



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-57235749-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-57235749-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ORPHACOL / ÁCIDO CÓLICO Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DURAS / ÁCIDO CÓLICO 50 mg y 250 mg; aprobada por Certificado N° 58.967.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ORPHACOL / ÁCIDO CÓLICO Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DURAS /

ÁCIDO CÓLICO 50 mg y 250 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2020-35671903-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-35671726-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-35671613-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.967, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2019-57235749-APN-DGA#ANMAT

DP

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.07.01 14:45:52 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.01 14:45:56 -03:00



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:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO



Farm. Jorgelina Ferrin
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2020-07876522-APN-DGA#ANMAT



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:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

**ALBERTO BARROS
APODERADO**

**Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**

IF-2020-07876522-APN-DGA#ANMAT



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:c.s.

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°: 58.967

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.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2020-07876522-APN-DGA#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 c.s.

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°: 58.967**

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.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

**ALBERTO BARROS
APODERADO**

**Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**

IF-2020-07876522-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-57235749 ROT

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.02 10:42:20 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.02 10:41:18 -03:00

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. Ácido biliar y derivados.
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 β -hidroxi- Δ^5 -C₂₇-esteroide óxidoreductasa o una Deficiencia de Δ^4 -3-oxoesteroide-5 β -reductasa en lactantes, niños y adolescentes desde 1 mes hasta 18 años 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 β -hidroxi- Δ^5 -C₂₇-esteroide óxidoreductasa o Deficiencia de Δ^4 -3-oxoesteroide-5 β -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 β -hidroxi- Δ^5 -C₂₇-esteroide óxidoreductasa por cada 10 millones de habitantes, y una prevalencia estimada diez veces menor para la Deficiencia de Δ^4 -3-oxoesteroide-5 β -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 α -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 β -hidroxi- Δ^5 -C₂₇-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 Δ^4 -3-oxoesteroide-5 β -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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.S. *8 de 29*

Página 1 de 6

necesidad de un trasplante de hígado; normaliza los valores analíticos, mejora las lesiones histológicas del hígado y mejora significativamente todos los síntomas del paciente. El análisis de orina con espectrometría de masas durante el tratamiento con Ácido cólico muestra la presencia de Ácido cólico y una marcada reducción, o incluso la total eliminación, de metabolitos tóxicos de los ácidos biliares. Esos resultados reflejan la recuperación de un control eficaz basado en la retroalimentación de la síntesis de ácidos biliares y un equilibrio metabólico. Además, la concentración en sangre de Ácido cólico era normal y las vitaminas liposolubles volvieron a sus valores normales.

Población pediátrica

Los estudios clínicos publicados se refieren a una población de pacientes con Deficiencia congénita de 3 β -hidroxi- Δ^5 -C₂₇-esteroide óxidoreductasa o Δ^4 -3-oxoesteroide-5 β -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 α -hidroxilo en ácido desoxicólico (3 α , 12 α -dihidroxi) por acción de las bacterias intestinales. El ácido desoxicólico es un ácido biliar secundario. Más del 90% de los ácidos biliares primarios y secundarios se reabsorben en el 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.

POSOLÓGIA 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 controles deben realizarse: 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 β -hidroxi- Δ^5 -C₂₇-esteroide óxidoreductasa como en la Deficiencia de Δ^4 -3-oxoesteroide-5 β -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 es mayor a una cápsula por día- 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 los valores de ácidos biliares en suero u orina (como mínimo una vez cada tres meses durante el primer año de tratamiento y una vez cada seis meses durante el segundo año) por medio de técnicas analíticas adecuadas. Es preciso también determinar las concentraciones de metabolitos anormales de ácidos biliares sintetizados en pacientes con Deficiencia de 3 β -hidroxi- Δ^5 -C₂₇-esteroide óxidoreductasa (ácidos 3 β , 7 α -dihidroxi- y 3 β , 7 α , 12 α -trihidroxi5-colenoicos) o Deficiencia de Δ^4 -3-oxoesteroide-5 β -reductasa (ácidos 3-oxo-7 α -hidroxi- y 3-oxo-7 α , 12 α -dihidroxi4-colenoicos). En todas las investigaciones se debe considerar la necesidad de ajustar la dosis. Se debe administrar la dosis más baja de **ORPHACOL®** que reduzca eficazmente los metabolitos de ácidos biliares hasta lo más cerca posible de cero.

