquelles l'acide cholique a été co-administré avec du cholestérol.

Une légère augmentation de la pression artérielle était manifeste chez le rat, après 30 jours d'administration d'acide cholique à une dose égale à environ 4 fois la dose thérapeutique, accompagnée de réponses vasoconstrictives accrues à la noradrénaline, ainsi que d'une baisse des taux d'aldostérone et d'une augmentation de la corticostérone, mais il n'a pas été observé de signe clinique indésirable.

L'acide cholique n'est pas mutagène; cependant, il s'est avéré que l'administration concomitante d'acide cholique et de cancérogènes connus a entraîné une augmentation de la formation de tumeurs en comparaison avec le cancérogène connu utilisé seul. Cela a conduit à l'identification de l'acide cholique en tant que promoteur tumoral, supposé agir via l'hyperprolifération de l'épithélium colorectal en présence d'acides biliaires secondaires.

L'administration intraveineuse d'une dose unique d'acide cholique à des brebis gravides en fin de gestation a démontré une exposition systémique à l'acide cholique des fœtus, avec aucun effet ni sur la mère ni sur les fœtus autre qu'une augmentation des mises bas précoces. La pertinence des données animales en ce qui concerne la sécurité du traitement par l'acide cholique est incertaine, en raison de la forte variabilité inter-animale connue de l'homéostasie des acides biliaires. Les alcools biliaires et les acides biliaires présentent une remarquable diversité structurale entre différentes espèces animales.



## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la gélule

Mélange de cellulose microcristalline et de silice colloïdale  
Stéarate de magnésium

#### Enveloppe de la gélule 250 mg

Gélatine  
Dioxyde de titane (E171)

#### Encre d'impression

Gommes laques (E904)  
Propylèneglycol (E1520)  
Solution concentrée d'ammoniaque (E527)  
Hydroxyde de potassium (E525)  
Oxyde de fer noir (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

Après première ouverture du flacon, le médicament doit être utilisé dans les 3 mois.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon blanc (PEHD) de 185 ml scellé par une fermeture sécurité enfant, blanche de 38 mm, consistant en un bouchon à vis rainuré (PEHD) et un opercule scellé (carton, cire et aluminium).  
Boîte de 90 gélules.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

#### Utilisation dans la population pédiatrique

Pour les nourrissons et les enfants qui ne peuvent pas avaler les gélules, celles-ci peuvent être ouvertes avec précaution et leur contenu peut être mélangé avec des aliments. Pour les nourrissons le contenu peut être mélangé à du lait maternisé, du lait maternel ou de la purée de fruits et pour les nourrissons et enfants de moins de 6 ans, mélangé à des aliments mous comme de la purée de pomme de terre ou à de la compote de pomme. Le mélange doit être pris immédiatement après sa préparation. Le fait de mélanger le contenu des gélules avec des aliments vise à masquer tout goût désagréable résultant de l'ouverture des gélules, mais aucune donnée n'est disponible concernant la compatibilité ou la palatabilité. Le contenu des gélules restera sous la forme de fins granules dans le lait ou les aliments.

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



**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Retrophin Europe Limited, Palmerston House, Fenian Street  
Dublin 2, Irlande

**8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/13/895/002

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION**

20 novembre 2015

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

<{JJ mois AAAA}>

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: <http://www.ema.europa.eu>. Il existe également des liens vers d'autres sites web relatifs aux maladies rares et traitements.

Ce médicament n'est plus autorisé

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION POUR L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Patheon France  
40 boulevard de champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
France

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: Résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation. En conséquence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque la date de soumission d'un PSUR coïncide avec celle de l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

### **• Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Avant le lancement dans chaque État membre, le titulaire de l'AMM doit convenir du matériel éducatif final avec l'autorité compétente de l'État membre concerné. Le titulaire de l'AMM doit s'assurer qu'au moment du lancement tous les médecins susceptibles de prescrire le produit aient reçu les informations concernant l'utilisation correcte et sûre du produit.

