

Medicamento con autorización anulada

ANEXO I

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kolbam 50 mg cápsulas duras.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 50 mg de ácido cólico.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsula de 50 mg: cápsula de tamaño número 2 con cuerpo y tapa de color naranja sueco (sello negro "ASK001" y "50 mg"). Las cápsulas contienen un polvo blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

El Kolbam está indicado para el tratamiento de los errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios debidos a la deficiencia de esterol 27-hidroxilasa (que se presenta como xantomatosis cerebrotendinosa, CTX), deficiencia de 2- (o α -) metilacil-CoA racemasa (AMACR), deficiencia de colesterol 7 α -hidroxilasa (CYP7A1) en lactantes, niños y adolescentes a partir de 1 mes de edad hasta los 18 años, y en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y vigilado por médicos, incluyendo pediatras, con experiencia en el tratamiento de estas deficiencias específicas.

Posología

La dosis de ácido cólico recomendada para el tratamiento de los errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios es de 10-15 mg/kg al día, bien en una única toma diaria o dividida en tomas, tanto en pacientes adultos como pediátricos. Posteriormente se debe ajustar la dosis hasta conseguir el efecto deseado, pero sin superar la dosis máxima de 15 mg/kg/día.

Cuando la dosis calculada no sea múltiplo de 50, se seleccionará la dosis inferior más próxima a la máxima de 15 mg/kg/día, siempre que sea suficiente para eliminar los ácidos biliares de la orina. En caso contrario, se debe elegir la siguiente dosis superior.

Los pacientes se deben someter a controles una vez cada tres meses durante el primer año, una vez cada seis meses durante los siguientes tres años y una vez al año a partir de ese momento. En caso de ausencia persistente de respuesta terapéutica al ácido cólico en monoterapia, se deben considerar otras opciones terapéuticas, ver sección 4.4.

Durante el inicio del tratamiento y el ajuste de la dosis, se deben vigilar estrechamente los valores de los ácidos biliares en suero y orina mediante técnicas analíticas adecuadas. Posteriormente se debe determinar la concentración de los metabolitos de los ácidos biliares anormales sintetizados. Se debe administrar la menor dosis de ácido cólico que consiga reducir eficazmente los metabolitos de los ácidos biliares hasta un nivel lo más próximo posible a cero.

Los pacientes que hayan recibido tratamiento previo con otros ácidos biliares u otros preparados de ácido cólico se deben someter a esa misma vigilancia estrecha durante el inicio del tratamiento con Kolbam. La dosis se debe ajustar según se ha descrito anteriormente.

También se deben controlar los parámetros hepáticos. La elevación simultánea de la gamma glutamiltransferasa sérica (gamma GT), 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, pero si la gamma GT no está elevada y si las cifras séricas de ácidos biliares están disminuyendo o se encuentran dentro del intervalo de normalidad no es necesario reducir la dosis.

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

Poblaciones especiales

Pacientes con hipertrigliceridemia familiar

Los pacientes de nuevo diagnóstico o con antecedentes familiares de hipertrigliceridemia familiar suelen absorber mal el ácido cólico en el intestino. La dosis de ácido cólico para los pacientes con hipertrigliceridemia familiar se debe establecer y ajustar según las necesidades; es posible que se necesite una dosis mayor para evitar la presencia de ácidos biliares en orina (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del ácido cólico en neonatos de menos de un mes. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del ácido cólico en pacientes de edad avanzada. No se dispone de datos.

Insuficiencia renal

No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal. No obstante, estos pacientes se deben controlar estrechamente y ajustar la dosis de ácido cólico de forma personalizada.

Insuficiencia hepática

La mayoría de los pacientes con errores congénitos del metabolismo de los ácidos biliares presenta algún grado de insuficiencia hepática en el momento del diagnóstico; en la mayoría de los pacientes, la insuficiencia hepática mejoró o se resolvió con el tratamiento. La dosis de ácido cólico se debe ajustar para cada paciente por separado.

No se dispone de datos sobre el tratamiento con ácido cólico en pacientes con errores congénitos del metabolismo de los ácidos biliares con insuficiencia hepática no relacionada con la enfermedad primaria. Al carecer de experiencia clínica en estos pacientes, no es posible hacer recomendaciones sobre el ajuste de la dosis. Se debe controlar estrechamente a los pacientes con insuficiencia hepática no relacionada con la enfermedad primaria tratados con ácido cólico.

Forma de administración

Se recomienda tomar el ácido cólico junto con alimentos (ver sección 4.5) aproximadamente a la misma hora todos los días, por la mañana y/o por la noche. Las cápsulas deben tragarse enteras con agua.

Para los lactantes y niños que no puedan tragar cápsulas, estas se pueden abrir y añadir su contenido a la leche maternizada o a un zumo. Para más información, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

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

Uso concomitante con fenobarbital (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento con ácido cólico se debe interrumpir si la función hepatocelular es anormal, medida en términos de tiempo de protrombina, de forma que no mejora en los 3 meses siguientes al inicio del tratamiento con ácido cólico. En ese periodo se debe observar una reducción concomitante de la concentración total de ácidos biliares en orina.

El tratamiento se debe interrumpir previamente si existen indicios claros de una insuficiencia hepática grave.

Hipertrigliceridemia familiar

Los pacientes con un diagnóstico reciente o con antecedentes familiares de hipertrigliceridemia familiar pueden absorber mal el ácido cólico en el intestino. La dosis de ácido cólico para los pacientes con hipertrigliceridemia familiar se debe establecer y ajustar según las necesidades (ver sección 4.2).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones entre el ácido cólico y otros medicamentos o alimento administrados al mismo tiempo.

Se ha demostrado que el fenobarbital aumenta las reservas y el recambio del ácido cólico y, por tanto, tiene un efecto antagonista de la acción que se busca con el ácido cólico. Por consiguiente, el uso de fenobarbital en pacientes tratados con ácido cólico está contraindicado (ver sección 4.3).

Las interacciones farmacológicas con el ácido cólico se refieren principalmente a los medicamentos que pueden interrumpir la circulación enterohepática de los ácidos biliares, como los agentes secuestradores colestiramina, colestipol o colesevelam. Se ha demostrado que los antiácidos con base de aluminio adsorben los ácidos biliares *in vitro* y es probable que reduzcan los niveles de ácido cólico del mismo modo que los agentes secuestradores de ácidos biliares. Si fuera necesario el uso de una preparación que contenga una de estas sustancias, se deben administrar al menos 5 horas antes o después del ácido cólico.

La ciclosporina altera la farmacocinética del ácido cólico porque inhibe la absorción hepática y la secreción hepatobiliar de los ácidos biliares. También altera su farmacodinámica por inhibición de la colesterol 7 α -hidroxilasa. Se debe evitar su administración conjunta. Si se considera necesaria la administración de ciclosporina, se deben vigilar estrechamente las concentraciones de ácidos biliares en suero y orina y ajustar la dosis de ácido cólico en consonancia.

Los estrógenos, los anticonceptivos orales y el clofibrato (y quizá otras sustancias hipolipemiantes) aumentan la secreción hepática de colesterol y promueven la formación de cálculos biliares de colesterol y, por tanto, pueden neutralizar la eficacia del ácido cólico. Los medicamentos que provocan la colestasis medicamentosa por inhibición de los transportadores pueden reducir la eficacia del tratamiento con ácido cólico si se administran conjuntamente. En estos casos, se deben controlar estrechamente los niveles de ácido cólico y ajustar la dosis en consonancia.

No se han estudiado los efectos de los alimentos sobre la biodisponibilidad del ácido cólico. Existe la posibilidad teórica de que la administración de ácido cólico conjuntamente con alimentos aumente su biodisponibilidad y mejore la tolerabilidad. Se recomienda tomar el ácido cólico con alimentos (ver sección 4.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen datos limitados de seguridad sobre el uso de ácido cólico en mujeres embarazadas. Se han notificado embarazos con evolución normal en mujeres que tomaban ácido cólico.

