

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

Orphacol 50 mg gélules
Orphacol 250 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Orphacol 50 mg gélules
Chaque gélule contient 50 mg d'acide cholique.

Orphacol 250 mg gélules
Chaque gélule contient 250 mg d'acide cholique.

Excipient(s) à effet notoire: lactose monohydraté (145,79 mg par gélule de 50 mg et 66,98 mg par gélule de 250 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule dure (gélule).

Orphacol 50 mg gélules
Gélule de forme oblongue, opaque, bleue et blanche.

Orphacol 250 mg gélules
Gélule de forme oblongue, opaque, verte et blanche.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Orphacol est indiqué pour le traitement des erreurs congénitales de la synthèse d'acides biliaires primaires, dues à un déficit en 3β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-stéroïde oxydoréductase ou à un déficit en Δ^4 -3-oxostéroïde-5 β réductase chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 1 mois à 18 ans, ainsi que chez les adultes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et surveillé par un gastroentérologue/hépatologue expérimenté ou un gastroentérologue/hépatologue pédiatre dans le cas de patients pédiatriques.

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). Les patients doivent être suivis comme suit: tous les 3 mois pendant la première année, tous les 6 mois pendant les trois ans qui suivent et annuellement par la suite (voir ci-dessous).

Posologie

La dose doit être ajustée pour chaque patient dans un service spécialisé en fonction des profils chromatographiques des acides biliaires sanguins et/ou urinaires.

Déficit en 3 β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-stéroïde oxydoréductase

La dose quotidienne se situe entre 5 et 15 mg/kg chez les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes. Dans tous les groupes d'âge, la dose minimale est de 50 mg et la dose est ajustée par paliers de 50 mg. Chez les adultes, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 500 mg.

Déficit en Δ^4 -3-oxostéroïde-5 β -réductase

La dose quotidienne se situe entre 5 et 15 mg/kg chez les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes. Dans tous les groupes d'âge, la dose minimale est de 50 mg et la dose est ajustée par paliers de 50 mg. Chez les adultes, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 500 mg.

La dose quotidienne peut être divisée si elle comprend plus d'une gélule, afin de mimer la production continue d'acide cholique dans l'organisme et de réduire le nombre de gélules à prendre à chaque administration.

Pendant l'instauration du traitement et l'ajustement de la dose, les taux sériques et/ou urinaires d'acides biliaires doivent être surveillés intensivement (au moins tous les trois mois pendant la première année de traitement, tous les six mois pendant la seconde année), en utilisant des techniques analytiques appropriées. Les concentrations des métabolites anormaux des acides biliaires synthétisés dans le déficit en 3 β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-stéroïde oxydoréductase (acides 3 β , 7 α -dihydroxy- et 3 β , 7 α , 12 α -trihydroxy-5-cholénoliques) ou dans le déficit en Δ^4 -3-oxostéroïde-5 β -réductase (acides 3-oxo-7 α -hydroxy- et 3-oxo-7 α , 12 α -dihydroxy-4-cholénoliques) doivent être déterminées. À chaque examen, il convient d'évaluer la nécessité d'un ajustement de la dose et 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 qui ont été traités auparavant par d'autres acides biliaires ou d'autres préparations d'acide cholique doivent être étroitement surveillés de la même manière que pendant l'instauration du traitement par Orphacol. La dose doit être ajustée en conséquence, comme décrit ci-dessus.

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

Après la phase d'instauration, les acides biliaires sériques et/ou urinaires (à l'aide des techniques analytiques appropriées) et les paramètres hépatiques doivent être déterminés 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

Population des personnes âgées (≥ 65 ans)

Il n'y a aucune expérience chez les personnes âgées. La dose d'acide cholique doit être ajustée individuellement.

Insuffisance rénale

Aucune donnée n'est disponible pour les patients insuffisants rénaux. La dose d'acide cholique doit être ajustée individuellement.

Insuffisance hépatique

Des données limitées sont disponibles pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique mineure à sévère liée à un déficit en 3β -hydroxy- Δ^5 - C_{27} -stéroïde oxydoréductase ou à un déficit en Δ^4 -3-oxostéroïde-5 β -réductase. Les patients sont susceptibles de présenter un certain degré d'insuffisance hépatique au moment du diagnostic, qui s'améliore sous traitement par l'acide cholique. La dose d'acide cholique doit être ajustée individuellement.

