

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Orphacol 50 mg hårde kapsler
Orphacol 250 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Orphacol 50 mg kapsler

En hård kapsel indeholder 50 mg cholsyre.

Orphacol 250 mg kapsler

En hård kapsel indeholder 250 mg cholsyre.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på: Lactosemonohydrat (145,79 mg pr. kapsel med 50 mg og 66,98 mg pr. kapsel med 250 mg).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsel, hård (kapsel).

Orphacol 50 mg kapsler

Aflang, uigennemsigtig, blå og hvid kapsel.

Orphacol 250 mg kapsler

Aflang, uigennemsigtig, grøn og hvid kapsel.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Orphacol er indiceret til behandling af medfødte fejl i den primære galdehyresyntese på grund af 3 β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid-oxidoreduktasemangel eller Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reduktasemangel hos spædbørn, børn og unge fra 1 måned til 18 år og voksne.

4.2 Dosering og administration

Behandling skal initieres og monitoreres af en erfaren gastroenterolog/hepatolog eller i tilfælde af pædiatriske patienter en pædiatrisk gastroenterolog/hepatolog.

I tilfælde af vedvarende mangel på terapeutisk respons på cholsyre som monoterapi bør andre behandlingsmuligheder overvejes (se pkt. 4.4). Patienterne bør monitoreres som følger: hver 3. måned i det første år, hver 6. måned i de efterfølgende tre år og herefter årligt (se nedenfor).

Dosering

Doseringen skal tilpasses den enkelte patient på en specialafdeling ifølge blod- og/eller urinkromatografiske galdesyreprofiler.

3 β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroidoxidoreduktasemangel

Den daglige dosis er 5-15 mg/kg hos spædbørn, børn, unge og voksne. I alle aldersgrupper er minimumsdosis 50 mg, og dosis justeres trinvist 50 mg ad gangen. Hos voksne må den daglige dosis ikke overstige 500 mg.

Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reduktasemangel

Den daglige dosis er 5-15 mg/kg hos spædbørn, børn, unge og voksne. I alle aldersgrupper er minimumsdosis 50 mg, og dosis justeres trinvist 50 mg ad gangen. Hos voksne må den daglige dosis ikke overstige 500 mg.

Hvis den daglige dosis består af mere end én kapsel, kan dosis opdeles for at efterligne den kontinuerlige produktion af cholsyre i kroppen og reducere det antal kapsler, der skal tages pr. administration.

Ved behandlingsstart og dosisjustering skal serum- og/eller uringaldesyreniveauerne monitoreres nøje (mindst hver tredje måned i det første behandlingsår og hver sjette måned i det andet år) ved hjælp af egnede analyseteknikker. Koncentrationerne af de abnorme galdesyremetabolitter, som syntetiseres ved 3 β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroidoxidoreduktasemangel (3 β , 7 α -dihydroxy- og 3 β , 7 α , 12 α -trihydroxy-5-cholsyrer) eller ved Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reduktasemangel (3-oxo-7 α -hydroxy- og 3-oxo-7 α , 12 α -dihydroxy-4-cholsyrer) bør bestemmes. Ved hver undersøgelse bør behovet for dosisjustering overvejes. Den laveste dosis cholsyre, som effektivt reducerer galdesyremetabolitterne til så tæt på nul som muligt, bør vælges.

Patienter, som tidligere er behandlet med andre galdesyre eller andre cholsyrepræparater, bør nøje monitoreres på samme måde under initiering af behandling med Orphacol. Dosis bør tilpasses som beskrevet ovenfor.

Leverparametre bør også monitoreres, helst oftere end serum- og/eller uringaldesyreniveauerne. Samtidig forhøjelse af serumgammaglutamyltransferase (GGT), alaninaminotransferase (ALT) og/eller serumgaldesyre over normale niveauer kan tyde på overdosering. Der er observeret forbigående forhøjelse af transaminaser ved initiering af behandling med cholsyre, og det indikerer ikke behov for dosisreduktion, hvis GGT ikke er forhøjet, og hvis serumgaldesyreniveauerne er faldende eller inden for normalområdet.

