

▼ **Orphacol® 50 mg y 250 mg cápsulas duras
(ácido cólico)**

Información de Seguridad para el profesional sanitario

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento

Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de revisión: Diciembre 2023

Disponible en la web de la AEMPS: www.aemps.gob.es

Lea estos materiales conjuntamente con la Ficha Técnica del producto disponible en www.aemps.gob.es

1. Introducción

1.1 Objetivo

Este material informativo tiene como objetivo proporcionar información acerca de Orphacol (ácido cólico) y los riesgos asociados a este medicamento.

1.2 Indicación

Orphacol está indicado para el tratamiento de errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios debido a una deficiencia de 3 β -hidroxi- Δ^5 -C₂₇-esteroide oxidorreductasa o una deficiencia de Δ^4 -3-oxoesteroide-5 β -reductasa en lactantes, niños y adolescentes desde 1 mes hasta 18 años de edad y adultos.

1.3 ¿Qué son la deficiencia de 3 β -hidroxi- Δ^5 -C₂₇-esteroide oxidorreductasa y la deficiencia de Δ^4 -3-oxoesteroide-5 β -reductasa?

Las anomalías congénitas de la síntesis del ácido biliar son enfermedades autosómicas recesivas hereditarias raras, enfermedades hereditarias autosómicas recesivas claramente identificadas desde hace unos veinte años. En el pasado, probablemente se confundían con otras enfermedades hepáticas agrupadas bajo los términos "**cirrosis colestásica familiar progresiva**", "**colestasis intrahepática familiar mortal**", "**síndrome de Byler**", "**enfermedad de Byler**" y "**colestasis intrahepática familiar progresiva**"¹⁻⁸.

El análisis de los ácidos biliares urinarios mediante espectrometría de masas (FAB-MS y GCMS) permite identificar dos tipos principales de defectos en la síntesis de los ácidos biliares primarios^{9,10}. Se caracterizan por la deficiencia de 3 β -hidroxi- Δ^5 -C₂₇-esteroide oxidorreductasa [3 β -HSD] (enzima microsomal) o de Δ^4 -3-oxoesteroide-5 β -reductasa [Δ^4 -3-oxoR] (enzima citosólica). Estas dos enzimas están implicadas de forma muy temprana en la síntesis de ácido biliar ya que modifican el núcleo esteroide del colesterol^{11, 12}. Consecuencias de estas anomalías enzimáticas son: ausencia de síntesis de ácido biliar primario y acumulación de metabolitos de ácido biliar anómalo, que son colestásicos y tóxicos para el hígado. Como resultado, se produce colestasis seguida de insuficiencia hepática progresiva irreversible en ausencia de tratamiento.

La naturaleza familiar de estas enfermedades se sugiere fácilmente cuando varios niños de la misma familia están afectados, y/o en un contexto de consanguinidad que sugiere un modo de transmisión autosómico recesivo^{5,8}. La clonación de los genes que codifican estas enzimas y la

Identificación de mutaciones en estos genes en pacientes que presentan un perfil bioquímico sugestivo de deficiencia enzimática han establecido formalmente la naturaleza primaria y hereditaria de estas deficiencias. Las deficiencias de 3β -HSD y Δ^4 -3-oxoR están relacionadas con una mutación de los genes *HSD3B7* (cromosoma 16)^{13, 14} y *AKR1D1 (SRD5B1)* (cromosoma 7), respectivamente¹⁵⁻¹⁸. Estas enfermedades se han descrito fundamentalmente en niños, aunque también se ha diagnosticado en adultos^{19, 20}.

Tras la autorización de comercialización de Orphacol en Europa, se ha puesto en marcha un estudio observacional de seguridad, con la finalidad de recopilar datos de seguridad y eficacia a largo plazo sobre los pacientes tratados con Orphacol. Le invitamos a participar, para lo que deberá introducir datos del tratamiento de los pacientes con deficiencia de 3β -hidroxi- Δ^5 -C₂₇-esteroide oxidoreductasa o la deficiencia de Δ^4 -3-oxosteroide- 5β -reductasa tratados con Orphacol

Si está interesado en participar en este estudio o desea obtener más información, póngase en contacto con Theravia.

2. ¿Cómo se diagnostican la deficiencia de 3β -hidroxi- Δ^5 -C₂₇-esteroide oxidoreductasa (3β -HSD) y la deficiencia de Δ^4 -3-oxoesteroide- 5β -reductasa (Δ^4 -3-oxoR)?

