

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Orphacol 50 mg cápsulas duras
Orphacol 250 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Orphacol 50 mg cápsulas duras
Cada cápsula dura contiene 50 mg de ácido cólico.

Orphacol 250 mg cápsulas duras
Cada cápsula dura contiene 250 mg de ácido cólico.

Excipiente(s) con efecto conocido: Lactosa monohidrato (145,79 mg por cápsula de 50 mg y 66,98 mg por cápsula de 250 mg).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula)

Orphacol 50 mg cápsulas
Cápsula oblonga, opaca, de color azul y blanco.

Orphacol 250 mg cápsulas duras
Cápsula oblonga, opaca, de color verde y blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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 de 1 mes a 18 años de edad y adultos.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento tiene que ser iniciado y vigilado por un gastroenterólogo/hepatólogo con experiencia o un gastroenterólogo/hepatólogo pediátrico si el paciente es un niño.

En caso de ausencia persistente de respuesta terapéutica a ácido cólico en monoterapia, deben considerarse otras opciones terapéuticas (ver sección 4.4). Los pacientes deben someterse a los controles siguientes: una vez cada tres meses durante el primer año, una vez cada seis meses durante los siguientes tres años y una vez al año a partir de entonces (ver más adelante).

Posología

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

Deficiencia de 3β-hidroxi-Δ⁵-C₂₇-esteroide oxidoreductasa

La dosis diaria varía entre 5 y 15 mg/kg en lactantes, niños, adolescentes y adultos. En todos los grupos de edad, la dosis mínima es de 50 mg y se ajusta en incrementos de 50 mg. En adultos, la dosis diaria no debe sobrepasar los 500 mg.

Deficiencia de Δ⁴-3-oxoesteroide-5β-reductasa

La dosis diaria varía entre 5 y 15 mg/kg en lactantes, niños, adolescentes y adultos. En todos los grupos de edad, la dosis mínima es de 50 mg y se ajusta en incrementos de 50 mg. En adultos, la dosis diaria no debe sobrepasar los 500 mg.

La dosis diaria puede dividirse si consiste en más de una cápsula para imitar la producción continua de ácido cólico en el organismo y reducir el número de cápsulas que tienen que tomarse cada vez.

Durante el inicio del tratamiento y el ajuste de la dosis, se deben vigilar estrechamente los valores de ácidos biliares en suero u orina (como mínimo una vez cada tres meses durante el primer año de tratamiento y una vez cada seis meses durante el segundo año) por medio de técnicas analíticas adecuadas. Es preciso también determinar las concentraciones de metabolitos anormales de ácidos biliares sintetizados en pacientes con deficiencia de 3β-hidroxi-Δ⁵-C₂₇-esteroide oxidoreductasa (ácidos 3β, 7α-dihidroxi- y 3β, 7α, 12α-trihidroxi5-colenoicos) o deficiencia de Δ⁴-3-oxoesteroide-5β-reductasa (ácidos 3-oxo-7α-hidroxi- y 3-oxo-7α, 12α-dihidroxi4-colenoicos). En todas las investigaciones se debe considerar la necesidad de ajustar la dosis. Se debe administrar las dosis más pequeñas de ácido cólico que reduzca eficazmente los metabolitos de ácidos biliares hasta lo más cerca posible de cero.

Los pacientes que hayan recibido tratamiento previo con otros ácidos biliares u otros preparados de ácido cólico deben someterse a esa misma estrecha vigilancia durante el inicio del tratamiento con Orphacol. La dosis debe ajustarse en consecuencia, como se describe arriba.

Se deben vigilar también los parámetros hepáticos, preferiblemente con una frecuencia mayor que los valores de ácidos biliares en suero u orina. La elevación simultánea de la gamma glutamiltransferasa sérica (GGT), la alanina aminotransferasa (ALT) y/o los ácidos biliares séricos 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.

Después del período inicial, se deben determinar como mínimo una vez al año la concentración de ácidos biliares en suero y orina (con técnicas analíticas adecuadas) y los parámetros hepáticos, y ajustar la dosis en consecuencia. Se deben realizar investigaciones adicionales o más frecuentes para vigilar el tratamiento durante períodos de rápido crecimiento, enfermedad concomitante o embarazo (ver sección 4.6).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años de edad o mayores) No hay experiencia en pacientes de edad avanzada. La dosis de ácido cólico debe ajustarse individualmente en cada paciente.