Il n'y a aucune expérience chez les patients présentant une insuffisance hépatique due à une cause autre qu'un déficit en 3β -hydroxy- Δ^5 - C_{27} -stéroïde oxydoréductase ou un déficit en Δ^4 -3-oxostéroïde-5 β -réductase et aucune recommandation de dose ne peut être formulée. Les patients insuffisants hépatiques doivent être étroitement surveillés (voir rubrique 4.4).

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 comme décrit, mais une dose élevée, notamment supérieure à la limite de 500 mg par jour chez les patients adultes, peut s'avérer nécessaire et sans danger.

Population pédiatrique

Le traitement par l'acide cholique est utilisé chez les nourrissons à partir de l'âge d'un mois, ainsi que chez les enfants et les adolescents. Les recommandations de doses traduisent l'utilisation dans cette population. La dose quotidienne chez les nourrissons âgés d'un mois à deux ans et chez les enfants et les adolescents se situe entre 5 et 15 mg/kg et doit être ajustée individuellement pour chaque patient.

Mode d'administration

Orphacol gélules doit être pris au cours d'un repas chaque jour à peu près à la même heure, le matin et/ou le soir. L'administration au cours d'un repas peut augmenter la biodisponibilité de l'acide cholique et améliorer la tolérabilité. Des prises à heures régulières et fixes favorisent l'adhésion au traitement du patient ou du personnel soignant. Le patient doit avaler les gélules entières avec de l'eau, sans les mâcher. 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 à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Utilisation concomitante de phénobarbital ou de primidone avec de l'acide cholique (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des cas d'hépatotoxicité sévère, dont certains ayant une issue fatale, ont été rapportés lors de l'utilisation de l'acide cholique. Le traitement par l'acide cholique chez les patients présentant une insuffisance hépatique préexistante doit être administré sous surveillance étroite et il doit être interrompu pour tous les patients 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 comme décrit, mais une dose élevée, notamment supérieure à la limite de 500 mg par jour chez les patients adultes, peut s'avérer nécessaire.

Excipients

Orphacol gélules contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Le phénobarbital et la primidone, qui est partiellement métabolisée en phénobarbital, exercent un effet antagoniste de celui de l'acide cholique. L'utilisation de phénobarbital ou de primidone chez les patients présentant un déficit en 3β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-stéroïde oxydoréductase ou un déficit en Δ^4 -3-oxostéroïde-5 β -réductase traités par l'acide cholique est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Il convient d'utiliser d'autres traitements.

La ciclosporine modifie les propriétés pharmacocinétiques de l'acide cholique par inhibition de l'absorption hépatique et de la sécrétion hépatobiliaire d'acides biliaires, ainsi que ses propriétés pharmacodynamiques par inhibition de la cholestérol 7 α -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 séquestrants des acides biliaires (cholestyramine, colestipol, colésévélam) et certains anti-acides (par ex. l'hydroxyde d'aluminium) se lient aux acides biliaires et entraînent leur élimination. L'administration de ces médicaments est susceptible de réduire l'effet de l'acide cholique. La prise de la dose de séquestrants des acides biliaires ou d'anti-acides doit être séparée de celle de la dose d'acide cholique par un intervalle de cinq heures, quel que soit le médicament administré en premier.

L'acide ursodésoxycholique inhibe de façon compétitive l'absorption des autres acides biliaires, dont l'acide cholique, et les remplace dans le pool entérohépatique, ce qui réduit l'efficacité de la rétro-inhibition négative sur la synthèse des acides biliaires générée par l'acide cholique oral. Chez les patients pour lesquels un traitement associant de l'acide ursodésoxycholique et de l'acide cholique en doses uniques a été prescrit, l'administration de ces deux médicaments doit être effectuée séparément : l'un doit être administré le matin et l'autre le soir, quel que soit le médicament administré en premier. Chez les patients pour lesquels un traitement associant de l'acide ursodésoxycholique et de l'acide cholique a été prescrit en doses fractionnées d'acide cholique et/ou d'acide ursodésoxycholique au cours de la journée, l'administration de ces médicaments doit être espacée de plusieurs heures.

L'effet de l'absorption d'aliments sur la biodisponibilité de l'acide cholique n'a pas été étudié. Il est possible en théorie que l'administration au moment des repas augmente la biodisponibilité de l'acide cholique et améliore sa tolérabilité.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants

Il n'est pas nécessaire d'utiliser des méthodes contraceptives chez les femmes en âge d'avoir des enfants traitées par l'acide cholique ou chez leurs partenaires. Les femmes de cette population doivent effectuer un test de grossesse dès qu'il y a une suspicion de grossesse.