Los siguientes signos sugieren el diagnóstico de deficiencia de 3β -HSD o la deficiencia de Δ^4 -3-oxoR^{1,21,22}

- Colestasis y/o insuficiencia hepatocelular durante los primeros meses de vida o en la infancia;
- Y/o síndrome de malabsorción (esteatorrea, signos clínicos asociados a carencias de vitaminas liposolubles);
- Y/o cirrosis o hepatomegalia.

Con elevación inexplicable de transaminasas séricas y bilirrubina conjugada en combinación con:

- Ausencia de prurito;
- Actividad normal de la gamma-glutamil transferasa (GGT) sérica;
- Ácidos biliares séricos totales normales o muy bajos.

Los signos histológicos hepáticos incluyen:

- Colestasis canalicular, sin proliferación de los conductos biliares y a veces con signos de hepatitis de células gigantes;
- Fibrosis portal y lobular con rasgos de fibrosis septal o cirrosis según el estadio.

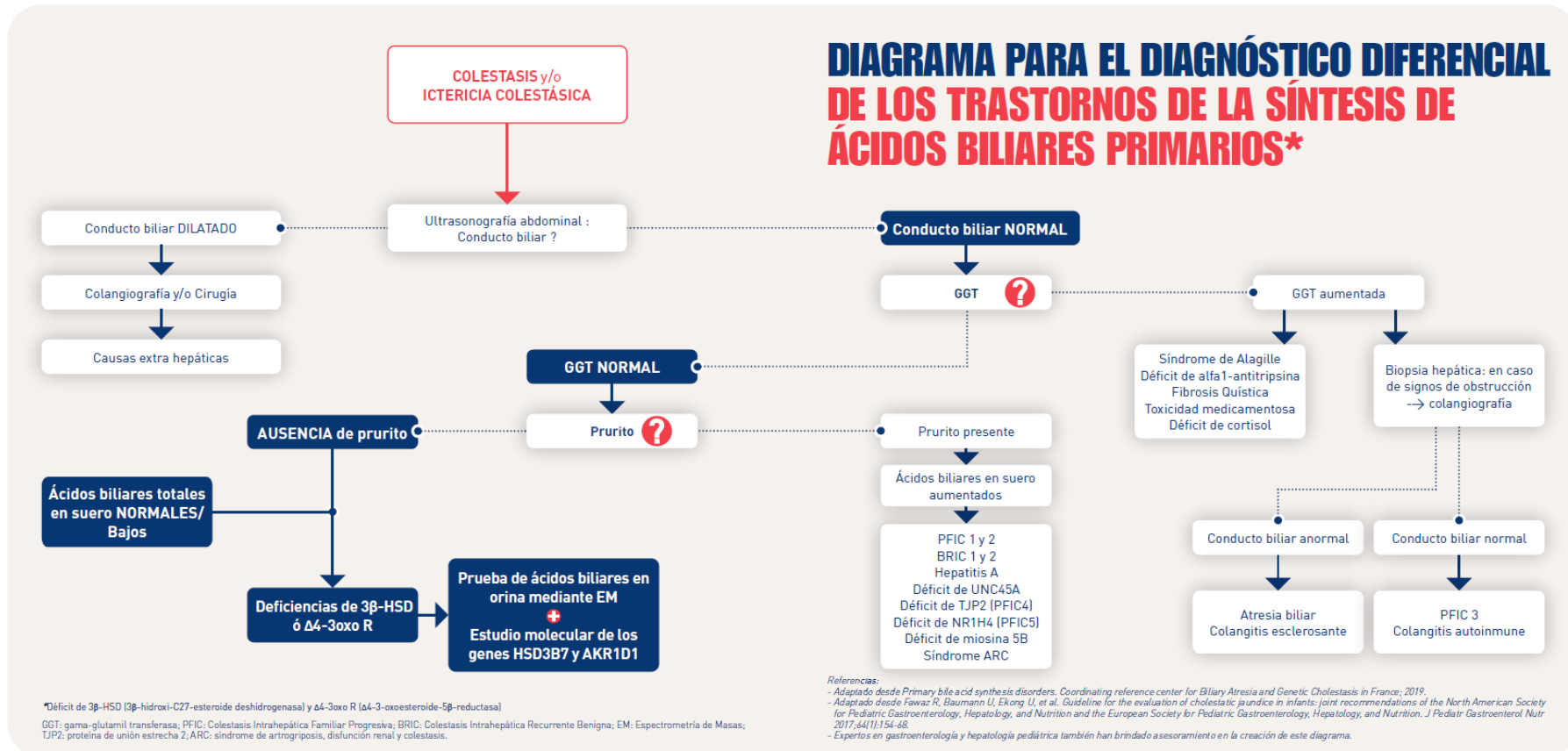
Confirmación del diagnóstico

La confirmación inicial del diagnóstico se basa en el análisis del ácido biliar urinario y sérico mediante cromatografía de gases combinado con espectrometría de masas (GC-MS) y/o ionización por electrospray y espectrometría de masas en tándem (ESI-MS/MS) o tecnología equivalente acoplada a espectrometría de masas ^{1,23}. Este análisis demuestra un perfil típico para cada deficiencia, confirmando el diagnóstico específico y permitiendo el inicio de la terapia con ácidos biliares. El análisis de los genes HSD3B7 o AKR1D1 (SRD5B1) también permite una confirmación posterior del diagnóstico ^{13, 14, 17, 18}.

El análisis del ácido biliar urinario y sérico mediante **Cromatografía líquida unida a espectrometría de masas (LC-MS)**, **Cromatografía de Gases** combinado con **Espectrometría de Masas (GC-MS)** y/o **Ionización por Electrospray** y espectrometría de masas en tándem (ESI-MS/MS) requieren laboratorios analíticos altamente especializados y experimentados. Al final de esta Guía, encontrará los datos de los laboratorios cualificados. También puede ponerse en contacto directamente con Theravia si necesita ayuda con el análisis de ácidos biliares.

En la página siguiente se muestra un diagrama de flujo de diagnóstico^{33,34}.

DIAGRAMA PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS TRASTORNOS DE LA SÍNTESIS DE ÁCIDOS BILIARES PRIMARIOS*



Referencias:

