

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Orphacol 50 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula dura contiene 50 mg di acido colico.

Eccipiente(i) con effetti noti: lattosio monoidrato (145,79 mg per capsula)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula dura (capsula).

Capsula oblunga, opaca, bianca e blu.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Orphacol è indicato per il trattamento dei difetti congeniti della sintesi degli acidi biliari primari causati dal deficit di 3β -idrossi- Δ^5 - C_{27} -steroidi ossidoreduttasi o deficit di Δ^4 -3-ossosteroidi- 5β -reduttasi in lattanti, bambini e adolescenti da 1 mese a 18 anni di età e negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato da un gastroenterologo/epatologo esperto o da un gastroenterologo/epatologo pediatrico nel caso di pazienti in età pediatrica.

In caso di persistente mancanza di risposta terapeutica alla monoterapia con acido colico, si devono prendere in considerazione altre possibilità di trattamento (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono essere monitorati nel modo seguente: ogni tre mesi nel corso del primo anno, ogni sei mesi nel corso dei tre anni successivi e in seguito annualmente (vedere quanto segue).

Posologia

La dose deve essere adattata per ciascun paziente in un reparto specialistico secondo i profili cromatografici degli acidi biliari su sangue e/o urine.

Deficit di 3β -idrossi- Δ^5 - C_{27} -steroidi ossidoreduttasi

La dose giornaliera va da 5 a 15 mg/kg in lattanti, bambini, adolescenti e adulti. In tutti i gruppi di età la dose minima è di 50 mg e va adeguata con variazioni di 50 mg. Negli adulti la dose quotidiana non deve superare i 500 mg.

Deficit di Δ^4 -3-ossosteroide-5 β -reduttasi

La dose giornaliera va da 5 a 15 mg/kg in lattanti, bambini, adolescenti e adulti. In tutti i gruppi di età la dose minima è di 50 mg e va adeguata con variazioni di 50 mg. Negli adulti la dose quotidiana non deve superare i 500 mg.

La dose giornaliera può essere divisa se consiste di più di una capsula allo scopo di simulare la produzione continua di acido colico nel corpo e ridurre il numero di capsule assunte per ciascuna somministrazione.

Durante l'inizio della terapia e l'aggiustamento posologico i livelli di acidi biliari in siero e/o urine devono essere monitorati in modo intensivo (almeno ogni tre mesi durante il primo anno di trattamento, ogni sei mesi durante il secondo anno) utilizzando tecniche analitiche adeguate. Devono essere dosate le concentrazioni dei metaboliti anormali di acidi biliari sintetizzati nel deficit di 3 β -idrossi- Δ^5 -C₂₇-steroidi ossidoreduttasi (3 β , 7 α -diidrossi- e 3 β , 7 α , 12 α -triidrossi-5-acido colenico) o nel deficit di Δ^4 -3-ossosteroide-5 β -reduttasi (3-oxo-7 α -idrossi- e 3-oxo-7 α , 12 α -diidrossi-4-acido colenico). A ogni esame, deve essere considerata la necessità di una regolazione della dose. Deve essere scelta la più bassa dose di acido colico che riduca efficacemente i metaboliti di acidi biliari il più possibile vicino allo zero.

I pazienti che in precedenza sono stati trattati con altri acidi biliari o altre preparazioni a base di acido colico devono essere attentamente monitorati allo stesso modo durante l'inizio della terapia con Orphacol. La dose deve essere regolata di conseguenza come descritto sopra.

Devono essere monitorati anche i parametri epatici, preferibilmente con maggiore frequenza rispetto ai livelli di acidi biliari in siero e/o urine. Un aumento contemporaneo di gammaglutamiltransferasi (GGT), alanina aminotransferasi (ALT) e/o degli acidi biliari nel siero oltre i livelli normali può indicare un sovradosaggio. All'inizio del trattamento con acido colico sono stati osservati transitori rialzi delle transaminasi che non indicano la necessità di ridurre la dose se la GGT non è aumentata e se i livelli di acidi biliari sierici sono ridotti o a livelli normali.

Dopo il periodo iniziale, devono essere dosati come minimo ogni anno i livelli di acidi biliari sierici e/o urinari (utilizzando tecniche analitiche adeguate) e i parametri di funzionalità epatica, con conseguente aggiustamento della dose. Per il monitoraggio della terapia durante i periodi di rapida crescita, malattia concomitante e gravidanza devono essere eseguiti esami ulteriori o con maggiore frequenza (vedere paragrafo 4.6).

Popolazioni speciali

Anziani (età pari o superiore a 65 anni)

Non c'è esperienza sui pazienti anziani. La dose di acido colico deve essere personalizzata nel singolo caso.

Compromissione renale

Non sono disponibili dati sui pazienti con compromissione renale. La dose di acido colico deve essere personalizzata nel singolo caso.

Compromissione epatica

Sono disponibili dati limitati sui pazienti con compromissione epatica da lieve a grave correlata al deficit di 3 β -idrossi- Δ^5 -C₂₇-steroidi ossidoreduttasi o deficit di Δ^4 -3-ossosteroide-5 β -reduttasi. Ci si attende che i pazienti presentino un certo grado di compromissione epatica alla diagnosi che migliora con la terapia con acido colico. La dose di acido colico deve essere personalizzata nel singolo caso.

