

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orphacol 50 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 50 mg Cholsäure.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat (145,79 mg je Kapsel).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel).

Längliche, undurchsichtige, blaue und weiße Kapsel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orphacol ist angezeigt zur Behandlung von angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese aufgrund eines 3β -Hydroxy- Δ^5 - C_{27} -steroid-Oxidoreductase-Mangels oder eines Δ^4 -3-Oxosteroid- 5β -Reductase-Mangels bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren und bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist von einem erfahrenen Gastroenterologen/Hepatologen bzw. bei Kindern und Jugendlichen von einem pädiatrischen Gastroenterologen/Hepatologen einzuleiten und zu überwachen.

Im Falle von anhaltendem therapeutischem Nichtansprechen auf die Cholsäure-Monotherapie sollten andere Behandlungsmöglichkeiten in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Patienten sollten wie folgt überwacht werden: im ersten Jahr alle 3 Monate, in den folgenden drei Jahren alle 6 Monate und danach einmal jährlich (siehe unten).

Dosierung

Die Dosis ist für jeden Patienten auf einer spezialisierten Abteilung gemäß dem chromatografischen Gallensäureprofil im Blut und/oder Urin einzustellen.

3 β -Hydroxy- Δ^5 - C_{27} -steroid-Oxidoreductase-Mangel

Die tägliche Dosis beträgt bei Säuglingen, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen 5 bis 15 mg/kg. In allen Altersgruppen liegt die Mindestdosis bei 50 mg, und die Dosisanpassung erfolgt in 50-mg-Schritten. Bei Erwachsenen sollte die tägliche Dosis 500 mg nicht übersteigen.

Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reductase-Mangel

Die tägliche Dosis beträgt bei Säuglingen, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen 5 bis 15 mg/kg. In allen Altersgruppen liegt die Mindestdosis bei 50 mg, und die Dosisanpassung erfolgt in 50-mg-Schritten. Bei Erwachsenen sollte die tägliche Dosis 500 mg nicht übersteigen.

Die tägliche Dosis kann aufgeteilt werden, sofern sie aus mehr als einer Kapsel besteht, um die kontinuierliche körpereigene Cholsäureproduktion nachzuahmen und um die Anzahl der pro Gabe einzunehmenden Kapseln zu verringern.

Während der Einleitung der Behandlung und der DosisEinstellung sind die Gallensäurespiegel im Serum und/oder Urin mittels geeigneten analytischen Techniken intensiv zu überwachen (im ersten Behandlungsjahr mindestens alle drei Monate, im zweiten Jahr alle sechs Monate). Die Spiegel der pathologischen Gallensäuremetaboliten, die bei 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid-Oxidoreductase-Mangel (3 β , 7 α -Dihydroxy- und 3 β , 7 α , 12 α -Trihydroxy-5-cholensäuren) oder bei Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reductase-Mangel (3-Oxo-7 α -hydroxy- und 3-Oxo-7 α , 12 α -dihydroxy-4-Cholensäuren) synthetisiert werden, sind zu bestimmen. Bei jeder Untersuchung ist zu überprüfen, ob eine Dosisanpassung erforderlich ist. Die niedrigste Cholsäure-Dosis, mit der sich die Gallensäuremetaboliten wirksam auf möglichst nahe Null reduzieren lassen, ist zu wählen.

Patienten, die im Vorfeld bereits mit anderen Gallensäuren oder Cholsäurepräparaten behandelt wurden, sind während der Einleitung der Behandlung mit Orphacol ebenfalls engmaschig zu überwachen. Die Dosis ist entsprechend, wie oben beschrieben, einzustellen.

Die Leberparameter sind ebenfalls zu überwachen, vorzugsweise häufiger als die Gallensäurespiegel im Serum und/oder Urin. Eine gleichzeitige Erhöhung der Serum-Gamma-Glutamyltransferase (GGT), der Alanin-Aminotransferase (ALT) und/oder der Gallensäuren im Serum über Normalwerte kann auf eine Überdosierung hindeuten. Eine zeitweilige Erhöhung der Transaminasen bei Einleitung der Cholsäurebehandlung wurde beobachtet, weist jedoch nicht auf die Notwendigkeit einer Dosisenkung hin, sofern der GGT-Wert nicht erhöht ist und der Gallensäurespiegel im Serum sinkt oder im Normbereich liegt.

