

# SUPPORT EDUCATIF

KOLBAM 50 mg gélules / KOLBAM 250 mg gélules



## INTRODUCTION

Ce document de mesures de minimisation fait partie du Plan de Gestion de Risques et s'inscrit dans le cadre des engagements requis par les autorités européennes pour l'AMM.

▼ Kolbam fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) est annexé à ce document. Il est également disponible sur le site de l'agence européenne du médicament (EMA) :

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002081/human\\_med\\_001718.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002081/human_med_001718.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

## INDICATIONS

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

Le traitement entraîne une amélioration de la production de la bile, de l'absorption des graisses, la restauration de la rétro-inhibition physiologique de la synthèse des acides biliaires, ainsi que la diminution de la production de métabolites toxiques des acides biliaires.

## DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)).

## CALCUL DE LA DOSE CORRECTE

Le traitement doit être instauré et surveillé par des médecins, y compris pédiatres, expérimentés dans la prise en charge de ce type de maladies.

La **dose recommandée d'acide cholique** est de **10 à 15 mg/kg/jour**, chez les adultes et chez les patients pédiatriques.

La dose totale calculée peut être administrée soit en une prise quotidienne unique, soit divisée en plusieurs prises, selon la méthode la plus appropriée pour chaque patient.

La **dose totale doit être ajustée par la suite** afin d'obtenir l'effet souhaité, mais elle **ne doit pas dépasser un maximum de 15 mg/kg/jour**.

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

## INSTRUCTIONS SUR L'ADMINISTRATION DU PRODUIT

- Prendre l'acide cholique au cours d'un repas si possible à la même heure chaque jour, le matin et/ou le soir.
- Les gélules doivent être avalées entières (sans les mâcher) avec de l'eau.
- Les gélules empêchent les patients de sentir le goût désagréable de la substance active.

### UTILISATION CHEZ LES ENFANTS :

Chez les nourrissons et les enfants ne pouvant pas avaler les gélules: ouvrir avec précaution la gélule et mélanger le contenu à des aliments mous tels que la purée de pommes de terre ou la compote de pomme ou mélanger avec du lait maternisé, du lait maternel ou de la purée de fruit.

Une fois ouvert et mélangé, le contenu des gélules restera sous la forme de granules dans le lait ou les aliments.

Le mélange doit être pris immédiatement après sa préparation. La quantité totale doit être consommée pour s'assurer que la dose requise a bien été prise par le patient.

*L'ouverture de la gélule et le mélange du médicament avec des aliments pourraient atténuer le goût désagréable dans une certaine mesure mais aucune donnée de compatibilité ou de goût n'est disponible.*

### Pour une posologie de 10mg/kg/jour

Masse corporelle (kg)	Nombre de gélules de 50 mg	Nombre de gélules de 250 mg
4 à 6	1	0
7 à 10	2	0
11 à 15	3	0
16 à 20	4	0
21 à 25	0	1
26 à 30	1	1
31 à 35	2	1
36 à 40	3	1
41 à 45	4	1
46 à 50	0	2
51 à 55	1	2
56 à 60	2	2
61 à 65	3	2
66 à 70	4	2
71 à 75	0	3
76 à 80	1	3

Nombre de gélules de KOLBAM nécessaires pour atteindre une posologie recommandée de 10 mg/kg/jour.

### Pour une posologie de 15mg/kg/jour

Masse corporelle (kg)	Nombre de gélules de 50 mg	Nombre de gélules de 250 mg
4 à 6	1	0
7 à 9	2	0
10 à 13	3	0
14 à 16	4	0
17 à 19	0	1
20 à 23	1	1
24 à 26	2	1
27 à 29	3	1
30 à 33	4	1
34 à 36	0	2
37 à 39	1	2
40 à 43	2	2
44 à 46	3	2
47 à 49	4	2
50 à 53	0	3
54 à 56	1	3
57 à 59	2	3
60 à 63	3	3
64 à 66	4	3
67 à 69	0	4
70 à 73	1	4
74 à 76	2	4
77 à 79	3	4
80	4	4

Nombre de gélules de KOLBAM nécessaires pour atteindre une posologie recommandée de 15 mg/kg/jour.

