



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:** DI-2019-4123-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 17 de Mayo de 2019

**Referencia:** 1-0047-0000-014024-17-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014024-17-6 del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A, solicita la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial ORPHACOL, ingrediente farmacéutico activo Ácido Cólico, a los fines de su importación a la República Argentina, indicada para el tratamiento de errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios debido a una Deficiencia de  $3\beta$ -hidroxi- $\Delta^5$ -C27-esteroide óxidorreductasa o una Deficiencia de  $\Delta^4$ -3-oxoesteroide-5 $\beta$ -reductasa en lactantes, niños y adolescentes desde 1 mes hasta 18 años de edad y adultos.

Que el artículo 1° de la Ley 16.463 establece que “quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades”.

Que el artículo 2° de la citada ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que la mencionada Ley requiere para la comercialización y uso de los medicamentos/especialidades medicinales que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos en el artículo 9 la Ley 16.463 ha previsto que, a tal efecto, se clasificarán los productos “según la naturaleza, composición, actividad, acción farmacológica

y procedimientos farmacotécnicos de preparación, estableciendo condiciones para su autorización, acorde con los adelantos científicos reconocidos, los intereses de la salud pública y la defensa económica del consumidor.”

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las solicitudes de registro de especialidades medicinales y medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que los mismos sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT N° 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales “Bajo Condiciones Especiales”.

Que la documentación presentada en el expediente referenciado fue evaluada de forma transversal por las diferentes áreas intervinientes.

Que en este sentido, a fojas 415 a 430 del mencionado expediente, obran los informes técnicos basados en las certificaciones y documentación científica acompañada, elaborados por la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo (Departamento de Farmacología), la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) y la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (Departamento de Farmacovigilancia, Departamento de Evaluación Médica y Departamento de Evaluación farmacéutica) del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que las áreas técnicas informan que los estudios fármaco-dinámicos y fármaco-toxicológicos así como los estudios de farmacología clínica presentados demostraron perfiles de seguridad y eficacia aceptables y adecuados a las características del producto que se solicita registrar.

Que asimismo, la documentación aportada para la evaluación farmacéutica cumple satisfactoriamente con las exigencias de la normativa vigente.

Que en cuanto a la evaluación del Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) fue considerado adecuado por las dos áreas técnicas que procedieron a su evaluación.

Que a mayor abundamiento, informan las áreas técnicas que la Food and Drug Administration (FDA según sus siglas en inglés) aprobó las cápsulas de Cholbam® (ácido cólico) el 17 de marzo de 2015 y la Comisión Europea concedió una autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea el 12 de septiembre de 2013.

Que teniendo en cuenta los aludidos informes, la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser Inscriptos Bajo Condiciones Especiales emitió su informe favorable a fs. 432 a 433 en el cual, estimando adecuada la presentación del registro del producto bajo el régimen de la Disposición ANMAT N° 4622/12, en atención a las características fisiopatológicas de la enfermedad, la existencia de terapia exclusivamente sintomática y por el particular mecanismo de acción, sugiere la inscripción en el REM de la especialidad medicinal ORPHACOL.

Que la autorización de estas especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos pacientes para los cuales están indicados.

Que además ha de tenerse en consideración la satisfacción del cuidado integral de la salud de las personas con estas dolencias y la mejora de la calidad de vida de ellas y sus familias.

Que teniendo en cuenta todo lo expuesto, las competencias asignadas a esta Administración Nacional por Decreto 1490/92, las prescripciones de la Ley 16.463 y Disposición ANMAT N° 4622/12, las características especiales del IFA ÁCIDO CÓLICO y los alcances de la autorización conferida por la Food and Drug Administration (FDA), corresponde otorgar el Registro Bajo Condiciones Especiales, de acuerdo a lo previsto por la Disposición 4622/12, al producto ORPHACOL.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y considerando que es necesario completar la información necesaria para demostrar la eficacia y seguridad del mismo, resulta adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de año contado a partir de la fecha de la presente Disposición.

Que la firma peticionante presentó el Plan de Gestión de Riesgo que se encuentra aprobado de acuerdo a documentación agregada a fs. 326 a 343.

Que asimismo a los fines de establecer el balance beneficio-riesgo en los pacientes del país, el patrocinador deberá presentar para la re inscripción los resultados del Plan de Monitoreo, Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), el que deberá ser aprobado por la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser inscriptos Bajo Condiciones Especiales, debiendo contener: Información actualizada sobre eficacia y efectividad terapéutica según resultados de pacientes en el país y a nivel mundial, recopilación de las reacciones adversas acaecidas durante el empleo del medicamento ORPHACOL, la guía de manejo de la medicación para el profesional de la salud, para los pacientes y para aquellos que los asisten, la información para el paciente y el Consentimiento informado.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, ha tomado la intervención en el ámbito de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92, y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase "BAJO CONDICIONES ESPECIALES" la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, de la especialidad medicinal de nombre comercial ORPHACOL, la que será importada a la República Argentina por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ARTICULO 2º - Acéptanse los textos de los proyectos de prospecto, según consta en el GEDO N° IF-2019-09279045-APN-DERM#ANMAT; Información para pacientes según consta en el GEDO N° IF-2019-09279081-APN-DERM#ANMAT; Rótulo de envase primario según consta en el GEDO N° IF-2019-09278997-APN-DERM#ANMAT; Rótulo de envase secundario según consta en el GEDO N° IF-2019-09278962-APN-DERM#ANMAT y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR), según consta en el GEDO N° IF-2019-09279118-APN-DERM #ANMAT.

ARTICULO 3º - Extiéndase el Certificado de Inscripción en el REM.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberán figurar con igual tamaño y realce que la marca comercial y la Denominación Común Argentina (DCA) o en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) las siguientes leyendas a saber: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA

POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N° y "AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será de un año (1), contado a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTICULO 6° - Para solicitar la reinscripción del Certificado en el REM, el titular del registro deberá presentar los resultados de seguimiento de los pacientes (PMEES), tratados con ORPHACOL, en cuanto a Eficacia, Efectividad y Seguridad, con antelación de tres meses previo al vencimiento del mismo.

ARTICULO 7° - En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma (datos de Eficacia, Efectividad y Seguridad), esta Administración, cuando consideraciones de salud pública así lo amerite, podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del art. 8° de la Ley 16.463.

ARTICULO 8° - Establécese que la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A deberá cumplir con el Plan de monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), aprobado según la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, según lo señalado en el considerando de la presente, los resultados deberán presentarse a la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos con copia a la Comisión de Asignación y Evaluación de los medicamentos aprobados Bajo Condiciones Especiales.

ARTICULO 9° - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o

importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 10° - Incorpórese el producto ORPHACOL de la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A al Sistema Nacional de Trazabilidad de Medicamentos.

ARTICULO 11° - Establécese que en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en la presente disposición, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto cuya autorización se otorga a través de la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 12° - Regístrese. Inscribese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo; cumplido, archívese.

#### DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

##### INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICION ANMAT NRO.

Nombre comercial: ORPHACOL.

Nombre/s genérico/s: ACIDO COLICO.

Nombre o razón social: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A

Lugar/es elaborador/es: AMATSIGROUP – SAINT GELY DU FESC, AMATSI, 17 PARC DES VAUTES  
- LOCALIDAD: SAINT GELY DU FESC, FRANCIA.

País de Origen: FRANCIA

País de procedencia: FRANCIA

País de Consumo: FRANCIA

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CÁPSULAS DURAS

Nombre comercial: ORPHACOL

Clasificación ATC: A05AA03

Indicación/es autorizada/s: para el tratamiento de errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios debido a una Deficiencia de  $3\beta$ -hidroxi- $\Delta^5$ -C27-esteroide óxidoreductasa o una Deficiencia de  $\Delta^4$ -3-oxoesteroide- $5\beta$ -reductasa en lactantes, niños y adolescentes desde 1 mes hasta 18 años de edad y adultos.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: ÁCIDO CÓLICO.

Concentración: 50 mg.

Excipientes: Lactosa monohidrato 145,79 mg (Núcleo), Silice coloidal anhidra 0,86 mg (Núcleo), Estearato de magnesio 1,82 mg (Núcleo), Dióxido de titanio 3,0000 g% (cápsula), Colorante azul índigo carmín (E132) 0,1333 g% (cápsula), Gelatina csp 100 g% (cápsula)

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Blíster ALU/PVC

Presentación: Envases conteniendo 30, 60 y 120 cápsulas duras.

Contenido por unidad de venta: Envases conteniendo 30, 60 y 120 cápsulas duras.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: Conservar a temperatura menor a 30°C, en su envase original.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: CÁPSULAS DURAS

Nombre comercial: ORPHACOL

Clasificación ATC: A05AA03

Indicación/es autorizada/s: para el tratamiento de errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios debido a una Deficiencia de  $3\beta$ -hidroxi- $\Delta^5$ -C27-esteroide óxidoreductasa o una Deficiencia de  $\Delta^4$ -3-oxoesteroide- $5\beta$ -reductasa en lactantes, niños y adolescentes desde 1 mes hasta 18 años de edad y adultos.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: ÁCIDO CÓLICO.

Concentración: 250 mg.

Excipientes: Lactosa monohidrato 66,98 mg (Núcleo), Silice coloidal anhidra 5,97 mg (Núcleo), Estearato de magnesio 4,47 mg (Núcleo), Dióxido de titanio 3,0000 g% (cápsula), Colorante azul índigo carmín (CI73015) 0,3000 g% (cápsula), Colorante amarillo de óxido de hierro (CI77492) 1,7143 g% (cápsula), Gelatina csp 100 g% (cápsula).