Los escasos datos obtenidos en estudios con animales no indican que exista toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). El ácido cólico se puede usar durante el embarazo si el médico considera que el beneficio para la paciente supera el posible riesgo.

Lactancia

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de ácido cólico y sus metabolitos en la leche materna. Los datos disponibles en animales han demostrado que el ácido cólico se excreta en la leche materna (ver sección 5.3). A las dosis terapéuticas, no se prevén efectos en el lactante recién nacido puesto que la exposición sistémica de la madre al ácido cólico es insignificante (ver sección 5.2). Se puede utilizar el ácido cólico durante la lactancia si el médico considera que el beneficio para la paciente supera el posible riesgo.

Fertilidad

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

4.7 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.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se observaron en los pacientes (tanto adultos como niños) en tratamiento con ácido cólico son generalmente de gravedad leve o moderada; las principales reacciones observadas se incluyen en la tabla siguiente. Los acontecimientos fueron transitorios y generalmente no interfirieron con el tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

Basándose en estos datos de ensayos clínicos, las reacciones adversas observadas en los pacientes (tanto adultos como niños) en tratamiento con ácido cólico son generalmente de gravedad leve o moderada y se incluyen en la tabla siguiente.

Las reacciones adversas se catalogan según el sistema de clasificación de órganos, usando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $<1/1\ 000$), muy raras ($<1/10\ 000$) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La siguiente tabla también recoge las reacciones adversas de frecuencia desconocida notificadas en la bibliografía.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Término preferente	Frecuencia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Neuropatía periférica leve	Frecuente
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea	Frecuente
	Náuseas leves	Frecuente
	Reflujo leve	Frecuente
	Diarrea moderada	Frecuente
	Esofagitis de reflujo	Frecuente
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Ictericia	Frecuente
	Aumento de los niveles de transaminasas en suero	No conocido
	Cálculos biliares	No conocido
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Lesiones cutáneas	Frecuente
	Prurito	No conocido
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Malestar	Frecuente

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas notificadas en la bibliografía son prurito y aumento de los niveles de transaminasas en suero en uno o dos niños tratados con dosis altas de ácido cólico; sin embargo, estas reacciones adversas desaparecieron al reducir la dosis. También se ha descrito diarrea en casos de dosis excesivas de ácido cólico.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

Se han comunicado episodios de sobredosis (o de administración excesiva) sintomática, entre ellos algunos casos de sobredosis accidental. Las manifestaciones clínicas se limitaron a prurito y diarrea. Los análisis clínicos demostraron una elevación de las concentraciones séricas de gamma glutamiltransferasa (gamma GT), transaminasas y ácidos biliares séricos. Los signos clínicos remitieron al reducir la dosis y los valores analíticos anormales se corrigieron.

En caso de sobredosis, se debe controlar al paciente y establecer tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: terapia biliar, preparados con ácidos biliares, código ATC: A05AA03

Mecanismo de acción

Después de la administración de ácido cólico, se produce una disminución de la síntesis de ácidos biliares y se consigue un marcado descenso o una desaparición casi completa de los ácidos biliares anormales. Al mismo tiempo que desaparecen los metabolitos atípicos de los ácidos biliares, se produce una reducción y normalización sistemática de las enzimas hepáticas en suero. El tratamiento con ácido cólico oral estimula el flujo y la secreción de bilis, inhibe la producción y la acumulación de

los precursores hepatotóxicos y colestáticos de los ácidos biliares y facilita la absorción de grasas sin efectos adversos tóxicos a las dosis terapéuticas.

Efectos farmacodinámicos

Los errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios incluyen deficiencias congénitas en las enzimas primarias responsables de catalizar las principales reacciones de síntesis de los ácidos cólico y quenodesoxicólico. En la bibliografía se describen varias deficiencias de enzimas. Algunas de las deficiencias primarias incluyen, entre otras:

- Deficiencia de esterol 27-hidroxilasa (que se presenta como CTX)
- Deficiencia de AMACR
- Deficiencia de CYP7A1

El objetivo del tratamiento con ácido cólico exógeno es restituir los ácidos biliares fisiológicos en los casos de errores congénitos de la síntesis de ácidos biliares. El ácido cólico es uno de los principales ácidos biliares en el hombre y de él dependen funciones fisiológicas esenciales. El propósito de restituir el ácido cólico deficitario es devolver las principales funciones de estos ácidos biliares como son el transporte de lípidos en forma de micelas mixtas, la activación de la colipasa y la digestión y absorción de grasas, la absorción de las vitaminas liposolubles y la inducción del flujo de bilis, para prevenir la colestasis.

La acción farmacodinámica del ácido cólico es la inhibición por retroalimentación de la síntesis de productos biosintéticos de ácidos biliares parciales tóxicos que se producen por el bloqueo de la vía de síntesis normal de los ácidos biliares. El ácido cólico reduce la biosíntesis de los ácidos biliares mediante la activación del receptor farnesoide X, que atenúa la transcripción del gen CYP7A1 codificador de la colesterol 7 α -hidroxilasa, la enzima que limita la tasa de la síntesis de los ácidos biliares. En cada una de las deficiencias de ácidos biliares primarios debidas a la deficiencia de enzimas en la vía de biosíntesis, la ausencia de ácidos biliares produce colestasis y acumulación no regulada de precursores tóxicos de los ácidos biliares. La razón fundamental para el tratamiento con ácido cólico es mejorar el flujo de bilis y la absorción de grasas y restablecer un bucle fisiológico de inhibición de la síntesis de ácidos biliares, reduciendo la producción de precursores tóxicos de los ácidos biliares.

Eficacia clínica y seguridad

El estudio CAC-91-10-10 (investigación de la patogénesis de la hepatopatía en pacientes con errores congénitos del metabolismo de los ácidos biliares) se llevó a cabo entre los años 1992-2009 para evaluar la eficacia terapéutica y la seguridad del ácido cólico en el tratamiento de pacientes con errores congénitos del metabolismo de los ácidos biliares identificados. El estudio tenía un diseño abierto, de grupo único y no aleatorizado. En total participaron 85 pacientes en el estudio clínico. De estos 85 pacientes, 52 presentaban trastornos en la síntesis de los ácidos biliares primarios incluidas las 3 enzimas siguientes:

- Deficiencia de esterol 27-hidroxilasa (que se presenta como CTX; n = 5)
- Deficiencia de AMACR (n = 1)
- Deficiencia de CYP7A1 (n = 1)

Un total de 79 pacientes recibió tratamiento con ácido cólico, 49 de ellos padecían una deficiencia de enzimas primaria.

El estudio CAC-002-01 (estudio de continuación abierto, en un solo centro, no aleatorizado de cápsulas de ácido cólico en pacientes con errores congénitos de la síntesis de ácidos biliares) fue la continuación del estudio CAC-91-10-10 y se inició el 1 de enero de 2010. El estudio finalizó el 31 de julio de 2016. Siguió un diseño abierto, de grupo único, no aleatorizado e incluía a los pacientes elegibles que anteriormente habían recibido ácido cólico en los estudios CAC-91-10-10 y CAC-001-01, y pacientes con diagnóstico reciente. Se evaluó la eficacia terapéutica y la seguridad del tratamiento con ácido cólico en pacientes con errores congénitos del metabolismo de los ácidos biliares. En el estudio clínico participó un total de 53 pacientes que recibieron al menos una dosis de ácido cólico; 22 (42 %) nunca habían recibido tratamiento previo, es decir, recibieron la primera dosis de ácido cólico durante el estudio CAC-002-01. De estos 53 pacientes tratados, 41 (77 %) presentaban

trastornos de la síntesis de los ácidos biliares primarios, incluida deficiencia de estero 27-hidroxilasa (que se presenta como CTX; n = 8) y deficiencia de AMACR (n = 1).

En todos los estudios, se administró una dosis de 10-15 mg/kg/día.