Efter initieringsperioden bør serum- og/eller uringaldesyre (ved hjælp af egnede analyseteknikker) og leverparametre som minimum bestemmes årligt, og dosis tilpasses herefter. Yderligere eller hyppigere undersøgelser bør foretages for at monitorere behandlingen i perioder med hurtig vækst, sygdom og graviditet (se pkt. 4.6).

Særlige populationer

Ældre (≥ 65 år)

Der er ingen erfaring med ældre patienter. Dosis af cholsyre bør tilpasses individuelt.

Nedsat nyrefunktion

Der foreligger ingen data for patienter med nedsat nyrefunktion. Dosis af cholsyre bør tilpasses individuelt.

Nedsat leverfunktion

Der er begrænsede data for patienter med let til svært nedsat leverfunktion, som er relateret til 3 β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroidoxidoreduktasemangel eller Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reduktasemangel. Patienterne

forventes på diagnosetidspunktet at have nogen grad af nedsat leverfunktion, som forbedres under behandling med cholsyre. Dosis af cholsyre bør tilpasses individuelt.

Der er ingen erfaringer med patienter med let nedsat leverfunktion, som skyldes andre årsager end 3 β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroidoxidoreduktasemangel eller Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reduktasemangel, og der kan ikke gives nogen dosisbefaling. Patienter med nedsat leverfunktion bør derfor monitoreres nøje (se pkt. 4.4).

Familiær hypertriglyceridæmi

Patienter med nydiagnosticeret hypertriglyceridæmi eller med familiær hypertriglyceridæmi forventes at absorbere cholsyre dårligt i tarmen. Cholsyredosis skal for patienter med familiær hypertriglyceridæmi fastsættes og justeres som beskrevet, men en forhøjet dosis, betydeligt højere end den daglige dosisgrænse for voksne patienter på 500 mg, kan være nødvendig og sikker.

Pædiatrisk population

Cholsyrebehandling har været anvendt til spædbørn fra 1-månedes-alderen og til børn og unge. Dosisbefalingerne afspejler anvendelsen i denne population. Den daglige dosis hos spædbørn fra 1 måned til 2 år, børn og unge er 5-15 mg/kg og skal tilpasses individuelt.

Administration

Orphacol-kapsler skal tages sammen med et måltid og på omtrent samme tid hver dag, om morgenen og/eller om aftenen. Administration sammen med et måltid kan øge cholsyrens biotilgængelighed og forbedre tolerabiliteten. Regelmæssige og faste tidspunkter for administration understøtter compliance. Kapslerne skal sluges hele med vand og må ikke tygges.

Til spædbørn og børn, som ikke kan sluge kapsler, kan kapslerne åbnes, og indholdet blandes op i modermælkserstatning eller juice. Se pkt. 6.6 for yderligere oplysninger.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig brug af phenobarbital og primidon med cholsyre (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der er blevet rapporteret om tilfælde af svær hepatotoksicitet, herunder tilfælde med dødeligt udfald, ved brug af cholsyre. Behandling med cholsyre hos patienter med præeksisterende nedsat leverfunktion skal gives under nøje overvågning, og hos alle patienter bør behandlingen standses, hvis der forekommer abnorm levercellefunktion målt ved protrombintid, som ikke forbedres senest 3 måneder efter initiering af behandling med cholsyre. Der bør ses et samtidigt fald i totale uringaldesyre. Behandlingen bør ophøre tidligere, hvis der er klare indikatorer for svært leversvigt.

Familiær hypertriglyceridæmi

Patienter med nydiagnosticeret hypertriglyceridæmi eller med familiær hypertriglyceridæmi kan have dårlig absorption af cholsyre fra tarmen. Cholsyredosis bør hos disse patienter fastsættes og justeres som beskrevet, men en forhøjet dosis, betydeligt højere end den daglige dosisgrænse for voksne patienter på 500 mg, kan være nødvendig.

Hjælpestoffer

Orphacol-kapsler indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Phenobarbital og primidon, som delvist metaboliseres i phenobarbital, antagoniserer virkningen af cholsyre. Brug af phenobarbital eller primidon til patienter med 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroidoxidoreduktasemangel eller Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -reduktasemangel, som er i behandling med cholsyre, er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Der bør anvendes alternative behandlinger.