Non esiste esperienza nei pazienti con compromissione epatica dovuta a cause diverse dal deficit di 3 β -idrossi- Δ^5 -C₂₇-steroidi ossidoreduttasi o deficit di Δ^4 -3-ossosteroide-5 β -reduttasi e non è possibile fornire raccomandazioni sulla dose. I pazienti con compromissione epatica devono essere strettamente monitorati (vedere paragrafo 4.4).

Ipertrigliceridemia familiare.

È presumibile che i pazienti con nuova diagnosi o anamnesi di ipertrigliceridemia familiare assorbano poco l'acido colico nell'intestino. La dose di acido colico per i pazienti con ipertrigliceridemia familiare andrà stabilita e adeguata come descritto, ma può essere necessaria e sicura una dose elevata, in particolare superiore al limite di 500 mg/die per i pazienti adulti.

Popolazione pediatrica

La terapia con acido colico è stata usata per i lattanti dall'età di 1 mese e per bambini e adolescenti. Le raccomandazioni di dosaggio riflettono l'utilizzo in questa popolazione. La dose quotidiana nei lattanti da 1 mese a 2 anni di età, bambini e adolescenti va da 5 a 15 mg/kg e deve essere personalizzata nel singolo caso.

Modo di somministrazione

Le capsule di Orphacol devono essere assunte con gli alimenti approssimativamente alla stessa ora ogni giorno, al mattino e/o alla sera. La somministrazione con gli alimenti può aumentare la biodisponibilità dell'acido colico e migliorare la tollerabilità. Orari di somministrazione regolari e fissi migliorano l'adesione alla terapia da parte del paziente o di chi si occupa di lui. Le capsule devono essere ingoiate intere con acqua senza masticarle.

Nel caso di lattanti e bambini che non possono ingoiare le capsule, le capsule possono essere aperte e il loro contenuto aggiunto a latte per bambini o succo. Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Uso di fenobarbitale e acido colico in associazione (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sono stati segnalati casi di epatotossicità grave, compresi casi con esito fatale, durante l'uso di acido colico. Il trattamento con acido colico nei pazienti con compromissione epatica pre-esistente, deve essere somministrato sotto stretto monitoraggio e, in tutti i pazienti, deve essere sospeso in caso di anomala funzione epatocellulare se questa, dalle misurazioni del tempo di protrombina, non migliora entro tre mesi dall'inizio del trattamento con acido colico. Deve essere osservata una riduzione concomitante degli acidi biliari totali urinari. Il trattamento deve essere sospeso prima se vi sono indicatori evidenti di una grave compromissione epatica.

Ipertrigliceridemia familiare

I pazienti con un'ipertrigliceridemia familiare di nuova diagnosi o con anamnesi familiare per questa malattia possono assorbire scarsamente l'acido colico dall'intestino. La dose di acido colico in questi pazienti deve essere stabilita e adeguata come descritto ma potrebbe essere necessaria una dose elevata, in particolare superiore al limite di 500 mg al giorno per i pazienti adulti.

Eccipienti

Le capsule di Orphacol contengono lattosio. I pazienti con rari disturbi ereditari di intolleranza al galattosio, il deficit totale di lattasi o il malassorbimento glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il fenobarbitale antagonizza l'effetto dell'acido colico. L'uso di fenobarbitale è controindicato in pazienti con deficit di 3β -idrossi- Δ^5 - C_{27} -steroidi ossidoreduttasi o di Δ^4 -3-ossosteroidi- 5β -reduttasi trattati con acido colico (vedere paragrafo 4.3). Devono essere utilizzati trattamenti alternativi.

La ciclosporina altera la farmacocinetica dell'acido colico inibendo la captazione epatica e la secrezione epatobiliare degli acidi biliari e anche la sua farmacodinamica inibendo la colesterolo 7α -idrossilasi. La somministrazione contemporanea deve essere evitata. Se la somministrazione di ciclosporina è considerata necessaria devono essere monitorati strettamente i livelli di acidi biliari nel siero e nelle urine e la dose di acido colico deve essere adeguata di conseguenza.

I sequestranti degli acidi biliari (colestiramina, colestipolo, colesvelam) e alcuni antiacidi (p.es. idrossido di alluminio) legano gli acidi biliari e portano alla loro eliminazione. Ci si attende che la somministrazione di questi prodotti medicinali riduca l'effetto dell'acido colico. La dose di sequestranti degli acidi biliari o di antiacidi deve essere separata dalla dose di acido colico da un intervallo di cinque ore, indipendentemente da quale prodotto medicinale sia somministrato per primo.

L'effetto del cibo sulla biodisponibilità dell'acido colico non è stato studiato. Esiste una possibilità teorica che la somministrazione di cibo possa aumentare la biodisponibilità dell'acido colico e migliorare la tollerabilità.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Non sono necessarie misure contraccettive per donne potenzialmente fertili trattate con acido colico o per i loro partner. Le donne potenzialmente fertili devono eseguire un test di gravidanza appena si sospetta la gravidanza stessa.