La eficacia se demostró de dos maneras:

- (a) El tratamiento con ácido cólico produce una mejoría de la función hepática como demuestran los resultados de las pruebas de función hepática,
- (b) Los datos obtenidos por bombardeo rápido de átomos-espectrometría de masas (FAB-MS) demostraron la eficacia al probar que el tratamiento con ácido cólico produjo una supresión de los ácidos biliares anormales en orina que originaron el diagnóstico.

De todos los pacientes tratados en el estudio CAC-91-10-10, 49 pacientes presentaban una única deficiencia enzimática. En este conjunto de pacientes, aproximadamente un cuarto tenía una edad inferior o igual a 6 meses como máximo en el momento del diagnóstico y aproximadamente un tercio tenía entre 7 y 36 meses. En promedio, los pacientes de este subgrupo tenían 3 años cuando comenzó el tratamiento, las edades mínima y máxima eran de 0 y 14 años, respectivamente.

En el estudio CAC-002-01, la edad media de los pacientes inicialmente fue de 9,0 años, con edades que variaron entre los 0,1 y los 35,6 años. Los pacientes afectados a menudo presentaban comorbilidades importantes, como afectación del SNC, que no se pudieron resolver tratando los efectos del error congénito del metabolismo biliar.

De los 49 pacientes con una única deficiencia enzimática tratados en el estudio CAC-91-10-10 e incluidos en el análisis de seguridad, 42 contaban con al menos una evaluación anterior y otra posterior al tratamiento de los ácidos biliares en orina y pruebas de la función hepática; las mediciones de estatura y peso se incluyeron en el análisis primario de la eficacia.

De los 52 pacientes descritos anteriormente que participaron en el estudio CAC-91-10-10 durante el periodo del estudio de 17 años, 6 murieron, 3 no habían recibido tratamiento (según los datos disponibles), 4 terminaron el estudio, 10 se perdieron para el seguimiento y de 1 no pudieron recuperarse los datos.

De los 41 pacientes descritos anteriormente tratados en el estudio CAC-002-01, 13 pacientes abandonaron el tratamiento: 8 por AA, 1 por falta/pérdida de eficacia, 1 se perdió para el seguimiento y 3 retiraron su consentimiento.

En el estudio CAC-91-10-10, el análisis de eficacia demostró que el tratamiento con ácido cólico mejoró significativamente (es decir, redujo) la excreción de ácidos biliares en orina en los pacientes con deficiencias de una única enzima. También se observó una mejoría generalizada en el nivel de ácidos biliares atípicos en orina en los grupos con deficiencias individuales. En los pacientes con CTX (n = 3), la concentración de ácidos biliares en orina al inicio del estudio fue normal para 1 paciente y elevada para 2 pacientes, fue elevada para todos los pacientes en el análisis con el peor valor posterior al tratamiento y normal para los 3 pacientes en el análisis con el mejor valor posterior al basal. La concentración de transaminasas séricas fue inferior al LSN para 1 paciente y elevada (≥ 2 veces el LSN) para 2 pacientes al inicio del estudio, fue elevada para 2 pacientes en el análisis con el peor valor posterior al basal e inferior al LSN para los 3 pacientes en el análisis con el mejor valor posterior al tratamiento.

El análisis de la eficacia también demostró que el tratamiento con ácido cólico mejoró significativamente las cifras de ALT y AST en los pacientes estratificados por deficiencias de una única enzima. Con respecto a los diagnósticos primarios, se demostró una tendencia a la mejoría de las cifras de ALT y AST en los grupos con deficiencias individuales.

En el estudio CAC-002-01 para el conjunto de pacientes con deficiencias de una única enzima, la concentración de ácidos biliares en orina y transaminasas séricas no cambió significativamente desde

el nivel basal hasta el peor valor posterior al basal. Se observaron cambios estadísticamente significativos en el análisis que comparó el nivel basal con el mejor valor posterior al basal de los ácidos biliares en orina, con disminuciones importantes en anomalías notables, significativas y leves, así como aumentos en los espectros normales. Asimismo, se observaron mejorías estadísticamente significativas en el análisis que comparó el nivel basal con el mejor valor posterior al basal de las transaminasas séricas. La estatura y el peso mostraron mejorías similares. Los valores medios de bilirrubina total fueron estables en el análisis que comparó el nivel basal con el peor valor posterior al basal y disminuyeron en el análisis que comparó el nivel basal con el mejor valor posterior al basal.

Entre el subgrupo de pacientes con CTX (n = 8), 3 proveían del CAC-91-10-10 y recibían tratamiento con ácido cólico al inicio del estudio. Los 5 pacientes restantes no habían recibido ningún tratamiento previo. La concentración de ácidos biliares en orina fue normal para todos los pacientes (100 %) en la evaluación basal y en la evaluación con el peor valor posterior al basal, y para la mayoría de los pacientes (88 %) en la evaluación con el mejor valor posterior al basal; 1 paciente (12 %) presentó un ligero aumento de la concentración de ácidos biliares en orina en la evaluación con el mejor valor posterior al basal. La concentración de transaminasas séricas fue inferior al LSN en la mayoría de los pacientes (71-100 %) al inicio del estudio, para la mayoría de los pacientes (86 %) en la evaluación con el peor valor posterior al basal y para todos los pacientes (100 %) en la evaluación con el mejor valor posterior al basal.

Población pediátrica

La experiencia clínica publicada se refiere a una población de pacientes con trastornos de la síntesis primaria de ácidos biliares que incluye principalmente a lactantes a partir de un mes de edad, niños y adolescentes.

Otras informaciones

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

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La distribución y los efectos farmacológicos de los ácidos biliares como el ácido cólico se limitan principalmente a la circulación enterohepática, como el intestino, la vena porta, el hígado y las vías biliares.

El ácido cólico administrado por vía oral se absorbe por difusión pasiva a lo largo de todo el tubo gastrointestinal. Una vez absorbido, el ácido cólico exógeno entra en las reservas de ácidos biliares del organismo y pasa por multitud de ciclos de circulación enterohepática. El ácido cólico pasa al hígado por la circulación portal, donde se une moderadamente a la albúmina. En el hígado, el ácido cólico se extrae de la circulación portal por varios mecanismos, como la difusión pasiva y los transportadores. En el hígado, el ácido cólico sufre amidación, en una proporción específica para cada especie, con glicina y/o taurina, para dar una forma conjugada más hidrófila. El ácido cólico conjugado se segrega en la bilis y pasa a través del intestino delgado donde, asociado a otros componentes de la bilis, realiza su principal función digestiva. El ácido cólico conjugado se absorbe en el íleo gracias a los transportadores, se devuelve al hígado y entra en otro ciclo de circulación enterohepática.

El ácido cólico conjugado no absorbido en el íleo, pasa a la parte final del intestino donde puede estar sometido al metabolismo, principalmente por desconjugación y 7-deshidroxilación. El ácido cólico y el ácido desoxicólico desconjugados, producidos por la 7-deshidroxilación, se absorben de forma pasiva en la parte final del intestino y se devuelven al hígado por la circulación portal, donde volverán a conjugarse. De esta forma, se conserva la gran mayoría de los ácidos biliares que pasarán por varios

ciclos durante la alimentación. El ácido cólico no absorbido se excretará en las heces, sin modificar o deshidroxilado por el metabolismo bacteriano.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se ha realizado ningún estudio preclínico formal sobre seguridad, pero los datos de la bibliografía científica no demuestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de la seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

En un número reducido de estudios se ha demostrado que el ácido cólico, administrado por vía oral durante 26 semanas a dosis significativamente superiores a la terapéutica, fue bien tolerado en animales sin que se produjera mortalidad, efectos sobre el peso corporal ni sobre la ingesta de alimento y sin indicios de signos macroscópicos o microscópicos significativos en el hígado. En estudios con dosis repetidas, los efectos del ácido cólico observados con frecuencia fueron disminución del peso corporal, diarrea y daño hepático con elevación de las transaminasas, aunque se consideraron asociados a los efectos farmacológicos del metabolismo de los ácidos biliares. Cuando el ácido cólico se administró conjuntamente con colesterol en estudios de dosis repetidas, se observó aumento del peso del hígado y cálculos biliares.