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Blíster ALU/PVC

Presentación: Envases conteniendo 30, 60 y 120 cápsulas duras.

Contenido por unidad de venta: Envases conteniendo 30, 60 y 120 cápsulas duras.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: Conservar a temperatura menor a 30°C, en su envase original.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios debido a una Deficiencia de 3β-hidroxi-Δ<sup>5</sup>-C27-esteroide óxidoreductasa o una Deficiencia de Δ<sup>4</sup>-3-oxoesteroide-5β-reductasa en lactantes, niños adolescentes desde 1 mes hasta 18 años de edad y adultos.

Expediente N°: 1-0047-0000-014024-17-6

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2019.05.17 14:34:56 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.05.17 14:35:03 -0300'



**ORPHACOL® / ÁCIDO CÓLICO 50 mg y 250 mg – Cápsulas duras**

**ORPHACOL®**  
**ÁCIDO CÓLICO 50 mg y 250 mg**  
Cápsulas duras

**AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

**Venta bajo receta**  
**Industria Francesa**

**COMPOSICIÓN**

Cada cápsula dura de **ORPHACOL® 50 mg** contiene: Ácido cólico 50 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, dióxido de titanio, colorante azul índigo carmín (CI 73015), gelatina.

Cada cápsula dura de **ORPHACOL® 250 mg** contiene: Ácido cólico 250 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, dióxido de titanio, colorante azul índigo carmín (CI 73015), colorante amarillo de óxido de hierro (CI 77492), gelatina.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Tratamiento hepatobiliar. Preparados de ácidos biliares.  
Código ATC: A05AA03.

**INDICACIONES**

**ORPHACOL®** está indicado para el tratamiento de errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios debido a una Deficiencia de  $3\beta$ -hidroxi- $\Delta^5$ - $C_{27}$ -esteroide óxidoreductasa o una Deficiencia de  $\Delta^4$ -3-oxoesteroide- $5\beta$ -reductasa en lactantes, niños y adolescentes desde 1 mes hasta 18 años de edad y adultos.

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

El Ácido cólico es el ácido biliar primario que predomina en el ser humano. En pacientes con Deficiencia congénita de  $3\beta$ -hidroxi- $\Delta^5$ - $C_{27}$ -esteroide óxidoreductasa o Deficiencia de  $\Delta^4$ -3-oxoesteroide- $5\beta$ -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  $3\beta$ -hidroxi- $\Delta^5$ - $C_{27}$ -esteroide óxidoreductasa por cada 10 millones de habitantes, y una prevalencia estimada diez veces menor para la Deficiencia de  $\Delta^4$ -3-oxoesteroide- $5\beta$ -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  $7\alpha$ -hidroxilasa, que es la enzima limitante de la velocidad en la síntesis de los ácidos biliares y la mejora del estado nutricional del paciente 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  $3\beta$ -hidroxi- $\Delta^5$ - $C_{27}$ -esteroide óxidoreductasa. 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  $\Delta^4$ -3-oxoesteroide- $5\beta$ -reductasa durante hasta 14 años. Se dispone, asimismo, de datos detallados a mediano y largo plazo sobre cinco de esos pacientes, uno de los cuales ha recibido tratamiento con Ácido

IF 2015/0299043-AN/DERM/AN/MAT



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 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-esteroide óxidoreductasa o  $\Delta^4$ -3-oxoesteroide-5 $\beta$ -reductasa formada, principalmente, por lactantes a partir de un mes de edad, en niños y adolescentes. No obstante, las cifras absolutas de casos son pequeñas.

#### **FARMACOCINÉTICA**

El Ácido cólico es un ácido biliar primario que se absorbe parcialmente en el íleo. El resto se transforma por reducción del grupo 7 $\alpha$ -hidroxilo en ácido desoxicólico (3 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -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 íleon 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 Ácido cólico.

#### **POSOLOGÍA Y MODO 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 **ORPHACOL®** en monoterapia, deben considerarse otras opciones terapéuticas (ver **ADVERTENCIAS**). Los pacientes deben someterse a los siguientes controles: una vez cada tres meses durante el primer año de tratamiento, una vez cada seis meses durante los siguientes tres años y una vez al año a partir de entonces.

#### **Posología**

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

Tanto en la Deficiencia de 3 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-esteroide óxidoreductasa como en la Deficiencia de  $\Delta^4$ -3-oxoesteroide-5 $\beta$ -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 los siguientes tres años) por medio de cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS) o una tecnología equivalente combinada con espectrometría de masas.

Es preciso también determinar las concentraciones de metabolitos anormales de ácidos biliares sintetizados en pacientes con Deficiencia de 3 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-esteroide óxidoreductasa (ácidos 3 $\beta$ , 7 $\alpha$ -dihidroxi- y 3 $\beta$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -trihidroxi5-colenoicos) o Deficiencia de  $\Delta^4$ -3-oxoesteroide-5 $\beta$ -reductasa (ácidos 3-oxo-7 $\alpha$ -hidroxi- y 3-oxo-7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -dihidroxi4-colenoicos). En todas las investigaciones se debe considerar la necesidad de ajustar la dosis. Se debe administrar las dosis más pequeñas de **ORPHACOL®** que reduzca eficazmente los metabolitos de ácidos biliares hasta lo más cerca posible de cero.



## **ORPHACOL®/ÁCIDO CÓLICO 50 mg y 250 mg – Cápsulas duras**

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 tecnología de espectrometría de masas) y los parámetros hepáticos, y ajustar la dosis en consecuencia. Se deben realizar estudios adicionales o más frecuentes para vigilar el tratamiento durante períodos de rápido crecimiento, enfermedad concomitante o embarazo (ver **PRECAUCIONES**).

### ***Posología en poblaciones especiales***

#### Pacientes de edad avanzada (65 años de edad o mayores)

No hay experiencia en pacientes de edad avanzada. La dosis de **ORPHACOL®** debe ajustarse individualmente en cada paciente.

#### Pacientes con insuficiencia renal

No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal. La dosis de **ORPHACOL®** 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  $3\beta$ -hidroxi- $\Delta^5$ - $C_{27}$ -esteroide óxidoreductasa o una Deficiencia de  $\Delta^4$ -3-oxoesteroide-5 $\beta$ -reductasa. Es normal que los pacientes presenten un cierto grado de insuficiencia hepática en el momento del diagnóstico, que mejora al recibir tratamiento con **ORPHACOL®**. La dosis de **ORPHACOL®** debe ajustarse individualmente en cada paciente.

No existe experiencia en pacientes con insuficiencia hepática causada por otros motivos distintos a la Deficiencia de  $3\beta$ -hidroxi- $\Delta^5$ - $C_{27}$ -esteroide óxidoreductasa o Deficiencia de  $\Delta^4$ -3-oxoesteroide-5 $\beta$ -reductasa, por lo que no pueden hacerse recomendaciones posológicas. Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser vigilados de cerca.

#### 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 **ORPHACOL®** para los pacientes con hipertrigliceridemia familiar deberá establecerse y ajustarse como se describió anteriormente, 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

Se recomienda el tratamiento con **ORPHACOL®** a lactantes a partir de un mes de edad, así como a niños y adolescentes. 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.

### **Modo de administración**

**ORPHACOL®** tiene que administrarse junto con alimentos, aproximadamente a la misma hora todos los días, por la mañana y/o por la noche. La administración conjunta 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 la persona a cargo del paciente 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 jugo de manzana/naranja o manzana/damasco adaptado para lactantes. Otros alimentos como la compota de frutas o el yogurt pueden ser adecuados para la administración de este medicamento, pero no se dispone de datos sobre la compatibilidad. EP 2010-002790-45-APN-DERM#ANMAT



**ORPHACOL® / ÁCIDO CÓLICO 50 mg y 250 mg – Cápsulas duras**

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Uso concomitante de fenobarbital con Ácido cólico (ver **PRECAUCIONES-Interacción con otros medicamentos**).

### **ADVERTENCIAS**

#### ***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 como se describe anteriormente, aunque es posible que en estos pacientes sea necesaria y segura una dosis elevada, considerablemente por encima del límite diario de 500 mg establecido para los pacientes adultos.

#### ***Excipientes***

Las cápsulas duras de Ácido cólico contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **PRECAUCIONES**

#### ***Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción***

Fenobarbital antagoniza el efecto del Ácido cólico. El uso de fenobarbital está contraindicado en pacientes con Deficiencia de 3 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-esteroide óxidoreductasa o Deficiencia de  $\Delta^4$ -3-oxoesteroide-5 $\beta$ -reductasa tratados con Ácido cólico (ver **CONTRAINDICACIONES**). 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 farmacodinamia por inhibición de la enzima colesterol 7 $\alpha$ -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.

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 los alimentos, aumente su biodisponibilidad y mejore la tolerabilidad.

#### ***Insuficiencia hepática***

El tratamiento con Ácido cólico debe interrumpirse 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. Ahora bien, el tratamiento debe interrumpirse antes si existen indicios claros de una insuficiencia hepática grave.

#### ***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 **Datos preclínicos de seguridad**).

IF-2019-09279045-APN-DERM#ANMAT



## ORPHACOL®/ÁCIDO CÓLICO 50 mg y 250 mg – Cápsulas duras

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

Ácido cólico y sus metabolitos se excretan en la leche materna, pero no se prevén efectos con dosis terapéuticas de Ácido cólico en recién nacidos o lactantes de madres tratadas con este medicamento. Ácido cólico 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.