Gravidanza

Esistono pochi dati (meno di 20 gravidanze portate a termine) relativi all'uso di acido colico in donne in gravidanza. Le gravidanze esposte non hanno mostrato reazioni avverse all'acido colico e sono nati bambini normali e sani. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

È estremamente importante che le donne in gravidanza continuino la loro terapia durante la gravidanza stessa. Come misura precauzionale le donne in gravidanza e i feti devono essere strettamente monitorati.

Allattamento

L'acido colico e i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno, ma non è stato dimostrato alcun effetto di Orphacol assunto a dosi terapeutiche su neonati/lattanti allattati da donne trattate. Orphacol può essere usato durante l'allattamento con latte materno.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti dell'acido colico sulla fertilità. A dosi terapeutiche non si presume alcun effetto sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'acido colico non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

A causa della rarità della malattia, le informazioni riguardanti le reazioni avverse più serie e/o che si verificano più frequentemente sono limitate. Diarrea, aumento delle transaminasi e prurito sono stati associati a sovradosaggio e sono scomparsi dopo la riduzione della dose. In un numero molto limitato di pazienti è stato segnalato lo sviluppo di calcoli biliari associato al trattamento a lungo termine.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

La tabella seguente elenca le reazioni avverse osservate in letteratura durante il trattamento con acido colico. La frequenza di queste reazioni non è nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse
Patologie gastrointestinali	Diarrea
Patologie epatobiliari	Aumento delle transaminasi Calcoli biliari
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Durante il trattamento con Orphacol è stata osservata la comparsa di prurito e/o diarrea. Queste reazioni sono diminuite dopo la riduzione di dosaggio e suggeriscono un sovradosaggio. Nei pazienti con prurito e/o diarrea persistente deve essere indagata la possibilità di un sovradosaggio con un test degli acidi biliari sierici e/o urinari (vedere paragrafo 4.9).

Dopo terapie di lungo termine sono stati osservati calcoli biliari.

Popolazione pediatrica

Le informazioni relative alla sicurezza qui presentate provengono prevalentemente da pazienti pediatrici. I dati a disposizione in letteratura non sono sufficienti per rilevare una differenza nella sicurezza all'interno dei gruppi di età pediatrici o tra pazienti pediatrici e adulti.

Altre popolazioni speciali

Consultare il paragrafo 4.2 per l'uso di Orphacol nelle popolazioni speciali.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riferiti episodi di sovradosaggio sintomatici, compreso il sovradosaggio accidentale. Le caratteristiche cliniche si limitavano a prurito e diarrea. I test di laboratorio mostravano aumenti dei livelli di gammaglutamiltransferasi sierica (GGT), transaminasi e acidi biliari sierici. La riduzione della dose ha comportato la risoluzione dei segni clinici e la correzione di parametri di laboratorio anormali.

In caso di sovradosaggio accidentale si deve continuare il trattamento alla dose raccomandata dopo la normalizzazione dei segni clinici e/o delle anomalie biologiche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: terapia biliare, acidi biliari e derivati, codice ATC: A05AA03

L'acido colico è l'acido biliare primario prevalente negli esseri umani. Nei pazienti con deficit congenito di 3β -idrossi- Δ^5 -C₂₇-steroidi ossidoreduttasi o deficit di Δ^4 -3-ossosteroidi- 5β -reduttasi la biosintesi degli acidi biliari primari è ridotta o assente. Entrambe queste malattie congenite sono estremamente rare, con una prevalenza in Europa di circa 3-5 pazienti con deficit di 3β -idrossi- Δ^5 -C₂₇-steroidi ossidoreduttasi per 10 milioni di abitanti e una prevalenza stimata dieci volte inferiore per il deficit di Δ^4 -3-ossosteroidi- 5β -reduttasi. In assenza di terapia, nel fegato, nel siero e nelle urine prevalgono i metaboliti non fisiologici degli acidi biliari ad azione colestatica ed epatotossici. Il razionale della terapia consiste in: ripristino della componente del flusso biliare dipendente dagli acidi biliari che permetta a sua volta il ripristino della secrezione biliare e dell'eliminazione biliare dei metaboliti tossici; inibizione della produzione dei metaboliti tossici degli acidi biliari con un feedback negativo sulla colesterolo 7α -idrossilasi, che rappresenta l'enzima limitante della sintesi degli acidi biliari stessi; miglioramento delle condizioni nutrizionali del paziente con la correzione del malassorbimento intestinale dei grassi e delle vitamine liposolubili.