Insuficiencia renal

No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal. La dosis de ácido cólico debe ajustarse individualmente en cada paciente.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave relacionada con una deficiencia de 3β -hidroxi- Δ^5 -C₂₇-esteroide oxidoreductasa o una deficiencia de Δ^4 -3-oxoesteroide-5 β -reductasa. Es normal que los pacientes presenten un cierto grado de insuficiencia hepática en el momento del diagnóstico, que mejora al recibir tratamiento con ácido cólico. La dosis de ácido cólico debe ajustarse individualmente en cada paciente.

No existe experiencia en pacientes con insuficiencia hepática causada por otros motivos distintos a la deficiencia de 3β -hidroxi- Δ^5 -C₂₇-esteroide oxidoreductasa o deficiencia de Δ^4 -3-oxoesteroide-5 β -reductasa, por lo que no pueden hacerse recomendaciones posológicas. Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser vigilados de cerca (ver sección 4.4).

Hipertrigliceridemia familiar

Los pacientes con un diagnóstico reciente o con antecedentes de hipertrigliceridemia familiar suelen absorber mal el ácido cólico en el intestino. La dosis de ácido cólico para los pacientes con hipertrigliceridemia familiar tendrá que establecerse y ajustarse como se describe arriba, pero es posible que necesiten y sea segura una dosis elevada, considerablemente por encima del límite diario de 500 mg para pacientes adultos.

Población pediátrica

El tratamiento con ácido cólico se ha administrado a lactantes a partir de un mes de edad, así como a niños y adolescentes. Las recomendaciones posológicas reflejan el uso en esta población. La dosis diaria en lactantes desde 1 mes de edad hasta los 2 años, en niños y en adolescentes, varía entre 5 y 15 mg/kg y tiene que ajustarse individualmente en cada paciente.

Forma de administración

Orphacol cápsulas tiene que administrarse junto con alimentos aproximadamente a la misma hora todos los días, por la mañana y/o por la noche. La administración conjuntamente con alimentos puede aumentar la biodisponibilidad del ácido cólico y mejorar su tolerabilidad. Un horario de administración regular y fijo favorece que el paciente o el cuidador sigan correctamente el tratamiento. Las cápsulas deben tragarse enteras con agua, sin masticarlas.

En lactantes y niños que no puedan tragar cápsulas, se pueden abrir las cápsulas y añadir su contenido a una fórmula infantil o un zumo. Para más información, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Uso concomitante de fenobarbital y primidona con ácido cólico (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han publicado casos de hepatotoxicidad grave, incluso con desenlace mortal, con el uso de ácido cólico. El tratamiento con ácido cólico en pacientes con alteración hepática preexistente debe tener un seguimiento estrecho y, en el caso de cualquier paciente, se debe interrumpir si la función hepatocelular, medida por el tiempo de protrombina, no mejora en los 3 meses siguientes al inicio del tratamiento con ácido cólico. Se debe observar una reducción concomitante de la cifra total de ácidos biliares en orina. El tratamiento se debe interrumpir antes si existen indicios claros de una insuficiencia hepática grave.

Hipertrigliceridemia familiar

Los pacientes con un diagnóstico nuevo o con antecedentes familiares de hipertrigliceridemia familiar pueden absorber mal el ácido cólico en el intestino. La dosis de ácido cólico en estos pacientes se debe determinar y ajustar tal como se ha descrito, pero es posible que en estos pacientes sea necesaria una dosis

considerablemente más elevada, por encima del límite diario de 500 mg establecido para los pacientes adultos.

Excipientes

Orphacol cápsulas contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosao galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El fenobarbital y la primidona, que se metaboliza parcialmente convirtiéndose en fenobarbital, antagonizan el efecto del ácido cólico. El uso de fenobarbital o de primidona está contraindicado en pacientes con deficiencia de 3β -hidroxi- Δ^5 - C_{27} -esteroide oxidorreductasa o deficiencia de Δ^4 -3-oxoesteroide-5 β -reductasa tratados con ácido cólico (ver sección 4.3). En estos pacientes deben utilizarse tratamientos alternativos.

