

Material Educacional

Informação de segurança importante sobre o medicamento Orphacol® (ácido cólico) destinada aos médicos hepatologistas

Erros congénitos de síntese de ácidos biliares causados pela
deficiência em 3 β -hidroxi- Δ^5 -C₂₇-esteroide desidrogenase/isomerase ou
deficiência em Δ^4 -3-oxo-esteroide-5 β -redutase

Diagnostico e controlo terapêutico, riscos esperados e potenciais
associados ao tratamento

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas.

Laboratoires CTRS
63, rue de l'Est
92100 Boulogne-Billancourt
França
ctrspt@pi-arm.co.uk

1. O que significa deficiência em 3β -hidroxi- Δ^5 -C₂₇-esteroide desidrogenase/isomerase e deficiência em Δ^4 -3-oxo-esteroide-5 β -redutase?

Os erros congénitos de síntese de ácidos biliares são extremamente raros - são doenças hereditárias autossómicas recessivas que foram claramente identificadas há cerca de vinte anos. No passado, eram provavelmente confundidas com outras doenças hepáticas agrupadas sob os termos "**cirrose colestática hereditária progressiva**", "**colestase intra-hepática hereditária fatal**", "**síndrome de Byler**", "**doença de Byler**", e "**colestase intra-hepática hereditária progressiva**"¹⁻⁸.

A análise dos ácidos biliares urinários por espectrometria de massa (FAS-MS e GC-MS) identificou dois tipos principais de defeitos de síntese de ácidos biliares primários^{9,10}. Estes tipos são caracterizados por deficiência em 3β -Hidroxi- Δ^5 -C₂₇-esteroide desidrogenase/isomerase [3β -HSD] (enzima microssomal) ou deficiência em Δ^4 -3-Oxo-esteróide-5 β -redutase [Δ^4 -3-oxoR] (enzima citosólica). Estas duas enzimas estão envolvidas numa fase muito precoce das vias de síntese dos ácidos biliares modificando o núcleo esteroide do colesterol^{11,12}. As consequências das anomalias enzimáticas são a ausência da síntese de ácidos biliares primários e a acumulação anómala de metabolitos de ácidos biliares que são tóxicos para o fígado. Isso provoca colestase seguida de insuficiência hepática progressiva irreversível, se não tratada.

A natureza hereditária destas doenças é facilmente sugerida quando diversas crianças de uma mesma família são afetadas e/ou num contexto de consanguinidade, indicando um modo de transmissão autossómico recessivo^{5,8}. A clonagem dos genes que codificam estas enzimas e a identificação de mutações nestes genes em doentes que apresentem um perfil bioquímico que sugira deficiência enzimática estabeleceram formalmente a natureza primária e hereditária destas deficiências. As deficiências em 3β -HSD e Δ^4 -3-oxoR estão relacionadas com uma mutação dos genes *HSD3B7* (cromossoma 16)^{13,14} e *AKR1D1 (SRD5B1)* (cromossoma 7), respetivamente¹⁵⁻¹⁸. Estas doenças foram essencialmente relatadas em crianças, mas também podem ser diagnosticadas em adultos^{19,20}.

Se identificou um doente com deficiência em 3β -hidroxi- Δ^5 -C₂₇-esteroide desidrogenase/isomerase ou Δ^4 -3-oxo-5 β -redutase ou se estiver a tratar um doente com Orphacol®, por favor contacte a CTRS. Estamos a recolher dados sobre o tratamento num banco de dados central para aumentar o conhecimento sobre estas doenças e a eficácia e segurança do Orphacol®. Pedimos que contribua para este esforço coletivo inserindo os dados de tratamento dos doentes neste banco de dados. Poderá efetuar o acesso e usar os dados que inserir a qualquer momento. Se preferir assistência para a introdução deste dados, por favor contacte a CTRS.

2. Como são diagnosticadas a deficiência em 3 β -Hidroxi- Δ^5 -C₂₇-Esteróide Desidrogenase/Isomerase e a deficiência em Δ^4 -3-Oxo-5 β -Redutase?

Os seguintes sintomas sugerem o diagnóstico de deficiência em 3 β -HSD ou Δ^4 -3-oxoR:

- Colestase e/ou insuficiência hepatocelular durante os primeiros meses de vida da criança,
- E/ou síndrome de má absorção (esteatorreia, sinais clínicos associados a deficiências em vitamina lipossolúveis),
- E/ou cirrose ou hepatomegalia.