Adaptado de National diagnostic and care protocol. Primary bile acid synthesis disorders. Coordinating reference center for Biliary Atresia and Genetic Cholestasis in France, 2019
Adaptado de Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;64(1):154-68
Expertos en gastroenterología y hepatología pediátrica también han brindado asesoramiento en la creación de este diagrama

3. ¿Qué métodos de tratamiento existen para la deficiencia de 3β-HSD y Δ4-3-oxoR?

En ausencia de tratamiento, la deficiencia de 3β-HSD y Δ4-3-oxoR suele evolucionar a cirrosis e insuficiencia hepatocelular.

Como el ácido cólico es el principal ácido biliar primario en humanos y se reconoce como el ácido biliar de elección, ya que no es hepatotóxico ni embriotóxico ni teratogénico, por lo que es una terapia eficaz para las deficiencias de 3β-HSD y Δ4-3-oxo-R²⁵, como causas primarias de la síntesis primaria de ácidos biliares.

El tratamiento con ácido cólico va a intentar ^{24,25,33}:

1. Restaurar el componente del flujo biliar dependiente de los ácidos biliares que permite la restauración de la secreción biliar y la eliminación biliar de metabolitos tóxicos.
2. Inhibir la producción de precursores de ácidos biliares primarios hepatotóxicos y colestásicos por retroalimentación negativa sobre la 7α-colesterol hidroxilasa, que es una enzima clave en la síntesis de ácidos biliares.
3. Mejorar el crecimiento del niño mediante la corrección de la malabsorción intestinal de grasas y vitaminas liposolubles

La terapia con ácido cólico puede evitar el trasplante de hígado y mejorar de forma muy significativa todos los síntomas del paciente, restablecer los parámetros normales de laboratorio y mejorar las lesiones histológicas del hígado ^{22, 23, 24, 25}. El análisis por espectrometría de masas de la orina durante el tratamiento con ácido cólico muestra la presencia de ácido cólico y una reducción muy marcada o incluso la eliminación completa de los precursores de ácidos biliares, lo que refleja el restablecimiento de un control de retroalimentación eficaz de la síntesis de ácidos biliares y un buen equilibrio metabólico. La concentración de ácido cólico en sangre se mantiene normal durante el tratamiento con ácido cólico.

El tratamiento con **Orphacol**[®] tiene que ser iniciado y vigilado por un gastroenterólogo/hepatólogo con experiencia o un gastroenterólogo/hepatólogo pediátrico en caso de pacientes pediátricos.

4. ¿Cuál es la dosis recomendada de este medicamento?