In letteratura vengono riferite esperienze cliniche su piccole coorti di pazienti e singoli casi clinici; il numero assoluto di pazienti è piccolo a causa della rarità di queste malattie. Questa rarità inoltre ha reso impossibile effettuare studi clinici controllati. In generale, in letteratura sono descritti i risultati del trattamento con acido colico in circa 60 pazienti con deficit di 3β -idrossi- Δ^5 -C₂₇-steroidi ossidoreduttasi. Sono disponibili i dati dettagliati a lungo termine sul trattamento con acido colico in monoterapia di 14 pazienti seguiti fino a un massimo di 12,9 anni. In letteratura sono descritti i risultati del trattamento con acido colico in 7 pazienti con deficit di Δ^4 -3-ossosteroidi- 5β -reduttasi seguiti fino a un massimo di 14 anni. Per 5 di questi pazienti, uno dei quali è stato trattato con monoterapia a base di acido colico, sono disponibili dati dettagliati a medio e a lungo termine. La terapia orale con acido colico si è dimostrata in grado di: ritardare o evitare la necessità di trapianto del fegato; riportare alla normalità i parametri di laboratorio; migliorare le lesioni istologiche del fegato e migliorare significativamente tutti i sintomi del paziente. L'analisi con spettrometria di massa delle urine durante la terapia con acido colico mostra la presenza di acido colico e una marcata riduzione o anche una completa eliminazione dei metaboliti tossici degli acidi biliari. Questo riflette il ripristino di un efficace controllo di feedback della sintesi degli acidi biliari e di un equilibrio metabolico. Inoltre, la concentrazione ematica di acido colico è risultata normale e le vitamine liposolubili sono rientrate ai livelli normali.

Popolazione pediatrica

L'esperienza clinica descritta in letteratura proviene da popolazioni di pazienti con deficit congenito di 3β -idrossi- Δ^5 -C₂₇-steroidi ossidoreduttasi o di Δ^4 -3-ossosteroidi- 5β -reduttasi che comprende principalmente lattanti a partire da 1 mese di età, bambini e adolescenti. I numeri assoluti dei casi, tuttavia, sono piccoli.

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia e per motivi etici non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'acido colico, un acido biliare primario, viene parzialmente assorbito nell'ileo. La parte residua viene trasformata per riduzione del gruppo ossidrilico 7α ad acido desossicolico (3α , 12α -diidrossi) da parte dei batteri intestinali. L'acido desossicolico è un acido biliare secondario. Più del 90% degli acidi biliari

primari e secondari è riassorbito nell'ileo da parte di un trasportatore specifico attivo e questi vengono nuovamente inviati al fegato tramite la vena porta; il resto viene escreto con le feci. Una piccola frazione degli acidi biliari viene escreta con le urine.

Non è disponibile nessun dato da studi di farmacocinetica su Orphacol.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Gli studi tuttavia non sono stati condotti con lo stesso livello di dettaglio dei farmaci dato che l'acido colico è una sostanza fisiologica in animali ed esseri umani.

La LD₅₀ endovenosa nei topi è di 350 mg/kg di peso corporeo. La somministrazione parenterale può causare emolisi e arresto cardiaco. Somministrati per via orale gli acidi e i sali biliari generalmente hanno soltanto un minimo potenziale di tossicità. La LD₅₀ orale nei topi è 1520 mg/kg. In studi con dosi ripetute gli effetti dell'acido colico descritti frequentemente comprendevano diminuzione del peso corporeo, diarrea e danno epatico con aumento delle transaminasi. L'aumento del peso del fegato e calcoli biliari sono stati descritti negli studi con dosi ripetute nei quali l'acido colico era somministrato in associazione a colesterolo.

L'acido colico ha mostrato un'attività mutagena non significativa in una batteria di test di genotossicità effettuati *in vitro*. Gli studi sugli animali hanno mostrato che l'acido colico non induce alcun effetto teratogeno o tossicità fetale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto delle capsule:
lattosio monoidrato,
silice colloidale anidra,
magnesio stearato.

Rivestimento della capsula:
gelatina (di origine bovina),
biossido di titanio (E171),
carminio indaco (E132).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/alluminio con 10 capsule.

Dimensioni delle confezioni: 30, 60, 120.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Uso nella popolazione pediatrica

Vedere anche il paragrafo 4.2. Nel caso di lattanti e bambini che non possono ingoiare le capsule, le capsule possono essere aperte e il loro contenuto aggiunto a latte per bambini o a succo di mela/arancia o mela/albicocca per bambini. Altri cibi, come la composta di frutta o lo yogurt, possono essere adatti per la somministrazione ma non sono disponibili dati di compatibilità o palatabilità.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratoires CTRS

63, rue de l'Est

92100 Boulogne-Billancourt

Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/870/001

EU/1/13/870/002

EU/1/13/870/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 settembre 2013

Data del rinnovo più recente: 24 aprile 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Orphacol 250 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula dura contiene 250 mg di acido colico.

Eccipiente(i) con effetti noti: lattosio monoidrato (66,98 mg per capsula).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula dura (capsula).

Capsula oblunga, opaca, verde e bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Orphacol è indicato per il trattamento dei difetti congeniti della sintesi degli acidi biliari primari causati dal deficit di 3β -idrossi- Δ^5 - C_{27} -steroidi ossidoreduttasi o deficit di Δ^4 -3-ossosteroidi- 5β -reduttasi in lattanti, bambini e adolescenti da 1 mese a 18 anni di età e negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato da un gastroenterologo/epatologo esperto o un gastroenterologo/epatologo pediatrico nel caso di pazienti in età pediatrica.

In caso di persistente mancanza di risposta terapeutica alla monoterapia con acido colico, è necessario prendere in considerazione altre possibilità di trattamento (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono essere monitorati nel modo seguente: ogni tre mesi nel corso del primo anno, ogni sei mesi nel corso dei tre anni successivi e in seguito annualmente (vedere sotto).