Grossesse

Il existe une quantité limitée de données (moins de 20 issues de grossesse) relatives à l'utilisation de l'acide cholique chez les femmes enceintes. Les grossesses exposées n'ont fait apparaître aucune réaction indésirable à l'acide cholique et ont conduit à la naissance d'enfants normaux et en bonne santé. Des études animales n'ont indiqué aucun effet nocif direct ou indirect en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

Il est extrêmement important que les femmes enceintes poursuivent leur traitement pendant leur grossesse. Par précaution, les femmes enceintes et leur enfant à naître doivent être étroitement surveillés.

Allaitement

L'acide cholique et ses métabolites sont excrétés dans le lait humain mais, aux doses thérapeutiques d'Orphacol, aucun effet sur les nouveau-nés ou les nourrissons allaités n'est attendu. Orphacol peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune donnée sur les effets de l'acide cholique sur la fertilité n'est disponible. Aux doses thérapeutiques, il n'est attendu aucun effet sur la fertilité.

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

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

4.8 Effets indésirables

Synthèse du profil de sécurité

En raison de la rareté des pathologies, les informations relatives aux effets indésirables les plus graves et/ou les plus fréquents sont limitées. Une diarrhée, une élévation du taux des transaminases et un prurit ont été associés au surdosage et ont cédé à une réduction de la dose. Des cas de formation de calculs biliaires associés au traitement à long terme ont été décrits chez un très petit nombre de patients.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau ci-dessous répertorie les effets indésirables rapportés dans la littérature en cas de traitement par l'acide cholique. La fréquence de ces réactions est indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effet indésirable
Affections gastro-intestinales	Diarrhées
Affections hépatobiliaires	Augmentation des transaminases Calculs biliaires
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit

Description de certains effets indésirables

Le développement d'un prurit et/ou de diarrhées a été observé pendant le traitement par Orphacol. Ces réactions se sont atténuées après une réduction de la dose et suggèrent un surdosage. Chez les patients présentant un prurit et/ou une diarrhée persistante, il convient de rechercher un éventuel surdosage par détermination du taux sérique et/ou urinaire d'acides biliaires (voir rubrique 4.9).

Des calculs biliaires ont été rapportés après un traitement à long terme.

Population pédiatrique

Les informations de sécurité présentées proviennent principalement de patients pédiatriques. La littérature disponible n'est pas suffisante pour détecter une différence en matière de sécurité de l'acide cholique au sein des groupes d'âge pédiatriques ou entre les patients pédiatriques et les adultes.

Autres populations particulières

Veillez vous reporter à la rubrique 4.2 pour l'utilisation d'Orphacol dans les populations particulières.

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 déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

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

En cas de surdosage accidentel, le traitement doit être poursuivi à la dose recommandée, après la normalisation des signes cliniques et/ou des anomalies biologiques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: thérapeutique hépatique et biliaire, acides biliaires, Code ATC: A05AA03

L'acide cholique est l'acide biliaire primaire prédominant chez l'homme. Chez les patients présentant un déficit congénital en 3β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-stéroïde oxydoréductase et en Δ^4 -3-oxostéroïde-5 β -réductase, la biosynthèse d'acides biliaires primaires est réduite ou absente. Ces deux maladies congénitales sont extrêmement rares, avec une prévalence en Europe d'environ trois à cinq patients souffrant d'un déficit en 3β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-stéroïde oxydoréductase pour dix millions d'habitants et une prévalence estimée à dix fois moins pour le déficit en Δ^4 -3-oxostéroïde-5 β -réductase. En l'absence de traitement, des métabolites d'acides biliaires, non physiologiques, cholestatiques et hépatotoxiques prédominent dans le foie, le sérum et l'urine. La base logique du traitement consiste en une restauration du composant du flux de bile dépendant des acides biliaires permettant la restauration de la sécrétion biliaire et l'élimination biliaire des métabolites toxiques, l'inhibition de la production des métabolites toxiques d'acides biliaires par rétro-contrôle négatif de la cholestérol 7 α -hydroxylase, qui est l'enzyme limitante de la vitesse de synthèse des acides biliaires, et l'amélioration du statut nutritionnel du patient par correction de la malabsorption intestinale des lipides et des vitamines liposolubles.

