

EDUKAČNÍ MATERIÁL

▼ **Orphacol®**

50 mg a 250 mg tvrdé tobolky
(kyselina cholová)

Příručka pro zdravotnické pracovníky

Úvod

▼ *Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.*

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na:

<http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, odbor farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

Aktuálně platný SmPC lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.

Edukční materiály lze také nalézt na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Farmaceutický průmysl/Farmakovigilance/Informace SÚKL k bezpečnosti léčiv.

1. Co je nedostatek 3 β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid oxidoreduktázy a nedostatek Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reduktázy?

Vrozené vady syntézy žlučových kyselin jsou extrémně vzácná, autozomálně recesivní dědičná onemocnění, která jsou jednoznačně identifikována přibližně dvacet let. V minulosti byly pravděpodobně zaměňovány s dalšími jaterními chorobami sdruženými pod pojmy „**progresivní familiární cholestatická cirhóza**“, „**fatální familiární intrahepatální cholestáza**“, „**Bylerův syndrom**“, „**Bylerova choroba**“ a „**progresivní familiární intrahepatální cholestáza**“¹⁻⁸.

Analýza žlučových kyselin v moči pomocí hmotnostní spektrometrie (FAB-MS a GC-MS) identifikovala dva hlavní typy primárních defektů syntézy žlučových kyselin^{9, 10}. Tyto dva typy jsou charakterizovány buď nedostatkem 3 β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid oxidoreduktázy [3 β -HSD] (mikrosomální enzym), nebo nedostatkem Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reduktázy [Δ^4 -3-oxoR] (cytosolový enzym). Tyto dva enzymy jsou zapojeny v rané dráze syntézy žlučových kyselin tím, že modifikují steroidní jádro cholesterolu^{11, 12}. Důsledkem těchto enzymových abnormalit je absence primární syntézy žlučových kyselin a akumulace abnormálních metabolitů žlučových kyselin, které jsou cholestatické a toxické pro játra. To má za následek cholestázu, po níž při absenci léčby následuje ireverzibilní progresivní selhání jater.

Na familiární povahu těchto onemocnění lze snadno usuzovat, pokud je postiženo několik dětí z jedné rodiny a/nebo pokrevního příbuzenstva, což naznačuje autosomálně recesivní způsob přenosu^{5, 8}. Klonování genů kódujících tyto enzymy a identifikace mutací v těchto genech u pacientů s biochemickým profilem svědčícím o nedostatku enzymu formálně prokázaly primární a dědičnou povahu těchto deficitů. Deficity 3 β -HSD a Δ^4 -3-oxoR jsou spojeny s mutací genů *HSD3B7* (chromozom 16)^{13, 14}, respektive *AKR1D1* (*SRD5B1*) (chromozom 7)¹⁵⁻¹⁸. Tato onemocnění byla v zásadě popsána u dětí, ale mohou být diagnostikovány i u dospělých^{19, 20}.

Po registraci přípravku Orphacol v Evropě provedla společnost Theravia poregistrační bezpečnostní studii PASS ve formátu observační studie s cílem shromáždit dlouhodobé údaje o bezpečnosti a účinnosti o pacientech léčených přípravkem Orphacol. Informace o léčbě shromažďujeme v centrální databázi nazvané Orphabase. Vyzýváme vás, abyste se do této spolupráce zapojili tím, že do této databáze budete vkládat údaje o léčbě pacientů s nedostatkem 3 β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid dehydrogenázy/izomerázy nebo Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reduktázy, které máte v péči. K zadaným údajům pak budete mít kdykoli přístup a budete je moci používat.

Pokud máte zájem se do této databáze zapojit nebo chcete získat více informací, kontaktujte prosím zástupce společnosti Theravia v České republice (8. Kontakty).

2. Jak se diagnostikuje nedostatek 3 β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroidní oxidoreduktázy a nedostatek Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reduktázy?