Posologia

La dose deve essere adattata per ciascun paziente in un reparto specialistico secondo i profili cromatografici degli acidi biliari su sangue e/o urine.

Deficit di 3β -idrossi- Δ^5 - C_{27} -steroidi ossidoreduttasi

La dose giornaliera va da 5 a 15 mg/kg in lattanti, bambini, adolescenti e adulti. In tutti i gruppi di età la dose minima è di 50 mg e va adeguata con variazioni di 50 mg. Negli adulti la dose quotidiana non deve superare i 500 mg.

Deficit di Δ^4 -3-ossosteroide-5 β -reduttasi

La dose giornaliera va da 5 a 15 mg/kg in lattanti, bambini, adolescenti e adulti. In tutti i gruppi di età la dose minima è di 50 mg e la dose va adeguata con variazioni di 50 mg. Negli adulti la dose quotidiana non deve superare i 500 mg.

La dose giornaliera può essere divisa se consiste di più di una capsula allo scopo di simulare la produzione continua di acido colico nel corpo e ridurre il numero di capsule assunte per ciascuna somministrazione.

Durante l'inizio della terapia e l'aggiustamento posologico i livelli di acidi biliari in siero e/o urine devono essere monitorati in modo intensivo (almeno ogni tre mesi durante il primo anno di trattamento, ogni sei mesi durante il secondo anno) utilizzando tecniche analitiche adeguate. Devono essere dosate le concentrazioni dei metaboliti anormali di acidi biliari sintetizzati nel deficit di 3 β -idrossi- Δ^5 -C₂₇-steroidi ossidoreduttasi (3 β , 7 α -diidrossi- e 3 β , 7 α , 12 α -triidrossi-5-acido colenico) o nel deficit di Δ^4 -3-ossosteroide-5 β -reduttasi (3-oxo-7 α -idrossi- e 3-oxo-7 α , 12 α -diidrossi-4-acido colenico). A ogni esame, deve essere considerata la necessità di una regolazione della dose. Deve essere scelta la più bassa dose di acido colico che riduca efficacemente i metaboliti di acidi biliari il più possibile vicino allo zero.

I pazienti che in precedenza sono stati trattati con altri acidi biliari o altre preparazioni a base di acido colico devono essere attentamente monitorati allo stesso modo durante l'inizio della terapia con Orphacol. La dose deve essere regolata di conseguenza come descritto sopra.

Devono essere monitorati anche i parametri epatici, preferibilmente con maggiore frequenza rispetto ai livelli di acidi biliari in siero e/o urine. Un aumento contemporaneo di gammaglutamiltransferasi (GGT), alanina aminotransferasi (ALT) e/o degli acidi biliari nel siero oltre i livelli normali può indicare un sovradosaggio. All'inizio del trattamento con acido colico sono stati osservati transitori rialzi delle transaminasi che non indicano la necessità di ridurre la dose se la GGT non è aumentata e se i livelli di acidi biliari sierici sono ridotti o a livelli normali.

Dopo il periodo iniziale, devono essere dosati come minimo ogni anno i livelli di acidi biliari sierici e/o urinari (utilizzando tecniche analitiche adeguate) e i parametri di funzionalità epatica, con conseguente aggiustamento della dose. Per il monitoraggio della terapia durante i periodi di rapida crescita, malattia concomitante e gravidanza devono essere eseguiti esami ulteriori o con maggiore frequenza (vedere paragrafo 4.6).

Popolazioni speciali

Anziani (età pari o superiore a 65 anni)

Non c'è esperienza sui pazienti anziani. La dose di acido colico deve essere personalizzata nel singolo caso.

Compromissione renale

Non sono disponibili dati sui pazienti con compromissione renale. La dose di acido colico deve essere personalizzata nel singolo caso.

Compromissione epatica

Sono disponibili dati limitati sui pazienti con compromissione epatica da lieve a grave correlata al deficit di 3 β -idrossi- Δ^5 -C₂₇-steroidi ossidoreduttasi o deficit di Δ^4 -3-ossosteroide-5 β -reduttasi. Ci si attende che i pazienti presentino un certo grado di compromissione epatica alla diagnosi che migliora con la terapia con acido colico. La dose di acido colico deve essere personalizzata nel singolo caso.

Non esiste esperienza nei pazienti con compromissione epatica dovuta a cause diverse dal deficit di 3 β -idrossi- Δ^5 -C₂₇-steroidi ossidoreduttasi o deficit di Δ^4 -3-ossosteroide-5 β -reduttasi e non è possibile fornire raccomandazioni sulla dose. I pazienti con compromissione epatica devono essere strettamente monitorati (vedere paragrafo 4.4).

Ipertrigliceridemia familiare

È presumibile che i pazienti con nuova diagnosi o anamnesi di ipertrigliceridemia familiare assorbano poco l'acido colico nell'intestino. La dose di acido colico per i pazienti con ipertrigliceridemia familiare andrà stabilita e adeguata come descritto, ma può essere necessaria e sicura una dose elevata, in particolare superiore al limite di 500 mg/die per i pazienti adulti.

