

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 50 mg d'acide cholique.

Excipient(s) à effet notoire: lactose (145,79 mg par gélule).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule dure (gélule).

Gélule de forme oblongue, opaque, bleue et blanche.

4. DONNÉES 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 - C_{27} -stéroïde oxydoréductase ou à un déficit en Δ^4 -3-oxostéroïde- 5β 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 3β -hydroxy- Δ^5 - C_{27} -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-cholénoïques) 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-cholénoïques) 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 -C₂₇-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 -C₂₇-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.

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 l'acide cholique ou à l'un des composants.

Utilisation concomitante de phénobarbital et d'acide cholique (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 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 souffrant de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Le phénobarbital exerce un effet antagoniste de celui de l'acide cholique. L'utilisation de phénobarbital chez les patients présentant un déficit en 3β -hydroxy- Δ^5 - C_{27} -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 7α -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'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 Fécondité, 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.

Fécondité

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

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

Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. L'acide cholique n'a pas d'effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 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).

Affections gastro-intestinales	Diarrhées
Affections hépatobiliaires	Augmentation des transaminases Calculs biliaires
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit

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.

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 suspecte 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

Groupe pharmacothérapeutique: Thérapeutique hépatique et biliaire, médicaments à base d'acide cholique, 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 - C_{27} -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 - C_{27} -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 7α -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 - C_{27} -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 - C_{27} -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.

Ce médicament a été autorisé dans des «circonstances exceptionnelles».

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 sur cette spécialité pharmaceutique.

L'Agence européenne des médicaments 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 7 α -hydroxy en acide désoxycholique (3 α , 12 α -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 disponibles dans la littérature ne révèlent pas de risque particulier pour l'homme, d'après des études de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de potentiel cancérigène et de toxicité pour la reproduction. 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:
gélatine
dioxyde de titane (E171)
bleu carmin (E132)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°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 produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

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

Laboratoire CTRS
63, rue de l'Est
92100 Boulogne-Billancourt
France

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

EU/1/13/870/001

EU/1/13/870/002

EU/1/13/870/003

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

Date de première autorisation: 12 septembre 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

▼ 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 250 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 250 mg d'acide cholique.

Excipient(s) à effet notoire: lactose (66,98 mg par gélule).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule dure (gélule).

Gélule de forme oblongue, opaque, verte et blanche.

4. DONNÉES 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 - C_{27} -stéroïde oxydoréductase ou à un déficit en Δ^4 -3-oxostéroïde- 5β 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 3β -hydroxy- Δ^5 - C_{27} -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-choléniques) 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-choléniques) 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 -C₂₇-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 -C₂₇-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.

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 l'acide cholique ou à l'un des composants.

Utilisation concomitante de phénobarbital et d'acide cholique (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 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 souffrant de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Le phénobarbital exerce un effet antagoniste de celui de l'acide cholique. L'utilisation de phénobarbital chez les patients présentant un déficit en 3β -hydroxy- Δ^5 - C_{27} -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 7α -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'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 Fécondité, 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.

Fécondité

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

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

Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. L'acide cholique n'a pas d'effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 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).

Affections gastro-intestinales	Diarrhées
Affections hépatobiliaires	Augmentation des transaminases Calculs biliaires
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit

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.

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 signalés, 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

Groupe pharmacothérapeutique: Thérapeutique hépatique et biliaire, médicaments à base d'acide cholique, 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 3 à 5 patients présentant un déficit en 3β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-stéroïde oxydoréductase pour 10 millions d'habitants et une prévalence estimée dix fois plus faible 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, des résultats relatifs au traitement par l'acide cholique pour environ 60 patients présentant un déficit en 3β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-stéroïde oxydoréductase sont rapportés dans la littérature. Des données détaillées sur le long terme concernant le traitement par l'acide cholique en monothérapie sont disponibles pour 14 patients observés sur une durée allant jusqu'à 12,9 ans. Les résultats du traitement par l'acide cholique pour sept patients présentant un déficit en Δ^4 -3-oxostéroïde-5 β -réductase sur une durée maximale de 14 ans sont rapportés dans la littérature. Des données détaillées sur le moyen et le long terme sont disponibles pour cinq 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, comprenant principalement des nourrissons âgés d'un mois, des enfants et des adolescents. Cependant, les nombres absolus de cas sont faibles.

Ce médicament a été autorisé dans des «circonstances exceptionnelles».

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 sur cette spécialité pharmaceutique.

L'Agence européenne des médicaments 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 7 α -hydroxy en acide désoxycholique (3 α , 12 α -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.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques disponibles dans la littérature ne révèlent pas de risque particulier pour l'homme, d'après des études de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de potentiel cancérigène et de toxicité pour la reproduction. 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 signalés 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:

gélatine
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

A conserver à une température ne dépassant pas 30°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 produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

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

Laboratoires CTRS
63, rue de l'Est
92100 Boulogne-Billancourt
France

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

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

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <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 POUR 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

Amatsi
17, Parc des Vautes
34980 Saint Gély du Fesc
France

Ou

Laboratoires CTRS
63, rue de l'Est
92100 Boulogne-Billancourt
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.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

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 minimisation du risque) est franchie.
- **Mesures additionnelles de minimisation 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 3 β -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	Délai
<p>Le laboratoire CTRS 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-Δ^5-C₂₇-stéroïde oxydoréductase ou en Δ^4-3-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>- premier PSUR - réévaluation annuelle</p>