Pro diagnózu nedostatku 3 β -HSD nebo Δ^4 -3-oxoR svědčí následující příznaky^{1,21,22}:

- Cholestáza a/nebo hepatocelulární insuficience během prvních měsíců života nebo v dětství,
- a/nebo malabsorpční syndrom (steatorea, klinické příznaky spojené s nedostatkem vitaminů rozpustných v tucích),
- a/nebo cirhóza nebo hepatomegalie,

S nevysvětlitelným zvýšením sérových transamináz a konjugovaného bilirubinu v kombinaci s:

- Absencí pruritu.
- Normální aktivitou gama-glutamyltransferázy (GGT) v séru,
- Normální nebo velmi nízkou hladinou celkových žlučových kyselin v séru.

Jaterní histologické příznaky zahrnují:

- Kanalikulární cholestázu bez proliferace žlučových cest, někdy se známkami obrovskobuněčné hepatitidy.
- Portální a lobulární fibrózu s rysy septální fibrózy nebo cirhózy v závislosti na stadiu.

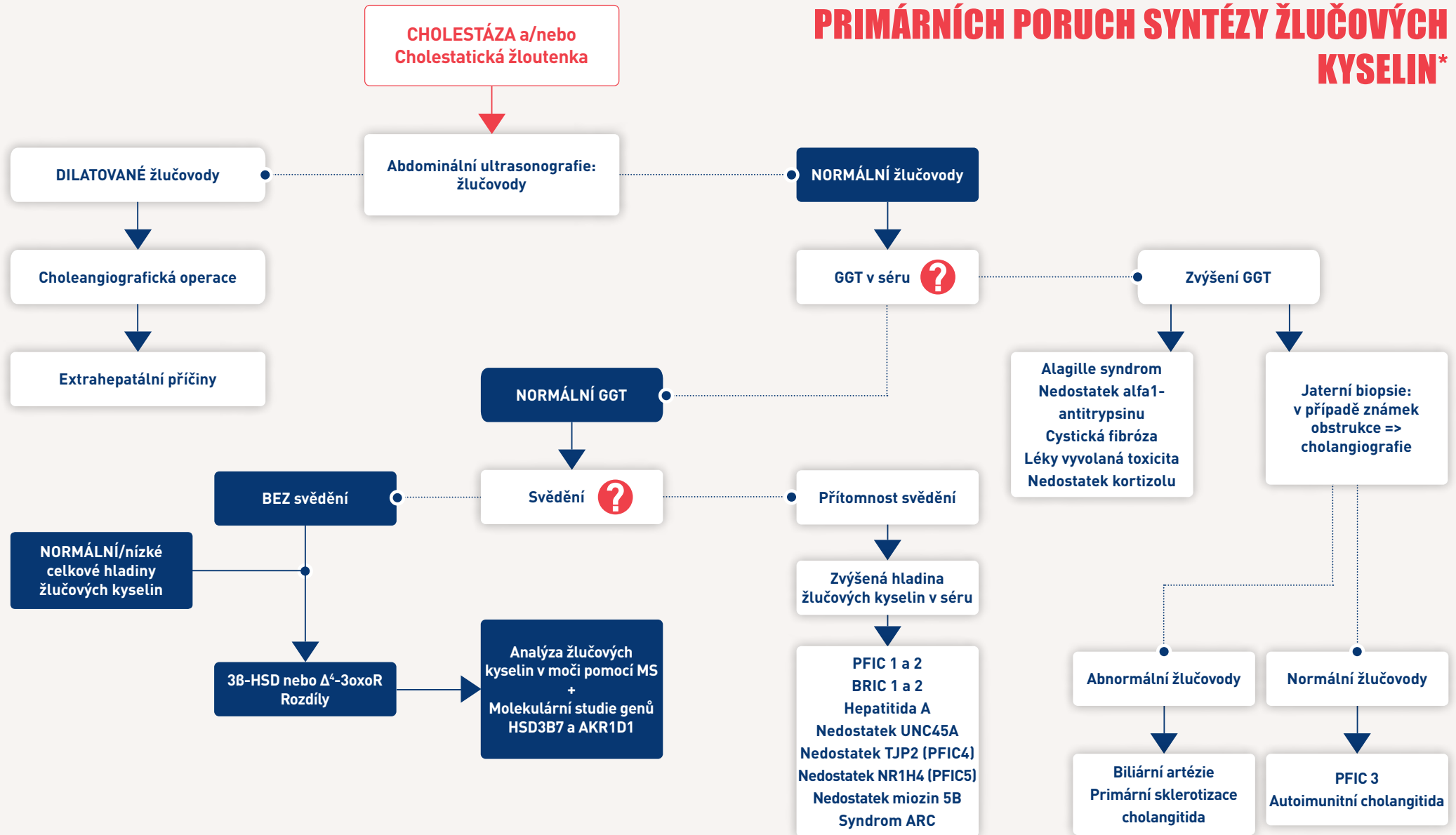
Potvrzení diagnózy

Prvotní potvrzení diagnózy je založeno na analýze žlučových kyselin v moči a séru pomocí plynové chromatografie spojené s hmotnostní spektrometrií (GC-MS) a/nebo tandemové spektrometrie s ionizací elektrosprejem (ESI-MS/MS) nebo ekvivalentní technologie spojené s hmotnostní spektrometrií^{1,23}. Tato analýza prokazuje typický profil pro každý nedostatek a potvrzuje specifickou diagnózu. Analýza genů *HSD3B7* nebo *AKR1D1* (*SRD5B1*) rovněž umožňuje následné potvrzení diagnózy^{13,14,17,18}.

Analýza žlučových kyselin v moči a séru pomocí kapalinové chromatografie spojené s hmotnostní spektrometrií (LC-MS), **plynové chromatografie spojené s hmotnostní spektrometrií (GC-MS)** a/nebo tandemové **hmotnostní spektrometrie s elektrosprejovou ionizací** (ESI-MS/MS) vyžaduje vysoce specializované a zkušené analytické laboratoře. Seznam kvalifikovaných laboratoří naleznete v kapitole 7. Pokud potřebujete pomoci s analýzou žlučových kyselin, kontaktujte prosím zástupce společnosti Theravia v České republice (8. Kontakty)