La littérature mentionne une expérience clinique dans de petites cohortes de patients et des rapports de cas individuels; les nombres absolus de patients sont faibles en raison de la rareté des maladies. Cette rareté a également rendu impossible la réalisation d'études cliniques contrôlées. Globalement, les résultats du traitement par l'acide cholique de 60 patients présentant un déficit en 3β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-stéroïde oxydoréductase sont rapportés dans la littérature. Des données détaillées de traitement à long-terme par l'acide cholique en monothérapie sont disponibles pour 14 patients observés pendant des périodes allant jusqu'à 12,9 ans. Les résultats du traitement par l'acide cholique chez sept patients présentant un déficit en Δ^4 -3-oxostéroïde-5 β -réductase sur des périodes allant jusqu'à 14 ans sont rapportés dans la littérature. Des données détaillées de traitement à moyen et à long-terme sont disponibles pour cinq de ces patients, dont un a été traité par l'acide cholique en monothérapie. Il a été montré que le traitement oral par l'acide

cholique: retarde ou permet d'éviter une greffe de foie; restaure des paramètres de laboratoire normaux; améliore les lésions histologiques du foie et soulage de façon significative tous les symptômes du patient. L'analyse par spectrométrie de masse des urines pendant le traitement par l'acide cholique révèle la présence d'acide cholique et une nette réduction, voire une élimination complète des métabolites toxiques des acides biliaires. Cela traduit la restauration d'un rétro-contrôle efficace de la synthèse des acides biliaires et d'un équilibre métabolique. De plus, la concentration en acides biliaires dans le sang était normale et les vitamines liposolubles étaient revenues à leur niveau normal.

Population pédiatrique

L'expérience clinique rapportée dans la littérature concerne une population de patients présentant un déficit congénital en 3β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-stéroïde oxydoréductase ou en Δ^4 -3-oxostéroïde-5 β -réductase, incluant principalement des nourrissons âgés d'un mois, des enfants et des adolescents. Cependant, les nombres absolus de cas sont faibles.

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 que 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

L'acide cholique, qui est un acide biliaire primaire, est partiellement absorbé dans l'iléum. Le reste est transformé par réduction du groupe 7α -hydroxy en acide désoxycholique (3α , 12α -dihydroxy) par des bactéries intestinales. L'acide désoxycholique est un acide biliaire secondaire. Plus de 90 % des acides biliaires primaires et secondaires sont réabsorbés dans l'iléum par un transporteur actif spécifique et sont recyclés vers le foie par la veine porte; le reste est excrété dans les fèces. Une petite fraction des acides biliaires est excrétée dans les urines.

Aucune donnée d'étude pharmacocinétique concernant Orphacol n'est disponible.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études n'ont cependant pas été menées au même niveau de détail que pour un agent pharmaceutique, car l'acide cholique est une substance physiologique chez l'animal et chez l'homme.

La DL₅₀ intraveineuse d'acide cholique est de 350 mg/kg de poids corporel chez la souris.

L'administration par voie parentérale peut provoquer une hémolyse et un arrêt cardiaque. Administrés par voie orale, les acides et sels biliaires ne présentent en général qu'un potentiel toxique mineur. La DL₅₀ orale est de 1 520 mg/kg chez la souris. Dans des études à administration répétée, les effets de l'acide cholique fréquemment rapportés comprenaient une baisse du poids corporel, des diarrhées et des lésions du foie s'accompagnant de taux élevés des transaminases. Une augmentation du poids du foie et des calculs biliaires ont été rapportés dans des études à administration répétée, dans lesquelles l'acide cholique était co-administré avec du cholestérol.

L'acide cholique a montré une activité mutagène non significative lors de la réalisation d'une batterie de tests de génotoxicité *in vitro*. Les études animales ont montré que l'acide cholique n'induisait ni effet tératogène ni toxicité pour le fœtus.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu des gélules:
lactose monohydraté
silice colloïdale anhydre
stéarate de magnésium

Enveloppe des gélules d'Orphacol 50 mg:
Gélatine (d'origine bovine)
dioxyde de titane (E171)
bleu carmin (E132)

Enveloppe des gélules d'Orphacol 250 mg:
Gélatine (d'origine bovine)
dioxyde de titane (E171)
bleu carmin (E132)
oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/PVDC-aluminium de 10 gélules.
Conditionnements: 30, 60, 120.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Utilisation dans la population pédiatrique

Voir également la rubrique 4.2. 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 pomme/orange ou pomme/abricot adapté aux nourrissons. D'autres aliments comme de la compote de fruits ou du yaourt peuvent convenir pour l'administration, mais aucune donnée n'est disponible sur la compatibilité ou la palatabilité.