En ratas se produjo un ligero aumento de la tensión arterial después de 30 días de tratamiento con ácido cólico a dosis aproximadamente 4 veces superiores a la terapéutica con aumento de la respuesta de vasoconstricción por la noradrenalina, junto como un descenso del nivel de aldosterona y un aumento de la corticosterona, pero no se observaron signos clínicos adversos.

El ácido cólico no es mutagénico; sin embargo, se ha demostrado que la administración conjunta de ácido cólico y carcinógenos reconocidos aumenta la formación de tumores con respecto al carcinógeno solo. Por este motivo, se ha identificado el ácido cólico como inductor de tumores por hiperproliferación del epitelio colorrectal en presencia de ácidos biliares secundarios.

La administración de una dosis única de ácido cólico por vía intravenosa a ovejas preñadas en la última fase de gestación demostró exposición sistémica del feto al ácido cólico sin efectos sobre la madre ni el feto excepto el aumento de los partos prematuros. Se desconoce la aplicabilidad de los datos en animales con respecto a la seguridad del tratamiento con ácido cólico por la consabida variabilidad de la homeostasis de los ácidos biliares entre los distintos animales. La diversidad estructural de los alcoholes de ácidos biliares y de los ácidos biliares entre las especies animales es notable.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

Celulosa microcristalina silicificada
Estearato de magnesio

Cubiertas de la cápsula de 50 mg

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172)

Tinta de impresión

Goma laca (E904)
Propilenglicol (E1520)
Solución de amoníaco fuerte (E527)

Hidróxido de potasio (E525)
Óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Una vez abierto el frasco, el medicamento debe utilizarse en el plazo de 3 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de HDPE blanco de 185 ml, sellado por inducción con cierre de seguridad para niños, blanco, de 38 mm formado por un tapón a rosca de HDPE con estrías y recubrimiento sellado por inducción (cartón, cera y aluminio).

Tamaño del envase: 90 cápsulas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Uso en la población pediátrica

Para los lactantes y niños que no puedan tragar cápsulas, estas se pueden abrir con cuidado y mezclar su contenido con la comida. Para los lactantes de corta edad, el contenido se puede mezclar con leche maternizada, con leche materna extraída o con un puré de fruta y para los lactantes y los niños menores de 6 años, se puede mezclar con alimentos blandos como el puré de patatas o la compota de manzana. La mezcla se debe administrar inmediatamente después de la preparación. La recomendación de mezclar el contenido de la cápsula es para enmascarar el sabor desagradable que pudiera producirse al abrir las cápsulas, pero no se dispone de datos sobre la compatibilidad ni sobre el gusto. El contenido de la cápsula seguirá en forma de gránulos finos en la leche o el alimento.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Retrophin Europe Limited, Palmerston House, Fenian Street
Dublin 2, Irlanda

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/895/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN

20 de noviembre 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

<{DD/mes/AAAA}>

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

Medicamento con autorización anulada

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kolbam 250 mg cápsulas duras.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 250 mg de ácido cólico.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsula de 250 mg: cápsula de tamaño número 0 con cuerpo y tapa de color blanco (sello negro "ASK002" y "250 mg"). Las cápsulas contienen un polvo blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

El Kolbam está indicado para el tratamiento de los errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios debidos a la deficiencia de esterol 27-hidroxilasa (que se presenta como xantomatosis cerebrotendinosa, CTX), deficiencia de 2- (o α -) metilacil-CoA racemasa (AMACR), deficiencia de colesterol 7 α -hidroxilasa (CYP7A1) en bebés, niños y adolescentes a partir de 1 mes de edad hasta los 18 años, y en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y vigilado por médicos, también pediatras, con experiencia en el tratamiento de estas deficiencias específicas.

Posología

La dosis de ácido cólico recomendada para el tratamiento de los errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios es de 10-15 mg/kg al día, bien en una única toma diaria o dividida en tomas, tanto en pacientes adultos como pediátricos. Posteriormente se debe ajustar la dosis hasta conseguir el efecto deseado, pero sin superar la dosis máxima de 15 mg/kg/día.

Cuando la dosis calculada no sea múltiplo de 50, se seleccionará la dosis inferior más próxima a la máxima de 15 mg/kg/día, siempre que sea suficiente para eliminar los ácidos biliares de la orina. En caso contrario, se debe elegir la siguiente dosis superior.

Los pacientes se deben someter a controles una vez cada tres meses durante el primer año, una vez cada seis meses durante los siguientes tres años y una vez al año a partir de ese momento. En caso de ausencia persistente de respuesta terapéutica al ácido cólico en monoterapia, se deben considerar otras opciones terapéuticas, ver sección 4.4.

Durante el inicio del tratamiento y el ajuste de la dosis, se deben vigilar estrechamente los valores de los ácidos biliares en suero y orina mediante técnicas analíticas adecuadas. Posteriormente se debe determinar la concentración de los metabolitos de los ácidos biliares anormales sintetizados. Se debe administrar la menor dosis de ácido cólico que consiga reducir eficazmente los metabolitos de los ácidos biliares hasta un nivel lo más próximo posible a cero.

Los pacientes que hayan recibido tratamiento previo con otros ácidos biliares u otros preparados de ácido cólico se deben someter a esa misma vigilancia estrecha durante el inicio del tratamiento con Kolbam. La dosis se debe ajustar según se ha descrito anteriormente.

También se deben controlar los parámetros hepáticos. La elevación simultánea de la gamma glutamiltransferasa sérica (gamma GT), 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, pero si la gamma GT no está elevada y si las cifras séricas de ácidos biliares están disminuyendo o se encuentran dentro del intervalo de normalidad no es necesario reducir la dosis.

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

Poblaciones especiales

Pacientes con hipertrigliceridemia familiar

Los pacientes de nuevo diagnóstico o con antecedentes familiares de hipertrigliceridemia familiar suelen absorber mal el ácido cólico en el intestino. La dosis de ácido cólico para los pacientes con hipertrigliceridemia familiar se debe establecer y ajustar según las necesidades; es posible que se necesite una dosis mayor para evitar la presencia de ácidos biliares en orina (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del ácido cólico en neonatos de menos de un mes. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del ácido cólico en pacientes de edad avanzada. No se dispone de datos.

Insuficiencia renal

No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal. No obstante, estos pacientes se deben controlar estrechamente y ajustar la dosis de ácido cólico de forma personalizada.

Insuficiencia hepática

La mayoría de los pacientes con errores congénitos del metabolismo de los ácidos biliares presenta algún grado de insuficiencia hepática en el momento del diagnóstico; en la mayoría de los pacientes, la insuficiencia hepática mejoró o se resolvió con el tratamiento. La dosis de ácido cólico se debe ajustar para cada paciente por separado.

No se dispone de datos sobre el tratamiento con ácido cólico en pacientes con errores congénitos del metabolismo de los ácidos biliares con insuficiencia hepática no relacionada con la enfermedad primaria. Al carecer de experiencia clínica en estos pacientes, no es posible hacer recomendaciones sobre el ajuste de la dosis. Se debe controlar estrechamente a los pacientes con insuficiencia hepática no relacionada con la enfermedad primaria tratados con ácido cólico.

Forma de administración

Se recomienda tomar el ácido cólico junto con alimentos (ver sección 4.5) aproximadamente a la misma hora todos los días, por la mañana y/o por la noche. Las cápsulas deben tragarse enteras con agua.