Diagnostický diagram^{33,34} je uveden na následující straně.

DIAGRAM PRO DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKU PRIMÁRNÍCH PORUCH SYNTÉZY ŽLUČOVÝCH KYSELIN*



* Nedostatek 3B-HSD [3B-hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid dehydrogenázy] a Δ^4 -3oxoR [Δ^4 -3-oxosteroid-5B-reduktázy].

**V případě, že není možné toto vyšetření provést, kontaktujte prosím zástupce společnosti Theravia v České republice (8. Kontakty).

GGT: gama-glutamyltransferáza; PFIC: Progresivní familiární intrahepatální cholestáza; BRIC: Benigní rekurentní intrahepatální cholestáza; MS: Hmotnostní spektrometrie; TJP2: Protein těsného spojení; ARC: Arthrogrypóza-renální dysfunkce- cholestáza.

Převzato z: Gonzales E, Jacquemin E. Cholestases néonatales. EMC, Pédiatrie, 4-060-A-15, 2006.

Reference:

- Převzato z: National diagnostic and care protocol: Primary bile acid synthesis disorders. Coordinating reference center for Biliary Atresia and Genetic Cholestasis in France; 2019.
- Převzato z: Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;64(1):154-68.
- Na tvorbě tohoto schématu se podíleli také odborníci na dětskou gastroenterologii a hepatologii.

3. Jaké metody léčby jsou k dispozici?

Bez léčby nedostatek 3β-HSD a Δ⁴-3-oxoR obvykle progreduje do cirhózy a hepatocelulární insuficience. Racionální základ pro léčbu kyselinou cholovou je následující^{24,25,33}:

- 1. **Obnovení složky žlučového toku závislé na žlučových kyselinách**, což umožňuje obnovení biliární sekrece a biliární eliminace toxických metabolitů.
- 2. **Inhibice produkce hepatotoxických a cholestatických** primárních prekurzorů žlučových kyselin pomocí negativní zpětné odpovědi na 7α-cholesterol hydroxylázu, která je klíčovým enzymem v syntéze žlučových kyselin.
- 3. **Zlepšení růstu dítěte** úpravou střevní malabsorpce tuků a vitaminů rozpustných v tucích.