## SURVEILLANCE

Pendant l'instauration du traitement et l'ajustement de la dose, les paramètres suivants doivent être surveillés afin de contrôler et de vérifier l'effet thérapeutique :

- Les taux d'acides biliaires sériques et urinaires par Chromatographie Gazeuse couplée à une spectrométrie de masse (GC-MS), une spectrométrie de masse par bombardement d'atomes rapides (FAB-MS) ou une technologie équivalente couplée à un spectromètre de masse ;
- Les concentrations des métabolites anormaux des acides biliaires ;
- Des tests de la fonction hépatique (gamma glutamyltransférases sériques : Gamma GT et alanine aminotransférases : ALAT).

Il convient de choisir la dose la plus faible d'acide cholique réduisant de manière efficace les métabolites des acides biliaires. Les patients doivent être surveillés initialement tous les 3 mois pendant la première année, puis tous les 6 mois durant les trois années suivantes, et annuellement au-delà. En cas d'absence persistante de réponse thérapeutique à la monothérapie par l'acide cholique, d'autres options de traitement doivent être envisagées.

- Des investigations supplémentaires doivent être réalisées pour surveiller le traitement pendant :
  - Des périodes de croissance rapide ;
  - Une maladie associée ;
  - Une grossesse.

## SITUATIONS PARTICULIÈRES

### *Patients présentant une hypertriglycéridémie familiale*

L'absorption intestinale de l'acide cholique est susceptible d'être faible. Dans ce cas, une dose élevée peut être nécessaire pour supprimer les acides biliaires urinaires.

### *Population pédiatrique*

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

### *Sujets âgés (de plus de 65 ans)*

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

### *Insuffisance rénale*

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

### *Insuffisance hépatique*

Les patients atteints de l'une des trois erreurs innées du métabolisme des acides biliaires peuvent présenter un certain degré d'insuffisance hépatique ou de cholestase. La dose d'acide cholique doit être ajustée individuellement. Les patients atteints d'une erreur innée du métabolisme des acides biliaires, et présentant une insuffisance hépatique non liée à leur maladie principale, doivent être étroitement surveillés.

### *Grossesse*

Les données disponibles sur l'utilisation de l'acide cholique chez les femmes enceintes sont limitées. Des grossesses normales ont été rapportées chez des femmes traitées par de l'acide cholique. Des données limitées provenant d'études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité directe sur la reproduction. Le traitement par l'acide cholique peut être envisagé pendant la grossesse si le bénéfice l'emporte sur tout risque éventuel.

### *Allaitement*

Aux doses thérapeutiques, aucun effet sur le nouveau-né allaité n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique de la mère à l'acide cholique pendant l'allaitement est négligeable. Le traitement par l'acide cholique peut être envisagé pendant l'allaitement si le bénéfice l'emporte sur tout risque éventuel.

### *Fertilité*

Aucune donnée disponible.

## INTERACTIONS AVEC LA NOURRITURE ET LES AUTRES MEDICAMENTS

- Aucune étude d'interaction avec l'acide cholique et des médicaments administrés ou des aliments pris concomitamment n'a été réalisée.
- L'effet d'aliments sur la biodisponibilité de l'acide cholique n'a pas été étudié. Il y a une possibilité théorique que la prise d'aliments puisse augmenter la biodisponibilité de l'acide cholique et améliorer sa tolérance. Il est recommandé de prendre l'acide cholique au cours d'un repas
- **Le phénobarbital est contre-indiqué** chez les patients traités avec de l'acide cholique.
- La **ciclosporine** modifie la pharmacocinétique de l'acide cholique. Les patients traités avec de la ciclosporine doivent être étroitement surveillés.
- **Les œstrogènes, les contraceptifs oraux, le clofibrate** et potentiellement d'autres **agents entraînant une diminution des lipides** augmentent la sécrétion hépatique de cholestérol et favorisent la formation de calculs biliaires de cholestérol; ils peuvent donc inhiber l'efficacité de l'acide cholique. Tout médicament intervenant sur la cholestase médicamenteuse par inhibition des transporteurs pourrait diminuer l'efficacité du traitement par l'acide cholique lors d'une co-administration. Dans ces cas, les taux sériques et biliaires d'acide cholique doivent être étroitement surveillés et la dose doit être ajustée en conséquence.
- les séquestrants des acides biliaires (cholestyramine, colestipol ou colésévélam) et les **anti-acides à base d'aluminium**, peuvent réduire les taux d'acide cholique. Si l'utilisation d'un tel médicament contenant une de ces substances s'avérait nécessaire, la dose d'acide cholique doit avoir lieu 5 heures avant ou après la prise de ce médicament.