La ciclosporina altera la farmacocinética del ácido cólico por inhibición de la absorción hepática y la secreción hepatobiliar de ácidos biliares, así como su farmacodinámica por inhibición de la colesterol 7 α -hidroxilasa. Debe evitarse su administración conjunta. Si se considera necesaria la administración de ciclosporina, deberán vigilarse de cerca las concentraciones de ácidos biliares en suero y orina y ajustarse la dosis de ácido cólico en consecuencia.

Los secuestradores de ácidos biliares (colestiramina, colestipol, colesevelam) y algunos antiácidos (como el hidróxido de aluminio) se unen a los ácidos biliares y hacen que estos se eliminen. La administración de estos medicamentos reduce supuestamente el efecto del ácido cólico. La administración de secuestradores de ácidos biliares o antiácidos tiene que separarse de la administración de ácido cólico por un intervalo de 5 horas, sea cual sea el medicamento que se administre primero.

El ácido ursodesoxicólico inhibe de forma competitiva la absorción de otros ácidos biliares, incluido el ácido cólico, y los sustituye en la circulación enterohepática, reduciendo la eficacia de la inhibición de la retroalimentación negativa sobre la síntesis de ácidos biliares facilitada por el ácido cólico administrado por vía oral. Para los pacientes a los que se les prescribe una combinación de ácido ursodesoxicólico y ácido cólico en dosis únicas, la administración de ambos medicamentos debe separarse: uno debe administrarse por la mañana y el otro por la noche, independientemente de qué medicamento se administre primero. Para los pacientes a los que se les prescribe una combinación de ácido ursodesoxicólico y ácido cólico en dosis divididas de ácido cólico o ácido ursodesoxicólico durante el día, se debe separar por varias horas la administración de estos medicamentos.

No se han estudiado los efectos de los alimentos en la biodisponibilidad del ácido cólico. Existe la posibilidad teórica de que la administración de ácido cólico conjuntamente con alimentos aumente su biodisponibilidad y mejore la tolerabilidad.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

No es necesario que las mujeres en edad fértil que reciban tratamiento con ácido cólico o sus parejas utilicen anticonceptivos. Las mujeres en edad fértil deben realizarse una prueba de embarazo tan pronto como sospechen que pueden estar embarazadas.

Embarazo

Existen datos limitados (resultados de menos de 20 embarazos) relativos al uso de ácido cólico en mujeres embarazadas. La exposición durante el embarazo no produjo ninguna reacción adversa al ácido cólico y

los recién nacidos fueron normales y sanos. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Es extremadamente importante que las mujeres embarazadas sigan su tratamiento durante el embarazo. Como medida de precaución, se debe vigilar estrechamente a las mujeres embarazadas y a los fetos.

Lactancia

El ácido cólico y sus metabolitos se excretan en la leche materna, pero no se prevén efectos con dosis terapéuticas de Orphacol en recién nacidos o lactantes de madres tratadas con este medicamento. Orphacol puede administrarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre los efectos del ácido cólico en la fertilidad. En dosis terapéuticas, no se esperan efectos en la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del ácido cólico sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se trata de una enfermedad rara, por lo que la información sobre las reacciones adversas más graves o frecuentes es escasa. Se han asociado diarrea, aumento de las transaminasas y prurito con la sobredosis, los cuales desaparecieron tras reducir la dosis. En muy pocos pacientes se ha informado de la formación de cálculos biliares asociada al tratamiento a largo plazo.

Lista tabulada de reacciones adversas

En la siguiente tabla se indican las reacciones adversas notificadas en los estudios publicados sobre el tratamiento con ácido cólico. La frecuencia de esas reacciones no se conoce (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa
Trastornos gastrointestinales	Diarrea
Trastornos hepato biliares	Elevación de las transaminasas Cálculos biliares
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito

Descripción de determinadas reacciones adversas

Se han notificado algunos casos de prurito y/o diarrea durante el tratamiento con Orphacol. Estas reacciones desaparecieron al reducir la dosis y sugieren una sobredosis. En los pacientes que presenten prurito y/o diarrea persistente debe investigarse la posibilidad de una sobredosis, para lo cual habrá que determinar la concentración de ácidos biliares en suero y/u orina (ver sección 4.9).

Se han notificado cálculos biliares en pacientes sometidos a tratamiento de larga duración.

Población pediátrica

Los datos presentados sobre seguridad se refieren principalmente a pacientes pediátricos. Los estudios publicados no son suficientes para detectar diferencias en la seguridad del ácido cólico entre grupos de edad pediátrica ni entre pacientes pediátricos y adultos.