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

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Orphacol 50 mg gélules:
EU/1/13/870/001
EU/1/13/870/002
EU/1/13/870/003

Orphacol 250 mg gélules:
EU/1/13/870/004
EU/1/13/870/005
EU/1/13/870/006

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 12 septembre 2013
Date du dernier renouvellement: 24 avril 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) 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 CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
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 (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont 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 ses actualisations publiées 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 réalise les activités de pharmacovigilance 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.

De plus, 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 réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, en accord avec les autorités compétentes des États membres, mettra en place, avant le lancement, un programme de formation pour les médecins visant à fournir du matériel de formation concernant la pose d'un diagnostic correct et les gestions thérapeutiques du traitement des erreurs congénitales dans la synthèse des acides biliaires primaires dues à un déficit en 3β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-stéroïde oxydoréductase ou en Δ^4 -3-oxostéroïde-5 β -réductase, ainsi que des informations sur les risques attendus et potentiels liés au traitement.

Le programme de formation pour les médecins doit comprendre les éléments clés suivants :

- prescription d'une dose suprathérapeutique (terme de la convention MedDRA : toxicité des médicaments)
- risque de calculs biliaires

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 réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes:

Description	Date
<p>THERAVIA s'engage à surveiller la sécurité et l'efficacité du médicament chez les patients traités par Orphacol à partir d'une base de données de surveillance des patients, dont le protocole a été approuvé par le CHMP et qui est documenté dans le PGR pour Orphacol.</p> <p>Les objectifs de ce programme de surveillance consistent à surveiller les données accumulées sur l'efficacité et la sécurité dans le traitement des erreurs congénitales dans la synthèse des acides biliaires primaires dues à un déficit en 3β-hydroxy-Δ⁵-C₂₇-stéroïde oxydoréductase ou en Δ⁴-3-oxostéroïde-5β-réductase par Orphacol chez les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes.</p> <p>Les rapports relatifs à l'avancement du recrutement pour la base de données de surveillance des patients seront analysés et transmis au CHMP en même temps que les PSUR (concernant la sécurité) et les réévaluations annuelles (concernant l'efficacité et la sécurité). L'avancement et les résultats de la base de données serviront de base pour les réévaluations annuelles du rapport bénéfice/risque d'Orphacol.</p>	<p>- PSUR - réévaluation annuelle</p>

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Orphacol 50 mg gélules
Orphacol 250 mg gélules

Acide cholique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 50 mg d'acide cholique.
Chaque gélule contient 250 mg d'acide cholique.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour de plus amples informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 gélules
60 gélules
120 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 25 °C.

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

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

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/870/001 [30 gélules]
EU/1/13/870/002 [60 gélules]
EU/1/13/870/003 [120 gélules]
EU/1/13/870/004 [30 gélules]
EU/1/13/870/005 [60 gélules]
EU/1/13/870/006 [120 gélules]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC {numéro}

SN {numéro}

NN {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Orphacol 50 mg gélules
Orphacol 250 mg gélules

Acide cholique

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

THERAVIA

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

Orphacol 50 mg gélules Orphacol 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 de prendre 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 ou votre pharmacien.
- 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 ou votre pharmacien. 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 qu'Orphacol et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Orphacol
3. Comment prendre Orphacol
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Orphacol
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Orphacol et dans quel cas est-il utilisé

Orphacol contient de l'acide cholique, un acide biliaire qui est normalement produit par le foie. Certaines affections sont dues à des défauts de production des acides biliaires et Orphacol est utilisé pour le traitement des nourrissons âgés d'un mois à deux ans, des enfants, des adolescents et des adultes qui présentent ces maladies. L'acide cholique contenu dans Orphacol remplace les acides biliaires absents du fait du défaut de production d'acides biliaires.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Orphacol ?

Ne prenez jamais Orphacol

- 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 ou de la primidone, un médicament pour le traitement de l'épilepsie.