Para los lactantes y niños que no puedan tragar cápsulas, estas se pueden abrir y añadir su contenido a la leche maternizada o a un zumo. Para más información, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

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

Uso concomitante con fenobarbital (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento con ácido cólico se debe interrumpir si la función hepatocelular es anormal, medida en términos de tiempo de protrombina, de forma que no mejora en los 3 meses siguientes al inicio del tratamiento con ácido cólico. En ese periodo se debe observar una reducción concomitante de la concentración total de ácidos biliares en orina.

El tratamiento se debe interrumpir previamente si existen indicios claros de una insuficiencia hepática grave.

Hipertrigliceridemia familiar

Los pacientes con un diagnóstico reciente o con antecedentes familiares de hipertrigliceridemia familiar pueden absorber mal el ácido cólico en el intestino. La dosis de ácido cólico para los pacientes con hipertrigliceridemia familiar se debe establecer y ajustar según las necesidades (ver sección 4.2).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones entre el ácido cólico y otros medicamentos o alimento administrados al mismo tiempo.

Se ha demostrado que el fenobarbital aumenta las reservas y el recambio del ácido cólico y, por tanto, tiene un efecto antagonista de la acción que se busca con el ácido cólico. Por consiguiente, el uso de fenobarbital en pacientes tratados con ácido cólico está contraindicado (ver sección 4.3).

Las interacciones farmacológicas con el ácido cólico se refieren principalmente a los medicamentos que pueden interrumpir la circulación enterohepática de los ácidos biliares, como los agentes secuestradores colestiramina, colestipol o colesevelam. Se ha demostrado que los antiácidos con base de aluminio adsorben los ácidos biliares *in vitro* y es probable que reduzcan los niveles de ácido cólico del mismo modo que los agentes secuestradores de ácidos biliares. Si fuera necesario el uso de una preparación que contenga una de estas sustancias, se deben administrar al menos 5 horas antes o después del ácido cólico.

La ciclosporina altera la farmacocinética del ácido cólico porque inhibe la absorción hepática y la secreción hepatobiliar de los ácidos biliares. También altera su farmacodinámica por inhibición de la colesterol 7 α -hidroxilasa. Se debe evitar su administración conjunta. Si se considera necesaria la administración de ciclosporina, se deben vigilar estrechamente las concentraciones de ácidos biliares en suero y orina y ajustar la dosis de ácido cólico en consonancia.

Los estrógenos, los anticonceptivos orales y el clofibrato (y quizá otras sustancias hipolipemiantes) aumentan la secreción hepática de colesterol y promueven la formación de cálculos biliares de colesterol y, por tanto, pueden neutralizar la eficacia del ácido cólico. Los medicamentos que provocan la colestasis medicamentosa por inhibición de los transportadores pueden reducir la eficacia del tratamiento con ácido cólico si se administran conjuntamente. En estos casos, se deben controlar estrechamente los niveles de ácido cólico y ajustar la dosis en consonancia.

No se han estudiado los efectos de los alimentos sobre la biodisponibilidad del ácido cólico. Existe la posibilidad teórica de que la administración de ácido cólico conjuntamente con alimentos aumente su biodisponibilidad y mejore la tolerabilidad. Se recomienda tomar el ácido cólico con alimentos (ver sección 4.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen datos limitados de seguridad sobre el uso de ácido cólico en mujeres embarazadas. Se han notificado embarazos con evolución normal en mujeres que tomaban ácido cólico.

Los escasos datos obtenidos en estudios con animales no indican que exista toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). El ácido cólico se puede usar durante el embarazo si el médico considera que el beneficio para la paciente supera el posible riesgo.

Lactancia

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de ácido cólico y sus metabolitos en la leche materna. Los datos disponibles en animales han demostrado que el ácido cólico se excreta en la leche materna (ver sección 5.3). A las dosis terapéuticas, no se prevén efectos en el lactante recién nacido puesto que la exposición sistémica de la madre al ácido cólico es insignificante (ver sección 5.2). Se puede utilizar el ácido cólico durante la lactancia si el médico considera que el beneficio para la paciente supera el posible riesgo.

Fertilidad

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

4.7 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.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se observaron en los pacientes (tanto adultos como niños) en tratamiento con ácido cólico son generalmente de gravedad leve o moderada; las principales reacciones observadas se incluyen en la tabla siguiente. Los acontecimientos fueron transitorios y generalmente no interfirieron con el tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

Basándose en estos datos de ensayos clínicos, las reacciones adversas observadas en los pacientes (tanto adultos como niños) en tratamiento con ácido cólico son generalmente de gravedad leve o moderada y se incluyen en la tabla siguiente.

Las reacciones adversas se catalogan según el sistema de clasificación de órganos, usando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La siguiente tabla también recoge las reacciones adversas de frecuencia desconocida notificadas en la bibliografía.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Término preferente	Frecuencia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Neuropatía periférica leve	Frecuente
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea	Frecuente
	Náuseas leves	Frecuente
	Reflujo leve	Frecuente
	Diarrea moderada	Frecuente
	Esofagitis de reflujo	Frecuente
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Ictericia	Frecuente
	Aumento de los niveles de transaminasas en suero	No conocido
	Cálculos biliares	No conocido
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Lesiones cutáneas	Frecuente
	Prurito	No conocido
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Malestar	Frecuente

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas notificadas en la bibliografía son prurito y aumento de los niveles de transaminasas en suero en uno o dos niños tratados con dosis altas de ácido cólico; sin embargo, estas reacciones adversas desaparecieron al reducir la dosis. También se ha descrito diarrea en casos de dosis excesivas de ácido cólico.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

Se han comunicado episodios de sobredosis (o de administración excesiva) sintomática, entre ellos algunos casos de sobredosis accidental. Las manifestaciones clínicas se limitaron a prurito y diarrea. Los análisis clínicos demostraron una elevación de las concentraciones séricas de gamma glutamiltransferasa (gamma GT), transaminasas y ácidos biliares séricos. Los signos clínicos remitieron al reducir la dosis y los valores analíticos anormales se corrigieron.

En caso de sobredosis, se debe controlar al paciente y establecer tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: terapia biliar, preparados con ácidos biliares, código ATC: A05AA03

Mecanismo de acción

Después de la administración de ácido cólico, se produce una disminución de la síntesis de ácidos biliares y se consigue un marcado descenso o una desaparición casi completa de los ácidos biliares anormales. Al mismo tiempo que desaparecen los metabolitos atípicos de los ácidos biliares, se produce una reducción y normalización sistemática de las enzimas hepáticas en suero. El tratamiento con ácido cólico oral estimula el flujo y la secreción de bilis, inhibe la producción y la acumulación de

los precursores hepatotóxicos y colestáticos de los ácidos biliares y facilita la absorción de grasas sin efectos adversos tóxicos a las dosis terapéuticas.

Efectos farmacodinámicos

Los errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios incluyen deficiencias congénitas en las enzimas primarias responsables de catalizar las principales reacciones de síntesis de los ácidos cólico y quenodesoxicólico. En la bibliografía se describen varias deficiencias de enzimas. Algunas de estas deficiencias primarias incluyen, entre otras:

- Deficiencia de esterol 27-hidroxilasa (que se presenta como CTX)
- Deficiencia de AMACR
- Deficiencia de CYP7A1

El objetivo del tratamiento con ácido cólico exógeno es restituir los ácidos biliares fisiológicos en los casos de errores congénitos de la síntesis de ácidos biliares. El ácido cólico es uno de los principales ácidos biliares en el hombre y de él dependen funciones fisiológicas esenciales. El propósito de restituir el ácido cólico deficitario es devolver las principales funciones de estos ácidos biliares como son el transporte de lípidos en forma de micelas mixtas, la activación de la colipasa y la digestión y absorción de grasas, la absorción de las vitaminas liposolubles y la inducción del flujo de bilis, para prevenir la colestasis.