Ciclosporin ændrer cholsyres farmakokinetik ved at hæmme leverens optagelse og den hepatobiliære sekretion af galdesyre samt dens farmakodynamik ved at hæmme kolesterol 7 α -hydroxylase. Samtidig administration bør undgås. Hvis administration af ciclosporin anses for nødvendig, bør serum- og uringaldesyreniveauerne monitoreres nøje, og cholsyredosis justeres derefter.

Galdesyresekvestranter (cholestyramin, colestipol, colesevelam) og visse antacida (f.eks. aluminiumhydroxid) binder galdesyre og fører til, at de elimineres. Administration af disse lægemidler forventes at reducere virkningen af cholsyre. Galdesyresekvestranter eller antacida skal administreres med mindst 5 timers interval, uanset hvilket lægemiddel der administreres først.

Ursodeoxycholsyre hæmmer kompetitivt absorptionen af andre galdesyre, herunder cholsyre, og erstatter dem i den enterohepatiske pool, hvilket reducerer effektiviteten af negativ feedback hæmning på galdesyresyntese tilvejebragt af oral cholsyre. Hos patienter, der får ordineret en kombination af ursodeoxycholsyre og cholsyre i enkelt-doser, bør administrationen af disse to lægemidler adskilles: Det ene lægemiddel skal administreres om morgenen, og det andet lægemiddel skal administreres om aftenen, uanset hvilket lægemiddel, der administreres først. Hos patienter, der får ordineret en kombination af ursodeoxycholsyre og cholsyre i opdelt doser af cholsyre og/eller ursodeoxycholsyre i løbet af dagen, bør administrationen af disse lægemidler adskilles med flere timer.

Virkningen af føde på cholsyres biotilgængelighed er ikke undersøgt. Der er en teoretisk mulighed for, at administration sammen med et måltid kan øge cholsyrens biotilgængelighed og forbedre tolerabiliteten.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Der er ikke behov for antikonception til kvinder i den fertile alder, som er i behandling med cholsyre, eller til deres partnere. Kvinder i den fertile alder bør få udført en graviditetstest, så snart der er mistanke om graviditet.

Graviditet

Der foreligger begrænsede data (mindre end 20 graviditetsudfald) vedrørende brug af cholsyre til gravide kvinder. De eksponerede graviditeter viste ingen bivirkninger ved brug af cholsyre og resulterede i normale, sunde børn. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Det er meget vigtigt, at gravide kvinder fortsætter behandlingen under graviditeten. Som en sikkerhedsforanstaltning bør gravide kvinder og deres ufødte børn monitoreres nøje.

Amning

Cholsyre og dennes metabolitter udskilles i human mælk, men ved terapeutiske doser af Orphacol forventes der ingen indvirkning på ammede nyfødte/spædbørn. Orphacol kan anvendes under amning.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende virkningen af cholsyre på fertiliteten. Ved terapeutiske doser forventes der ingen virkning på fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Cholsyre påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Grundet sygdommens sjældenhed er oplysninger om de alvorligste og/eller hyppigst forekommende bivirkninger er begrænsede. Diarré, forhøjede transaminaser og pruritus har været forbundet med overdosering og forsvandt efter dosisreduktion. Der er rapporteret om udvikling af galdesten i forbindelse med langvarig behandling hos et meget begrænset antal patienter.

Bivirkningstabel

I følgende tabel er anført de bivirkninger, som er rapporteret i litteraturen ved behandling med cholsyre. Hyppigheden af disse bivirkninger er ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

MedDRA systemorganklasse	Bivirkninger
Mave-tarm-kanalen	Diarré
Lever og galdeveje	Forhøjede transaminaser Galdesten
Hud og subkutane væv	Pruritus

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der er observeret udvikling af pruritus og/eller diarré under behandling med Orphacol. Disse bivirkninger aftog efter dosisreduktion og tyder på overdosering. Patienter, som præsenterer sig med pruritus og/eller persisterende diarré, bør undersøges for en potentiel overdosis med en serum- og/eller uringaldeundersøgelse (se pkt. 4.9).