Otras poblaciones especiales

Para consultar la utilización de Orphacol en poblaciones especiales, ver sección 4.2.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

Se han notificado episodios de sobredosis sintomática, con algunos casos de sobredosis accidental. Las manifestaciones clínicas se limitaron a prurito y diarrea. Los análisis clínicos mostraron una elevación de las concentraciones séricas de gamma glutamiltransferasa (GGT), transaminasas y ácidos biliares. Los signos clínicos remitieron al reducir la dosis y los valores analíticos anormales se corrigieron.

En caso de producirse una sobredosis accidental, el tratamiento debe continuar a la dosis recomendada después de que se normalicen los signos clínicos y/o las anomalías biológicas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Tratamiento hepatobiliar, ácido biliar y sus derivados, código ATC: A05AA03

El ácido cólico es el ácido biliar primario que predomina en el ser humano. En pacientes con deficiencia congénita de 3β -hidroxi- Δ^5 - C_{27} -esteroide oxidoreductasa o deficiencia de Δ^4 -3-oxoesteroide- 5β -reductasa, la biosíntesis de ácidos biliares primarios se reduce o no existe. Se trata de dos enfermedades congénitas extremadamente raras, con una prevalencia en Europa de entre 3 y 5 pacientes con deficiencia de 3β -hidroxi- Δ^5 - C_{27} -esteroide oxidoreductasa por cada 10 millones de habitantes, y una prevalencia estimada diez veces menor para la deficiencia de Δ^4 -3-oxoesteroide- 5β -reductasa. En ausencia de tratamiento, los metabolitos colestáticos y hepatotóxicos no fisiológicos derivados de los ácidos biliares predominan en el hígado, el suero y la orina. La justificación del tratamiento es la recuperación del componente del flujo de bilis que depende de los ácidos biliares, para que pueda recuperarse la secreción biliar y la eliminación de metabolitos tóxicos en la bilis; la inhibición de la producción de metabolitos tóxicos de los ácidos biliares por retroalimentación negativa sobre la colesterol 7α -hidroxilasa, que es la enzima limitante de la velocidad en la síntesis de los ácidos biliares; y la mejora del estado nutricional del paciente mediante al corregir la malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles en el intestino.

Se han publicado estudios clínicos realizados en pequeñas cohortes de pacientes, así como informes de casos aislados; las cifras absolutas de pacientes son pequeñas debido a la rareza de estas enfermedades. Esa misma rareza ha hecho imposible que se puedan realizar estudios clínicos controlados. En total, se han publicado los resultados del tratamiento con ácido cólico en unos 60 pacientes con deficiencia de 3β -hidroxi- Δ^5 - C_{27} -esteroide oxidoreductasa. Se dispone de datos detallados a largo plazo sobre el ácido cólico administrado en monoterapia a 14 pacientes que se mantuvieron bajo observación durante 12,9 años. Se han publicado también los resultados del tratamiento con ácido cólico en siete pacientes con deficiencia de Δ^4 -3-oxoesteroide- 5β -reductasa durante hasta 14 años. Se dispone, asimismo, de datos detallados a medio y largo plazo sobre cinco de esos pacientes, uno de los cuales ha recibido tratamiento con ácido cólico en monoterapia. Se ha demostrado que el tratamiento oral con ácido cólico pospone o evita la necesidad de un trasplante de hígado; normaliza los valores analíticos; mejora las lesiones histológicas del hígado, y mejora significativamente todos los síntomas del paciente. El análisis de orina con espectrometría de masas durante el tratamiento con ácido cólico muestra la presencia de ácido cólico y una marcada reducción, o incluso la total eliminación, de metabolitos tóxicos de los ácidos biliares. Esos

resultados reflejan la recuperación de un control eficaz basado en la retroalimentación de la síntesis de ácidos biliares y un equilibrio metabólico. Además, la concentración en sangre de ácido cólico era normal y las vitaminas liposolubles volvieron a sus valores normales.

Población pediátrica

Los estudios clínicos publicados se refieren a una población de pacientes con deficiencia congénita de 3 β -hidroxi- Δ^5 -C₂₇-esteroide oxidorreductasa o Δ^4 -3-oxoesteroide-5 β -reductasa formada, principalmente, por lactantes a partir de un mes de edad, niños y adolescentes. No obstante, las cifras absolutas de casos son pequeñas.