Aumento inexplicável das transaminases séricas e da bilirrubina conjugada em combinação com:

- Ausência de prurido.
- Gama-glutamil transferase (GGT) sérica normal
- Ácidos biliares séricos totais normais ou muito baixos.

Os sinais histológicos hepáticos incluem:

- Colestase canalicular sem proliferação dos ductos biliares e por vezes com sinais de hepatite de células gigantes.
- Fibrose portal e lobular com sinais de fibrose septal ou cirrose, dependendo do estágio.

Confirmação do diagnóstico

A confirmação inicial do diagnóstico é baseada na análise dos ácidos biliares urinários e séricos através de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (GC-MS) e/ou espectrometria em tandem com ionização por electrospray (ESI-MS/MS) ou uma tecnologia equivalente acoplada à espectrometria de massa. Esta análise demonstra um perfil típico para cada deficiência, confirmando o diagnóstico específico e permitindo o início da terapêutica de ácidos biliares. A análise dos genes *HSD3B7* ou *AKR1D1* (*SRD5B1*) também permite uma confirmação posterior do diagnóstico.

A análise dos ácidos biliares urinários e séricos através de **Cromatografia Gasosa** acoplada à **Espectrometria de Massa** (GC-MS) e/ou **Espectrometria de Massa** em tandem **com Ionização por Electrospray** (ESI-MS/MS) é realizada em laboratórios de análise altamente especializados e com grande experiência. Queira consultar a lista de laboratórios qualificados no capítulo 6. Também é possível contactar a CTRS diretamente se precisar de ajuda com a análise de ácidos biliares.

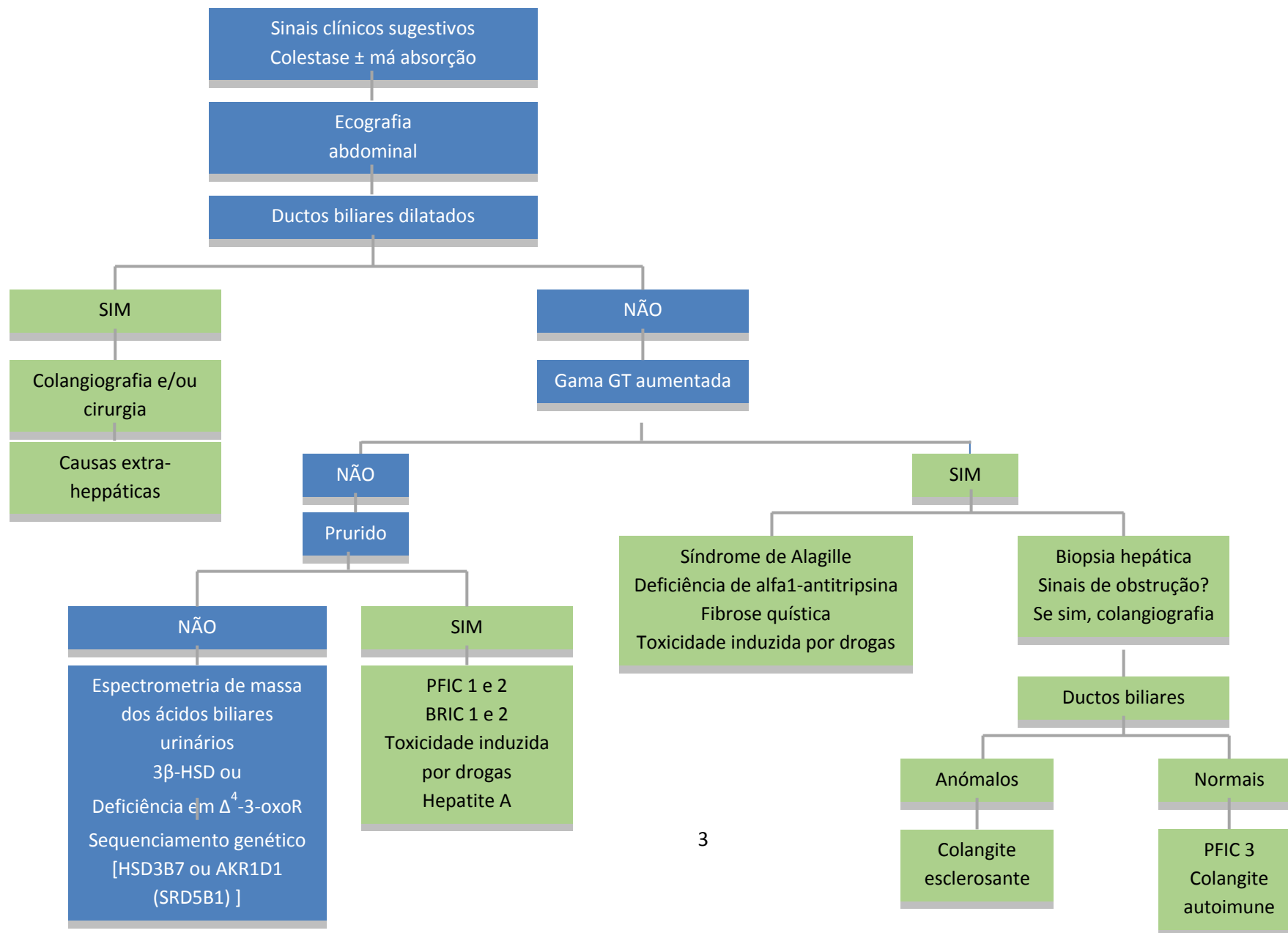
Na página seguinte/abaixo encontra-se um Fluxograma de diagnóstico²¹.