La acción farmacodinámica del ácido cólico es la inhibición por retroalimentación de la síntesis de productos biosintéticos de ácidos biliares parciales tóxicos que se producen por el bloqueo de la vía de síntesis normal de los ácidos biliares. El ácido cólico reduce la biosíntesis de los ácidos biliares mediante la activación del receptor farnesoide X, que atenúa la transcripción del gen CYP7A1 codificador de la colesterol 7 α -hidroxilasa, la enzima que limita la tasa de la síntesis de los ácidos biliares. En cada una de las deficiencias de ácidos biliares primarios debidas a la deficiencia de enzimas en la vía de biosíntesis, la ausencia de ácidos biliares produce colestasis y acumulación no regulada de precursores tóxicos de los ácidos biliares. La razón fundamental para el tratamiento con ácido cólico es mejorar el flujo de bilis y la absorción de grasas y restablecer un bucle fisiológico de inhibición de la síntesis de ácidos biliares, reduciendo la producción de precursores tóxicos de los ácidos biliares.

Eficacia clínica y seguridad

El estudio CAC-91-10-10 (Investigación de la patogénesis de la hepatopatía en pacientes con errores congénitos del metabolismo de los ácidos biliares) se llevó a cabo entre los años 1992-2009 para evaluar la eficacia terapéutica y la seguridad del ácido cólico en el tratamiento de pacientes con errores congénitos del metabolismo de los ácidos biliares identificados. El estudio tenía un diseño abierto, de grupo único y no aleatorizado. En total participaron 85 pacientes en el estudio clínico. De estos 85 pacientes, 52 presentaban trastornos en la síntesis de los ácidos biliares primarios incluidas las 3 enzimas siguientes:

- Deficiencia de esterol 27-hidroxilasa (que se presenta como CTX; n = 5)
- Deficiencia de AMACR (n = 1)
- Deficiencia de CYP7A1 (n = 1)

Un total de 79 pacientes recibió tratamiento con ácido cólico, 49 de ellos padecían una deficiencia de enzimas primaria.

El estudio CAC-002-01 (estudio de continuación abierto, en un solo centro, no aleatorizado de cápsulas de ácido cólico en pacientes con errores congénitos de la síntesis de ácidos biliares) fue la continuación del estudio CAC-91-10-10 y se inició el 1 de enero de 2010. El estudio finalizó el 31 de julio de 2016. Siguió un diseño abierto, de grupo único, no aleatorizado e incluía a los pacientes elegibles que anteriormente habían recibido ácido cólico en los estudios CAC-91-10-10 y CAC-001-01, y pacientes con diagnóstico reciente. Se evaluó la eficacia terapéutica y la seguridad del tratamiento con ácido cólico en pacientes con errores congénitos del metabolismo de los ácidos biliares. En el estudio clínico participó un total de 53 pacientes que recibieron al menos una dosis de ácido cólico; 22 (42 %) nunca habían recibido tratamiento previo, es decir, recibieron la primera dosis de ácido cólico durante el

estudio CAC-002-01. De estos 53 pacientes tratados, 41 (77 %) presentaban trastornos de la síntesis de los ácidos biliares primarios, incluida deficiencia de esteroil 27-hidroxiilasa (que se presenta como CTX; n = 8) y deficiencia de AMACR (n = 1).

En todos los estudios, se administró una dosis de 10-15 mg/kg/día.

La eficacia se demostró de dos maneras:

- (a) El tratamiento con ácido cólico produce una mejoría de la función hepática como se demuestra por resultados de las pruebas de función hepática,
- (b) Los datos obtenidos por bombardeo rápido de átomos-espectrometría de masas (FAB-MS) demostraron la eficacia al probar que el tratamiento con ácido cólico produjo una supresión de los ácidos biliares anormales en orina que originaron el diagnóstico.

De todos los pacientes tratados en el estudio CAC-91-10-10, 49 pacientes presentaban una única deficiencia enzimática. En este conjunto de pacientes, aproximadamente un cuarto tenía una edad inferior o igual a 6 meses como máximo en el momento del diagnóstico y aproximadamente un tercio tenía entre 7 y 36 meses. En promedio, los pacientes de este subgrupo tenían 3 años cuando comenzó el tratamiento, las edades mínima y máxima eran de 0 y 14 años, respectivamente.

En el estudio CAC-002-01, la edad media de los pacientes inicialmente fue de 9,0 años, con edades que variaron entre los 0,1 y los 35,6 años. Los pacientes afectados a menudo presentaban comorbilidades importantes, como afectación del SNC, que no se pudieron resolver tratando los efectos del error congénito del metabolismo biliar.

De los 49 pacientes con una única deficiencia enzimática tratados en el estudio CAC-91-10-10 e incluidos en el análisis de seguridad, 42 contaban con al menos una evaluación anterior y otra posterior al tratamiento de los ácidos biliares en orina y pruebas de la función hepática; las mediciones de estatura y peso se incluyeron en el análisis primario de la eficacia.

De los 52 pacientes descritos anteriormente que participaron en el estudio CAC-91-10-10 durante el periodo del estudio de 17 años, 6 murieron, 3 no habían recibido tratamiento (según los datos disponibles), 4 terminaron el estudio, 10 se perdieron para el seguimiento y de 1 no pudieron recuperarse los datos.

De los 41 pacientes descritos anteriormente tratados en el estudio CAC-002-01, 13 pacientes abandonaron el tratamiento: 8 por AA, 1 por falta/pérdida de eficacia, 1 se perdió para el seguimiento y 3 retiraron su consentimiento.

En el estudio CAC-91-10-10, el análisis de eficacia demostró que el tratamiento con ácido cólico mejoró significativamente (es decir, redujo) la excreción de ácidos biliares en orina en los pacientes con deficiencias de una única enzima. También se observó una mejoría generalizada en el nivel de ácidos biliares atípicos en orina en los grupos con deficiencias individuales. En los pacientes con CTX (n = 3), la concentración de ácidos biliares en orina al inicio del estudio fue normal para 1 paciente y elevada para 2 pacientes, fue elevada para todos los pacientes en el análisis con el peor valor posterior al tratamiento y normal para los 3 pacientes en el análisis con el mejor valor posterior al basal. La concentración de transaminasas séricas fue inferior al LSN para 1 paciente y elevada (≥ 2 veces el LSN) para 2 pacientes al inicio del estudio, fue elevada para 2 pacientes en el análisis con el peor valor posterior al basal e inferior al LSN para los 3 pacientes en el análisis con el mejor valor posterior al tratamiento.

El análisis de la eficacia también demostró que el tratamiento con ácido cólico mejoró significativamente las cifras de ALT y AST en los pacientes estratificados por deficiencias de una única enzima. Con respecto a los diagnósticos primarios, se demostró una tendencia a la mejoría de las cifras de ALT y AST para cada categoría en cada grupo de deficiencias individuales.

En el estudio CAC-002-01 para el conjunto de pacientes con deficiencias de una única enzima, la concentración de ácidos biliares en orina y transaminasas séricas no cambió significativamente desde el nivel basal hasta el peor valor posterior al basal. Se observaron cambios estadísticamente significativos en el análisis que comparó el nivel basal con el mejor valor posterior al basal de los ácidos biliares en orina, con disminuciones importantes en anomalías notables, significativas y leves, así como aumentos en los espectros normales. Asimismo, se observaron mejorías estadísticamente significativas en el análisis que comparó el nivel basal con el mejor valor posterior al basal de las transaminasas séricas. La estatura y el peso mostraron mejorías similares. Los valores medios de bilirrubina total fueron estables en el análisis que comparó el nivel basal con el peor valor posterior al basal y disminuyeron en el análisis que comparó el nivel basal con el mejor valor posterior al basal.