Nach der Einleitungsphase sind die Gallensäuren im Serum und/oder Urin (mittels geeigneten analytischen Techniken) sowie die Leberparameter mindestens einmal jährlich zu bestimmen und die Dosis entsprechend anzupassen. Zusätzliche oder häufigere Untersuchungen zur Überwachung der Therapie sind in Phasen raschen Wachstums, bei Vorliegen von Begleiterkrankungen und bei Schwangerschaft durchzuführen (siehe Abschnitt 4.6).

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten liegen keine Erfahrungen vor. Die Cholsäuredosis ist individuell einzustellen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion liegen keine Daten vor. Die Cholsäuredosis ist individuell einzustellen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Für Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Leberfunktion im Zusammenhang mit 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid-Oxidoreductase-Mangel oder Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reductase-Mangel liegen begrenzte Daten vor. Erwartungsgemäß zeigen die Patienten bei der Diagnosestellung eine gewisse Leberfunktionsstörung, die sich unter der Cholsäuretherapie bessert. Die Cholsäuredosis ist individuell einzustellen.

Für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, die auf andere Ursachen als einen 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid-Oxidoreductase-Mangel oder einen Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reductase-Mangel zurückzuführen ist, liegen keine Erfahrungen vor, und eine Dosisempfehlung kann nicht ausgesprochen werden. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Familiäre Hypertriglyzeridämie

Man geht davon aus, dass bei Patienten mit kürzlich diagnostizierter familiärer Hypertriglyzeridämie bzw. einer familiären Vorgeschichte dieser Erkrankung Cholsäure im Darmtrakt schlecht resorbiert wird. Die Cholsäuredosis ist bei Patienten mit familiärer Hypertriglyzeridämie wie beschrieben zu ermitteln und einzustellen, wobei jedoch unter Umständen eine erhöhte Dosis deutlich über der maximalen Tagesdosis von 500 mg für Erwachsene erforderlich sein kann und unbedenklich ist.

Kinder und Jugendliche

Die Cholsäuretherapie wird bei Säuglingen ab einem Lebensalter von einem Monat sowie bei Kindern und Jugendlichen angewendet. Die Dosisempfehlungen spiegeln die Anwendung in dieser Patientengruppe wider. Die Tagesdosis bei Säuglingen und Kleinkindern zwischen einem Monat und zwei Jahren, Kindern und Jugendlichen beträgt 5 bis 15 mg/kg und ist individuell für jeden Patienten einzustellen.

Art der Anwendung

Orphacol-Kapseln sind täglich etwa zur selben Zeit morgens und/oder abends zu den Mahlzeiten einzunehmen. Durch die Einnahme zu den Mahlzeiten lässt sich die Bioverfügbarkeit von Cholsäure erhöhen und die Verträglichkeit verbessern. Die regelmäßige und zeitlich festgelegte Anwendung fördert die Compliance des Patienten bzw. der Betreuungsperson. Die Kapseln müssen unzerkaut mit Wasser geschluckt werden.

Bei Säuglingen und Kindern, die keine Kapseln schlucken können, kann man die Kapseln öffnen und den Inhalt in Säuglingsnahrung oder Saft geben. Weitere Hinweise siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung von Phenobarbital mit Cholsäure (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Fälle von schwerer Hepatotoxizität, darunter auch letal verlaufende Fälle, sind bei Anwendung von Cholsäure beschrieben. Die Behandlung mit Cholsäure ist bei Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen engmaschig zu überwachen und bei allen Patienten abzubrechen, wenn sich eine gestörte hepatozelluläre Funktion (ermittelt anhand der Prothrombinzeit) nicht innerhalb von drei Monaten nach Einleitung der Cholsäurebehandlung verbessert. Dabei sollte ein gleichzeitiges Absinken der Gesamt-Gallensäuren im Urin zu beobachten sein. Die Behandlung ist zu einem früheren Zeitpunkt abzubrechen, wenn eindeutige Hinweise auf eine schwere Leberinsuffizienz vorliegen.