Galdesten er rapporteret efter langvarig behandling.

Pædiatrisk population

Informationen om sikkerhed ved indtagelse af cholsyre stammer især fra pædiatriske patienter. Den tilgængelige litteratur er ikke tilstrækkelig til at påvise en forskel i cholsyres sikkerhed indenfor den pædiatriske aldersgruppe eller mellem pædiatriske patienter og voksne.

Andre særlige populationer

For yderligere oplysninger henvises til pkt. 4.2 om anvendelse af Orphacol hos særlige populationer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)***.

4.9 Overdosering

Der er rapporteret om episoder med symptomatisk overdosering, herunder utilsigtet overdosering. Kliniske symptomer var begrænset til pruritus og diarré. Laboratorietests viste forhøjelse af serumgammaglutamyltransferase (GGT), transaminaser og serumgaldesyrekoncentrationer. Ved dosisreduktion ophørte de kliniske symptomer og laboratorieparametrene normaliseredes.

I tilfælde af en utilsigtet overdosis bør behandling fortsættes med den anbefalede dosis efter normalisering af de kliniske tegn og/eller biologiske abnormiteter.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Galde- og leverbehandling, galdesyre og derivater, ATC-kode: A05AA03

Cholsyre er den dominerende primære galdesyre hos mennesket. Hos patienter med medfødt mangel på 3β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroidoxidoreduktase og Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reduktase er biosyntesen af primære galdesyre nedsat eller fraværende. De to medfødte sygdomme er ekstremt sjældne med en prævalens i Europa på ca. 3-5 patienter med 3β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid-oxidoreduktasemangel pr. 10 millioner indbyggere og en estimeret 10-fold lavere prævalens for Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reduktasemangel. Uden behandling vil ufysiologiske cholestatiske og hepatotoksiske galdesyremetabolitter dominere i lever, serum og urin. Rationalet for behandling består i genopretning af den galdesyreafhængige komponent af galdeflowet, hvorved der kan ske en genopretning af galdesekretion og galdeelimination af toksiske metabolitter, inhibition af produktion af toksiske galdesyremetabolitter ved negativ feedback på kolesterol 7 α -hydroxylase, som er det hastighedsbegrænsende enzym i galdesyresyntesen, samt forbedring af patientens ernæringsmæssige status ved at korrigere den intestinale malabsorption af fedt og fedtopløselige vitaminer.

Der er i litteraturen rapporteret om kliniske erfaringer fra små kohorter af patienter og enkelttilfælde. De absolutte patienttal er små, da tilstandene er så sjældne. Dette har også gjort det umuligt at udføre klinisk kontrollerede undersøgelser. Der er i alt rapporteret om resultater af behandling med cholsyre for omkring 60 patienter med 3β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroidoxidoreduktasemangel. Der foreligger langtidsdata vedrørende behandling med cholsyre som monoterapi for 14 patienter, der har været observeret i op til 12,9 år. Der er i litteraturen rapporteret om resultater af behandling med cholsyre i op til 14 år for syv patienter med Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reduktasemangel. Der foreligger detaljerede middel til langtidsdata for 5 af disse patienter, hvoraf 1 blev behandlet med cholsyre som monoterapi. Det er påvist, at cholsyrebehandling udsætter eller forhindrer levertransplantation, genopretter normale laboratorieparametre, forbedrer histologiske læsioner i leveren og forbedrer alle patientens symptomer væsentligt. Massespektrometrianalyse af urin under behandling med cholsyre viser tilstedeværelse af cholsyre og en markant reduktion, eller endog fuldstændig elimination, af de toksiske galdesyremetabolitter. Det afspejler genopretning af en effektiv feedbackstyring af galdesyresyntesen og en metabolisk ligevægt. Desuden var blodcholsyrekoncentrationen normal, og de fedtopløselige vitaminer var indenfor normalområdet.