Le matériel éducatif pour les médecins doit contenir les éléments clés suivants:

- résumé des caractéristiques du produit,
- informations sur:
  - le calcul de la dose appropriée et la nécessité de former les personnels soignants à la manière d'administrer correctement le produit,
  - les symptômes et les signes de surdosage et la façon de les gérer.

**E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ «sous circonstances exceptionnelles»**

Une autorisation de mise sur le marché «sous circonstances exceptionnelles» ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit prendre, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes:

| Description                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Date                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Surveillance de la sécurité et de l'efficacité à long terme chez les patients traités par Kolbam inscrits sur un registre des patients pour lequel les détails figurent dans le plan de gestion des risques. Le registre permettra de surveiller les données cumulées d'efficacité et de sécurité dans le traitement des erreurs congénitales de la synthèse d'acides biliaires primaires chez les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes, dues à des déficits en stérol 27-hydroxylase (se manifestant par une xanthomatose cérébrotendineuse, XCT), en 2- (ou $\alpha$ -) méthylacyl-CoA racémase (AMACR) et en cholestérol 7 $\alpha$ -hydroxylase (CYP7A1). Des rapports sur la progression du recrutement dans le registre seront soumis en même temps que les PSUR et les réévaluations annuelles. Les avancées et les résultats du registre formeront la base des réévaluations annuelles du profil bénéfice/risque de Kolbam. | - PSUR<br>- réévaluations annuelles |

Ce médicament n'est plus autorisé

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

#### **A. ÉTIQUETAGE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE EN CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kolbam 50 mg, gélules.  
acide cholique

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF**

Chaque gélule contient 50 mg d'acide cholique.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélule.  
90 gélules.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Ne pas mâcher.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION****9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.  
À utiliser dans les 3 mois après première ouverture du flacon.



**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Rapportez tout médicament non utilisé à votre pharmacien pour l'élimination.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Retrophin Europe Limited, Palmerston House, Fenian Street  
Dublin 2, Irlande

**12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/13/895/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Kolbam 50 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kolbam 50 mg, gélules  
acide cholique

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF**

Chaque gélule contient 50 mg d'acide cholique

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélule.  
90 gélules.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Ne pas mâcher.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.  
À utiliser dans les 3 mois après première ouverture du flacon.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Rapportez tout médicament non utilisé à votre pharmacien pour l'élimination.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Retrophin Europe Limited, Palmerston House, Fenian Street  
Dublin 2, Irlande

**12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/13/895/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE EN CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kolbam 250 mg, gélules.  
acide cholique

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF**

Chaque gélule contient 250 mg d'acide cholique.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélule.  
90 gélules.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Ne pas mâcher.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION****9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.  
À utiliser dans les 3 mois après première ouverture du flacon.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Rapportez tout médicament non utilisé à votre pharmacien pour l'élimination.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Retrophin Europe Limited, Palmerston House, Fenian Street  
Dublin 2, Irlande

**12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/13/895/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Kolbam 250 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

KOLBAM 250 mg, gélules  
acide cholique

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF**

Chaque gélule contient 250 mg d'acide cholique

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Gélule.  
90 gélules.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Ne pas mâcher.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.  
À utiliser dans les 3 mois après première ouverture du flacon.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Rapportez tout médicament non utilisé à votre pharmacien pour l'élimination.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Retrophin Europe Limited, Palmerston House, Fenian Street  
Dublin 2, Irlande

**12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/13/895/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**B. NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé



## Notice: Information de l'utilisateur

### Kolbam 50 mg gélules Kolbam 250 mg gélules acide cholique

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Kolbam et dans quel cas est-il utilisé?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Kolbam?
3. Comment utiliser Kolbam?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Kolbam?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. QU'EST-CE QUE KOLBAM ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ?

Kolbam contient une substance appelée acide cholique.

Dans le corps, l'acide cholique est naturellement produit dans le foie et fait partie de la bile, un liquide qui aide à digérer et à absorber les graisses et les vitamines des aliments. L'acide cholique participe également à la croissance normale des enfants. Les patients souffrant de certains types de maladies appelées erreurs congénitales de la synthèse de bile ne peuvent pas produire l'acide cholique et la bile normalement, ce qui conduit à la production et à l'accumulation de substances anormales pouvant endommager le foie.