### Datos preclínicos de seguridad

Los datos de los estudios no clínicos 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. 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 DL<sub>50</sub> intravenosa del Ácido cólico en ratones es de 350 mg/kg de peso corporal. La administración parenteral puede causar hemólisis y paro cardíaco. El potencial tóxico de los ácidos y las sales biliares es pequeño cuando se administran por vía oral. La DL<sub>50</sub> oral en ratones es de 1.520 mg/kg. En estudios de 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.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los 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.

## REACCIONES ADVERSAS

En la **Tabla 1** se indican las reacciones adversas notificadas en los estudios publicados sobre el tratamiento con Ácido cólico. La frecuencia de esas reacciones se desconoce (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en los estudios publicados sobre el tratamiento con Ácido cólico**

Trastornos gastrointestinales	Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Elevación de las transaminasas Cálculos biliares
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito

Se han notificado algunos casos de prurito y/o diarrea durante el tratamiento con Ácido cólico. 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 **SOBREDOSIFICACIÓN**). Se han notificado cálculos biliares en pacientes sometidos a tratamiento de larga duración.

### Poblaciones especiales

#### 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.



**ORPHACOL® / ÁCIDO CÓLICO 50 mg y 250 mg – Cápsulas duras**

---

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

#### **PRESENTACIÓN**

**ORPHACOL® / ÁCIDO CÓLICO 50 mg y 250 mg:** Envases conteniendo 30, 60 y 120 cápsulas duras.

#### **CONSERVACIÓN**

Conservar en su envase original a temperatura menor a 30°C.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN  
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°:**

**ELABORADO EN:** AMATSI, 17, Parc des Vautes, Saint Gély du Fesc, Francia **para** Laboratoires CTRS, Francia.  
**COMERCIALIZADO POR:** TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

IF-2019-09279045-APN-DERM#ANMAT

Página 6 de 6

Página 6 de 6



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2019-09279045-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 14 de Febrero de 2019

**Referencia:** 14024-17-6 Prospecto

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.02.14 18:50:58 -0300'

Valeria Pallavicini  
Jefe I  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.02.14 18:50:59 -0300'



**ORPHACOL® / ÁCIDO CÓLICO 50 mg y 250 mg – Cápsulas duras**

**ORPHACOL®**  
**ÁCIDO CÓLICO 50 mg y 250 mg**  
*Cápsulas duras*

**AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

**Venta bajo receta**  
**Industria Francesa**

Lea esta guía de **ORPHACOL®** detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

**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, adolescentes 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 o al Ácido cólico o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver Ítem 7)
- Si está tomando fenobarbital, un medicamento utilizado para el tratamiento de la epilepsia.

**Advertencias y Precauciones**

Su médico le ordenará hacerse análisis de sangre y orina y pruebas hepáticas cuando inicie el tratamiento y posteriormente cada cierto tiempo. No olvide visitar a su médico para estos controles periódicos por lo menos una vez al año.

**Uso de **ORPHACOL®** con otros medicamentos**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar 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 supresión del sistema inmune) puede alterar también el efecto de **ORPHACOL®**.

Informe a su médico si está utilizando esos medicamentos.

IF-2019-09279081-APN-DERM#ANMAT  
Página 1 de 4



**ORPHACOL® / ÁCIDO CÓLICO 50 mg y 250 mg – Cápsulas duras**

---

**Embarazo y lactancia**

Consúltelo a su médico si tiene previsto quedar embarazada. Realice una prueba de embarazo tan pronto como sospeche que puede estar embarazada. Es muy importante que siga tomando **ORPHACOL®** durante el embarazo.

Si 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®**.

Consúltelo a su médico 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**

Las cápsulas de **ORPHACOL®** contienen pequeñas cantidades de un azúcar llamado lactosa. Si su médico le ha indicado que presenta intolerancia a ciertos azúcares, consúltelo con él antes de tomar **ORPHACOL®**.

**3. ¿Cómo tomar ORPHACOL®?**

Siga exactamente las instrucciones de administración de **ORPHACOL®** indicadas por su médico. En caso de duda, consulte 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, su médico evaluará los resultados de sus análisis para determinar la dosis que más se adecue a su condición. Su médico podrá ajustar la dosis posteriormente dependiendo de la respuesta de su organismo.

La toma diaria de **ORPHACOL®** a la misma hora todos los días, por la mañana y/o por la noche, junto con una comida, le ayudará a recordar la toma del medicamento 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 recetado una dosis que le obliga a tomar más de una cápsula al día, usted y su médico decidirán la forma más apropiada de tomarla. Puede, por ejemplo, tomar una cápsula por la mañana y otra por la noche. De esta forma, tendrá que tomar menos cápsulas por vez.

**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 jugo de manzana/naranja o manzana/damasco adaptado para niños de corta edad.

**Si toma más ORPHACOL® del que debe**

Si toma más **ORPHACOL®** del que debe, consulte a 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 siguiente dosis a su hora habitual. 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 su médico se lo indique.

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

IF-2019-09279081-APN-DERM#ANMAT  
Página 2 de 4



**ORPHACOL® / ÁCIDO CÓLICO 50 mg y 250 mg—Cápsulas duras**

---

**4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de ORPHACOL®?**

Al igual que todos los medicamentos, **ORPHACOL®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten.

Algunos pacientes han sufrido picazón 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 picazón o diarrea durante más de tres días, informe a su médico.

Se han comunicado cálculos biliares después de un tratamiento de larga duración con **ORPHACOL®**.

**5. Sobredosificación con ORPHACOL®**

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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

**6. Conservación de ORPHACOL®**

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No tome **ORPHACOL®** después de la fecha de vencimiento presente en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar en su envase original a temperatura menor a 30°C.

**7. Información adicional de ORPHACOL®**

**Composición de ORPHACOL®**

- El principio activo es Ácido cólico.
- Cada cápsula dura de **ORPHACOL® 50 mg** contiene 50 mg de ácido cólico y los demás componentes son: lactosa monohidrato, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, dióxido de titanio, colorante azul índigo carmín (CI 73015), gelatina.
- Cada cápsula dura de **ORPHACOL® 250 mg** contiene 250 mg de ácido cólico y los demás componentes son: lactosa monohidrato, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, dióxido de titanio, colorante azul índigo carmín (CI 73015), colorante amarillo de óxido de hierro (CI 77492), gelatina.

**Presentación de ORPHACOL®**

**ORPHACOL® / ÁCIDO CÓLICO 50 mg y 250 mg:** Envases conteniendo 30, 60, y 120 cápsulas duras.



ORPHACOL® / ÁCIDO CÓLICO 50 mg y 250 mg—Cápsulas duras

*Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: [infofv@tuteur.com.ar](mailto:infofv@tuteur.com.ar) o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234*

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**TUTEUR Puentes:** Servicio de asistencia al paciente

*Estamos para ayudarlo en su tratamiento*

TUTEUR Puentes es un Programa de Soporte a Pacientes desarrollado para usted, que se encuentra en tratamiento con medicamentos de nuestro laboratorio. Tiene por objetivo ayudarlo a obtener un rápido acceso a la medicación prescrita y asesorarlo en el caso de inconvenientes en la autorización de las recetas con el fin de asegurar el adecuado inicio y la continuidad de su tratamiento.

Se encuentra a su disposición un equipo de profesionales capacitados para asesorarlo sobre los pasos a seguir, la documentación a presentar y los plazos que corresponden a su prestador.

Contáctese gratuitamente llamando al: 0800-333-3551

O ingresando a nuestra página web: [www.tuteurpuentes.com](http://www.tuteurpuentes.com)

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°:**

**ELABORADO EN:** AMATSI, 17, Parc des Vautes, Saint Gély du Fesc, Francia **para** Laboratoires CTRS, Francia.

**COMERCIALIZADO POR:** TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2019-09279081-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 14 de Febrero de 2019

**Referencia:** 14024-17-6 Info Pacientes

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.02.14 18:51:12 -0300

Valeria Pallavicini  
Jefe I  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.02.14 18:51:13 -0300



TUTEUR

**ORPHACOL®/ÁCIDO CÓLICO 50 mg y 250 mg – Cápsulas duras**

---

**RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER ORPHACOL® 50 mg**

**TUTEUR**

**ÁCIDO CÓLICO 50 mg**

Lote:

Vto:

IF-2019-09278997-APN-DERM#ANMAT

Página 1 de 2



**ORPHACOL® / ÁCIDO CÓLICO 50 mg y 250 mg – Cápsulas duras**

---

**RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER DE ORPHACOL® 250 mg**

**TUTEUR  
ÁCIDO CÓLICO 250 mg**

Lote:  
Vto:

IF-2019-09278997-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas  
Anexo**

**Número:** IF-2019-09278997-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 14 de Febrero de 2019

**Referencia:** 14024-17-6 rotulo primario

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.02.14 18:50:43 -0300

Valeria Pallavicini  
Jefe I  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.02.14 18:50:44 -0300



**ORPHACOL®/ÁCIDO CÓLICO 50 mg y 250 mg –Cápsulas duras**

---

**RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE ORPHACOL® 50 mg**

**ORPHACOL®**  
**ÁCIDO CÓLICO 50 mg**  
Cápsulas duras

**AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

**Venta bajo receta**  
**Industria Argentina**

Envase conteniendo 30 cápsulas duras

**COMPOSICIÓN**

Cada cápsula dura de **ORPHACOL® 50 mg** contiene: Ácido cólico 50 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, dióxido de titanio, colorante azul índigo carmín (CI 73015), gelatina.

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto.