Kyselina cholová je hlavní primární žlučovou kyselinou u člověka a je nyní uznávána jako žlučová kyselina volby, protože není hepatotoxická ani embryotoxická/teratogenní a je účinnou terapií při nedostatku 3β-HSD a Δ⁴-3-oxo-R²⁵.

Léčba kyselinou cholovou může předejít transplantaci jater a velmi výrazně zlepšit všechny symptomy pacienta, obnovit normální laboratorní parametry a zlepšit histologické změny jater^{22, 23, 24, 25}. Hmotnostně spektrometrická analýza moči během terapie kyselinou cholovou ukazuje přítomnost kyseliny cholové a velmi výrazné snížení, nebo dokonce úplnou nepřítomnost prekurzorů žlučových kyselin, což odráží obnovení účinné zpětnovazební kontroly syntézy žlučových kyselin a dobrou metabolickou rovnováhu. Koncentrace kyseliny cholové v krvi zůstává během léčby kyselinou cholovou normální.

Kyselina cholová je dostupná pod názvem Orphacol v 50 mg a 250 mg tobolkách pro léčbu vrozených vad v primární syntéze žlučových kyselin způsobených nedostatkem 3β-hydroxy-Δ⁵-C₂₇-steroid oxidoreduktázy nebo nedostatkem Δ⁴-3-oxosteroid-5β-reduktázy u kojenců, dětí, dospívajících ve věku od 1 měsíce do 18 let a dospělých.

Léčba přípravkem Orphacol musí být zahájena a sledována zkušeným gastroenterologem/hepatologem nebo v případě dětských pacientů dětským gastroenterologem/hepatologem. Pacienti mají být sledováni následujícím způsobem: Během prvního roku je třeba pacienty sledovat každé 3 měsíce, během následujících tří let každý šestý měsíc, a poté jednou ročně.

4. Jaká je doporučená dávka přípravku Orphacol?

Dávka musí být upravena pro každého pacienta na specializovaném pracovišti podle krevních a/nebo močových chromatografických profilů žlučových kyselin.

Denní dávka pro léčbu nedostatku 3β-hydroxy-Δ⁵-C₂₇-steroid oxidoreduktázy a Δ⁴-3-oxosteroid-5β-reduktázy se u kojenců, dětí, dospívajících a dospělých pohybuje od 5 do 15 mg/kg. Ve všech věkových skupinách je minimální dávka 50 mg a je upravována po 50 mg. U dospělých nemá být denní dávka vyšší než 500 mg.

Denní dávka může být rozdělena, pokud ji tvoří více než jedna tobolka, aby byla napodobena kontinuální tvorba kyseliny cholové v těle a aby byl snížen počet tobolek, které je potřeba při jednotlivém podání užít.

Následující tabulka uvádí orientační údaje o odhadovaném počtu 50 mg tobolek, které mají být podány kojencům a malým dětem.

	Dávka v mg/kg										
	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
3	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1
4	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2
6	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2
7	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2
8	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2
9	1	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3
10	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3	3
11	1	1	2	2	2	2	2	3	3	3	3
12	1	1	2	2	2	2	3	3	3	3	4
13	1	2	2	2	2	3	3	3	3	4	4
14	1	2	2	2	3	3	3	3	4	4	4
15	2	2	2	2	3	3	3	4	4	4	1 x 250 mg
16	2	2	2	3	3	3	4	4	4	4	1 x 250 mg
17	2	2	2	3	3	3	4	4	4	1 x 250 mg	1 x 250 mg
18	2	2	3	3	3	4	4	4	1 x 250 mg	1 x 250 mg	1 x 250 mg
19	2	2	3	3	3	4	4	1 x 250 mg	1 x 250 mg	1 x 250 mg	1 x 50 mg + 1 x 250 mg
20	2	2	3	3	4	4	4	1 x 250 mg	1 x 250 mg	1 x 50 mg + 1 x 250 mg	1 x 50 mg + 1 x 250 mg

V průběhu zahajování léčby přípravkem Orphacol a úpravě dávky je třeba důkladně sledovat hladiny žlučových kyselin v séru a/nebo moči (alespoň každé tři měsíce během prvního roku léčby a každý šestý měsíc v druhém roce) za použití vhodných analytických metod.