Kolbam est utilisé pour traiter ces «erreurs congénitales de la synthèse d'acides biliaries». En remplaçant l'acide cholique manquant, il stimule la production de bile normale et aide à prévenir l'accumulation des substances anormales dans le foie. Chez les nourrissons en croissance, le traitement par l'acide cholique contribue au développement normal du foie et du système de circulation de la bile.

Kolbam peut être utilisé à partir de l'âge d'un mois et les patients atteints de ces maladies nécessiteront un traitement pendant le reste de leur vie.

## **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE PRENDRE KOLBAM?**

### **Ne prenez jamais Kolbam**

- si vous êtes allergique à l'acide cholique ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6);
- si vous prenez du phénobarbital (un médicament utilisé pour traiter l'épilepsie). Voir le paragraphe «Autres médicaments et Kolbam».

### **Avertissements et précautions**

Pendant votre traitement, votre médecin vous fera faire diverses analyses de sang et d'urine à différents moments, pour voir comment votre corps accepte ce médicament et pour l'aider à trouver la dose dont vous avez besoin. Des analyses plus fréquentes seront nécessaires en cas de croissance rapide, si vous êtes malade ou si vous êtes enceinte.

Si vous souffrez d'une maladie appelée hypertriglycéridémie familiale, il est possible que votre médecin doive augmenter votre dose d'acide cholique.

Votre médecin vous conseillera si, pour une raison quelconque, vous devez arrêter le traitement par l'acide cholique.

### **Enfants**

L'acide cholique n'a pas fait l'objet d'études de sécurité et d'efficacité chez les bébés âgés de moins d'un mois.

### **Personnes âgées**

L'acide cholique n'a pas fait l'objet d'études de sécurité et d'efficacité chez les personnes âgées de plus de 65 ans.

### **Autres médicaments et Kolbam**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Le phénobarbital peut empêcher l'effet de l'acide cholique. Ne prenez pas de phénobarbital pendant que vous êtes sous acide cholique. Voir ci-dessus «Ne prenez jamais Kolbam».

La ciclosporine peut modifier les taux d'acide cholique. Si votre médecin juge qu'il est nécessaire que vous continuiez de prendre de la ciclosporine, il surveillera étroitement les concentrations d'acides biliaires dans votre sang et votre urine et ajustera la dose d'acide cholique en conséquence.

Les médicaments destinés à faire baisser les taux de cholestérol dans le sang, comme la cholestyramine, le colestipol ou le colésévélam, et certains anti-acides contenant de l'aluminium (p. ex. les produits soulageant l'indigestion) peuvent modifier l'absorption de l'acide cholique. Votre médecin vous conseillera de prendre l'acide cholique au moins 5 heures avant de prendre ou après avoir pris l'autre médicament.

Certains des médicaments pouvant modifier la manière dont agit Kolbam. Ce sont les suivants:

- œstrogène,
- contraceptifs oraux,
- médicaments hypolipémiants, tels que le clofibrate.

Ces médicaments augmentent la production de cholestérol dans le foie et empêchent de ce fait l'acide cholique d'agir correctement.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

L'utilisation d'acide cholique peut être envisagée pendant la grossesse, si votre médecin considère que les bénéfices pour vous sont supérieurs au risque possible. Demandez conseil à votre médecin.

Vous pouvez continuer à allaiter votre bébé pendant que vous êtes sous traitement par l'acide cholique, car les concentrations dans le lait maternel sont considérées comme étant trop faibles pour être nocifs pour votre bébé.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il n'est pas attendu que ce médicament affecte votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

## **3. COMMENT PRENDRE KOLBAM?**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est basée sur votre poids corporel (10 à 15 mg par kg), prise en une seule dose, une fois par jour, ou divisée en deux doses, une le matin et une le soir. Votre médecin vous indiquera combien de gélules vous devez prendre et quand vous devez prendre ces gélules.

Il est recommandé de prendre les gélules au moment d'un repas, car cela peut aider à rendre l'acide cholique plus efficace et réduit également le risque de diarrhée.