### Titulaire

**Retrophin**

Retrophin Europe Limited  
Palmerston House, Fenian Street  
Dublin 2  
Irlande

## SYMPTÔMES ET SIGNES DE SURDOSAGE ET SA PRISE EN CHARGE

### SYMPTÔMES ET SIGNES DE SURDOSAGE :

Des épisodes de surdosage symptomatique (ou de posologie excessive) ont été signalés, notamment de surdosage accidentel. Les caractéristiques cliniques se limitaient à un prurit et une diarrhée. Des analyses de laboratoire ont révélé une augmentation des transaminases gamma glutamyltransférase sérique (GGT) et des concentrations des acides biliaires sériques.

Remarque : Des augmentations transitoires des transaminases lors de l'instauration du traitement par l'acide cholique n'indiquent pas un surdosage, et ne nécessitent pas de réduction de la dose, à condition que les taux de GGT ne soient pas élevés et que les taux d'acides biliaires sériques soient en baisse ou dans la normale.

### PRISE EN CHARGE :

En cas de surdosage, la réduction de la dose administrée conduit à la résolution des signes cliniques et à la correction des paramètres anormaux.

Dans l'éventualité d'un surdosage, les étapes suivantes doivent être suivies :

- Surveillance continue;
- Traitement symptomatique;
- Réduction de la dose quotidienne d'acide cholique

### Exploitant



MEDIPHA SANTE  
Les Fjords - Immeuble Oslo  
19 avenue de Norvège  
91953 Courtaboeuf Cedex  
FRANCE

## KOLBALM®

50 mg / 250 mg GELULES • ACIDE CHOLIQUE

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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

#### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kolbam 50 mg / 250 mg, gélules.

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

*Gélule 50 mg*: Gélule de taille 2 avec une tête et un corps orange foncé (portant les inscriptions "ASK001" et «50 mg» en noir). *Gélule 250 mg*: gélule de taille 0 avec une tête et un corps blanc (inscription noire «ASK002» et «250 mg»). Les gélules contiennent une poudre blanche.

#### 4. DONNÉES CLINIQUES

##### 4.1 Indications thérapeutiques

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

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

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

##### Posologie

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

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

Les patients doivent être surveillés initialement tous les 3 mois pendant la première année, puis tous les 6 mois durant les trois années suivantes et annuellement au-

delà. En cas d'absence persistante de réponse thérapeutique à la monothérapie par l'acide cholique, d'autres options de traitement doivent être envisagées, voir rubrique 4.4.

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

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

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

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

##### Populations spéciales

##### *Patients présentant une hypertriglycéridémie familiale*

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

##### *Population pédiatrique*

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

Aucune donnée n'est disponible.

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

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

#### *Insuffisance rénale*

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

#### *Insuffisance hépatique*

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

Aucune donnée n'est disponible concernant le traitement par l'acide cholique des patients présentant des erreurs congénitales du métabolisme des acides biliaires et une insuffisance hépatique non liée à leur maladie principale. En l'absence d'expérience clinique dans cette population de patients, aucune recommandation de dose ne peut être formulée. Les patients présentant une insuffisance hépatique non liée à leur maladie principale, qui reçoivent un traitement par l'acide cholique doivent être étroitement surveillés.

#### Mode d'administration

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

### **4.3 Contre-indications**

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

Utilisation concomitante de phénobarbital (voir rubrique 4.5).

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

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

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

#### Hypertriglycéridémie familiale

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

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

Aucune étude d'interaction avec l'acide cholique et des médicaments administrés ou des aliments pris

concomitamment n'a été réalisée.