Familiäre Hypertriglyzeridämie

Bei Patienten mit kürzlich diagnostizierter familiärer Hypertriglyzeridämie bzw. einer familiären Vorgeschichte dieser Erkrankung wird Cholsäure im Darmtrakt u. U. schlecht resorbiert. Die Cholsäuredosis ist bei diesen Patienten wie oben beschrieben zu ermitteln und einzustellen, wobei jedoch eine erhöhte Dosis deutlich über der maximalen Tagesdosis von 500 mg für Erwachsene erforderlich sein kann.

Sonstige Bestandteile

Orphacol-Kapseln enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Phenobarbital antagonisiert die Wirkung von Cholsäure. Die Anwendung von Phenobarbital bei Patienten mit 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid-Oxidoreductase-Mangel oder Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reductase-Mangel, die mit Cholsäure behandelt werden, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Hier ist auf Behandlungsalternativen zurückzugreifen.

Ciclosporin verändert die Pharmakokinetik von Cholsäure durch Inhibition der Aufnahme in der Leber und der hepatobiliären Sezernierung von Gallensäuren sowie deren Pharmakodynamik durch Inhibition von Cholesterin-7 α -hydroxylase. Eine gleichzeitige Anwendung ist zu vermeiden. Wird die Anwendung von Ciclosporin als notwendig erachtet, sind der Gallensäurespiegel im Serum und im Urin engmaschig zu überwachen und die Cholsäuredosis entsprechend anzupassen.

Gallensäuresequestranten (Cholestyramin, Colestipol, Colesevelam) und bestimmte Antazida (z. B. Aluminiumhydroxid) binden Gallensäuren und sorgen für ihre Eliminierung. Man geht davon aus, dass eine Anwendung dieser Arzneimittel die Wirkung von Cholsäure abschwächt. Zwischen der Gabe von Gallensäuresequestranten oder Antazida und der Gabe von Cholsäure muss ein Zeitraum von mindestens fünf Stunden liegen, unabhängig davon, welches Arzneimittel zuerst gegeben wird.

Die Wirkung von Nahrung auf die Bioverfügbarkeit von Cholsäure wurde nicht untersucht. Es besteht theoretisch die Möglichkeit, dass eine Anwendung zu den Mahlzeiten die Bioverfügbarkeit von Cholsäure erhöht und die Verträglichkeit verbessert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Cholsäure behandelt werden, oder ihre Partner müssen keine kontrazeptiven Maßnahmen anwenden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten einen Schwangerschaftstest durchführen, sobald der Verdacht einer Schwangerschaft besteht.

Schwangerschaft

Aus der Anwendung von Cholsäure bei Schwangeren liegen begrenzte Daten vor (Ergebnisse aus weniger als 20 Schwangerschaften). Die exponierten Schwangeren zeigten keine unerwünschten Reaktionen auf Cholsäure und brachten normale, gesunde Kinder zur Welt. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen in Bezug auf Reproduktionstoxizität schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Es ist äußerst wichtig, dass schwangere Frauen die Therapie während der Schwangerschaft fortsetzen. Als Vorsichtsmaßnahme sind Schwangere und ihre ungeborenen Kinder engmaschig zu überwachen.

Stillzeit

Cholsäure und ihre Metaboliten werden in die Muttermilch ausgeschieden, aber im therapeutischen Dosierungsbereich von Orphacol sind keine Wirkungen auf die gestillten Neugeborenen/Säuglinge zu erwarten. Orphacol kann in der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Wirkungen von Cholsäure auf die Fertilität vor. Im therapeutischen Dosierungsbereich ist keine Wirkung auf die Fertilität zu erwarten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cholsäure hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen gibt es nur begrenzte Informationen darüber, welches die schwerwiegendsten und/oder häufigsten unerwünschten Wirkungen sind. Diarrhö, Transaminasenanstieg und Pruritus wurden bei einer Überdosierung beobachtet und klangen nach Reduktion der Dosis ab. Bei Langzeitanwendung wurde die Bildung von Gallensteinen bei einer sehr begrenzten Anzahl von Patienten beschrieben.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind die in der Literatur unter der Behandlung mit Cholsäure berichteten Nebenwirkungen aufgeführt. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	Transaminasen erhöht Gallensteine
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Unter der Behandlung mit Orphacol wurde die Entwicklung von Pruritus und/oder Diarrhö beobachtet. Diese Nebenwirkungen klangen nach einer Dosisreduzierung wieder ab und lassen auf eine Überdosierung schließen. Patienten, bei denen es zu Pruritus und/oder persistierender Diarrhö kommt, sind mittels Messung der Gallensäurewerte im Serum und/oder Urin auf eine mögliche Überdosierung zu untersuchen (siehe Abschnitt 4.9).