Pædiatrisk population

Den kliniske erfaring, rapporteret i litteraturen, er fra en patientpopulation med medfødt mangel på 3β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid-oxidoreduktasemangel eller Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reduktasemangel, som primært omfatter spædbørn fra 1 måned samt børn og unge. Det absolutte antal patienter er imidlertid lille.

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige vilkår".

Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed og af etiske grunde ikke har været muligt at indhente fuldstændige oplysninger om lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Cholsyre, en primær galdesyre, absorberes delvist i ileum. Den resterende del omdannes ved reduktion af 7 α -hydroxy-gruppen til deoxycholsyre (3 α , 12 α -dihydroxy) ved hjælp af tarmbakterier. Deoxycholsyre er en sekundær galdesyre. Mere end 90 % af de primære og sekundære galdesyre reabsorberes i ileum af et specifikt aktivt transportprotein og sendes til genanvendelse i leveren via vena portae. Resten udskilles i fæces. En lille del af galdesyre udskilles i urinen.

Der foreligger ingen farmakokinetiske undersøgelsesdata for Orphacol.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

De tilgængelige non-kliniske data i litteraturen viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Der er dog ikke udført studier med samme detaljeringsgrad som for et lægemiddelstof, da cholsyre er et fysiologisk stof, som findes i dyr og mennesker.

Den intravenøse LD₅₀ af cholsyre hos mus er 350 mg/kg legemsvægt. Parenteral administration kan forårsage hæmolyse og hjertestop. Galdesyre og salte, som administreres oralt, har generelt kun mindre toksisk potentiale. Den orale LD₅₀ hos mus er 1520 mg/kg. I undersøgelser med gentagen dosering har hyppigt rapporterede virkninger af cholsyre omfattet vægttab, diarré og leverskader med forhøjede transaminaser. Forhøjet levervægt og galdesten er rapporteret i undersøgelser med gentagen dosering, hvor cholsyre blev administreret i kombination med kolesterol.

Cholsyre viste ingen signifikant mutagen aktivitet i en række standardgenotoksicitetstest *in vitro*. Dyreforsøg har vist, at cholsyre ikke fremkalder nogen teratogen virkning eller føtal toksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapslens indhold:
Lactosemonohydrat
Kolloid vandfri silica
Magnesiumstearat

Kapselskal Orphacol 50 mg kapsel:
Gelatine (bovin oprindelse)
Titaniumdioxid (E171)
Indigotin (E132).

Kapselskal Orphacol 250 mg kapsel:
Gelatine (bovin oprindelse)
Titaniumdioxid (E171)
Indigotin (E132)
Gul jernoxid (E172).

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PVDC-aluminiumsblisterkort med 10 kapsler.

Pakningsstørrelser: 30, 60, 120.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Brug i den pædiatriske population

Se også pkt. 4.2. Til spædbørn og børn, som ikke kan sluge kapsler, kan kapslerne åbnes, og indholdet blandes op i modermælkserstatning eller spædbørnstilpasset æble/orange- eller æble/abrikosjuice. Andre fødevarer, f.eks. frugtkompot eller yoghurt, kan være velegnet til administration, men der foreligger ingen data vedrørende kompatibilitet eller velsmag.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Orphacol 50 mg kapsel:

EU/1/13/870/001

EU/1/13/870/002

EU/1/13/870/003

Orphacol 250 mg kapsel:

EU/1/13/870/004

EU/1/13/870/005

EU/1/13/870/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 12 september 2013

Dato for seneste fornyelse: 24 april 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlige for batchfrigivelse

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Frankrig

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal, i samråd med de kompetente myndigheder i medlemsstaterne, inden lanceringen gennemføre et uddannelsesprogram for læger, der tager sigte på at udlevere undervisningsmateriale om korrekt diagnose og terapeutisk håndtering af behandlingen af medfødte fejl i den primære galdesyresyntese på grund af 3β -hydroxy- Δ^5 -C27-steroid-oxidoreduktasemangel eller Δ^4 -3-oxosteroid- 5β -reduktasemangel og på at informere om forventede og potentielle risici i forbindelse med behandlingen.