Pacienti, kteří byli dříve léčeni jinými žlučovými kyselinami nebo jinými přípravky kyseliny cholové, mají být stejným způsobem pečlivě sledováni při zahajování léčby přípravkem Orphacol. Viz seznam kvalifikovaných laboratoří v kapitole 7. Pokud potřebujete pomoc s analýzou žlučových kyselin, kontaktujte prosím zástupce společnosti Theravia v České republice (8. Kontakty)

Je nutno zjistit koncentraci abnormálních metabolitů žlučových kyselin syntetizovaných při nedostatku 3β-hydroxy-Δ⁵-C₂₇-steroid oxidoreduktázy (kyseliny 3β, 7α-dihydroxy- a 3β, 7α, 12α-trihydroxy-5-cholenová) nebo při nedostatku Δ⁴-3-oxosteroid-5β-reduktázy (kyseliny 3-oxo-7α-hydroxy- a 3-oxo-7α, 12α-dihydroxy-4-cholenová). Při každém vyšetření se má zvážit, zda není třeba upravit dávkování. Má být vybrána co nejnižší dávka přípravku Orphacol, která účinně snižuje metabolity žlučových kyselin na hodnotu co nejbližší nule.

Rovněž mají být sledovány jaterní parametry, přednostně častěji než hladiny žlučových kyselin v séru a/nebo moči. Současné zvýšení sérové gama-glutamyltransferázy (GGT), alaninaminotransferázy (ALT) a/nebo žlučových kyselin v séru nad normální hodnoty může být známkou předávkování. Byla zaznamenána přechodná zvýšení transamináz

na začátku léčby kyselinou cholovou, jež nejsou důvodem ke snížení dávky, jestliže GGT není zvýšená a jestliže hladiny žlučových kyselin v séru klesají nebo jsou v normálním rozmezí. Zvláštní pozornost je třeba věnovat skutečnosti, že kojenci potřebují k dosažení metabolické kontroly vyšší dávky kyseliny cholové v přepočtu na kilogram než dospívající a dospělí. Udržování počáteční dávky na kilogram tedy může vést k předávkování; nejnížší účinná dávka má být aktivně titrována.

Po skončení iniciačního období je třeba minimálně jednou ročně vyšetřit žlučové kyseliny v séru a/nebo moči (pomocí vhodných analytických metod) a jaterní parametry a dávku adekvátně upravit. Další nebo častější vyšetření mají být provedena při sledování léčby v období rychlého růstu, souběžně probíhajících onemocnění a v těhotenství.

Léčba přípravkem Orphacol má být ukončena, pokud se abnormální funkce jater měřená pomocí protrombinového času nezlepší do 3 měsíců od zahájení léčby přípravkem Orphacol. Současně má být sledováno snížení celkového množství žlučových kyselin v moči. Objeví-li se jasné známky terminálního jaterního onemocnění, léčba má být ukončena dříve.

V případě přetrvávající nedostatečné léčebné odpovědi na monoterapii přípravkem Orphacol je třeba zvážit jiné možnosti léčby.

5. Jak se přípravek Orphacol podává?

Tobolky Orphacol se musí užívat s jídlem každý den přibližně ve stejnou dobu, ráno a/ nebo večer. Tobolky je třeba polykat vcelku, nekousat je a zapít je vodou.

U kojenců a dětí, kteří nemohou tobolky polykat, lze tobolky otevřít a obsah přidat do dětské výživy nebo do jablečné/pomerančové nebo jablečné/meruňkové šťávy vhodné pro kojence. Pro podávání mohou být vhodné i jiné potraviny, např. ovocný kompot nebo jogurt, ale nejsou k dispozici žádné údaje o snášenlivosti nebo chutnosti.