Conservar en su envase original a temperatura menor a 30°C.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN  
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°:**

Lote:

Vto:

**ELABORADO EN:** AMATSI, 17, Parc des Vautes, Saint Gély du Fesc, Francia **para** Laboratoires CTRS, Francia.

**COMERCIALIZADO POR:** TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**NOTA:** Igual texto se utilizará para las presentaciones de 60 y 120 cápsulas duras.

IF-2019-09278962-APN-DERM#ANMAT



**ORPHACOL®/ÁCIDO CÓLICO 50 mg y 250 mg –Cápsulas duras**

---

**RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE ORPHACOL® 250 mg**

**ORPHACOL®**  
**ÁCIDO CÓLICO 250 mg**  
Cápsulas duras

**AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

**Venta bajo receta**  
**Industria Argentina**

Envase conteniendo 30 cápsulas duras

**COMPOSICIÓN**

Cada cápsula dura de **ORPHACOL® 250 mg** contiene: Ácido cólico 250 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, dióxido de titanio, colorante azul índigo carmín (CI 73015), colorante amarillo de óxido de hierro (CI 77492), gelatina.

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto.

Conservar en su envase original a temperatura menor a 30°C.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN  
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO N°:**

Lote:

Vto:

**ELABORADO EN:** AMATSI, 17, Parc des Vautes, Saint Gély du Fesc, Francia **para** Laboratoires CTRS, Francia.

**COMERCIALIZADO POR:** TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**NOTA:** Igual texto se utilizará para las presentaciones de 60 y 120 cápsulas duras.

IF-2019-09278962-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2019-09278962-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 14 de Febrero de 2019

**Referencia:** 14024-17-6 envase secundario

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.02.14 18:50:30 -0300

Valeria Pallavicini  
Jefe I  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.02.14 18:50:31 -0300

# **ORPHACOL®**

## Plan de Gestión de Riesgos

Versión 1  
Octubre 2017

## Contenido

### ORPHACOL

Información del Producto .....	3
Fecha y primer país de lanzamiento .....	3
1. Especificaciones de Seguridad del Producto .....	5
1.1. Preclínico .....	5
1.1.1 Datos preclínicos de seguridad.....	5
1.1.2 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción .....	5
1.2 Clínico.....	6
1.2.1 Limitaciones de la base de datos de seguridad .....	5
1.2.1.1 Eficacia clínica y seguridad .....	5
1.2.1.2 Exposición poscomercialización .....	6
1.2.2 Poblaciones no estudiadas en fase pre autorización .....	7
1.2.3 Reacciones adversas.....	7
1.2.3.1 Resumen del perfil de seguridad.....	6
1.2.3.2 Resumen tabulado de reacciones adversas.....	7
1.2.3.3 Nueva información de seguridad desde la última presentación del PGR.....	7
1.2.3.4 Descripción de los riesgos identificados importantes asociados a Orphacol® .....	7
1.2.4 Epidemiología de las indicaciones .....	8
1.2.5 Efectos adversos de clase farmacológica.....	10
1.2.6 Otros requerimientos.....	10
1.3 Resumen.....	8
2. Plan de Farmacovigilancia.....	11
2.1. Farmacovigilancia de rutina .....	8
2.2. Resumen de los problemas de seguridad y acciones de farmacovigilancia (de rutina y adicionales) ..	8
2.3. Descripción del plan de farmacovigilancia para los problemas de seguridad.....	9
3. Evaluación de la necesidad de las acciones de minimización de riesgos.....	11
3.1. Para cada problema de seguridad descrito en la Sección 1.3, se resume a continuación las actividades de minimización de riesgo planificadas .....	11
3.2. Errores de medicación potenciales.....	12
4. Plan de minimización de riesgos .....	12
5. Resumen de las actividades del PGR .....	12
6. Persona de contacto para este PGR.....	17
7. Presentación de documentos actualizados .....	17

### Anexos

Anexo I: Prospecto

**Anexo II: Información para el Paciente**

**Anexo III: Información para el Profesional de la Salud**

**Anexo IV: Carta al Profesional de Salud**

**ORPHACOL®**

**Plan de gestión de Riesgos**

Información del Producto

Nombre comercial	ORPHACOL®
Ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) (IFA)	Ácido Cólico 50 mg y 250 mg
Grupo farmacoterapéutico (Código ATC)	A05AA03
Nombre del Titular de Autorización de Registro (TAR)	Laboratorio TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Fecha y primer país de lanzamiento	12 de Septiembre de 2013 – Comunidad Europea
Fecha de presentación del PGR de <b>ORPHACOL®</b>	Septiembre 2017
Versión N°	1.0

Breve descripción del producto (clase química, mecanismo de acción, etc.)	<p><u>Introducción</u></p> <p><b>ACCIÓN TERAPÉUTICA</b> Tratamiento hepatobiliar. Preparados de ácidos biliares. Código ATC: A05AA03.</p> <p><b>Mecanismo de acción</b> El Ácido Cólico es el ácido biliar primario que predomina en el ser humano. En pacientes con Deficiencia congénita de 3β-hidroxi-Δ<sup>5</sup>-C<sub>27</sub>-esteroide oxidorreductasa o Deficiencia de Δ<sup>4</sup>-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<sup>5</sup>-C<sub>27</sub>-esteroide oxidorreductasa por cada 10 millones de habitantes, y una prevalencia estimada diez veces menor para la Deficiencia de Δ<sup>4</sup>-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 al corregir la mala absorción de grasas y vitaminas liposolubles en el intestino.</p>
---	--

Indicación propuesta	<p><b>ORPHACOL®</b> está indicado para el tratamiento de errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios debido a una Deficiencia de 3β-hidroxi-Δ<sup>5</sup>-C<sub>27</sub>-esteroide oxidoreductasa o una Deficiencia de Δ<sup>4</sup>-3-oxoesteroide-5β-reductasa en lactantes, niños y adolescentes desde 1 mes hasta 18 años y adultos.</p>
Posología propuesta	<p>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.</p> <p>En caso de ausencia persistente de respuesta terapéutica a <b>ORPHACOL®</b> en monoterapia, deben considerarse otras opciones terapéuticas. Los pacientes deben someterse a los siguientes controles: una vez cada tres meses durante el primer año de tratamiento, una vez cada seis meses durante los siguientes tres años y una vez al año a partir de entonces.</p> <p><b>Posología</b></p> <p>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.</p> <p>Tanto en la Deficiencia de 3β-hidroxi-Δ<sup>5</sup>-C<sub>27</sub>-esteroide oxidoreductasa como en la Deficiencia de Δ<sup>4</sup>-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.</p> <p>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 los pacientes tienen que tomar cada vez.</p> <p>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 los siguientes tres años) por medio de cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS) o una tecnología equivalente combinada con espectrometría de masas.</p> <p>Es preciso también determinar las concentraciones de metabolitos anormales de ácidos biliares sintetizados en pacientes con Deficiencia de 3β-hidroxi-Δ<sup>5</sup>-C<sub>27</sub>-esteroide oxidoreductasa (ácidos 3β, 7α-dihidroxi- y 3β, 7α, 12α-trihidroxi5-colenoicos) o Deficiencia de Δ<sup>4</sup>-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 <b>ORPHACOL®</b> que reduzca eficazmente los metabolitos de ácidos biliares hasta lo más cerca posible de cero.</p> <p>Los pacientes que hayan recibido tratamiento previo con otros ácidos biliares u otros preparados de Ácido Cólico deben someterse a los mismos controles durante el inicio del tratamiento con <b>ORPHACOL®</b>. La dosis debe ajustarse como se describe arriba.</p> <p>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 glutamil transferasa sérica (GGT), la alanina aminotransferasa (ALT) y/o los ácidos biliares séricos por encima de los valores normales puede indicar una sobredosis. Se</p>

H-2019-09270118-APN-DEMA-ANMAT 4

	<p>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.</p> <p>Después del período inicial, se deben determinar como mínimo una vez al año la concentración de ácidos biliares en orina y/o suero (con GC-MS) y los parámetros hepáticos, y ajustar la dosis en consecuencia. Se deben realizar estudios adicionales o más frecuentes para vigilar el tratamiento durante períodos de rápido crecimiento, enfermedad concomitante o embarazo.</p>
<p>Forma farmacéutica y concentración</p>	<p>Ácido Cólico 50 mg y 250 mg, cápsulas duras.</p>

## 1. Especificaciones de Seguridad del Producto

### 1.1. Preclínico

#### 1.1.1 Datos preclínicos de seguridad

Los datos de los estudios no clínicos 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. 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 DL<sub>50</sub> intravenosa del Ácido Cólico en ratones es de 350 mg/kg de peso corporal. La administración parenteral puede causar hemólisis y paro cardíaco. El potencial tóxico de los ácidos y las sales biliares es pequeño cuando se administran por vía oral. La DL<sub>50</sub> oral en ratones es de 1.520 mg/kg. En estudios de 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 juntamente 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.

#### 1.1.2 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Fenobarbital antagoniza el efecto del Ácido Cólico. El uso de fenobarbital está contraindicado en pacientes con Deficiencia de 3β-hidroxi-Δ<sup>5</sup>-C<sub>27</sub>-esteroide oxidorreductasa o Deficiencia de Δ<sup>4</sup>-3-oxoesteroide-5β-reductasa tratados con Ácido Cólico. 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 farmacodinamia por inhibición de la enzima colesterol 7α-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 reduciría el efecto del Ácido Cólico. La administración de secuestradores de ácidos biliares o antiácidos tiene que separarse de la de Ácido Cólico por un intervalo de 5 horas, sea cual sea el medicamento que se administre primero.

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, juntamente con los alimentos, aumente su biodisponibilidad y mejore la tolerabilidad.