Uddannelsesprogrammet for læger bør indeholde følgende nøgleelementer:

- Ordinerings af en supraterapeutisk dosis (MedDRA-term: lægemiddeltoksicitet)
- Risiko for galdesten

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR

Dette er en godkendelse under særlige vilkår, og i henhold til artikel 14, stk. 8, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
<p>THERAVIA forpligter sig til at monitorere sikkerhed og virkning hos patienter, der behandles med Orphacol, ud fra en patientovervågningsdatabase, for hvilken protokollen er blevet godkendt af CHMP og er dokumenteret i risikostyringsprogrammet for Orphacol.</p> <p>Formålene med dette overvågningsprogram er at monitorere de indkomne data om virkning og sikkerhed i behandlingen af medfødte fejl i den primære galdesyresyntese på grund af 3β-hydroxy-Δ^5-C₂₇-steroid-oxidoreduktasemangel eller Δ^4-3-oxosteroid-5β-reduktasemangel hos spædbørn, børn, unge og voksne. Rapporter om rekrutteringsfremskridt i patientovervågningsdatabase vil blive analyseret og indberettet til CHMP på tidspunktet for PSUR'er (sikkerhed) og på tidspunktet for de årlige revurderinger (virkning og sikkerhed). Fremskridt og resultater fra databasen vil udgøre grundlaget for de årlige revurderinger af Orphacols risk/benefit-profil.</p>	<p>- PSUR - årlig revurdering</p>

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Orphacol 50 mg hårde kapsler
Orphacol 250 mg hårde kapsler

cholsyre

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En hård kapsel indeholder 50 mg cholsyre.
En hård kapsel indeholder 250 mg cholsyre.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 hårde kapsler
60 hårde kapsler
120 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må ikke tygges.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/870/001 [30 hårde kapsler]
EU/1/13/870/002 [60 hårde kapsler]
EU/1/13/870/003 [120 hårde kapsler]
EU/1/13/870/004 [30 hårde kapsler]
EU/1/13/870/005 [60 hårde kapsler]
EU/1/13/870/006 [120 hårde kapsler]

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om blindeskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Orphacol 50 mg kapsler
Orphacol 250 mg kapsler
cholsyre

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

THERAVIA

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Orphacol 50 mg hårde kapsler Orphacol 250 mg hårde kapsler cholsyre

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Orphacol til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Orphacol
3. Sådan skal du tage Orphacol
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Orphacol indeholder cholsyre, som er en galdesyre, der normalt produceres i leveren. Nogle sygdomme skyldes fejl i galdesyreproduktionen, og Orphacol bruges til at behandle spædbørn fra 1 måned til 2 år, børn, unge og voksne med disse sygdomme. Cholsyren i Orphacol erstatter de galdesyrer, som mangler på grund af fejlen i galdesyreproduktionen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Orphacol

Tag ikke Orphacol

- hvis du er allergisk over for cholsyre eller et af de øvrige indholdsstoffer i Orphacol angivet i afsnit 6).
- hvis du tager phenobarbital eller primidon, som er et lægemiddel til behandling af epilepsi.

Advarsler og forsigtighedsregler

Under din behandling vil din læge tage forskellige blod- og urinprøver på forskellige tidspunkter for at se, hvordan din krop reagerer på denne medicin og for at hjælpe med at finde frem til den dosis, du har behov for. Der vil blive behov for hyppigere tests, hvis du vokser hurtigt, hvis du er syg (hvis du f.eks. har leverproblemer) eller hvis du er gravid.

Brug af anden medicin sammen med Orphacol

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Nogle kolesterolsænkende lægemidler, såkaldte galdesyresekvestranter (cholestyramin, colestipol, colesevelam), og lægemidler til behandling af halsbrand, som indeholder aluminium, kan mindske Orphacols virkning. Hvis du tager disse lægemidler, skal du tage Orphacol mindst 5 timer før eller mindst 5 timer efter, at du har taget de andre lægemidler. Ciclosporin (et lægemiddel, som bruges til at undertrykke immunsystemet) kan også ændre Orphacols virkning. Fortæl det til lægen, hvis du tager ciclosporin.