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

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

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

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

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

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

#### Grossesse

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

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

#### Allaitement

Les données relatives à l'excrétion de l'acide cholique et de ses métabolites dans le lait maternel sont très limitées. Les données disponibles chez les animaux font apparaître une excrétion d'acide cholique dans le lait (voir rubrique 5.3). Aux doses thérapeutiques, aucun effet sur le nouveau-né allaité n'est attendu dans la mesure où l'exposition

systémique de la mère à l'acide cholique pendant l'allaitement est négligeable (voir rubrique 5.2). L'acide cholique peut être utilisé pendant l'allaitement si le médecin estime que les bénéfices pour la patiente sont supérieurs au risque possible.

#### Fertilité

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

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

Aucune étude des effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. L'acide cholique n'a aucune influence ou seulement une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables chez les patients (adultes et enfants) traités par de l'acide cholique sont en général d'intensité légère à modérée; les principaux effets observés sont présentés dans le tableau ci-dessous. Les événements étaient transitoires et ils n'ont en général pas interféré avec le traitement.

##### Tableau des effets indésirables

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

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

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

Classe des systèmes d'organes MedDRA	Terme préféré	Fréquence
Affections du système nerveux	Neuropathie périphérique légère	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhées	Fréquent
	Nausées légères	
	Reflux léger	
	Diarrhées modérées	
	œsophagite par reflux	
Affections hépatobiliaires	Jaunisse	Fréquent
	Élévation des transaminases sériques	Fréquence indéterminée

	Calculs biliaires	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Lésion cutanée	Fréquent
	Prurit	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Malaise	Fréquent

##### Description de certains effets indésirables

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

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

##### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, site internet: [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

#### 4.9 Surdosage

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

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

### 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique:

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

##### Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

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

- déficit en stérol 27-hydroxylase (se manifestant par une xanthomatose cérébrotendineuse, XCT),
- déficit en 2- (ou  $\alpha$ -) méthylacyl-CoA racémase (AMACR),
- déficit en cholestérol 7 $\alpha$ -hydroxylase (CYP7A1).

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

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

#### Efficacité et sécurité clinique

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

- déficit en stérol 27-hydroxylase (se manifestant par une xanthomatose cérébrotendineuse, XCT) (n = 5),
- déficit en 2- (ou  $\alpha$ -) méthylacyl-CoA racémase (AMACR) (n = 1),

- déficit en cholestérol 7 $\alpha$ -hydroxylase (CYP7A1) (n = 1).

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

L'étude CAC-002-01 (*An open-label, single-centre, nonrandomized continuation study of cholic acid capsules in subjects with inborn errors of bile acid synthesis*) était la suite de l'étude CAC-91-10-10 et a commencé le 1er janvier 2010. Il s'agissait d'une étude en ouvert, à un bras, non randomisée, incluant des sujets éligibles ayant reçu antérieurement de l'acide cholique dans le cadre de l'étude CAC-91-10-10 et des sujets nouvellement diagnostiqués. L'efficacité thérapeutique et la sécurité du traitement par l'acide cholique ont été évaluées chez des patients présentant des erreurs congénitales du métabolisme des acides biliaires. Un total de 41 patients ont participé à l'étude clinique et ont reçu au moins une dose d'acide cholique. Parmi ces 41 patients, 29 présentaient des troubles de la synthèse des acides biliaires primaires, notamment un déficit en stérol 27-hydroxylase (se manifestant par une xanthomatose cérébrotendineuse, XCT) (n = 4).

Dans toutes les études, il a été administré une dose de 10 à 15 mg/kg/jour. L'efficacité a été démontrée de deux manières:

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

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

Dans l'étude CAC-002-01, l'âge des patients au début de l'étude se situait entre 0,3 et 35 ans, avec un âge moyen de 9,0 ans. Les patients concernés présentaient souvent d'importantes comorbidités, notamment une atteinte du SNC, qui ne peut être traitée par la prise en charge des anomalies biliaires.