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad y por razones éticas no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El ácido cólico es un ácido biliar primario que se absorbe parcialmente en el íleo. El resto se transforma por reducción del grupo 7 α -hidroxilo en ácido desoxicólico (3 α , 12 α -dihidroxi) por acción de las bacterias intestinales. El ácido desoxicólico es un ácido biliar secundario. Más del 90% de los ácidos biliares primarios y secundarios se reabsorben en el íleo por acción de un transportador activo específico y vuelven al hígado por la vena porta; el resto se excreta en las heces. Una pequeña fracción de ácidos biliares se excreta en la orina.

No se dispone de datos de estudios farmacocinéticos realizados con Orphacol.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Ahora bien, no se han realizado estudios con el mismo grado de detalle como si fuera un producto farmacéutico, ya que el ácido cólico es una sustancia fisiológica presente en animales y seres humanos.

La DL₅₀ intravenosa del ácido cólico en ratones es de 350 mg/kg de peso corporal. La administración parenteral puede causar hemólisis y parada cardíaca. El potencial tóxico de los ácidos y las sales biliares es pequeño cuando se administran por vía oral. La DL₅₀ oral en ratones es de 1.520 mg/kg. En estudios a dosis repetidas, los efectos del ácido cólico observados con más frecuencia fueron disminución del peso corporal, diarrea y daño hepático con elevación de las transaminasas. Cuando el ácido cólico se administró conjuntamente con colesterol en estudios de dosis repetidas, se observaron un aumento del peso del hígado y cálculos biliares.

El ácido cólico ha mostrado una importante actividad mutagénica en una batería de pruebas de genotoxicidad realizadas *in vitro*. Estudios realizados en animales han demostrado que el ácido cólico no produce efectos teratógenos ni toxicidad fetal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:
Lactosa monohidrato
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula de Orphacol 50 mg:

Gelatina (de origen bovino)
Dióxido de titanio (E171)
Índigo carmín (E132)

Cubierta de la cápsula de Orphacol 250 mg:

Gelatina (de origen bovino)
Dióxido de titanio (E171)
Índigo carmín (E132)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC/PVDC-aluminio para 10 cápsulas.
Tamaños de envase: 30, 60, 120.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Uso en la población pediátrica

Ver también sección 4.2. En lactantes y niños que no puedan tragar cápsulas, se pueden abrir las cápsulas y añadir su contenido a una fórmula infantil o un zumo de manzana/naranja o manzana/albaricoque adaptado para lactantes. Otros alimentos como la compota de frutas o el yogurt pueden ser adecuados para administrar este medicamento, pero no se dispone de datos sobre la compatibilidad o palatabilidad.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Orphacol 50 mg cápsula:

EU/1/13/870/001

EU/1/13/870/002

EU/1/13/870/003

Orphacol 250 mg cápsula:

EU/1/13/870/004

EU/1/13/870/005

EU/1/13/870/006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 12/septiembre/2013

Fecha de la última renovación: 24/abril/2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El TAC, de conformidad con las autoridades competentes en los Estados miembros, debe implantar, antes del lanzamiento, un programa educativo dirigido a los médicos para facilitarles material educativo sobre el diagnóstico correcto y las opciones terapéuticas para el tratamiento de errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios debido a una deficiencia de 3β -hidroxi- Δ^5 -C₂₇-esteroide oxidoreductasa o una deficiencia de Δ^4 -3-oxoesteroide-5 β -reductasa, e informarles sobre los riesgos esperados y potenciales asociados al tratamiento.

El programa educativo dirigido a los médicos debe contener los siguientes elementos fundamentales:

- Prescripción de una dosis supraterapéutica (término de MedDRA: toxicidad farmacológica)
- Riesgo de cálculos biliares