Avertissements et précautions

Pendant la durée de votre traitement, votre médecin vous prescrira diverses analyses de sang et d'urine à des périodes différentes pour voir comment votre organisme réagit à ce médicament et pour mieux établir la dose qui vous est nécessaire.. Des analyses plus fréquentes seront nécessaires si votre croissance est rapide ou si vous êtes malade (par exemple, si vous présentez des troubles du foie) ou si vous êtes enceinte.

Autres médicaments et Orphacol

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

Certains médicaments utilisés pour faire baisser les taux de cholestérol, appelés séquestrants des acides biliaires (cholestyramine, colestipol, colésévélam) et des médicaments pour le traitement des brûlures d'estomac, qui contiennent de l'aluminium, peuvent diminuer l'effet d'Orphacol. Si vous prenez ces médicaments, prenez Orphacol au moins cinq heures avant ou au moins cinq heures après ces autres médicaments. La ciclosporine (un médicament utilisé pour la suppression du système immunitaire) peut également modifier l'effet d'Orphacol. Parlez-en à votre médecin si vous prenez de la ciclosporine.

L'acide ursodésoxycholique peut réduire les effets d'Orphacol si les deux médicaments sont pris en même temps. Si de l'acide ursodésoxycholique vous a été prescrit en même temps qu'Orphacol en une prise par jour, veuillez prendre un médicament le matin et l'autre le soir. Si de l'acide ursodésoxycholique et/ou de l'Orphacol vous ont été prescrits en plusieurs prises par jour, veuillez demander à votre médecin ou votre pharmacien comment les prendre correctement en ce qui concerne leur séquence d'administration, car chaque prise doit être espacée de plusieurs heures.

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 avant de prendre ce médicament. Faites un test de grossesse dès que vous pensez que vous pourriez être enceinte. Il est très important de continuer à prendre Orphacol pendant la grossesse.

Si vous devenez enceinte pendant le traitement par Orphacol, votre médecin décidera quel traitement et quelle dose sont les mieux adaptés dans votre situation. Par précaution, vous-même et votre enfant à naître devrez être étroitement surveillés pendant la grossesse.

Orphacol peut être utilisé pendant l'allaitement. Indiquez à votre médecin si vous prévoyez d'allaiter ou si vous allaitez avant de prendre Orphacol.

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Orphacol n'est pas susceptible d'influer sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Orphacol contient du lactose

Orphacol contient un certain sucre (lactose monohydraté). Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre Orphacol.

3. Comment prendre Orphacol

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

La dose de départ est habituellement de 5 à 15 mg par kilogramme de poids corporel par jour chez les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes.

Avant le traitement, votre médecin évaluera vos analyses de laboratoire pour déterminer quelle est la bonne dose pour vous. La dose sera ensuite ajustée par votre médecin en fonction de la réponse de votre organisme.

Les gélules d'Orphacol sont prises par voie orale au moment d'un repas, à peu près à la même heure chaque jour, le matin et/ou le soir. Le fait de prendre Orphacol à des heures régulières lors d'un repas vous aidera à ne pas oublier de prendre ce médicament et peut aider votre corps à mieux l'absorber. Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau. Ne pas les mâcher.

Si votre médecin a prescrit une dose qui nécessite la prise de plus d'une gélule par jour, vous pouvez décider avec lui de la manière de les prendre au cours de la journée. Vous pouvez par exemple prendre une gélule le matin et une le soir. Vous aurez ainsi à prendre moins de gélules à la fois. Cependant, cela peut ne pas être possible si un médicament contenant de l'acide ursodésoxycholique vous a été prescrit en même temps. Dans ce cas, veuillez demander conseil à votre médecin ou votre pharmacien pour savoir comment prendre correctement l'acide ursodésoxycholique et Orphacol tout au long de la journée, car chaque prise doit être espacée de plusieurs heures (voir la rubrique 2).

Utilisation chez les enfants

Chez les bébés et les enfants qui ne peuvent pas avaler des gélules, la gélule peut être ouverte et son contenu ajouté à du lait maternisé ou à du jus pomme/orange ou pomme/abricot adapté aux enfants en bas âge.

Si vous avez pris plus d'Orphacol que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus d'Orphacol que vous n'auriez dû, contactez votre médecin le plus rapidement possible. Il évaluera les résultats de vos analyses de laboratoire et vous conseillera à quel moment il convient de reprendre le traitement à la dose que vous prenez normalement.