Ursodeoxycholinsyre kan nedsætte virkningen af Orphacol, hvis begge lægemidler tages samtidigt. Hvis du har fået ordineret ursodeoxycholinsyre sammen med Orphacol i enkeltdoser, skal du tage det ene lægemiddel om morgenen og det andet lægemiddel om aftenen. Hvis du har fået ordineret opdeltede doser af ursodeoxycholinsyre og/eller Orphacol, skal du spørge din læge eller på apoteket, hvad der er det passende interval mellem indtagelserne, da der skal være flere timer mellem indtagelsen af det ene og det andet lægemiddel.

Graviditet og amning

Tal med din læge, hvis du har planer om at blive gravid. Tag en graviditetstest, så snart du har mistanke om, at du er gravid. Det er meget vigtigt at fortsætte med at tage Orphacol under graviditeten.

Hvis du bliver gravid under behandling med Orphacol, beslutter din læge, hvilken behandling og dosis der er bedst i din situation. Som en sikkerhedsforanstaltning skal du og dit ufødte barn overvåges nøje under graviditeten.

Orphacol kan anvendes under amning. Fortæl det til lægen, hvis du har planer om at amme eller ammer, før du begynder at tage Orphacol.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Orphacol forventes ikke at påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

Orphacol indeholder lactose

Orphacol indeholder et bestemt sukkerstof (lactosemonohydrat). Kontakt lægen, før du tager Orphacol, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Orphacol

Tag altid Orphacol nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Den sædvanlige startdosis er 5-15 mg pr. kilo legemsvægt hver dag til spædbørn, børn, unge og voksne.

Før behandlingen vurderer din læge dine laboratorieprøver for at se, hvilken dosis der passer til dig. Dosis justeres derefter yderligere af din læge, afhængigt af hvordan din krop reagerer på medicinen.

Orphacol-kapsler tages via munden sammen med et måltid og på omtrent samme tid hver dag, om morgenen og/eller om aftenen. Hvis du tager Orphacol regelmæssigt sammen med et måltid, vil det hjælpe dig med at huske at tage medicinen, og det kan hjælpe din krop med at optage den bedre. Kapsle skal sluges hele med vand. De må ikke tygges.

Hvis din læge har ordineret en dosis, som kræver, at du tager flere kapsler hver dag, kan du og din læge beslutte, hvordan det skal ske i løbet af dagen. Du kan f.eks. tage en kapsel om morgenen og en om aftenen. På den måde skal du tage færre kapsler på samme tid. Dette er måske ikke muligt, hvis du samtidig har fået ordineret et andet lægemiddel, som indeholder ursodeoxycholinsyre. Hvis dette er

tilfældet, skal du spørge din læge eller på apoteket om, hvad der er det passende interval mellem indtagelserne, da der skal være flere timer mellem indtagelsen af det ene og det andet lægemiddel.

Brug til børn

Til spædbørn og børn, som ikke kan sluge kapsler, kan kapslerne åbnes, og indholdet blandes op i modermælkserstatning eller æble/orange- eller æble/abrikosjuice, der er tilpasset til små børn.

Hvis du har taget for mange Orphacol-kapsler

Hvis du har taget for mange Orphacol-kapsler, skal du henvende dig til din læge så hurtigt som muligt. Han vurderer dine laboratorieresultater og rådgiver dig om, hvornår du skal fortsætte behandlingen med den normale dosis.

Hvis du har glemt at tage Orphacol

Tag den næste dosis på det normale tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Orphacol

Der er risiko for permanent skade på leveren, hvis du holder op med at tage Orphacol. Du må aldrig holde op med at tage Orphacol, medmindre lægen siger det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om vedrørende brugen af denne medicin.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Flere patienter har oplevet kløe og/eller diarré, men det vides ikke, hvor sandsynligt det er, at det sker (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Hvis kløen og/eller diarréen varer i mere end tre dage, skal du fortælle det til lægen.

Der er rapporteret om en stigning i leverenzymen (serum transaminaser) hos flere patienter under behandling med Orphacol (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data). Hvis det sker for dig, vil din læge beslutte, hvad der skal gøres.

Der er rapporteret om galdesten efter langvarig behandling med Orphacol.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar Orphacol utilgængeligt for børn.