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSTAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14(7) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
<p>THERAVIA se compromete a vigilar la seguridad y la eficacia en pacientes tratados con Orphacol a partir de una base de datos de vigilancia de pacientes cuyo protocolo ha sido aprobado por el CHMP y está documentado en el PGR de Orphacol. El objetivo de este programa de vigilancia es analizar los datos que se vayan acumulando sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento de errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios debido a una deficiencia de 3β-hidroxi-Δ⁵-C₂₇-esteroide oxidorreductasa o una deficiencia de Δ⁴-3-oxoesteroide-5β-reductasa con Orphacol en lactantes, niños, adolescentes y adultos. Los informes sobre el progreso del reclutamiento para la base de datos de vigilancia de pacientes serán analizados y remitidos al CHMP al mismo tiempo que el IPS (seguridad) y las reevaluaciones anuales (eficacia y seguridad). El progreso y los resultados obtenidos de la base de datos constituirán la base de las reevaluaciones anuales del perfil de beneficio y riesgo de Orphacol.</p>	<p>- IPS - Reevaluación anual</p>

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Orphacol 50 mg cápsulas duras
Orphacol 250 mg cápsulas duras
ácido cólico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 50 mg de ácido cólico.
Cada cápsula dura contiene 250 mg de ácido cólico.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Este medicamento contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 cápsulas duras
60 cápsulas duras
120 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No masticar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número}

SN: {número}

NN: {número}

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Orphacol 50 mg cápsulas
Orphacol 250 mg cápsulas
ácido cólico

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

THERAVIA

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Orphacol 50 mg cápsulas duras Orphacol 250 mg cápsulas duras ácido cólico

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Orphacol y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Orphacol
3. Cómo tomar Orphacol
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Orphacol
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Orphacol y para qué se utiliza

Orphacol contiene ácido cólico, un ácido biliar producido normalmente por el hígado. Algunos trastornos médicos están causados por defectos en la producción de ácidos biliares y Orphacol se utiliza para el tratamiento de lactantes desde 1 mes de vida hasta 2 años de edad, niños, adolescente y adultos con esos trastornos. El ácido cólico contenido en Orphacol sustituye a los ácidos biliares que faltan debido al defecto en la producción de ácidos biliares.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Orphacol

No tome Orphacol

- si es alérgico al ácido cólico o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está tomando fenobarbital o primidona, medicamentos utilizados para el tratamiento de la epilepsia.

Advertencias y precauciones

Durante el tratamiento, el médico le realizará varios análisis de sangre y de orina en diferentes momentos para ver cómo actúa este medicamento en su organismo y para ayudar a establecer la dosis que necesita. Es posible que sean necesarios análisis más frecuentes si está creciendo rápidamente o si está enfermo (si tiene, por ejemplo, problemas hepáticos) o si está embarazada.

Otros medicamentos y Orphacol

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos utilizados para reducir las concentraciones de colesterol, los llamados secuestrados de ácidos biliares (colestiramina, colestipol, colesevelam), y medicamentos utilizados para tratar el ardor de estómago que contienen aluminio, pueden reducir el efecto de Orphacol. Si toma esos medicamentos, debe tomar Orphacol por lo menos 5 horas antes o por lo menos 5 horas después de esos otros medicamentos.

La ciclosporina (medicamento utilizado para la depresión del sistema inmune) pueden alterar también el efecto de Orphacol. Informe a su médico si está utilizando ciclosporina.

El ácido ursodesoxicólico puede disminuir el efecto de Orphacol si ambos medicamentos se toman simultáneamente. Si le han recetado ácido ursodesoxicólico junto con Orphacol en dosis únicas, tome uno por la mañana y el otro por la noche. Si le recetan dosis divididas de ácido ursodesoxicólico u Orphacol, puesto que estos productos deben administrarse con una diferencia de varias horas, pida consejo a su médico o farmacéutico sobre la secuencia adecuada de administración.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico si tiene previsto quedarse embarazada. Hágase una prueba e embarazo tan pronto como sospeche que pueda estar embarazada. Es muy importante que siga tomando Orphacol durante el embarazo.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con Orphacol, su médico decidirá el tratamiento y la dosis que son mejores en su situación. Como medida de precaución, el médico vigilará de cerca su estado y el del feto durante todo el embarazo.

Orphacol puede administrarse durante la lactancia. Informe a su médico si tiene previsto iniciar o ha iniciado la lactancia antes de tomar Orphacol.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que Orphacol afecte a la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Orphacol contiene lactosa

Orphacol contiene un azúcar (lactosa monohidrato). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Orphacol

Siga exactamente las instrucciones de administración de Orphacol indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis habitual de partida es de 5 a 15 mg por kilogramo de peso corporal al día en lactantes, niños, adolescentes y adultos.