Popolazione pediatrica

La terapia con acido colico è stata usata per i lattanti dall'età di 1 mese e per bambini e adolescenti. Le raccomandazioni di dosaggio riflettono l'utilizzo in questa popolazione. La dose quotidiana nei lattanti da 1 mese a 2 anni di età, bambini e adolescenti va da 5 a 15 mg/kg e deve essere personalizzata nel singolo caso.

Modo di somministrazione

Le capsule di Orphacol devono essere assunte con gli alimenti approssimativamente alla stessa ora ogni giorno, al mattino e/o alla sera. La somministrazione con gli alimenti può aumentare la biodisponibilità dell'acido colico e migliorare la tollerabilità. Orari di somministrazione regolari e fissi migliorano l'adesione alla terapia da parte del paziente o di chi si occupa di lui. Le capsule devono essere ingoiate intere con acqua senza masticarle.

Nel caso di lattanti e bambini che non possono ingoiare le capsule, le capsule possono essere aperte e il loro contenuto aggiunto a latte per bambini o succo. Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Uso di fenobarbitale e acido colico in associazione (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sono stati segnalati casi di epatotossicità grave, compresi casi con esito fatale, durante l'uso di acido colico. Il trattamento con acido colico nei pazienti con compromissione epatica pre-esistente, deve essere somministrato sotto stretto monitoraggio e, in tutti i pazienti, deve essere sospeso in caso di anomala funzione epatocellulare se questa, dalle misurazioni del tempo di protrombina, non migliora entro tre mesi dall'inizio del trattamento con acido colico. Deve essere osservata una riduzione concomitante degli acidi biliari totali urinari. Il trattamento deve essere sospeso prima se vi sono indicatori evidenti di una grave compromissione epatica.

Ipertrigliceridemia familiare

I pazienti con un'ipertrigliceridemia familiare di nuova diagnosi o con anamnesi familiare per questa malattia possono assorbire scarsamente l'acido colico dall'intestino. La dose di acido colico in questi pazienti deve essere stabilita e adeguata come descritto ma potrebbe essere necessaria una dose elevata, in particolare superiore al limite di 500 mg al giorno per i pazienti adulti.

Eccipienti

Le capsule di Orphacol contengono lattosio. I pazienti con rari disturbi ereditari di intolleranza al galattosio, il deficit totale di lattasi o il malassorbimento glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il fenobarbitale antagonizza l'effetto dell'acido colico. L'uso di fenobarbitale è controindicato in pazienti con deficit di 3β -idrossi- Δ^5 - C_{27} -steroidi ossidoreduttasi o di Δ^4 -3-ossosteroidi-5 β -reduttasi trattati con acido colico (vedere il paragrafo 4.3). Devono essere utilizzati trattamenti alternativi.

La ciclosporina altera la farmacocinetica dell'acido colico inibendo la captazione epatica e la secrezione epatobiliare degli acidi biliari e anche la sua farmacodinamica inibendo la colesterolo 7α -idrossilasi. La somministrazione contemporanea deve essere evitata. Se la somministrazione di ciclosporina è considerata necessaria devono essere monitorati strettamente i livelli di acidi biliari nel siero e nelle urine e la dose di acido colico deve essere adeguata di conseguenza.

I sequestranti degli acidi biliari (colestiramina, colestipolo, colesevelam) e alcuni antiacidi (p.es. idrossido di alluminio) legano gli acidi biliari e portano alla loro eliminazione. Ci si attende che la somministrazione di questi prodotti medicinali riduca l'effetto dell'acido colico. La dose di sequestranti degli acidi biliari o di antiacidi deve essere separata dalla dose di acido colico da un intervallo di cinque ore, indipendentemente da quale prodotto medicinale sia somministrato per primo.

L'effetto del cibo sulla biodisponibilità dell'acido colico non è stato studiato. Esiste una possibilità teorica che la somministrazione di cibo possa aumentare la biodisponibilità dell'acido colico e migliorare la tollerabilità.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

Non sono necessarie misure contraccettive per donne potenzialmente fertili trattate con acido colico o per i loro partner. Le donne potenzialmente fertili devono eseguire un test di gravidanza appena si sospetta la gravidanza stessa.

Gravidanza

Esistono pochi dati (meno di 20 gravidanze portate a termine) relativi all'uso di acido colico in donne in gravidanza. Le gravidanze esposte non hanno mostrato reazioni avverse all'acido colico e sono nati bambini normali e sani. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

È estremamente importante che le donne in gravidanza continuino la loro terapia durante la gravidanza stessa. Come misura precauzionale le donne in gravidanza e i feti devono essere strettamente monitorati.