## 1.2 Clínico

### 1.2.1 Limitaciones de la base de datos de seguridad

#### 1.2.1.1 Eficacia clínica y seguridad

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  $3\beta$ -hidroxi- $\Delta^5$ - $C_{27}$ -esteroideoxidoreductasa. 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  $\Delta^4$ -3-oxoesteroide- $5\beta$ -reductasa durante hasta 14 años. Se dispone, asimismo, de datos detallados a mediano 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 fue 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  $3\beta$ -hidroxi- $\Delta^5$ - $C_{27}$ -esteroide oxidoreductasa o  $\Delta^4$ -3-oxoesteroide- $5\beta$ -reductasa formada, principalmente, por lactantes a partir de un mes de edad, en niños y adolescentes. No obstante, las cifras absolutas de casos son pequeñas.

#### 1.2.1.2 Exposición poscomercialización

##### Evaluación anual 2014

No se han reportado eventos adversos a **ORPHACOL®**, incluyendo la base de datos de farmacovigilancia de pacientes de **ORPHACOL®** o por información espontánea, durante el período de esta evaluación anual.

##### Evaluación anual 2015

No se han reportado eventos adversos a **ORPHACOL®**, incluso a través de la base de datos de farmacovigilancia de pacientes de **ORPHACOL®** o por informes espontáneos, durante el período de esta reevaluación anual 2015.

##### Evaluación anual 2016

Se ha reportado una reacción adversa a **ORPHACOL®** durante el período de esta reevaluación. Se trató de un caso de prurito, probablemente relacionado con dosis excesiva al inicio del tratamiento.

### 1.2.2 Poblaciones no estudiadas en fases preautorización

- Datos a largo plazo en una mayor población de pacientes
- Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)

No hay experiencia en pacientes de edad avanzada. La dosis de **ORPHACOL®** debe ajustarse individualmente en cada paciente.

- Pacientes con insuficiencia renal

No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal. La dosis de **ORPHACOL®** 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  $3\beta$ -hidroxi- $\Delta^5$ - $C_{27}$ -esteroide oxidorreductasa o una Deficiencia de  $\Delta^4$ -3-oxoesteroide-5 $\beta$ -reductasa. Es normal que los pacientes presenten un cierto grado de insuficiencia hepática en el momento del diagnóstico, que mejora al recibir tratamiento con **ORPHACOL®**. La dosis de **ORPHACOL®** debe ajustarse individualmente en cada paciente.

No existe experiencia en pacientes con insuficiencia hepática causada por otros motivos distintos a la Deficiencia de  $3\beta$ -hidroxi- $\Delta^5$ - $C_{27}$ -esteroide oxidorreductasa o Deficiencia de  $\Delta^4$ -3-oxoesteroide-5 $\beta$ -reductasa, por lo que no pueden hacerse recomendaciones posológicas. Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser vigilados de cerca.

### 1.2.3 Reacciones adversas

#### 1.2.3.1 Resumen del perfil de seguridad

Se han notificado algunos casos de prurito y/o diarrea durante el tratamiento con Ácido Cólico. 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.

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

#### **Poblaciones especiales**

##### **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.

#### 1.2.3.2 Resumen tabulado de reacciones adversas

En la **Tabla 1** se indican las reacciones adversas notificadas en los estudios publicados sobre el tratamiento con Ácido Cólico. La frecuencia de esas reacciones se desconoce (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en los estudios publicados sobre el tratamiento con Ácido Cólico**

Trastornos gastrointestinales	Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Elevación de las transaminasas Cálculos biliares
Trastornos de la piel y del tejido	Prurito

#### 1.2.3.3 Nueva información de seguridad desde la última presentación del PGR.

No ha sido declarada ninguna información de seguridad relevante por los médicos utilizando la base de datos de pacientes del titular.

#### 1.2.3.4 Descripción de los riesgos identificados y potenciales importantes

**Tabla 2: Descripción de los riesgos identificados importantes asociados a **ORPHACOL®****

<b>Riesgo Identificado importante</b>	<b>Prescripción de una dosis supraterapéutica</b>
	Durante el inicio del tratamiento y el ajuste de la dosis, se deben vigilar estrechamente los valores de ácidos biliares en

	suero u orina una vez cada tres meses durante el primer año de tratamiento, una vez cada seis meses durante los siguientes tres años, y una vez al año a partir de entonces.
Fuente de la evidencia	Bibliografía científica Notificaciones de eventos adversos

**Tabla 3: Descripción de los riesgos potenciales importantes asociados a ORPHACOL®**

<b>Riesgo potencial importante</b>	<b>Cálculos biliares</b>
	Se han notificado cálculos biliares en pacientes sometidos a tratamiento de larga duración.
Fuente de la evidencia	Bibliografía científica Notificaciones de eventos adversos
<b>Riesgo potencial importante</b>	<b>Carcinogenicidad</b>
	Sin datos disponibles
Fuente de la evidencia	Bibliografía científica

#### 1.2.4 Epidemiología de las indicaciones

La prevalencia exacta de los errores en la síntesis de ácidos biliares primarios en general y de 3 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-esteroide oxidorreductasa y de  $\Delta^4$ -3-oxoesteroide-5 $\beta$ -reductasa en particular es desconocida.

Teniendo en cuenta las publicaciones y de la experiencia de las unidades pediátricas especializadas en hepatología surge la prevalencia descrita en **Tabla 4** y **Tabla 5**.

Un máximo de 90 pacientes (75 con 3 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-esteroide oxidorreductasa y aproximadamente 15 con  $\Delta^4$ -3-oxoesteroide-5 $\beta$ -reductasa) se estima que viven en la Unión Europea, basado en la incidencia observada en los últimos 15 años (fuente *Laboratories Cell Therapies Research & Services* [CTRS]).

**Tabla 4: Prevalencia de deficiencia de 3 $\beta$ -hidroxi- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-esteroide oxidorreductasa**

Indicación/ Población objetivo	Tratamiento de errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios por deficiencia de 3β-hidroxi-Δ <sup>5</sup> -C <sub>27</sub> -esteroido oxidoreductasa						
Incidencia y prevalencia de la indicación objetivo	Todos los casos reportados de deficiencia 3β-HSD (vivos o fallecidos) con origen geográfico						
	País	Población	Casos		Prevalencia mínima		Fuente
			Totales (confirmados & sospechados)	Por genotipo	Por cromato- grafía	Basado en totales (confirmados & sospechados)	
			Confirmados				
Francia <sup>a</sup>	63.753.140 <sup>e</sup>	12			0,0019/10.000	Gonzales 2006; Gonzales et al. 2009	
		10	9	10	0,0016/10.000		
Portugal	10.617.575 <sup>e</sup>	4			0,0038/10.000	Gonzales 2006; Gonzales et al. 2009	
		2	2	2	0,0019/10.000		
Italia	59.616.290 <sup>e</sup>	8			0,0013/10.000	Gonzales 2006; Gonzales et al. 2009; Biggio, et al. 2010	
		7	2	7	0,0012/10.000		
Reino Unido <sup>b</sup>	61.185.981 <sup>e</sup>	16			0,0025/10.000	Clayton 1991; Horslen, et al. 1992; Akbari et al. 1999; Subramanian, et al. 2010	
		16	-	16	0,0025/10.000		
Suecia	9.182.927 <sup>e</sup>	3			0,0033/10.000	Fischer, et al. 2007	
		1	1	1	0,0011/10.000		
Bélgica	10.666.866 <sup>e</sup>	1			0,0009/10.000	Vanderpaele et al. 1987	
		1	-	1	0,0009/10.000		
Alemania	80.523.700 <sup>e</sup>	1			0,0001/10.000	Haas et al. 2012	
		1	1	1	0,0001/10.000		
USA	304.228.257 <sup>e</sup>	225			0,0008/10.000	Satchell 2004	
		n.d.	n.d.	n.d.	n.d.		
Arabia Saudita	27.601.038 <sup>e</sup>	4			0,0010/10.000	Clayton et al. 1987; Horslen, et al. 1992	
		2	1	1	0,0004/10.000		
Irán	71.532.000 <sup>e</sup>	4			0,0005/10.000	Moliba-Passach et al. 2012	
		4	2	2	0,0005/10.000		
China (RP)	1.318.000.000 <sup>e</sup>	1			<0,0001/10.000	Yang et al. 2013	
		1	1	0	<0,0001/10.000		
Japón	127.433.494 <sup>e</sup>	2			0,0002/10.000	Kobayashi, et al. 2000; Yamato, et al. 2001	
		2	-	2	0,0002/10.000		

Casos "Totales (confirmados & sospechados)" incluyen casos confirmados y a los hermanos con la enfermedad en los cuales no está disponible el diagnóstico genético ni cromatográfico. Para los casos confirmados, se muestra el medio de diagnóstico (genotipo y/o cromatografía de ácidos biliares en orina o suero).

<sup>a</sup> Francia incluye 1 paciente de origen argelino que fue identificado y tratado luego de que la familia emigrara a Francia, y un niño de origen chileno que fue adoptado por padres franceses. <sup>b</sup> Reino Unido: Las publicaciones listan el origen étnico de los pacientes como asiáticos, jordanos, árabes y caucásicos, pero no especifica el país de residencia. Dado que las publicaciones son de hospitales de Reino Unido, se asume que los pacientes eran residentes de Reino Unido. n.d.: no disponible.

Fuentes de datos de población (2008): Eurostat; US Census Bureau; CIA Country Factbook (via Wikipedia); Wikipedia (data fig. 2007); n.d.: no disponible.