Si vous oubliez de prendre Orphacol

Prenez votre prochaine dose au moment où vous devez la prendre normalement. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Orphacol

Il y a un risque d'endommager votre foie de façon permanente si vous arrêtez de prendre Orphacol. Vous ne devez jamais arrêter de prendre Orphacol à moins que votre médecin ne vous le conseille.

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

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.

Plusieurs patients ont eu des démangeaisons et/ou une diarrhée; cependant, la probabilité que cela se produise n'est pas connue (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Si les démangeaisons et/ou la diarrhée persistent pendant plus de trois jours, parlez-en à votre médecin.

Une augmentation des enzymes du foie (transaminases sériques) a été décrite chez quelques patients pendant le traitement par Orphacol (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Votre médecin décidera de la marche à suivre le cas échéant.

Des calculs biliaires ont été rapportés à la suite d'un traitement à long terme par Orphacol.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. 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 déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Orphacol

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 sur la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

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 Orphacol

- La substance active est l'acide cholique.
Orphacol 50 mg : chaque gélule contient 50 mg d'acide cholique.
Orphacol 250 mg : chaque gélule contient 250 mg d'acide cholique.
- Les autres composants sont :
Contenu des gélules : lactose monohydraté (voir la section 2 sous « Orphacol contient du lactose » pour plus d'informations), silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium
Enveloppe des gélules :
Orphacol 50 mg : gélatine, dioxyde de titane (E171), bleu carmin (E132);
Orphacol 250 mg : gélatine, dioxyde de titane (E171), bleu carmin (E132), oxyde fer jaune (E172).

Comment se présente Orphacol et contenu de l'emballage extérieur

Orphacol se présente sous forme de gélules oblongues. Les gélules de 50 mg d'acide cholique sont bleues et blanches et les gélules de 250 mg d'acide cholique sont vertes et blanches. Elles sont contenues dans des plaquettes thermoformées de 10 gélules chacune.

La taille des conditionnements disponibles sont : 30, 60 et 120 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
France

Fabricant

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

THERAVIA
Tél/Tel: +32 (0)2 808 2973
question@theravia.com

България

THERAVIA
Тел.: +33 (0)1 72 69 01 86
question@theravia.com

Česká republika

THERAVIA
Tel.: +33 (0)1 72 69 01 86
question@theravia.com

Danmark

Immedica Pharma AB
Tlf: +46 (0)8 533 39 500
info@immedica.com

Deutschland

THERAVIA
Tel: 08001090001
question@theravia.com

Eesti

Immedica Pharma AB
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@immedica.com

Ελλάδα

THERAVIA
Τηλ: +33 (0)1 72 69 01 86
question@theravia.com

España

THERAVIA
Tel: + (34) 914 146 613
question@theravia.com

France

THERAVIA
Tél: +33 (0)1 72 69 01 86
question@theravia.com

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (1) 230 3446
info@medisadria.hr

Lietuva

Immedica Pharma AB
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@immedica.com

Luxembourg/Luxemburg

THERAVIA
Tél/Tel: +352 278 62 329
question@theravia.com

Magyarország

Medis Hungary Kft
Tel: +36 (2) 380 1028
info@medis.hu

Nederland

THERAVIA
Tel : +31 (0)20 208 2161
question@theravia.com

Norge

Immedica Pharma AB
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@immedica.com

Polska

THERAVIA
Tel.: +33 (0)1 72 69 01 86
question@theravia.com

Portugal

THERAVIA
Tel: 800210571
question@theravia.com

România

THERAVIA
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86
question@theravia.com

Ireland

THERAVIA

Tel : +353-(0)1-903 8043

question@theravia.com

Ísland

Immedica Pharma AB

Sími: + 46 (0)8 533 39 500

info@immedica.com

Italia

THERAVIA

Tel : 800 959 161

question@theravia.com

Κύπρος

THERAVIA

Τηλ: +33 (0)1 72 69 01 86

question@theravia.com

Latvija

Immedica Pharma AB

Tel: +46 (0)8 533 39 500

info@immedica.com

Slovenija

Medis d.o.o.

Tel: +386 (1) 589 6900

info@medis.si

Slovenská republika

THERAVIA

Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

question@theravia.com

Suomi/Finland

Immedica Pharma AB

Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500

info@immedica.com

Sverige

Immedica Pharma AB

Tel: +46 (0)8 533 39 500

info@immedica.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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 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, la présente 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 leur traitement.