Brug ikke Orphacol efter den udløbsdato, der står på pakningen eller blisteren. Udløbsdatoen (Exp) er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Orphacol indeholder:

- Aktivt stof: cholsyre.
Orphacol 50 mg: En hård kapsel indeholder 50 mg cholsyre.
Orphacol 250 mg: En hård kapsel indeholder 250 mg cholsyre.
- Øvrige indholdsstoffer:
Kapslens indhold: Lactosemonohydrat (se punkt 2 under 'Orphacol indeholder lactose' for yderligere oplysninger), kolloid vandfri silica, magnesiumstearat
Kapselskal: Orphacol 50 mg: gelatine, titaniumdioxid (E171), Indigotin (E132);
Orphacol 250 mg: gelatine, titaniumdioxid (E171), Indigotin (E132), gul jemoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Orphacol fås som hårde kapsler (kapsler) med aflang form. Kapslerne med 50 mg cholsyre er blå og hvide, og kapslerne med 250 mg cholsyre er grønne og hvide. De fås i blisterkort med 10 kapsler i hvert. Kapslerne fås i pakningsstørrelser med 30, 60 og 120 kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Frankrig

Fremstiller

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Frankrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

THERAVIA
Tél/Tel: +32 (0)2 40 11 442
question@theravia.com

Lietuva

Immedica Pharma AB
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@immedica.com

България

THERAVIA
Тел.: +33 (0)1 72 69 01 86
question@theravia.com

Luxembourg/Luxemburg

THERAVIA
Tél/Tel: +352 278 62 329
question@theravia.com

Česká republika
THERAVIA
Tel.: +33 (0)1 72 69 01 86
question@theravia.com

Danmark
Immedica Pharma AB
Tlf: +46 (0)8 533 39 500
info@immedica.com

Deutschland
THERAVIA
Tel: +49 (0)3022153008
question@theravia.com

Eesti
Immedica Pharma AB
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@immedica.com

Ελλάδα
THERAVIA
Τηλ: +33 (0)1 72 69 01 86
question@theravia.com

España
THERAVIA
Tel: + (34) 914 146 613
question@theravia.com

France
THERAVIA
Tél: +33 (0)1 72 69 01 86
question@theravia.com

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (1) 230 3446
info@medisadria.hr

Ireland
THERAVIA
Tel: +353 (0)1 695 00 63
question@theravia.com

Ísland
Immedica Pharma AB
Sími: + 46 (0)8 533 39 500
info@immedica.com

Magyarország
Medis Hungary Kft
Tel: +36 (2) 380 1028
info@medis.hu

Malta
THERAVIA
Tel: +356 2776 1358
question@theravia.com

Nederland
THERAVIA
Tel: +31 (0)2 070 38 155
question@theravia.com

Norge
Immedica Pharma AB
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@immedica.com

Österreich
THERAVIA
Tel: +43 (0) 800 909 699
question@theravia.com

Polska
THERAVIA
Tel.: +33 (0)1 72 69 01 86
question@theravia.com

Portugal
THERAVIA
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86
question@theravia.com

România
THERAVIA
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86
question@theravia.com

Slovenija
Medis d.o.o.
Tel: +386 (1) 589 6900
info@medis.si

Slovenská republika
THERAVIA
Tel: +33 (0)1 72 69 01 86
question@theravia.com

Italia

THERAVIA
Tel: +39 (0) 800 959 161
question@theravia.com

Κύπρος

THERAVIA
Τηλ: +33 (0)1 72 69 01 86
question@theravia.com

Latvija

Immedica Pharma AB
Tel: +46 (0)8 533 39 500
info@immedica.com

Suomi/Finland

Immedica Pharma AB
Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500
info@immedica.com

Sverige

Immedica Pharma AB
Tel: +46 (0)8 533 39 500
info@immedica.com

United Kingdom (Nothern Ireland)

THERAVIA
Tel: +44 (0)3 301 002 375
question@theravia.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige vilkår".

Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed og af etiske grunde ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for Orphacol.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om Orphacol, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om Orphacol på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.