6. Čemu je třeba věnovat pozornost pro bezpečné užívání přípravku Orphacol?

Kontraindikace jsou:

- Hypersenzitivita na kyselinu cholovou nebo na kteroukoli pomocnou látku (monohydrát laktózy, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát, želatina, oxid titaničitý (E171), karmínová modř (E132) nebo, pouze u 250 mg tobolek, žlutý oxid železitý (E172)).
- Současné užívání fenobarbitalu a primidonu s kyselinou cholovou.

Zvláštní opatření

U pacientů s nedostatkem 3β-HSD nebo Δ⁴-3-oxoR a jaterní poruchou z ostatních příčin nejsou žádné zkušenosti. Za těchto okolností nelze poskytnout žádné doporučení pro dávkování. Pacienti s poruchou funkce jater mají být pečlivě sledováni.

V literatuře byly při užívání kyseliny cholové hlášeny případy závažné hepatotoxicity včetně případů s fatálním koncem. Léčba kyselinou cholovou u pacientů s již existující poruchou funkce jater má probíhat za pečlivého sledování a u všech pacientů musí být ukončena, pokud se abnormální funkce jater měřená protrombinovým časem nezlepší do 3 měsíců od zahájení léčby kyselinou cholovou. Současně je třeba sledovat snížení celkového množství žlučových kyselin v moči. Pokud existují jasné ukazatele závažného jaterního selhání, léčba má být ukončena dříve.

Interakce s jinými léčivými přípravky

- Fenobarbital a primidon (který je částečně metabolizován na fenobarbital) působí proti účinku kyseliny cholové. Současné užívání je kontraindikováno.²⁶⁻²⁸
- Cyklosporin mění farmakokinetiku kyseliny cholové. Současnému užívání je třeba se vyhnout; pokud to není možné, je třeba pečlivě sledovat hladiny žlučových kyselin v séru a moči a podle toho upravit dávku kyseliny cholové.
- Sekvestranty žlučových kyselin a některá antacida (obsahující např. hydroxid hlinitý). Předpokládá se, že podávání těchto léčivých přípravků snižuje účinek kyseliny cholové, pokud jsou podávány současně. Podávat se mají s odstupem nejméně 5 hodin.
- Kyselina ursodeoxycholová inhibuje absorpci kyseliny cholové a nahrazuje ji v enterohepatálním oběhu, čímž snižuje účinnost negativní zpětné vazby inhibice syntézy žlučových kyselin zajišťované perorální kyselinou cholovou. Je třeba se vyhnout podávání současně s kyselinou cholovou, nutný je odstup několika hodin.²⁹⁻³²

Nežádoucí účinky

- Během léčby přípravkem Orphacol byl pozorován rozvoj svědění a/nebo průjmu a zvýšení sérových transamináz a hladin žlučových kyselin. Tyto reakce se zmírnily po snížení dávky a svědčí o předávkování. U pacientů se svěděním a/nebo přetrvávajícím průjmem je třeba vyšetřit možné předávkování pomocí stanovení žlučových kyselin v séru a/nebo moči.
- Po dlouhodobé léčbě byly hlášeny žlučové kameny. Není jasné, zda jsou důsledkem základního onemocnění nebo léčby kyselinou cholovou. Každý výskyt žlučových kamenů má být hlášen jako nežádoucí účinek Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (Úvod).

Předávkování

Byly hlášeny případy symptomatického předávkování, včetně náhodného předávkování. Klinické projevy jsou omezeny na svědění a průjem. Laboratorní testy ukázaly zvýšení sérové hladiny transamináz a žlučových kyselin. Snížení dávky vedlo k vymizení klinických příznaků a úpravě abnormálních laboratorních hodnot.

7. Analytické laboratoře

Laboratoire de Biologie

c/o Chef du Service de biologie / Head of the laboratory

Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph

185, rue Raymond Losserand

75014 Paris, FRANCIE

Tel: +33 1 44 12 34 54

Laboratoř lze kontaktovat prostřednictvím zástupce společnosti Theravia v České republice, společnosti Medis Pharma s.r.o. (8. Kontakty).