Fluxograma de Diagnóstico*

*Exceto durante o período neonatal em que a atresia biliar é a causa principal de colestase

Orphacol® (ácido cólico)

50 mg e 250 mg, cápsulas duras



3. Qual é a Dose Recomendada de Orphacol®?

A dose diária para tratar a deficiência de 3β -hidroxi- Δ^5 -C₂₇-esteróide oxidoreductase e de Δ^4 -3-oxo-esteróide-5 β -redutase varia entre 5 e 15 mg/kg em bebés, crianças, adolescentes e adultos. Em todas as faixas etárias, a dose mínima é de 50 mg, sendo ajustada com aumentos de 50 mg. Nos adultos, a dose diária não deve exceder 500 mg.

A dose diária pode ser dividida, se for constituída por mais de uma cápsula.

Durante o início da terapia com **Orphacol®** e o seu ajuste posológico, os níveis séricos e urinários de ácidos biliares devem ser monitorizados de forma intensiva (pelo menos de três em três meses durante o primeiro ano de tratamento e semestralmente no segundo ano). Esta monitorização faz-se através de cromatografia de gases associada a espectrometria de massa (GC-MS) ou tecnologia equivalente associada à espectrometria de massa. Os doentes que tenham sido previamente tratados com outros ácidos biliares ou outras preparações de ácido cólico devem ser cuidadosamente monitorizados da mesma forma.

Devem ser determinadas as concentrações dos metabolitos anómalos de ácidos biliares sintetizados na deficiência em 3β -Hidroxi- Δ^5 -C₂₇-esteróide oxidoreductase (3β , 7α -dihidroxi- e 3β , 7α , 12α -trihidroxi-5-colenólicos) e na deficiência de oxoesteróide-5 β -redutase (3-oxo- 7α -hidroxi- e 3-oxo- 7α , ácidos 12α -dihidroxi-4-colenólicos). Em cada ponto de monitorização, deverá considerar-se a necessidade de ajuste posológico. Deve optar-se pela dose mais baixa de **Orphacol®** que reduza de forma eficaz os metabolitos dos ácidos biliares para o mais próximo possível de zero.

O aumento concomitante da gama glutamiltransferase sérica (GGT), alanina aminotransferase (ALT) e/ou dos ácidos biliares séricos acima dos níveis normais pode ser indicativo de sobredosagem. Observaram-se aumentos transitórios das transaminases no início do tratamento com ácido cólico, que não apontam para a necessidade de redução da dose se a GGT não estiver elevada e se os níveis de ácidos biliares séricos diminuírem ou se situarem no intervalo normal. Deve-se prestar atenção especial à observação de que as crianças, para alcançar o controlo metabólico, necessitam de doses maiores de ácido cólico, por quilograma, que os adolescentes e adultos. Manter a dosagem por quilograma inicial, consequentemente, pode levar a sobredosagem; a menor dose eficaz deve ser ativamente titulada.

Após o período inicial, os ácidos biliares séricos e/ou urinários (através da tecnologia de espectrometria de massa) e os parâmetros hepáticos devem ser determinados todos os anos, pelo menos, e a dose ajustada em conformidade.

Em períodos de crescimento rápido, doença concomitante e gravidez, é necessário realizar exames adicionais ou mais frequentes para a monitorização da terapêutica.