Entre el subgrupo de pacientes con CTX (n = 8), 3 proveían del CAC-91-10-10 y recibían tratamiento con ácido cólico al inicio del estudio. Los 5 pacientes restantes no habían recibido ningún tratamiento previo. La concentración de ácidos biliares en orina fue normal para todos los pacientes (100 %) en la evaluación basal y en la evaluación con el peor valor posterior al basal, y para la mayoría de los pacientes (88 %) en la evaluación con el mejor valor posterior al basal; 1 paciente (12 %) presentó un ligero aumento de la concentración de ácidos biliares en orina en la evaluación con el mejor valor posterior al basal. La concentración de transaminasas séricas fue inferior al LSN en la mayoría de los pacientes (71-100 %) al inicio del estudio, para la mayoría de los pacientes (86 %) en la evaluación con el peor valor posterior al basal y para todos los pacientes (100 %) en la evaluación con el mejor valor posterior al basal.

Población pediátrica

La experiencia clínica publicada se refiere a una población de pacientes con trastornos de la síntesis primaria de ácidos biliares que incluye principalmente a lactantes a partir de un mes de edad, niños y adolescentes.

Otras informaciones

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

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La distribución y los efectos farmacológicos de los ácidos biliares como el ácido cólico se limitan principalmente a la circulación enterohepática, como el intestino, la vena porta, el hígado y las vías biliares.

El ácido cólico administrado por vía oral se absorbe por difusión pasiva a lo largo de todo el tubo gastrointestinal. Una vez absorbido, el ácido cólico exógeno entra en las reservas de ácidos biliares del organismo y pasa por multitud de ciclos de circulación enterohepática. El ácido cólico pasa al hígado por la circulación portal, donde se une moderadamente a la albúmina. En el hígado, el ácido cólico se extrae de la circulación portal por varios mecanismos, como la difusión pasiva y los transportadores. En el hígado, el ácido cólico sufre amidación, en una proporción específica para cada especie, con glicina y/o taurina, para dar una forma conjugada más hidrófila. El ácido cólico conjugado se segrega en la bilis y pasa a través del intestino delgado donde, asociado a otros componentes de la bilis, realiza su principal función digestiva. El ácido cólico conjugado se absorbe en el íleo gracias a los transportadores, se devuelve al hígado y entra en otro ciclo de circulación enterohepática.

El ácido cólico conjugado no absorbido en el íleo, pasa a la parte final del intestino donde puede estar sometido al metabolismo, principalmente por desconjugación y 7-deshidroxilación. El ácido cólico y el ácido desoxicólico desconjugados, producidos por la 7-deshidroxilación, se absorben de forma

pasiva en la parte final del intestino y se devuelven al hígado por la circulación portal, donde volverán a conjugarse. De esta forma, se conserva la gran mayoría de los ácidos biliares que pasarán por varios ciclos durante la alimentación. El ácido cólico no absorbido se excretará en las heces, sin modificar o deshidroxilado por el metabolismo bacteriano.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se ha realizado ningún estudio preclínico formal sobre seguridad, pero los datos de la bibliografía científica no demuestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de la seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

En un número reducido de estudios se ha demostrado que el ácido cólico, administrado por vía oral durante 26 semanas a dosis significativamente superiores a la terapéutica, fue bien tolerado en animales sin que se produjera mortalidad, efectos sobre el peso corporal ni sobre la ingesta de alimento y sin indicios de signos macroscópicos o microscópicos significativos en el hígado. En estudios con dosis repetidas, los efectos del ácido cólico observados con frecuencia fueron disminución del peso corporal, diarrea y daño hepático con elevación de las transaminasas, aunque se consideraron asociados a los efectos farmacológicos del metabolismo de los ácidos biliares. Cuando el ácido cólico se administró conjuntamente con colesterol en estudios de dosis repetidas, se observó aumento del peso del hígado y cálculos biliares.

En ratas se produjo un ligero aumento de la tensión arterial después de 30 días de tratamiento con ácido cólico a dosis aproximadamente 4 veces superiores a la terapéutica con aumento de la respuesta de vasoconstricción por la noradrenalina, junto como un descenso del nivel de aldosterona y un aumento de la corticosterona, pero no se observaron signos clínicos adversos.

El ácido cólico no es mutagénico; sin embargo, se ha demostrado que la administración conjunta de ácido cólico y carcinógenos reconocidos aumenta la formación de tumores con respecto al carcinógeno solo. Por este motivo, se ha identificado el ácido cólico como inductor de tumores por hiperproliferación del epitelio colorrectal en presencia de ácidos biliares secundarios.

La administración de una dosis única de ácido cólico por vía intravenosa a ovejas preñadas en la última fase de gestación demostró exposición sistémica del feto al ácido cólico sin efectos sobre la madre ni el feto excepto el aumento de los partos prematuros. Se desconoce la aplicabilidad de los datos en animales con respecto a la seguridad del tratamiento con ácido cólico por la consabida variabilidad de la homeostasis de los ácidos biliares entre los distintos animales. La diversidad estructural de los alcoholes de ácidos biliares y de los ácidos biliares entre las especies animales es notable.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

Celulosa microcristalina silicificada
Estearato de magnesio

Cubiertas de la cápsula de 250 mg

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión

Goma laca (E904)
Propilenglicol (E1520)
Solución de amoníaco fuerte (E527)

Hidróxido de potasio (E525)
Óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Una vez abierto el frasco, el medicamento debe utilizarse en el plazo de 3 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de HDPE blanco de 185 ml, sellado por inducción con cierre de seguridad para niños, blanco, de 38 mm formado por un tapón a rosca de HDPE con estrías y recubrimiento sellado por inducción (cartón, cera y aluminio).

Tamaño del envase: 90 cápsulas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Uso en la población pediátrica

Para los lactantes y niños que no puedan tragar cápsulas, estas se pueden abrir con cuidado y mezclar su contenido con la comida. Para los lactantes de corta edad, el contenido se puede mezclar con leche maternizada, con leche materna extraída o con un puré de fruta y para los lactantes y los niños menores de 6 años, se puede mezclar con alimentos blandos como el puré de patatas o la compota de manzana directamente. La mezcla se debe administrar inmediatamente después de la preparación. La recomendación de mezclar el contenido de la cápsula es para enmascarar el sabor desagradable que pudiera producirse al abrir las cápsulas, pero no se dispone de datos sobre la compatibilidad ni sobre el gusto. El contenido de la cápsula seguirá en forma de gránulos finos en la leche o el alimento.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Retrophin Europe Limited, Palmerston House, Fenian Street
Dublin 2, Irlanda

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/895/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN

20 de noviembre 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

<{DD/mes/AAAA}>

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

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

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

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización. Posteriormente, el titular de la autorización de comercialización presentará informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 *quater*, (apartado 7), de la Directiva 2001/83/CE y publicados en el portal web europeo sobre medicamentos.

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

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

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento en cada Estado miembro, el TAC acordará el material educativo final con la autoridad competente en ese Estado miembro. El TAC se asegurará de que, en el momento del lanzamiento, todos los médicos que puedan prescribir el medicamento cuenten con información sobre su uso correcto y seguro.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERNA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kolbam 50 mg cápsulas duras
Ácido cólico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 50 mg de ácido cólico.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura.
90 cápsulas.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.
Una vez abierto, usar en el plazo de 3 meses.

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

Devuelva el medicamento no utilizado a su farmacéutico para su eliminación

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

Retrophin Europe Limited, Palmerston House, Fenian Street
Dublin 2, Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/895/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Kolbam 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kolbam 50 mg cápsulas duras
Ácido cólico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 50 mg de ácido cólico.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura
90 cápsulas.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.
Una vez abierto, usar en el plazo de 3 meses.

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

Devuelva el medicamento no utilizado a su farmacéutico para su eliminación

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

Retrophin Europe Limited, Palmerston House, Fenian Street
Dublin 2, Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/895/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERNA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kolbam 250 mg cápsulas duras
Ácido cólico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 250 mg de ácido cólico.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura.
90 cápsulas.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.
Una vez abierto, usar en el plazo de 3 meses.

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

Devuelva el medicamento no utilizado a su farmacéutico para su eliminación

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

Retrophin Europe Limited, Palmerston House, Fenian Street
Dublin 2, Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/895/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Kolbam 250 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kolbam 250 mg cápsulas duras
Ácido cólico

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 250 mg de ácido cólico.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura
90 cápsulas.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.
Una vez abierto, usar en el plazo de 3 meses.