La dosis debe ajustarse para cada paciente en una unidad especializada en función de los perfiles cromatográficos de ácidos biliares en sangre y/u orina.

La dosis diaria para tratar la deficiencia de 3β -hidroxi- Δ^5 -C₂₇-esteroide oxidorreductasa y Δ^4 -3-oxoesteroide-5 β -reductasa varía entre 5 y 15 mg/kg en lactantes (desde 1 mes de edad hasta los 2 años), niños, adolescentes y adultos. En todos los grupos de edad, la dosis mínima es de 50 mg y la dosis se ajusta en incrementos de 50 mg. En adultos, la dosis diaria no debe sobrepasar los 500 mg. La dosis diaria puede dividirse en varias tomas si consiste en más de una cápsula.

La tabla siguiente indica el número estimado de cápsulas de 50 mg que deben administrarse a lactantes y niños de corta edad.

Peso (kg)	Dosis en mg/kg										
	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
3	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1
4	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2
6	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2
7	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2
8	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2
9	1	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3
10	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3	3
11	1	1	2	2	2	2	2	3	3	3	3
12	1	1	2	2	2	2	3	3	3	3	4
13	1	2	2	2	2	3	3	3	3	4	4
14	1	2	2	2	3	3	3	3	4	4	4
15	2	2	2	2	3	3	3	4	4	4	1 x 250 mg
16	2	2	2	3	3	3	4	4	4	4	1 x 250 mg
17	2	2	2	3	3	3	4	4	4	1 x 250 mg	1 x 250 mg
18	2	2	3	3	3	4	4	4	1 x 250 mg	1 x 250 mg	1 x 250 mg
19	2	2	3	3	3	4	4	1 x 250 mg	1 x 250 mg	1 x 250 mg	1 x 50 mg + 1 x 250 mg
20	2	2	3	3	4	4	4	1 x 250 mg	1 x 250 mg	1 x 50 mg + 1 x 250 mg	1 x 50 mg + 1 x 250 mg

Durante el inicio del tratamiento con **Orphacol®** el ajuste de la dosis, **se deben vigilar** mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS) o una tecnología equivalente combinada con espectrometría de masas, **estrechamente los valores de ácidos biliares en suero u orina:**

- Al menos cada 3 meses durante el primer año de tratamiento
- Cada 6 meses durante el segundo año

Este control, también debe realizarse en aquellos pacientes que han recibido previamente tratamiento con otros ácidos biliares u otros preparados de ácido cólico deberán someterse a un control estricto de la misma manera durante el inicio del tratamiento con Orphacol.

Deben determinarse las concentraciones de los metabolitos de ácidos biliares anormales sintetizados en la deficiencia de 3β -hidroxi- Δ^5 -C₂₇-esteroide oxidorreductasa (ácidos 3β , 7α -dihidroxi- y 3β , 7α , 12α -trihidroxi-5-colenoico) o en la deficiencia de Δ^4 -3-oxoesteroide-5 β -reductasa (ácidos 3-oxo- 7α -hidroxi- y 3-oxo- 7α , 12α -dihidroxi-4-colenoico).

Al final de esta Guía, se encuentra una lista de laboratorios cualificados, para más información, puede consultar también con el Titular de la Autorización de Orphacol.

En cada determinación de los valores de los ácidos biliares, debe considerarse la necesidad de ajustar la dosis de Orphacol, intentando elegir la dosis más baja apropiada, que reduzca eficazmente los metabolitos de ácidos biliares a un valor lo más cercano posible a cero.

Se deben monitorizar parámetros hepáticos, preferentemente con mayor frecuencia que los niveles de ácidos biliares en suero y/u orina. La elevación simultánea de los niveles séricos de gamma glutamiltransferasa (GGT), alanina aminotransferasa (ALT) y/o ácidos biliares por encima de los valores normales puede indicar una sobredosis.

Se han observado elevaciones transitorias de las transaminasas al comienzo del tratamiento con ácido cólico, si bien no indican la necesidad de reducir la dosis si la GGT no está elevada y si las cifras séricas de ácidos biliares están disminuyendo o se encuentran dentro del intervalo de normalidad.