Allattamento

L'acido colico e i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno, ma non è stato dimostrato alcun effetto di Orphacol assunto a dosi terapeutiche su neonati/lattanti allattati da donne trattate. Orphacol può essere usato durante l'allattamento con latte materno.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti dell'acido colico sulla fertilità. A dosi terapeutiche non si presume alcun effetto sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'acido colico non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

A causa della rarità della malattia, le informazioni riguardanti le reazioni avverse più serie e/o che si verificano più frequentemente sono limitate. Diarrea, aumento delle transaminasi e prurito sono stati associati a sovradosaggio e sono scomparsi dopo la riduzione della dose. In un numero molto limitato di pazienti è stato segnalato lo sviluppo di calcoli biliari associato al trattamento a lungo termine.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

La tabella seguente elenca le reazioni avverse osservate in letteratura durante il trattamento con acido colico. La frequenza di queste reazioni non è nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse
Patologie gastrointestinali	Diarrea
Patologie epatobiliari	Aumento delle transaminasi Calcoli biliari
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Durante il trattamento con Orphacol è stata osservata la comparsa di prurito e/o diarrea. Queste reazioni si sono ridotte dopo la riduzione di dosaggio e suggeriscono un sovradosaggio. Nei pazienti con prurito e/o diarrea persistente deve essere indagata la possibilità di un sovradosaggio con un test degli acidi biliari sierici e/o nell'urina (vedere paragrafo 4.9).

Dopo terapie di lungo termine sono stati osservati calcoli biliari.

Popolazione pediatrica

Le informazioni relative alla sicurezza qui presentate provengono prevalentemente da pazienti pediatrici. I dati a disposizione in letteratura non sono sufficienti per rilevare una differenza nella sicurezza all'interno dei gruppi di età pediatrici o tra pazienti pediatrici e adulti.

Altre popolazioni speciali

Consultare il paragrafo 4.2 per l'uso di Orphacol nelle popolazioni speciali

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta **tramite il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riferiti episodi di sovradosaggio sintomatici, compreso il sovradosaggio accidentale. Le caratteristiche cliniche si limitavano a prurito e diarrea. I test di laboratorio mostravano aumenti dei livelli di gammaglutamiltransferasi sierica (GGT), transaminasi e acidi biliari sierici. La riduzione della dose ha comportato la risoluzione dei segni clinici e la correzione di parametri di laboratorio anormali.

In caso di sovradosaggio accidentale si deve continuare il trattamento alla dose raccomandata dopo la normalizzazione dei segni clinici e/o delle anomalie biologiche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: terapia biliare, acidi biliari e derivati, codice ATC: A05AA03

L'acido colico è l'acido biliare primario prevalente negli esseri umani. Nei pazienti con deficit congenito di 3β -idrossi- Δ^5 -C₂₇-steroidi ossidoreduttasi o deficit di Δ^4 -3-ossosteroidi- 5β -reduttasi la biosintesi degli acidi biliari primari è ridotta o assente. Entrambe queste malattie congenite sono estremamente rare, con una prevalenza in Europa di circa 3-5 pazienti con deficit di 3β -idrossi- Δ^5 -C₂₇-steroidi ossidoreduttasi per 10 milioni di abitanti e una prevalenza stimata dieci volte inferiore per il deficit di Δ^4 -3-ossosteroidi- 5β -reduttasi. In assenza di terapia, nel fegato, nel siero e nelle urine prevalgono i metaboliti non fisiologici degli acidi biliari ad azione colestatica ed epatotossici. Il razionale della terapia consiste in: ripristino della componente del flusso biliare dipendente dagli acidi biliari, che permette a sua volta il ripristino della secrezione biliare e dell'eliminazione biliare dei metaboliti tossici; inibizione della produzione dei metaboliti tossici degli acidi biliari con un feedback negativo sulla colesterolo 7α -idrossilasi, che rappresenta l'enzima limitante della sintesi degli acidi biliari stessi; miglioramento delle condizioni nutrizionali del paziente con la correzione del malassorbimento intestinale dei grassi e delle vitamine liposolubili.

In letteratura vengono riferite esperienze cliniche su piccole coorti di pazienti e singoli casi clinici; il numero assoluto di pazienti è piccolo a causa della rarità di queste malattie. Questa rarità inoltre ha reso impossibile effettuare studi clinici controllati. In generale, in letteratura sono descritti i risultati del trattamento con acido colico in circa 60 pazienti con deficit di 3β -idrossi- Δ^5 -C₂₇-steroidi ossidoreduttasi. Sono disponibili i dati dettagliati a lungo termine sul trattamento con acido colico in monoterapia di 14 pazienti seguiti fino a un massimo di 12,9 anni. In letteratura sono descritti i risultati del trattamento con acido colico in 7 pazienti con deficit di Δ^4 -3-ossosteroidi- 5β -reduttasi, seguiti fino a un massimo di 14 anni. Per 5 di questi pazienti, uno dei quali è stato trattato con la monoterapia a base di acido colico, sono disponibili dati dettagliati a medio e a lungo termine. La terapia orale con acido colico si è dimostrata in grado di: ritardare o evitare la necessità di trapianto del fegato; riportare alla normalità i parametri di laboratorio; migliorare le lesioni istologiche del fegato e migliorare significativamente tutti i sintomi del paziente. L'analisi con spettrometria di massa delle urine durante la terapia con acido colico mostra la presenza di acido colico e una marcata riduzione o anche una completa eliminazione dei metaboliti tossici degli acidi biliari. Questo riflette il ripristino di un efficace controllo di feedback della sintesi degli acidi biliari e di un equilibrio metabolico. Inoltre, la concentrazione ematica di acido colico è risultata normale e le vitamine liposolubili sono rientrate ai livelli normali.