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

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

Parmi les 29 patients décrits ci-dessus qui ont été traités



dans le cadre de l'étude CAC-002-01, 3 patients sont sortis de l'étude (tous en raison d'EI) et un patient est décédé.

Dans l'étude CAC-91-10-10, l'analyse de l'efficacité a montré que le traitement par l'acide cholique a induit une amélioration significative, c'est-à-dire une diminution de l'excrétion d'acides biliaires urinaires chez les patients présentant des déficits en une seule enzyme. Des améliorations générales du taux d'acides biliaires urinaires atypiques ont également été observées dans les groupes ayant un déficit spécifique.

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

Dans une analyse intermédiaire de l'étude CAC-002-01, l'analyse de l'efficacité pour les acides biliaires urinaires et les transaminases, effectuée en comparant les valeurs en ligne de base et les valeurs les moins bonnes obtenues par la suite pour la population globale, qui incluait à la fois les patients sous acide cholique au début de l'étude et les patients naïfs de traitement, n'a révélé aucun changement statistiquement significatif. Des résultats similaires ont été obtenus pour l'analyse de la taille et du poids. Les valeurs moyennes pour la bilirubine totale sont également restées stables d'après l'analyse consistant à comparer les valeurs en ligne de base et les valeurs les moins bonnes obtenues par la suite.

#### Population pédiatrique

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

#### Autres informations

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

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

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

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

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

et à l'aide de transporteurs. Dans le foie, l'acide cholique est conjugué dans des proportions caractéristiques de l'espèce, avec de la glycine et/ou de la taurine, en une forme plus hydrophile.

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

Tout acide cholique conjugué non absorbé dans l'iléon passe dans le colon, où il peut être métabolisé par des bactéries, principalement par déconjugaison et par 7-déshydroxylation. L'acide cholique déconjugué et l'acide désoxycholique, le produit de la 7-déshydroxylation, sont absorbés passivement dans le colon et retournent au foie par la veine porte, où ils sont reconjugués.

De cette manière, la grande majorité du pool d'acides biliaires est conservée et effectue plusieurs cycles pendant l'alimentation. Tout acide cholique non absorbé est excrété dans les fèces, soit inchangé, soit après déshydroxylation via le métabolisme bactérien.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

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

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

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

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

L'administration intraveineuse d'une dose unique d'acide cholique à des brebis gravides en fin de gestation a démontré une exposition systémique à l'acide cholique des

foetus, avec aucun effet ni sur la mère ni sur les foetus autre qu'une augmentation des mises bas précoces. La pertinence des données animales en ce qui concerne la sécurité du traitement par l'acide cholique est incertaine, en raison de la forte variabilité inter-animale connue de l'homéostasie des acides biliaires. Les alcools biliaires et les acides biliaires présentent une remarquable diversité structurale entre différentes espèces animales.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Contenu de la gélule

Mélange de cellulose microcristalline et de silice colloïdale Stéarate de magnésium

#### Enveloppe de la gélule 50 mg Gélatine

Dioxyde de titane (E171) Oxyde de fer rouge (E172)

#### Enveloppe de la gélule 250 mg Gélatine

Dioxyde de titane (E171)

#### Encre d'impression Gommess laques (E904)

Propylèneglycol (E1520)

Solution concentrée d'ammoniaque (E527) Hydroxyde de potassium (E525)

Oxyde de fer noir (E172)

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

3 ans.

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

### 6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

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

Boîte de 90 gélules.

### 6.6 Précautions particulières d'élimination

#### Utilisation dans la population pédiatrique

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

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

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

Retrophin Europe Limited, Palmerston House, Fenian

Street Dublin 2, Irlande

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

EU/1/13/895/001 et EU/1/13/895/002

## 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION

20 novembre 2015

## 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

01/2017

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



### Titulaire

**Retrophin**

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

### Exploitant



**MEDIPHA SANTE**  
Les Fjords - Immeuble Oslo  
19 avenue de Norvège  
91953 Courtaboeuf Cedex  
France

**Tél : 01.69.59.23.00**  
**Email : [pharmacovigilance@medipha.eu](mailto:pharmacovigilance@medipha.eu)**