Los pacientes que hayan recibido tratamiento previo con otros ácidos biliares u otros preparados de Ácido cólico deben someterse al mismo control durante el inicio del tratamiento con **ORPHACOL®**. La dosis debe ajustarse 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 que no indican la necesidad de reducir la dosis si la GGT no está elevada y si las cifras séricas de ácidos biliares están disminuyendo, o se encuentran dentro del intervalo de normalidad.

Después del período inicial, se deben determinar como mínimo una vez al año la concentración de ácidos biliares en suero y orina (con técnicas analíticas adecuadas) y los parámetros hepáticos, y ajustar la dosis en consecuencia. Se deben realizar 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 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 β -hidroxi- Δ^5 -C₂₇-esteroide óxidoreductasa o una Deficiencia de Δ^4 -3-oxoesteroide-5 β -reductasa. Es normal que los pacientes presenten 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 β -hidroxi- Δ^5 -C₂₇-esteroide óxidoreductasa o Deficiencia de Δ^4 -3-oxoesteroide-5 β -reductasa, por lo que no pueden hacerse recomendaciones posológicas. Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser vigilados de cerca.

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. Las recomendaciones posológicas reflejan el uso en esta población. La dosis diaria en lactantes desde 1 mes de edad hasta los 2 años, en niños y en adolescentes, varía entre 5 y 15 mg/kg y tiene que ajustarse individualmente en cada paciente.

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, estas se pueden abrir 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 o palatabilidad.

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 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, deficiencia total de lactasa 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 3β -hidroxi- Δ^5 -C₂₇-esteroide óxidoreductasa o Deficiencia de Δ^4 -3-oxoesteroide-5 β -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 α -hidroxilasa. Debe evitarse la administración conjunta. Si se considera necesaria la administración de ciclosporina, deberán vigilarse de cerca las concentraciones de ácidos biliares en suero y orina y ajustar 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, juntamente 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. El tratamiento debe interrumpirse antes si existen indicios de 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**).

Es extremadamente importante que las mujeres embarazadas sigan su tratamiento durante el embarazo. Como medida de precaución, se debe controlar 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. 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 humanos.

La DL₅₀ 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 DL₅₀ oral en ratones es de 1520 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 teratogénicos ni toxicidad fetal.

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

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla 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

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

Descripción de determinadas reacciones adversas

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

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 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°: 58.967

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.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-57235749 PROSP

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.02 10:41:56 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.02 10:40:54 -03:00

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 solo 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, 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 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 pedirá análisis de sangre y orina cuando inicie el tratamiento y posteriormente cada cierto tiempo. No olvide visitar a su médico para estos controles periódicos.

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 llamados secuestrados de ácidos biliares (colestiramina, colestipol, colesevelam) y medicamentos utilizados para tratar el ardor estomacal que contienen aluminio, pueden reducir el efecto de **ORPHACOL®**.

Si recibe esos medicamentos, debe tomar **ORPHACOL®** por lo menos 5 horas antes o después. La ciclosporina (medicamento utilizado para la supresión del sistema inmune) puede alterar también el efecto de **ORPHACOL®**.

Informe a su médico si está utilizando otros medicamentos incluyendo ciclosporina.

Embarazo y lactancia

Consulte 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®**.

Consulte 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 presenta intolerancia a ciertos azúcares infórmele a su médico 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 inicio 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 adecuada. 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 tiene indicado más de una cápsula al día, el médico decidirá con usted la forma más apropiada de tomarlas. 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 las puede abrir 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.

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 presentan.

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

En algunos pacientes se ha informado de un aumento de las enzimas hepáticas (transaminasas séricas) durante el tratamiento con **ORPHACOL®** (no se puede calcular la frecuencia a partir de los datos disponibles)

Su médico decidirá qué hacer si esto ocurre.

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.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: infofvq@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 S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

IF-2020-07876522-APN-DGA#ANMAT

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Página 16 de 29



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

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 58.967

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.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2020-07876522-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-57235749 INF PAC

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.02 10:41:33 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.02 10:41:41 -03:00