Popolazione pediatrica

L'esperienza clinica descritta in letteratura proviene da popolazioni di pazienti con deficit congenito di 3β -idrossi- Δ^5 -C₂₇-steroidi ossidoreduttasi o di Δ^4 -3-ossosteroidi- 5β -reduttasi che comprende principalmente lattanti a partire da 1 mese di età, bambini e adolescenti. I numeri assoluti dei casi, tuttavia, sono piccoli.

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia e per motivi etici non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale. L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'acido colico, un acido biliare primario, viene parzialmente assorbito nell'ileo. La parte residua viene trasformata per riduzione del gruppo ossidrilico 7α ad acido desossicolico (3α , 12α -diidrossi) da parte dei batteri intestinali. L'acido desossicolico è un acido biliare secondario. Più del 90% degli acidi biliari

primari e secondari è riassorbito nell'ileo da parte di un trasportatore specifico attivo e questi vengono nuovamente inviati al fegato tramite la vena porta; il resto viene escreto con le feci. Una piccola frazione degli acidi biliari viene escreta con le urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Gli studi tuttavia non sono stati condotti con lo stesso livello di dettaglio dei farmaci dato che l'acido colico è una sostanza fisiologica in animali ed esseri umani.

La LD₅₀ endovenosa nei topi è di 350 mg/kg di peso corporeo. La somministrazione parenterale può causare emolisi e arresto cardiaco. Somministrati per via orale gli acidi e i sali biliari generalmente hanno soltanto un minimo potenziale di tossicità. La LD₅₀ orale nei topi è 1 520 mg/kg. In studi con dosi ripetute gli effetti dell'acido colico descritti frequentemente comprendevano diminuzione del grasso corporeo, diarrea e danno epatico con aumento delle transaminasi. L'aumento del peso del fegato e calcoli biliari sono stati descritti negli studi con dosi ripetute nei quali l'acido colico era somministrato in associazione a colesterolo.

L'acido colico ha mostrato un'attività mutagena non significativa in una batteria di test di genotossicità effettuati *in vitro*. Gli studi sugli animali hanno mostrato che l'acido colico non induce alcun effetto teratogeno o tossicità fetale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto delle capsule:
lattosio monoidrato,
silice colloidale anidra,
magnesio stearato.

Rivestimento della capsula:
gelatina (di origine bovina),
biossido di titanio (E171),
carminio indaco (E132),
ossido di ferro giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.6 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/alluminio con 10 capsule.

Dimensioni delle confezioni: 30, 60, 120.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Uso nella popolazione pediatrica

Vedere anche il paragrafo 4.2. Nel caso di lattanti e bambini che non possono ingoiare le capsule, le capsule possono essere aperte e il loro contenuto aggiunto a latte per bambini o a succo di mela/arancia o mela/albicocca per bambini. Altri cibi, come la composta di frutta o lo yogurt, possono essere adatti per la somministrazione ma non sono disponibili dati di compatibilità o palatabilità.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti secondo la normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratoires CTRS

63, rue de l'Est

92100 Boulogne-Billancourt

Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/870/004

EU/1/13/870/005

EU/1/13/870/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 settembre 2013

Data del rinnovo più recente: 24 aprile 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(i) produttore(i) responsabile(i) del rilascio del lotto

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, par. 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, in accordo con le autorità competenti degli Stati membri, deve implementare, prima dell'immissione in commercio, un programma educativo per i medici volto a fornire materiale educativo sulla corretta diagnosi e sulla gestione terapeutica del trattamento di anomalie congenite nella sintesi di acidi biliari primari a causa di deficit di 3β -idrossi- Δ^5 -C₂₇-steroidi ossidoreduttasi o di deficit di Δ^4 -3-ossosteroidi-5 β -reduttasi e fornire informazioni sui rischi previsti e potenziali associati al trattamento.

Il programma educativo per i medici deve contenere i seguenti elementi chiave:

- prescrizione di una dose superterapeutica (termine MedRA: tossicità al farmaco)

- rischio di calcoli biliari

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto ai sensi dell'articolo 14, par. 8 del regolamento (CE) 726/2004 e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
<p>Il CTRS si impegna a monitorare la sicurezza e l'efficacia in pazienti trattati con Orphacol sulla base di una banca dati di sorveglianza dei pazienti il cui protocollo è stato sottoscritto dal CHMP ed è documentato nel RMP di Orphacol.</p> <p>Gli obiettivi di questo programma di sorveglianza consistono nel monitorare i dati raccolti sull'efficacia e sulla sicurezza del trattamento di anomalie congenite nella sintesi di acidi biliari primari a causa di deficit di 3β-idrossi-Δ^5-C₂₇-steroidi ossidoreduttasi o di deficit di Δ^4-3-ossosteroidi-5β-reduttasi con Orphacol in neonati, bambini, adolescenti e adulti.</p> <p>Rapporti relativi al progresso del reclutamento dei pazienti per la banca dati di sorveglianza saranno analizzati e riferiti al CHMP al momento della presentazione degli PSUR (per la sicurezza) e dei riesami annuali (per l'efficacia e la sicurezza). Il progresso e i risultati ricavati dalla banca dati formeranno la base dei riesami annuali del profilo di rischio/beneficio di Orphacol.</p>	<p>- PSUR - riesame annuale</p>