O tratamento com **Orphacol®** deve ser suspenso se disfunção hepatocelular, conforme determinada pelo tempo de protrombina, não melhorar em 3 meses a contar do início do tratamento com **Orphacol®**. Deve observar-se uma diminuição concomitante dos ácidos biliares totais na urina. O tratamento deve ser suspenso mais cedo caso surjam indicadores claros de doença hepática grave.

No caso de ausência persistente de resposta terapêutica à monoterapia com **Orphacol®**, deverão ser consideradas outras opções de tratamento.

4. Como é Administrado o Orphacol®?

Orphacol® cápsulas deve ser tomado com alimentos aproximadamente à mesma hora todos os dias, de manhã e/ou à noite. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com água, sem mastigar.

No caso dos bebés e crianças que não conseguem engolir as cápsulas, estas podem ser abertas e o seu conteúdo adicionado ao leite em pó para bebé ou a sumo de maçã-laranja ou maçã-alperce adaptado a bebés. Outros alimentos, como compota de fruta ou iogurte, podem ser adequados para administração, embora não existam dados de compatibilidade ou palatabilidade.

5. O que Deve ser Considerado para o Uso Seguro do Orphacol®?

Contraindicação:

- Hipersensibilidade ao ácido cólico ou a qualquer um dos excipientes (mono-hidrato de lactose, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio, gelatina, dióxido de titânio (E171), azul indigotina (E132) ou, apenas para cápsulas de 250 mg, óxido de ferro amarelo (E172)).
- Uso concomitante de fenobarbital.

Precauções

Não existe experiência nos doentes com deficiência em 3β -HSD ou deficiência em Δ^4 -3-oxoR e afeção hepática por causas diferentes. Nestas circunstâncias, não podem ser fornecidas recomendações sobre a dose. Os doentes com afeção hepática devem ser cuidadosamente monitorizados.

Interação com outros medicamentos

- O fenobarbital antagoniza o efeito do ácido cólico. O uso concomitante é contraindicado.
- A ciclosporina altera a farmacocinética do ácido cólico. O uso concomitante deve ser evitado; se isso não for possível, os níveis séricos e urinários de ácidos biliares devem ser cuidadosamente monitorizados e a dose de ácido cólico ajustada em conformidade.
- É de esperar que a administração de sequestrantes de ácidos biliares e de alguns antiácidos (por exemplo, hidróxido de alumínio) reduza o efeito do ácido cólico, se administrados ao mesmo tempo. A administração deve ser separada por um mínimo de 5 horas.

Efeitos indesejáveis

- Observou-se o desenvolvimento de prurido e/ou diarreia assim como aumento das transaminases séricas e dos níveis de ácidos biliares, durante o tratamento com Orphacol. Estas reações diminuíram após a redução da dose e são sugestivas de uma sobredosagem. Os doentes com prurido e/ou diarreia persistente devem ser submetidos a um doseamento dos ácidos biliares séricos e/ou da urina para deteção de uma potencial sobredosagem.
- Foram notificados cálculos biliares após a terapêutica a longo prazo. Não é claro se isso resulta da doença subjacente ou da terapia com ácido cólico. Qualquer ocorrência de cálculos biliares deve ser notificada como reação adversa à CTRS ou ao sistema local de Farmacovigilância.

Sobredosagem

Foram notificados episódios de sobredosagem sintomática, incluindo sobredosagem acidental. As características clínicas limitaram-se ao prurido e à diarreia. Em exames laboratoriais, os níveis de transaminases séricas e ácidos biliares aumentaram. A redução da dose levou ao desaparecimento dos sinais clínicos e à correção dos parâmetros laboratoriais anómalos.

6. Laboratórios de Análise

Laboratoire de Biologie

c/o Dr. Anne MYARA

Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph

185, rue Raymond Losserand

75014 Paris

FRANCE

Tel: +33 1 44 12 80 45

Fax: +33 1 44 12 32 97

Nota: esta lista será continuamente atualizada à medida que a CTRS identificar outros laboratórios de análise na Europa com as capacidades e a experiência exigidas.