Tabla 5: Prevalencia de deficiencia de Δ<sup>4</sup>-3-oxoesteroide-5β-reductasa

Indicación/ Población objetivo	Tratamiento de errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios por deficiencia de $\Delta^4$ -3-oxoesteroide-5 $\beta$ -reductasa					
Incidencia y prevalencia de la indicación objetivo	Todos los casos reportados de deficiencia de $\Delta^4$ -3-oxoR con origen geográfico conocido					
	País	Población	Casos		Prevalencia mínima	Fuente
			Totales (confirmados & sospechados)		Basado en totales (confirmados & sospechados)	
			Confirmados	Por genotipo	Por cromato- grafía	Basado en confirmados
Francia	63.753.140 <sup>a</sup>	2	2	2	0,0003/10.000	Gonzales 2006; Gonzales et al. 2009
Italia	59.616.290 <sup>a</sup>	1	1	1	<0,0001/10.000	Clayton et al. 1996; Lemonds et al. 2003; Palermo et al. 2008
Reino Unido <sup>b</sup>	61.185.981 <sup>a</sup>	5			0,0008/10.000	Lemonds et al. 2003; Morgan et al. 2013
USA	304.228.257 <sup>c</sup>	5	2	2	0,0008/10.000	
		4			<0,0001/10.000	Satchell et al. 1988; Balistreri 1991; Satchell et al. 1991;
		3	-	3	<0,0001/10.000	Daugherty et al. 1993; Balistreri 1995; Balistreri 1999; Bove et al. 2004.
Japón	127.433.494 <sup>d</sup>	3			0,0002/10.000	Ueki et al. 2008;
		3	3	3	0,0002/10.000	Seki et al. 2013
China (RP)	1.318.000.000 <sup>e</sup>	2			<0,0001/10.000	Zhao et al. 2012
		2	2	2	<0,0001/10.000	
Taiwán	23.036.087 <sup>f</sup>	1			0,0004/10.000	Ueki et al. 2008
		1	1	1	0,0004/10.000	
	Casos "Totales (confirmados & sospechados)" incluyen casos confirmados y a los hermanos con la enfermedad en los cuales no está disponible el diagnóstico genético ni cromatográfico. Para los casos confirmados, se muestra el medio de diagnóstico (genotipo y/o cromatografía de ácidos biliares en orina o suero).					
	<sup>a</sup> La publicación lista el origen étnico de los pacientes como Pakistán y Sri Lanka, pero no especifica el país de residencia. La publicación es de un hospital de Reino Unido por lo que se asume que los pacientes eran residentes de Reino Unido.					
	Fuentes de datos de población (2008): <sup>b</sup> Eurostat; <sup>c</sup> US Census Bureau; <sup>d</sup> Wikipedia (data for 2007); <sup>e</sup> Wikipedia					
Mortalidad en la población objetivo	La enfermedad hepática asociada con las deficiencias deficiencia 3 $\beta$ -HSD y $\Delta^4$ -3-oxoR debidas a la producción de precursores de ácidos biliares hepatotóxicos es progresiva, y si se deja sin tratamiento, lleva a la muerte por cirrosis e insuficiencia hepática.					
Riesgo de salud potencial	Más allá de la muerte por la enfermedad, está el potencial de pasar el gena mutado, autosómico recesivo, de la deficiencia de 3 $\beta$ -hidroxil- $\Delta^4$ -C27-esteroide oxidoreductasa o de $\Delta^4$ -3-oxoesteroide-5 $\beta$ -reductasa.					
Perfil demográfico de la población objetivo	Individuos comenzando del grupo etario de neonatos (deficiencia de $\Delta^4$ -3-oxoR) o bebés y niños (deficiencia 3 $\beta$ -HSD), de cualquier raza, ambos géneros, incluyendo embarazadas y mujeres lactantes. Se espera que el tratamiento continúe de por vida.					

### 1.2.5 Efectos adversos de clase farmacológica

Algunos de los efectos adversos más frecuentes son: diarrea y prurito.

### 1.2.6 Otros requerimientos

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 alteraciones analíticas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777

IF-2019-09279118-APN-DERM#ANMAT 10

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

### 1.3 Resumen

**Tabla 6: Listado de los problemas de seguridad**

<b>Riesgos identificados importantes</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Prescripción de una dosis supraterapéutica</li></ul>
<b>Riesgos potenciales importantes</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cálculos biliares</li><li>• Carcinogenicidad</li></ul>
<b>Información faltante importante</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Datos a largo plazo en una mayor población de pacientes</li><li>• Errores de medicación en bebés y niños*</li></ul>

\*Son errores debidos a que se pueden abrir las cápsulas para administrar el producto a niños e infantes que no pueden tragar las cápsulas enteras. De esta forma, puede ser que la dosis administrada no sea exactamente la dosis prescrita por el médico.

También puede ser la prescripción de una dosis que no sea completamente adaptada al paciente (como la presentación disponible al momento es de 50 mg y 250 mg, por ejemplo, un niño que necesita 75 mg por día tendrá que tomar 100 mg en lugar de 75 mg).

Para tratar a los errores en niños e infantes, CTRS está desarrollando una formulación de **ORPHACOL®** adaptada para estas edades y situaciones. Están trabajando con un comprimido dispersable por cual el sabor está enmascarado. La dosis de este comprimido es 25 mg. Pero hasta ahora está en el desarrollo farmacéutico, y se planea registrar en Europa en Q2/2018.

## 2. Plan de Farmacovigilancia

### 2.1 Farmacovigilancia de rutina y adicional

TUTEUR realizará actividades de farmacovigilancia de rutina y adicional para **ORPHACOL®** (Ácido Cólico) en la Argentina. La farmacovigilancia de rutina se realiza de acuerdo con los requerimientos regulatorios según se fijan en legislación nacional vigente en farmacovigilancia. Estas actividades comprenden:

- Recopilación, análisis de la información y notificación de casos de eventos adversos u otro tipo de información relativa a la seguridad de medicamentos (por ejemplo, error de medicación, exposición en embarazo, sobredosis, uso fuera de indicación aprobada, etc.)
- Seguimiento de los casos reportados.
- Evaluación de informes de seguridad de casos individuales de todas las fuentes disponibles, con énfasis en los informes de eventos adversos serios, pero no limitados a aquellos.
- Evaluación continua del perfil beneficio-riesgo del medicamento, incluyendo la detección de señales.
- Revisión de la bibliografía científica nacional e internacional.
- Revisión periódica del prospecto del producto innovador, así como también de las alertas/ informes de seguridad emitidos por las autoridades regulatorias (ejemplo, ANMAT, FDA) u otras organizaciones (ejemplo, OMS)
- Elaboración de IPAS.
- Notificación de la información de seguridad a la ANMAT.
- Capacitación en farmacovigilancia al personal de la empresa y entrenamiento específico para el personal del equipo de farmacovigilancia.

Por tratarse de un medicamento huérfano se encuentra bajo un Plan de Monitoreo, Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES).

IF-2019-09279118-APN-DERM#ANMAT 11

Se presentará la información recolectada de las fichas que deben completar los médicos previa firma del Consentimiento Informado del paciente, a fin de la autoridad regulatoria pueda evaluar el perfil de la droga. Se observará la evolución de los siguientes parámetros de laboratorio: AST, ALT, FAL, GCT, Bilirrubina total y Vitamina E.

Se reportarán los eventos adversos.

La observación de esta droga se realizará hasta que la autoridad regulatoria lo requiera.

## 2.2 Resumen de los problemas de seguridad y acciones de farmacovigilancia (de rutina y adicionales)

Tabla 7: Resumen de los problemas de seguridad y acciones de farmacovigilancia propuestas

Problema de seguridad	Acciones de farmacovigilancia
<b>Riesgos importantes identificados</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prescripción de una dosis supraterapéutica</li> </ul>	Actividades de rutina: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Monitoreo y seguimiento de los reportes individuales de casos espontáneos.</li> <li>➤ Monitoreo periódico de la base de datos de seguridad.</li> </ul> Adicional: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Recolección de datos provenientes del PMEES</li> </ul>
<b>Riesgos potenciales identificados</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cálculos biliares</li> <li>• Carcinogenicidad</li> </ul>	Actividades de rutina: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Monitoreo y seguimiento de los reportes individuales de casos espontáneos.</li> <li>➤ Monitoreo periódico de la base de datos de seguridad</li> </ul> Adicional: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Recolección de datos provenientes del PMEES</li> </ul>
<b>Información faltante importante</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Datos a largo plazo en una mayor población de pacientes</li> <li>• Errores de medicación en bebés y niños</li> </ul>	Actividades de rutina: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Monitoreo y seguimiento de los reportes individuales de casos espontáneos.</li> <li>➤ Monitoreo periódico de la base de datos de seguridad.</li> <li>➤ Monitoreo periódico de la base de datos de seguridad en cuanto a los resultados a largo plazo en una mayor población de pacientes y a los errores de medicación en bebés y niños</li> </ul> Adicional: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Recolección de datos provenientes del PMEES.</li> </ul>

## 2.3. Descripción del plan de farmacovigilancia para los problemas de seguridad

Tabla 8: Plan de farmacovigilancia propuesto para los riesgos identificados importantes

<b>Riesgos identificados importantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prescripción de una dosis supraterapéutica</li> </ul>
Acción(es) propuesta(s)	1) Monitoreo y seguimiento de los reportes individuales de casos espontáneos. 2) Monitoreo periódico de la base de datos de seguridad y

	<p>evaluación sobre necesidad de toma de acción para mantener la seguridad de los pacientes.</p> <p>3) Evaluar si los reportes de caso recibidos durante la comercialización presentan una mayor severidad con respecto a los inicialmente reportados en los ensayos clínicos.</p>
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Caracterizar y cuantificar los riesgos en profundidad.
Justificación de la(s) acción(es) propuesta(s)	Las acciones propuestas permitirán conducir una vigilancia del medicamento para identificar cambios en las características de los problemas de seguridad identificados, así como también detectar cualquier aspecto no esperado de los mismos.
Descripción de nuevas medidas que puedan adoptarse en base a los resultados de la acción propuesta y el criterio de decisión para iniciar dicha medida	De acuerdo con los análisis de datos de seguridad que sean recibidos durante la etapa de comercialización de <b>ORPHACOL®</b> (Ácido Cólico), se adaptará el rotulado del prospecto y/o se adoptarán cambios en lo propuesto en el Plan de Gestión de Riesgos, según corresponda.
Métodos y períodos de tiempo para la evaluación y la presentación de informes a la Autoridad Regulatoria	Los riesgos identificados importantes serán monitoreados y evaluados por el Depto. de Farmacovigilancia de TUTEUR. Los resultados de las evaluaciones serán informados a la Autoridad Regulatoria a través de las actualizaciones de seguridad periódicas (IPAS), salvo en el caso que sea necesario implementar alguna acción específica de seguridad con base en los nuevos resultados emergentes.