Debe prestarse especial atención a los lactantes que sean tratados, puesto que pueden necesitar dosis más altas de ácido cólico por kilogramo que los adolescentes y adultos para lograr el control metabólico. Por lo tanto, mantener la dosis inicial por kilogramo puede provocar una sobredosis; la dosis efectiva más baja debe titularse activamente

Después del período inicial, se deben determinar como mínimo una vez al año la concentración de ácidos biliares en orina y/o suero así como los parámetros hepáticos, y, si es preciso, ajustar la dosis. Se deben realizar investigaciones adicionales o más frecuentes para vigilar el tratamiento durante períodos de rápido crecimiento, enfermedad concomitante o embarazo.

En caso de ausencia persistente de respuesta terapéutica a la monoterapia con **Orphacol®**, deberá considerarse otras opciones terapéuticas.

6. Otra información importante de seguridad de Orphacol®

Cálculos biliares

Se han descrito casos de cálculos biliares después del tratamiento a largo plazo con Orphacol. No está claro si pueden ser debido a la enfermedad subyacente o al tratamiento con ácido cólico. Tampoco se conocen factores de riesgos o grupos de riesgo específicos.

Sobredosis

Se han notificado episodios de sobredosis con el tratamiento de Orphacol, en algunos casos siendo accidental.

Los signos y síntomas más típicos de la sobredosis con Orphacol fueron:

- Elevación de las concentraciones séricas de gamma glutamiltransferasa (GGT), transaminasas y ácidos biliares, que se corrigieron al reducir la dosis.
- Prurito y diarrea, que remitieron al reducir la dosis.

Para una información más detallada consulte la Ficha Técnica de este medicamento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

7. Bibliografía

1. Setchell KDR, O'Connell N. Disorders of bile acid synthesis and metabolism: a metabolic basis for liver disease. In: Liver disease in children. Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF eds., Cambridge University Press 2007; 736-766.
2. Ballow M, Margolis CZ, Schachtel B et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Pediatrics 1973; 51: 996-1007.
3. Clayton RJ, Iber FL, Ruebner BH et al. Byler disease: fatal familial intrahepatic cholestasis in an Amish kindred. Am J Dis Child 1969; 117: 112-124.
4. Linarelli LG, Williams CN, Phillips MJ. Byler's disease: fatal intrahepatic cholestasis. J Pediatr 1972; 81: 484-492.
5. Reily CA. Familial intrahepatic cholestasis syndromes. In: Suchy FJ, eds. Mosby Year Book 1994: 443-459.
6. Whittington PF, Freese OK, Alonse EM et al. Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis. J. Pediatr. Gastroenterol Nutr. 1994; 18: 134-141.
7. Williams CN, Kaye R, Baker L et al. Progressive familial cholestatic cirrhosis and bile acid metabolism. J Pediatr 1972; 61: 493-500.