7. Referências Bibliográficas

1. Setchell KDR, O'Connell N. Disorders of bile acid synthesis and metabolism: a metabolic basis for liver disease. In: Liver disease in children. Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF eds., Cambridge University Press 2007; 736-766.
2. Balow M, Margolis CZ, Schachtel B et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Pediatrics* 1973; 51: 996-1007.
3. Clayton RJ, Iber FL, Ruebner BH et al. Byler disease: fatal familial intrahepatic cholestasis in an Amish kindred. *Am J Dis Child* 1969; 117: 112-124.
4. Linarelli LG, Williams CN, Phillips MJ. Byler's disease: fatal intrahepatic cholestasis. *J Pediatr* 1972; 81: 484-492.
5. Riely CA. Familial intrahepatic cholestasis syndromes. In: Suchy FJ, eds. *Mosby Year Book* 1994; 443-459.
6. Whittington PF, Freese OK, Alonso EM et al. Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.* 1994; 18: 134-141.
7. Williams CN, Kaye R, Baker L et al. Progressive familial cholestatic cirrhosis and bile acid metabolism. *J Pediatr* 1972; 61: 493-500.
8. Jacquemin E, Setchell KDR, O'Connell NC, Estrada A, Maggiore G, Schmitz J, Hadchouel M, Bernard O. A new cause of progressive intrahepatic cholestasis: 3 β hydroxy-C27-steroid-dehydrogenase/isomerase deficiency. *J Pediatr* 1994; 125: 379-364.
9. Setchell KDR, Matsui A. Serum bile acid analysis. The application of liquid-gel chromatographic techniques and capillary column gas chromatography and mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 1983; 127: 1-17.
10. Sjövall J, Lawson AM, Setchell KDR. Mass spectrometry of bile acids. In: Law JH, Rilling HC, eds. *Methods and Enzymology*. London: Vol 1. Academic Press, 1985: 63-113.
11. Clayton PT, Leonard JV, Lawson AM et al. Familial giant cell hepatitis associated with synthesis of 3 β , 7 α -dihydroxy-and 3 β , 7 α , 12 α -trihydroxy-5-cholenoic acids. *J Clin Invest* 1987; 79: 1031-1038.
12. Setchell KDR, Suchy FJ, Welsh MB et al. Δ 4-3-oxosteroid 5 β -reductase deficiency described in identical twins with neonatal hepatitis. A new inborn error in bile acid synthesis. *J. Clin Invest.* 1988; 82: 2148-2157.
13. Schwarz M, Wright AC, Davis D et al. The bile acid synthetic gene 3 β -hydroxy- Δ 5-C27-steroid oxidoreductase is mutated in progressive intrahepatic cholestasis. *J Clin Invest* 2000; 106: 1175-1184.
14. Cheng JB, Jacquemin E, Gerhardt M et al. Molecular genetics of 3 β -hydroxy- Δ 5-C27-steroid oxidoreductase deficiency in 16 patients with loss of bile acid synthesis and liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 66: 1633-41.
15. Charbonneau A, Luu-the V. Assignment of steroid 5 β -reductase (SRD5B1) and its pseudogene (SRD5BP1) to chromosome bands 7q32-q33 and 1q23-q25, respectively, by in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 1999; 64: 105-106.
16. Kondo KH, Kai MH, Setoguchi VS et al. Cloning and expression of cDNA of human Δ 4-3 oxosteroid 5 β -reductase and substrate specificity of the expressed enzyme. *Eur J Biochem* 1994; 219: 357-363.

17. Gonzales E, Cresteil O, Baussan C et al. SRD5B1 (AKR1D1) gene analysis in Δ 4-3-oxosteroid 5 β -reductase deficiency: evidence for primary genetic defect. J. Hepatol. 2004; 40: 716-718.
18. Lemonde HA, Custard EJ, Bouquet J et al. Mutations in SRD5B1 (AKR1D1), the gene encoding delta(4)-3-oxosteroid 5 β -reductase, in hepatitis and liver failure in infancy. Gut. 2003 October; 52(10): 1494-1499.
19. Kobayashi M, Koike M, Sakiyama M et al. 3 β -hydroxy-delta5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency in a 23-year-old woman. Pediatr Int 2000; 42: 685-688.
20. Fischler B, Bodin K, Sterjnmann H et al. Cholestatic liver disease in adults may be due to an inherited defect in bile acid biosynthesis. J Intern Med 2007; 262: 254-262.
21. Gonzales E., Jacquemin E. Cholestases néonatales. EMC (Elsevier SAS, Paris), Pédiatrie 2006; 4-060-A-15.

8. Contactos

Portugal

Laboratórios CTRS

63, rue de l'Est

F-92100 Boulogne Billancourt



+ 33 1 41 22 09 70



+ 33 1 41 22 02 36



ctrspt@pi-arm.co.uk