Poznámka: tento seznam bude průběžně aktualizován, jakmile společnost Theravia identifikuje další analytické laboratoře v Evropě s požadovanou kapacitou a odbornými znalostmi.

8. Kontakty

Zástupce Laboratoires Theravia v České republice:

Medis Pharma s.r.o.

Národní 60/28, Nové Město

110 00 Praha 1

Tel: + 420 771 136 030

E-mail: medical.affairs@medis.com

Další kopie edukačních materiálů si můžete objednat na adrese RMP@medis.com.

9. Reference

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, Alonse 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: 3beta-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 3β, 7α-dihydroxy-and 3β, 7α, 12α-trihydroxy-5-cholenoic acids. J Clin Invest 1987; 79: 1031-1038.
12. Setchell KDR, Suchy FJ, Welsh MB et al. Δ⁴-3-oxosteroid 5β-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 3β-hydroxy-Δ⁵-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 3β-hydroxy-Δ⁵-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 5β-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 Δ⁴-3 oxosteroid 5β-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 Δ⁴-3-oxosteroid 5β-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 (AKR101), the gene encoding delta(4)-5beta-reductase, in hepatitis and liver failure in infancy. Gut. 2003 October; 52(10): 1494-1499.
19. Kobayashi M, Koike M, Sakiyama M et al. 3beta-hydroxy-delta5-C₂₇-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency in a 23-year-old woman. Pediatr Int 2000; 42: 685-688.
20. Fischler B, Bodin K, Sterjman 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.
22. Daugherty CC, Setchell KDR, Heubi JE et al. Resolution of liver biopsy alterations in three siblings with bile acid treatment of an inborn error of bile acid metabolism (delta4-3-oxosteroid 5beta-reductase deficiency). Hepatology. 1993; 16: 1096-1101.
23. Jacquemin E, Gerhardt M, Cresteil O et al. Long term effects of bile acid therapy in children with defects of primary bile acid synthesis. In Biology of bile acids in health and disease; In Paumgartner G, Keppler D, Leuschner U, Stiehl A, GP van Berge Henegouwen editors. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 2001, 276-264.
24. Gonzales E, Gerhardt MF, Fabre M, Setchell KDR, Davit-Spraul A, Vincent I, Heubi JE, Bernard O, Jacquemin E. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy. Gastroenterology 2009; 137(4): 1310-1320.
25. Gonzales E, Matarazzo L, Franchi-Abella S, et al. Cholic acid for primary bile acid synthesis defects: a life-saving therapy allowing a favorable outcome in adulthood. Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):190.
26. Bentué-Ferrer D, Verdier M, Tribut O. Suivi thérapeutique pharmacologique de la primidone et du phénobarbital [Therapeutic drug monitoring of primidone and phenobarbital]. Therapie. 2012;67(4):381-90.
27. Lenkathula N, Cascella M. Primidone. [Updated 2021 Jul 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562297/>
28. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. Epileptic Disord. 2014;16(4):409-31.
29. Eusufzai S, Ericsson S, Cederlund T, Einarsson K, Angelin B. Effect of ursodeoxycholic acid treatment on ileal absorption of bile acids in man as determined by the SeHCAT test. Gut. 1991;32(9):1044-8.
30. Heubi J, Setchell K, Bove K. Inborn Errors of Bile Acid Metabolism. Clin Liver Dis. 2018;22(4):671-87.
31. Ravindranath A, Sen Sarma M, Yachha S. Bile acid synthetic defects: Simplified approach in a nutshell. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2020;19(1):80-4.
32. Stiehl A. Intestinal absorption of bile acids: effect of ursodeoxycholic acid treatment. Ital J Gastroenterol. 1995;27(4):193-5.
33. HAS National diagnostic and care protocol. Primary bile acid synthesis disorders. Coordinating reference center for Biliary Atresia and Genetic Cholestasis in France, October 2019.
34. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;64(1):154-68.