8. Jacquemin E, Setchell KDR, O'Connell NC, Estrada A, Maggiore G, Schmitz J, Hadchouel M, Bernard O. A new cause of progressive intrahepatic cholestasis: 3beta hydroxy-C₂₇-steroiddehydrogenase/isomerase deficiency. *J Pediatr* 1994; 125: 379-364.
9. Setchell KDR, Matsui A. Serum bile acid analysis. The application of liquid-gel chromatographic techniques and capillary column gas chromatography and mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 1983; 127: 1-17.
10. Sjövall J, Lawson AM, Setchell KDR. Mass spectrometry of bile acids. In: Law JH, Rilling HC, eds. *Methods and Enzymology*. London: Vol 1. Academic Press, 1985: 63-113.
11. Clayton PT, Leonard JV, Lawson AM et al. Familial giant cell hepatitis associated with synthesis of 3β, 7α-dihydroxy-and 3β, 7α, 12α-trihydroxy-5-cholenoic acids. *J Clin Invest* 1987; 79: 1031-1038.
12. Setchell KDR, Suchy FJ, Welsh MB et al. Δ⁴-3-oxosteroid 5β-reductase deficiency described in identical twins with neonatal hepatitis. A new inborn error in bile acid synthesis. *J. Clin Invest.* 1988; 82: 2148-2157.
13. Schwarz M, Wright AC, Davis D et al. The bile acid synthetic gene 3β-hydroxy-Δ⁵-C₂₇-steroid oxidoreductase is mutated in progressive intrahepatic cholestasis. *J Clin Invest* 2000; 106: 1175-1184.
14. Cheng JB, Jacquemin E, Gerhardt M et al. Molecular genetics of 3β-hydroxy-Δ⁵-C₂₇steroidoxidoreductase deficiency in 16 patients with loss of bile acid synthesis and liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 66: 1633-41.
15. Charbonneau A, Luu-the V. Assignment of steroid 5β-reductase (SRD5B1) and its pseudogene (SRD5BP1) to chromosome bands 7q32-q33 and 1q23-q25, respectively, by in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 1999; 64: 105-106.
16. Kondo KH, Kai MH, Setoguchi VS et al. Cloning and expression of cDNA of human D⁴-3 oxosteroid 5β-reductase and substrate specificity of the expressed enzyme. *Eur J Biochem* 1994; 219: 357-363.
17. Gonzales E, Cresteil O, Baussan C et al. SRD5B1 (AKR1D1) gene analysis in Δ⁴-3-oxosteroid 5βreductase deficiency: evidence for primary genetic defect. *J. Hepatol.* 2004; 40: 716-718.
18. Lemonde HA, Custard EJ, Bouquet J et al. Mutations in SRD5B1 (AKR101), the gene encoding delta(4)-3oxosteroid 5beta-reductase, in hepatitis and liver failure in infancy. *Gut.* 2003 October; 52(10): 1494-1499.
19. Kobayashi M, Koike M, Sakiyama M et al. 3beta-hydroxy-delta5-C₂₇-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency in a 23-year-old woman. *Pediatr Int* 2000; 42: 685-688.
20. Fischler B, Bodin K, Sterjnman H et al. Cholestatic liver disease in adults may be due to an inherited defect in bile acid biosynthesis. *J Intern Med* 2007; 262: 254-262.
21. Gonzales E., Jacquemin E. Cholestases néonatales. EMC (Elsevier SAS, Paris), Pédiatrie 2006; 4-060-A-15.
22. Daugherty CC, Setchell KDR, Heubi JE et al. Resolution of liver biopsy alterations in three siblings with bile acid treatment of an inborn error of bile acid metabolism (delta4-3-oxosteroid 5beta-reductase deficiency). *Hepatology.* 1993; 16: 1096-1101.
23. Jacquemin E, Gerhardt M, Cresteil O et al. Long term effects of bile acid therapy in children with defects of primary bile acid synthesis. In *Biology of bile acids in health and disease*; In Paumgartner G, Keppler D, Leuschner U, Stiehl A, GP van Berge Henegouwen editors. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 2001, 276-264.

24. Gonzales E, Gerhardt MF, Fabre M, Setchell KDR, Davit-Spraul A, Vincent I, Heubi JE, Bernard O, Jacquemin E. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy. *Gastroenterology* 2009; 137(4): 1310-1320.
25. Gonzales E, Matarazzo L, Franchi-Abella S, et al. Cholic acid for primary bile acid synthesis defects: a life-saving therapy allowing a favorable outcome in adulthood. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):190.
26. Bentué-Ferrer D, Verdier M, Tribut O. Suivi thérapeutique pharmacologique de la primidone et du phénobarbital [Therapeutic drug monitoring of primidone and phenobarbital]. *Therapie.* 2012;67(4):381-90.
27. Lenkaphothula N, Cascella M. Primidone. [Updated 2021 Jul 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562297/>
28. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord.* 2014;16(4):409-31.
29. Eusufzai S, Ericsson S, Cederlund T, Einarsson K, Angelin B. Effect of ursodeoxycholic acid treatment on ileal absorption of bile acids in man as determined by the SeHCAT test. *Gut.* 1991;32(9):1044-8.
30. Heubi J, Setchell K, Bove K. Inborn Errors of Bile Acid Metabolism. *Clin Liver Dis.* 2018;22(4):671-87.
31. Ravindranath A, Sen Sarma M, Yachha S. Bile acid synthetic defects: Simplified approach in a nutshell. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2020;19(1):80-4.
32. Stiehl A. Intestinal absorption of bile acids: effect of ursodeoxycholic acid treatment. *Ital J Gastroenterol.* 1995;27(4):193-5.
33. HAS National diagnostic and care protocol. Primary bile acid synthesis disorders. Coordinating reference center for Biliary Atresia and Genetic Cholestasis in France, October 2019
34. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(1):154-68

8. Laboratorios Analíticos

Laboratoire de Biologie
c/o ; Chef du Service de biologie / Head of the laboratory
Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph
185, rue Raymond Losserand
75014 Paris
FRANCE
Tel: +33 1 44 12 34 54

Nota: esta lista se actualizará continuamente a medida que Theravia identifique más laboratorios analíticos en Europa con la capacidad y los conocimientos necesarios.

Para más información, póngase en contacto con Theravia llamando al número : +34 914146613.