### **Utilisation chez les enfants**

Pour les bébés et les enfants qui ne peuvent pas avaler les gélules, ouvrez la gélule en la tordant avec précaution et ajoutez le contenu dans du lait maternisé, du lait tiré du sein ou de la purée de fruit dans un récipient adapté propre. Le mélange doit être donné immédiatement après sa préparation.

Le mélange du contenu des gélules avec des aliments doit masquer tout goût désagréable du médicament. Le contenu des gélules restera sous la forme de fins granules dans le lait ou dans l'aliment.

Il est important de donner la totalité du contenu de la gélule au bébé ou au jeune enfant, lorsque la gélule entière ne peut être donnée. Essayez de vous assurer que si une partie quelconque de la dose est recrachée ou refusée, elle soit donnée de nouveau.

### **Utilisation chez les adultes**

Avalez chaque gélule en entier avec de l'eau, juste avant ou juste après un aliment. Ne pas mâcher la gélule. Ne prenez pas plus de gélules que le nombre que votre médecin vous a conseillé de prendre.

### **Si vous avez pris plus de Kolbam que vous n'auriez dû**

Il est peu probable que l'acide cholique provoque des effets indésirables graves, mais vous devez contacter votre médecin et lui demander conseil si vous ou votre enfant en avez pris plus que la quantité prescrite.

### **Si vous oubliez de prendre Kolbam**

Prenez la dose suivante dès que vous vous le rappelez, tant qu'il reste plus de 12 heures avant la prochaine dose. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Kolbam**

Ce médicament est prévu pour une utilisation de longue durée. Si vous arrêtez de le prendre, les substances anormales présentes dans votre bile peuvent de nouveau s'accumuler jusqu'aux niveaux atteints avant le début du traitement et potentiellement endommager votre foie.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

### **Effets indésirables fréquents (qui peuvent toucher plus d'une personne sur 10):**

- brûlures d'estomac (reflux gastrique)
- diarrhée
- sensation de malaise
- coloration jaune de la peau (jaunisse)
- lésions cutanées
- nausées légères
- sensation de fourmillements (neuropathie périphérique légère)

### **Effets indésirables de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles):**

- augmentation des enzymes hépatiques (transaminases sériques)
- calculs biliaires
- légères démangeaisons (prurit)

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de rapport, voir liste en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. COMMENT CONSERVER KOLBAM?**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette du flacon après «EXP». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

À utiliser dans les 3 mois après première ouverture du flacon.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS**

### **Ce que contient Kolbam**

- La substance active est l'acide cholique :

Kolbam 50 mg : chaque gélule contient 50 mg d'acide cholique.  
Kolbam 250 mg : chaque gélule contient 250 mg d'acide cholique.

- Les autres composants sont:

**Contenu de la gélule:**

- mélange de cellulose microcristalline et de silice colloïdale anhydre
- stéarate de magnésium

**Enveloppe de la gélule**

- - gélatine
- - dioxyde de titane (E171)
- - oxyde de fer rouge (E172)

Kolbam 50 mg contient également de l'oxyde de fer rouge (E172).

**Encre d'impression**

- Gommages laques (E904)
- Propylèneglycol (E1520)
- Solution concentrée d'ammoniaque (E527)
- Hydroxyde de potassium (E525)
- Oxyde de fer noir (E172)

**Qu'est-ce que Kolbam et contenu de l'emballage extérieur**

Kolbam est fourni sous la forme de gélules. Chaque gélule contient une poudre blanche. Les gélules de 50 mg sont de couleur orange (inscription noire "ASK001» et «50 mg»). Les gélules de 250 mg sont blanches (inscription noire "ASK002» et «250 mg»).  
Les boîtes contiennent 90 gélules.

**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Retrophin Europe Limited  
Palmerston House, Fenian Street  
Dublin 2, Irlande  
info@retrophin.com

Fabricant

Patheon France  
40 boulevard de champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
France

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est le JJ mois AAAA.**

Une autorisation de mise sur le marché «sous circonstances exceptionnelles» a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leurs traitements.

Ce médicament n'est plus autorisé