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

Devuelva el medicamento no utilizado a su farmacéutico para su eliminación

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

Retrophin Europe Limited, Palmerston House, Fenian Street
Dublin 2, Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/895/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el usuario

Kolbam 50 mg cápsulas duras Kolbam 250 mg cápsulas duras Ácido cólico

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

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Kolbam y para qué se utiliza

Kolbam contiene una sustancia denominada ácido cólico.

En el organismo, el ácido cólico se produce de forma natural en el hígado y forma parte de la bilis, un líquido que ayuda a hacer la digestión y absorbe las grasas y las vitaminas de los alimentos. El ácido cólico también estimula el desarrollo normal de los niños. Los pacientes con un tipo de trastorno que se conoce como errores congénitos de la síntesis de bilis no pueden producir ácido cólico ni bilis de forma normal, lo que provoca que se produzcan y se acumulen sustancias anormales que son potencialmente dañinas para el hígado.

Kolbam se emplea para tratar estos «errores congénitos de la síntesis de ácidos biliares». Al restablecer el ácido cólico deficitario, estimula la producción de bilis normal y ayuda a prevenir la acumulación de las sustancias anormales en el hígado. En los lactantes en crecimiento, el tratamiento con ácido cólico ayuda al desarrollo normal del hígado y del sistema de circulación de la bilis.

Kolbam se puede usar a partir de un mes de edad y los pacientes afectados por estos trastornos necesitarán tratamiento durante toda la vida.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Kolbam

No tome Kolbam

- Si es alérgico al ácido cólico o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si está tomando fenobarbital (un medicamento que se usa para la epilepsia). Ver «Uso de Kolbam con otros medicamentos».

Advertencias y precauciones

Durante el tratamiento, el médico le realizará varios análisis de sangre y orina en distintos momentos para ver cómo se procesa este medicamento en su organismo y para poder determinar la dosis que necesita. Si está en una fase de crecimiento rápido, si está enfermo o embarazada la frecuencia de los análisis será mayor.

Si usted sufre de una enfermedad conocida como hipertrigliceridemia familiar, es posible que su médico aumente la dosis de ácido cólico.

Su médico le dirá si usted debe interrumpir el tratamiento con ácido cólico por algún motivo.

Niños

La seguridad y la eficacia del ácido cólico no se han estudiado en bebés de menos de un mes.

Ancianos

La seguridad y la eficacia del ácido cólico no se han estudiado en personas mayores de 65 años.

Uso de Kolbam con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o va a utilizar otros medicamentos.

El fenobarbital puede bloquear la actividad del ácido cólico. No tome fenobarbital mientras esté tomando ácido cólico. Ver la sección anterior «No tome Kolbam».

La ciclosporina puede afectar a los niveles de ácido cólico. Si su médico considera necesario que usted siga tomando ciclosporina, controlará estrechamente los niveles de ácidos biliares en sangre y en orina y ajustará la dosis de ácido cólico en consonancia.

Los medicamentos que reducen los niveles de colesterol en sangre, como la colestiramina, el colestipol o colesevelam, y algunos antiácidos que contienen aluminio (por ejemplo, productos para el alivio de la indigestión) pueden afectar a la absorción del ácido cólico. Su médico le aconsejará que tome ácido cólico al menos 5 horas antes o después de tomar el otro medicamento.

Estos son algunos de los medicamentos que pueden afectar a la actividad de Kolbam:

- estrógeno,
- anticonceptivos orales,
- medicamentos hipolipemiantes como el clofibrato

Estos medicamentos aumentan la producción de colesterol en el hígado y de este modo impiden que el ácido cólico actúe correctamente.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

El médico puede considerar el uso de ácido cólico durante el embarazo si estima que el beneficio para usted supera el posible riesgo. Consulte a su médico.

Puede continuar con la lactancia mientras sigue un tratamiento con ácido cólico, ya que el nivel en la leche materna se considera demasiado bajo para afectar al bebé.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que este medicamento afecte a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

3. Cómo usar Kolbam

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada depende de su peso corporal (10-15 mg por kg) en una sola toma, una vez al día o dividida en dos tomas, una por la mañana y otra por la noche. Su médico le indicará cuántas cápsulas debe tomar y cuándo debe tomarlas.

Se recomienda tomar las cápsulas con alimento, ya que hacerlo ayuda a que el ácido cólico sea más eficaz y también reduce la probabilidad de diarrea.

Uso en niños

Para los bebés y los niños que no pueden tragar las cápsulas, ábralas con un suave giro y añada el contenido a la leche maternizada, a la leche materna extraída o a un puré de fruta en un recipiente limpio apropiado. La mezcla se debe tomar inmediatamente después de la preparación.

Al mezclar el contenido de la cápsula con el alimento, se enmascara el sabor desagradable del medicamento. El contenido de la cápsula seguirá en forma de gránulos finos en la leche o el alimento.

Es importante que el bebé o el niño tome todo el contenido de la cápsula cuando no pueda tragarla entera. Si escupe o rechaza parte de la dosis, trate de asegurarse de que se la vuelva a tomar.

Uso en adultos

Trague cada cápsula entera con agua, justo antes o justo después de la comida. No mastique la cápsula. No tome más cápsulas de las que le ha indicado su médico.

Si toma más Kolbam del que debe

No es probable que el ácido cólico provoque efectos adversos graves, pero debe ponerse en contacto con su médico para que le aconseje cómo proceder si usted o su hijo toman una cantidad superior a la recetada.

Si olvidó tomar Kolbam

Tome la siguiente dosis en cuanto se acuerde, siempre que queden más de 12 horas hasta la dosis siguiente. Nunca tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Kolbam

Este medicamento está destinado al uso a largo plazo. Si deja de tomarlo, puede que se vuelvan a acumular sustancias anormales en la bilis hasta el nivel previo al inicio del tratamiento, lo que podría dañar el hígado.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- acidez (reflujo gástrico)
- diarrea
- malestar general
- coloración amarillenta de la piel (ictericia)

- lesiones de la piel (cutáneas)
- mareo (náuseas leves)
- sensación de hormigueo (neuropatía periférica leve)

Efectos adversos de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Aumento de los niveles de enzimas hepáticas (transaminasas en suero)
- Cálculos biliares
- Cosquilleo ligero (prurito)

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Kolbam

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la etiqueta del frasco después de «CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30 °C.
Conservar en el envase original para protegerlo de la luz. Una vez abierto, usar en el plazo de 3 meses.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Contenido de Kolbam

- El principio activo es ácido cólico.
Kolbam 50 mg: cada cápsula contiene 50 mg de ácido cólico.
Kolbam 250 mg: cada cápsula contiene 250 mg de ácido cólico.

- Los demás componentes son:

Contenido de la cápsula:

- Celulosa microcristalina silicificada
- Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula:

- Gelatina
- Dióxido de titanio (E171)

Kolbam 50 mg también contiene óxido de hierro rojo (E172).

Tinta de impresión

- Goma laca (E904)
- Propilenglicol (E1520)
- Solución de amoníaco fuerte (E527)
- Hidróxido de potasio (E525)

- Óxido de hierro negro (E172)

Aspecto del producto y contenido del envase

Kolbam se presenta en forma de cápsulas duras. Cada cápsula contiene un polvo blanco. Las cápsulas de 50 mg son naranjas (sello negro "ASK001" y "50 mg"). Las cápsulas de 250 mg son blancas (sello negro "ASK002" y "250 mg").

Los envases contienen 90 cápsulas.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Retrophin Europe Limited
Palmerston House
Fenian Street
Dublin 2, Irlanda
info@retrophin.com

Responsable de la fabricación

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francia

Fecha de la última revisión de este prospecto: DD/MM/AAAA

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

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

Otras fuentes de información

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