Antes del tratamiento, el médico evaluará los resultados de sus análisis para determinar la dosis correcta en su caso. El médico volverá a ajustar la dosis posteriormente dependiendo de la respuesta de su organismo.

Orphacol cápsulas tiene que administrarse junto con alimentos aproximadamente a la misma hora todos los días, por la mañana y/o por la noche. La toma de Orphacol a la misma hora todos los días con una

comida le ayudará a acordarse de tomar esta medicina y es posible que ayude a que su organismo la absorba mejor. Las cápsulas deben tragarse enteras con agua, sin masticarlas.

Si su médico le ha prescrito una dosis que le obliga a tomar más de una cápsula al día, usted y su médico decidirán la manera de tomarla durante el día. Puede, por ejemplo, tomar una cápsula por la mañana y otra por la noche. De esta forma, tendrá que tomar menos cápsulas de una sola vez. Sin embargo, podría no ser posible si se le ha recetado al mismo tiempo otro medicamento con ácido ursodesoxicólico. En tal caso, debe pedir consejo a su médico o farmacéutico sobre la secuencia adecuada de administración de ácido ursodesoxicólico y Orphacol durante el día, ya que estos productos deben administrarse con una diferencia de varias horas (ver sección 2).

Uso en niños

En lactantes y niños que no puedan tragar cápsulas, se pueden abrir las cápsulas y añadir su contenido a una fórmula infantil o un zumo de manzana/naranja o manzana/albaricoque adaptado para niños de corta edad.

Si toma más Orphacol del que debe

Si ha tomado más Orphacol del que debiera, póngase en contacto con su médico lo antes posible. El médico evaluará los resultados de sus análisis y le indicará si debe reanudar su tratamiento con la dosis normal.

Si olvidó tomar Orphacol

Tome la dosis siguiente a la hora que le toque normalmente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Orphacol

Si interrumpe el tratamiento con Orphacol, corre el riesgo de sufrir un daño hepático irreversible. No interrumpa nunca el tratamiento con Orphacol salvo que el médico se lo indique.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos pacientes han sufrido picores y/o diarrea, pero no se sabe la probabilidad con que eso ocurre (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Si presenta picores o diarrea durante más de tres días, informe a su médico.

En algunos pacientes se ha informado de un aumento de las enzimas hepáticas (transaminasas séricas) durante el tratamiento con Orphacol (no se puede calcular la frecuencia a partir de los datos disponibles). Su médico decidirá qué hacer si le ocurre a usted.

Se han comunicado cálculos biliares después de un tratamiento de larga duración con Orphacol.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Orphacol

Mantener este medicamento fuera del alcance y del alcance de los niños.

No utilice Orphacol después de la fecha de caducidad que aparece en la caja de cartón y el blister después de "CAD". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 25°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Orphacol

- El principio activo es el ácido cólico.
Orphacol 50 mg: Cada cápsula dura contiene 50 mg de ácido cólico.
Orphacol 250 mg: Cada cápsula dura contiene 250 mg de ácido cólico.
- Los demás componentes son:
Contenido de las cápsulas: Lactosa monohidrato (ver sección 2 en «Orphacol contiene lactosa» para más información), sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio
Cubierta de la cápsula:
Orphacol 50 mg: gelatina, dióxido de titanio (E171), índigo carmín (E132);
Orphacol 250 mg: gelatina, dióxido de titanio (E171), índigo carmín (E132), óxido de hierro amarillo (E172);

Aspecto del producto y contenido del envase

Orphacol se presenta en cápsulas duras de forma oblonga. Las cápsulas de 50 mg de ácido cólico son de color azul y blanco y las cápsulas de 250 mg son verdes y blancas. Se presentan en blísteres de 10 cápsulas.

El medicamento se comercializa en tamaños de envase de 30, 60 y 120 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francia

Responsable de la fabricación

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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

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

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

Deutschland
THERAVIA
Tel: 08001090001
question@theravia.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Portugal
THERAVIA
Tel : 800210571
question@theravia.com

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

Ireland

THERAVIA
Tel : +353-(0)1-903 8043
question@theravia.com

Ísland

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

Italia

THERAVIA
Tel : +353-(0)1-903 8043
question@theravia.com

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

Medis d.o.o.
Tel: +386 (1) 589 6900
info@medis.si

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de su enfermedad y por razones éticas no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.