**Tabla 9: Plan de farmacovigilancia propuesto para los riesgos potenciales importantes**

Riesgos potenciales identificados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cálculos biliares</li> <li>• Carcinogenicidad</li> </ul>
Acción(es) propuesta(s)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Monitoreo y seguimiento de los reportes individuales de casos espontáneos.</li> <li>2) Monitoreo periódico de la base de datos de seguridad y evaluación sobre necesidad de toma de acción para mantener la seguridad de los pacientes.</li> </ol>
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Verificar si el riesgo potencial corresponde a un problema de seguridad que pueda traducirse en riesgo identificado y/o reacción adversa de <b>ORPHACOL®</b> , así como también detectar nuevos aspectos actualmente no esperados.
Justificación de la(s) acción(es) propuesta(s)	Las acciones propuestas permitirán conducir una vigilancia del medicamento para identificar cambios en las características de los problemas de seguridad potenciales.
Descripción de nuevas medidas que puedan adoptarse en base a los resultados de la acción propuesta y el criterio de decisión para iniciar dicha medida	De acuerdo con los análisis de datos de seguridad que sean recibidos durante la etapa de comercialización de Ácido Cólico ( <b>ORPHACOL®</b> ), se adaptará el rotulado del prospecto y/o se adoptarán cambios en lo propuesto en el Plan de Gestión de Riesgos, según corresponda.
Métodos y períodos de tiempo para la evaluación y la presentación de informes	Los riesgos potenciales importantes serán monitoreados y evaluados por el Depto. de Farmacovigilancia de TUTEUR. Los resultados de las evaluaciones serán informados a la Autoridad

a la Autoridad Regulatoria	Regulatoria a través de las actualizaciones de seguridad periódicas (IPAS), salvo en el caso que sea necesario implementar alguna acción específica de seguridad con base en los nuevos resultados emergentes.
----------------------------	--

**Tabla 10: Plan de farmacovigilancia propuesto para la información faltante importante**

<b>Información faltante importante</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Datos a largo plazo en una mayor población de pacientes</li> <li>• Errores de medicación en bebés y niños</li> </ul>
Acción(es) propuesta(s)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Monitoreo y seguimiento de los reportes individuales de casos espontáneos.</li> <li>2) Monitoreo periódico de la base de datos de seguridad y evaluación sobre necesidad de toma de acción para mantener la seguridad de los pacientes.</li> <li>3) Monitoreo periódico de la base de datos de seguridad en cuanto a los resultados en los reportes resultados a largo plazo en una mayor población de pacientes y a los errores de medicación en bebés y niños.</li> </ol>
Objetivo de la(s) acción(es) propuesta(s)	Evaluar en profundidad al perfil de seguridad de Ácido Cólico.
Justificación de la(s) acción(es) propuesta(s)	Las acciones propuestas permitirán conducir una vigilancia del medicamento para identificar y caracterizar a eventuales riesgos no evaluados previamente en los ensayos clínicos debido a las características de los pacientes incluidos en tales estudios, pero que pueden recibir el medicamento durante la etapa de comercialización.
Descripción de nuevas medidas que puedan adoptarse en base a los resultados de la acción propuesta y el criterio de decisión para iniciar dicha medida	De acuerdo con los análisis de datos de seguridad que sean recibidos durante la etapa de comercialización de Ácido Cólico ( <b>ORPHACOL®</b> ), se adaptará el rotulado del prospecto y/o se adoptarán cambios en lo propuesto en el Plan de Gestión de Riesgos, según corresponda.
Métodos y períodos de tiempo para la evaluación y la presentación de informes a la Autoridad Regulatoria	La información de seguridad recibida será monitoreada y evaluada por el Depto. de Farmacovigilancia de TUTEUR. Los resultados de las evaluaciones serán informados a la Autoridad Regulatoria a través de las actualizaciones de seguridad periódicas (IPAS), salvo en el caso que sea necesario implementar alguna acción específica de seguridad con base en los nuevos resultados emergentes.

### 3. Evaluación de la necesidad de las acciones de minimización de riesgos

- 3.1. Para cada problema de seguridad descrito en la Sección 1.3, se resume a continuación las actividades de minimización de riesgos planificadas

**Tabla 11: Actividades de minimización planificadas para los problemas de seguridad**

Problema de seguridad	¿Las acciones de minimización	Justificación
-----------------------	-------------------------------	---------------

	de riesgo de rutina son suficientes?	
<b>Riesgo identificado importante</b> Prescripción de una dosis supraterapéutica <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Sobredosis</li> <li>✓ Prurito</li> <li>✓ Diarrea</li> <li>✓ Aumento de transaminasas</li> <li>✓ Aumento de ácidos biliares totales</li> <li>✓ Toxicidad a diversos agentes</li> </ul>	Si	Se considera que la información actualizada del Prospecto para el Profesional y la Información para el Paciente acompañando al producto es suficiente para la apropiada gestión del mismo. Material educativo para el profesional de la salud.
<b>Riesgo potencial importante</b> Cálculos biliares	Si	Se considera que la información actualizada del Prospecto para el Profesional y la Información para el Paciente acompañando al producto es suficiente para la apropiada gestión del mismo. Material educativo para el profesional de la salud.
<b>Riesgo potencial importante</b> Carcinogenicidad	Si	Se considera que la información actualizada del Prospecto para el Profesional y la Información para el Paciente acompañando al producto es suficiente para la apropiada gestión del mismo.
<b>Información faltante importante</b> Datos a largo plazo en una mayor población de pacientes	Si	La información actualizada sobre este riesgo presente en el prospecto se considera como suficiente para la apropiada gestión del mismo.
<b>Información faltante importante</b> Errores de medicación en bebés y niños	Si	La información actualizada sobre este riesgo presente en el prospecto se considera como suficiente para la apropiada gestión del mismo.

### 3.2. Errores de medicación potenciales

En caso de recepción de reportes de reacciones adversas como resultado de errores de medicación durante la etapa de comercialización, este aspecto será discutido en las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgos, juntamente con las medidas propuestas para limitar estos errores de medicación.

### 4. Plan de minimización de riesgos

El Laboratorio TUTEUR promoverá el seguimiento de los riesgos importantes potenciales, así como de la información importante faltante, que fueran notificados por los profesionales prescriptores, con la finalidad de

recolectar información de seguridad, especialmente nueva de los pacientes tratados con **ORPHACOL®** (Ácido Cólico).

## 5. Resumen de las actividades del PGR

**Tabla 12: Resumen de las actividades del PGR**

<i>Problema de seguridad</i>	<i>Actividades de Farmacovigilancia propuestas (rutina y adicionales)</i>	<i>Actividades de minimización de riesgos propuestas (rutina y adicionales)</i>
<p><b>Riesgo identificado importante</b></p> <p><b>Prescripción de una dosis supraterapéutica</b></p>	<p>✓ Farmacovigilancia de rutina</p> <p>✓ Farmacovigilancia adicional</p>	<p>✓ En la sección "POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN" del prospecto se detallan los controles a realizar.</p> <p>Los pacientes deben someterse a los siguientes controles: una vez cada tres meses durante el primer año de tratamiento, una vez cada seis meses durante los siguientes tres años y una vez al año a partir de entonces.</p> <p>Material educativo para el profesional de la salud</p>
<p><b>Riesgo potencial importante</b></p> <p><b>Cálculos biliares</b></p>	<p>✓ Farmacovigilancia de rutina</p> <p>✓ Farmacovigilancia adicional</p>	<p>✓ Información descrita en la sección "REACCIONES ADVERSAS" del prospecto</p> <p>✓ Inclusión en la "Información para el Paciente" en el ítem ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de <b>ORPHACOL®</b>?</p> <p>Se han comunicado cálculos biliares después de un tratamiento de larga duración con <b>ORPHACOL®</b>.</p> <p>Material educativo para el profesional de la salud</p>
<p><b>Riesgo potencial importante</b></p> <p><b>Carcinogenicidad</b></p>	<p>✓ Farmacovigilancia de rutina</p>	<p>✓ Sin datos disponibles</p> <p>✓ Se actualizará el prospecto según corresponda</p>
<p><b>Información faltante importante</b></p> <p><b>Datos a largo</b></p>	<p>✓ Farmacovigilancia de rutina</p> <p>✓ Farmacovigilancia</p>	<p>✓ Información descrita en la sección "ACCIÓN FARMACOLÓGICA" del prospecto</p> <p>✓ Se actualizará el prospecto según</p>

IF-2019-09279118-APN-DERM#ANMAT 16

plazo en una mayor población de pacientes	adicional	corresponda.  Los estudios clínicos publicados se refieren a una población de pacientes con Deficiencia congénita de 3β-hidroxi-Δ <sup>5</sup> -C <sub>27</sub> -esteroide oxidoreductasa o Δ <sup>4</sup> -3-oxoesteroide-5β-reductasa formada, principalmente, por lactantes a partir de un mes de edad, en niños y adolescentes. No obstante, las cifras absolutas de casos son pequeñas.
<b>Información faltante importante</b>  Errores de medicación en bebés y niños	✓ Farmacovigilancia de rutina	<p>✓ Reducir el riesgo de error de medicación informando a los médicos de la posología específica y el modo de administración en la sección "POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN" del prospecto</p> <p>✓ Se actualizará el prospecto según corresponda.</p> <p>Se recomienda el tratamiento con <b>ORPHACOL®</b> a lactantes a partir de un mes de edad, así como a niños y adolescentes. 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.</p>

#### 6. Persona de contacto para este PGR

Nombre	Bioq. Esther Sevinsky
Cargo/ función que ocupa en la empresa	Responsable de Farmacovigilancia
Teléfono	+54 (11) 5787-2222- interno273
Correo electrónico	<a href="mailto:esevinsky@tuteur.com.ar">esevinsky@tuteur.com.ar</a>

#### 7. Presentación de documentos actualizados

Se presentará la actualización del Plan de Gestión de Riesgos (incluyendo los resultados de las acciones tomadas) en el contexto del intervalo de elaboración y presentación de IPAS específico para este medicamento salvo que, durante la evaluación del perfil beneficio-riesgo del medicamento, sea identificada alguna situación emergente de seguridad importante que requiera de una presentación antes del plazo del IPAS.

Por tratarse de un medicamento huérfano se realizará la presentación anual del PMEES.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2019-09279118-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 14 de Febrero de 2019

**Referencia:** 14024-17-6 Acido Colico Plan de Gestión

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.02.14 18:51:28 -03'00'

Valeria Pallavicini  
Jefe I  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.02.14 18:51:29 -03'00'

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL  
REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES  
CERTIFICADO Nº 58967**

Expediente Nº: 1-0047-0000-014024-17-6

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite REGISTRO BAJO CONDICIONES ESPECIALES, por TUTEUR S.A.C.I.F.I.A se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ORPHACOL.

Nombre/s genérico/s: ACIDO COLICO.

Nombre o razón social: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A

Lugar/es elaborador/es: AMATSIGROUP - SAINT GELY DU FESC, AMATSI, 17 PARC DES VAUTES - LOCALIDAD: SAINT GELY DU FESC, FRANCIA.

País de Origen: FRANCIA

País de procedencia: FRANCIA

País de Consumo: FRANCIA

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CÁPSULAS DURAS

Nombre comercial: ORPHACOL

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869, CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671, CABA

**Sede INAME**  
Av. Caseros 2161, CABA

**Sede INAL**  
Estados Unidos 25, CABA

**Sede Prod. Médico**  
Av. Belgrano 1480, CA

**Deleg. Mendoza**  
Remedios de Escalada de  
San Martín 1909, Mendoza  
Prov. de Mendoza

**Deleg. Córdoba**  
Obispo Trejo 635,  
Córdoba,  
Prov. de Córdoba

**Deleg. Paso de los Libres**  
Ruta Nacional 117, km. 10,  
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,  
Prov. de Corrientes

**Deleg. Posadas**  
Roque González 1137,  
Posadas, Prov. de  
Misiones

**Deleg. Santa**  
Eva Perón 24  
Santa  
Prov. de Santa

Clasificación ATC: A05AA03

Indicación/es autorizada/s: para el tratamiento de errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios debido a una Deficiencia de  $3\beta$ -hidroxi- $\Delta$ 5-C27-esteroide óxidoreductasa o una Deficiencia de  $\Delta$ 4-3-oxoesteroide- $5\beta$ -reductasa en lactantes, niños y adolescentes desde 1 mes hasta 18 años de edad y adultos.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: ÁCIDO CÓLICO.

Concentración: 50 mg.

Excipientes: Lactosa monohidrato 145,79 mg (Núcleo), Silice coloidal anhidra 0,86 mg (Núcleo), Estearato de magnesio 1,82 mg (Núcleo), Dióxido de titanio 3,0000 g% (cápsula), Colorante azul índigo carmín (CI73015) 0,1333 g% (cápsula), Gelatina csp 100 g% (cápsula)

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Blíster ALU/PVC

Presentación: Envases conteniendo 30, 60 y 120 cápsulas duras.

Contenido por unidad de venta: Envases conteniendo 30, 60 y 120 cápsulas duras.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: Conservar a temperatura menor a  $30^{\circ}\text{C}$ , en su envase original.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA.



Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869, CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671, CABA

**Sede INAME**  
Av. Caseros 2161, CABA

**Sede INAL**  
Estados Unidos 25, CABA

**Sede Prod. Médicos**  
Av. Belgrano 1480, CABA

**Deleg. Mendoza**  
Remedios de Escalada de  
San Martín 1909, Mendoza  
Prov. de Mendoza

**Deleg. Córdoba**  
Obispo Trejo 635,  
Córdoba,  
Prov. de Córdoba

**Deleg. Paso de los Libres**  
Ruta Nacional 117, km.10,  
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,  
Prov. de Corrientes

**Deleg. Posadas**  
Roque González 1137,  
Posadas, Prov. de  
Misiones

**Deleg. Santa Fé**  
Eva Perón 2456,  
Santa Fé,  
Prov. de Santa Fé

Forma farmacéutica: CÁPSULAS DURAS

Nombre comercial: ORPHACOL

Clasificación ATC: A05AA03

Indicación/es autorizada/s: para el tratamiento de errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios debido a una Deficiencia de  $3\beta$ -hidroxi- $\Delta^5$ -C27-esteroide óxidoreductasa o una Deficiencia de  $\Delta^4$ -3-oxoesteroide-5 $\beta$ -reductasa en lactantes, niños y adolescentes desde 1 mes hasta 18 años de edad y adultos.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: ÁCIDO CÓLICO.

Concentración: 250 mg.

Excipientes: Lactosa monohidrato 66,98 mg (Núcleo), Silice coloidal anhidra 5,97 mg (Núcleo), Estearato de magnesio 4,47 mg (Núcleo), Dióxido de titanio 3,0000 g% (cápsula), Colorante azul índigo carmín (CI73015) 0,3000 g% (cápsula), Colorante amarillo de óxido de hierro (CI77492) 1,7143 g% (cápsula), Gelatina csp 100 g% (cápsula).

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Blíster ALU/PVC

Presentación: Envases conteniendo 30, 60 y 120 cápsulas duras.

Contenido por unidad de venta: Envases conteniendo 30, 60 y 120 cápsulas duras.

Período de vida útil: 36 MESES.

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869, CABA,

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671, CABA

**Sede INAME**  
Av. Caseros 2161, CABA

**Sede INAL**  
Estados Unidos 25, CABA

**Sede Prod. Mé**  
Av. Belgrano 1480,

**Deleg. Mendoza**  
Remedios de Escalada de  
San Martín 1909, Mendoza  
Prov. de Mendoza

**Deleg. Córdoba**  
Obispo Trejo 635,  
Córdoba,  
Prov. de Córdoba

**Deleg. Paso de los Libres**  
Ruta Nacional 117, km.10,  
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,  
Prov. de Corrientes

**Deleg. Posadas**  
Roque González 1137,  
Posadas, Prov. de  
Misiones

**Deleg. Sar**  
Eva Perón  
Sa  
Prov. de Sa



Forma de conservación: Conservar a temperatura menor a 30°C, en su envase original.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios debido a una Deficiencia de 3β-hidroxi-Δ5-C27-esteroide óxidoreductasa o una Deficiencia de Δ4-3-oxoesteroide-5β-reductasa en lactantes, niños y adolescentes desde 1 mes hasta 18 años de edad y adultos.

Se extiende a TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. el presente Certificado con vigencia por un (1) año a partir de la fecha de la Disposición autorizante.

Expediente N°: 1-0047-0000-014024-17-6

Disposición: **4123**

17 MAY 2019

**Dr. CARLOS CHIALE**  
 Administrador Nacional  
 A. N. M. A. T.

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

**Sede Central**  
 Av. de Mayo 869, CABA

**Sede Alsina**  
 Alsina 665/671, CABA

**Sede INAME**  
 Av. Caseros 2161, CABA

**Sede INAL**  
 Estados Unidos 25, CABA

**Sede Prod. Médico**  
 Av. Belgrano 1480, CA

**Deleg. Mendoza**  
 Remedios de Escalada de  
 San Martín 1909, Mendoza  
 Prov. de Mendoza

**Deleg. Córdoba**  
 Obispo Trejo 635,  
 Córdoba,  
 Prov. de Córdoba

**Deleg. Paso de los Libres**  
 Ruta Nacional 117, km.10,  
 CO.TE.CAR., Paso de los Libres,  
 Prov. de Corrientes

**Deleg. Posadas**  
 Roque González 1137,  
 Posadas, Prov. de  
 Misiones

**Deleg. Santa**  
 Eva Perón 24  
 Santa  
 Prov. de Santa