Nach Langzeittherapie wurde über Gallensteine berichtet.

Kinder und Jugendliche

Die dargestellten Daten zur Sicherheit stammen hauptsächlich von Kindern und Jugendlichen. Die Daten aus der vorliegenden Literatur sind nicht ausreichend, um innerhalb der pädiatrischen Altersgruppen oder zwischen Kindern und Jugendlichen einerseits und Erwachsenen andererseits Unterschiede bezüglich der Sicherheit von Cholsäure nachzuweisen.

Sonstige spezielle Patientengruppen

Siehe bitte Abschnitt 4.2 zur Anwendung von Orphacol bei speziellen Patientengruppen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Episoden einer symptomatischen Überdosierung, u. a. einer versehentlichen Überdosierung, wurden berichtet. Die klinischen Manifestationen beschränkten sich auf Pruritus und Diarrhö. Laboruntersuchungen ergaben einen Anstieg der Gamma-Glutamyltransferase (GGT-) Transaminasen im Serum und des Gallensäure-Serumspiegels. Eine Dosisreduktion führte zu einem Abklingen der klinischen Symptome und einer Normalisierung auffälliger Laborparameter.

Im Falle einer versehentlichen Überdosierung sollte die Behandlung nach einer Normalisierung der klinischen Symptome und/oder der auffälligen biologischen Parameter mit der empfohlenen Dosis fortgesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gallen- und Lebertherapie, Gallensäure und Derivate, ATC-Code: A05AA03

Cholsäure ist die vorherrschende primäre Gallensäure des Menschen. Bei Patienten mit einem angeborenem Mangel an 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid-Oxidoreductase und Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reductase ist die Biosynthese primärer Gallensäuren vermindert oder fehlt ganz. Beide angeborenen Erkrankungen sind äußerst selten. Die Prävalenz in Europa liegt bei etwa 3 bis 5 Patienten mit 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid-Oxidoreductase-Mangel je 10 Millionen Einwohnern; die Prävalenz des Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reductase-Mangels liegt Schätzungen zufolge um das Zehnfache niedriger. Bei Nichtbehandlung dominieren nicht physiologische cholestatische und hepatotoxische Gallensäuremetaboliten in der Leber, im Serum und im Urin. Das Grundprinzip der Behandlung besteht in der Wiederherstellung der Gallensäure-abhängigen Komponente des Gallenflusses und damit der Wiederherstellung der Gallensekretion und der biliären Elimination toxischer Metaboliten, in der Inhibition der Produktion toxischer Gallensäuremetaboliten durch negative Rückkopplung auf Cholesterin-7 α -Hydroxylase, das geschwindigkeitsbegrenzende Enzym im Rahmen der Gallensäuresynthese, und einer Verbesserung der Nährstoffversorgung des Patienten durch Korrektur der intestinalen Malabsorption von Fett und fettlöslichen Vitaminen.

Berichte über klinische Erfahrungen in der Literatur liegen mit kleinen Kohorten von Patienten und in Form einzelner Fallbeschreibungen vor. Die absoluten Patientenzahlen sind aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen niedrig. Diese Seltenheit machte auch die Durchführung kontrollierter klinischer Studien unmöglich. Insgesamt werden die Ergebnisse einer Cholsäurebehandlung von etwa 60 Patienten mit 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid-Oxidoreductase-Mangel in der Literatur berichtet. Detaillierte Langzeitdaten zur Behandlung mit Cholsäure-Monotherapie liegen für 14 Patienten vor, die über bis zu 12,9 Jahre beobachtet wurden. Weiterhin werden die Ergebnisse einer Cholsäurebehandlung für sieben Patienten mit Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reductase-Mangel über bis zu 14 Jahre in der Literatur berichtet. Detaillierte Daten über einen mittellangen bis langen Zeitraum liegen für fünf dieser Patienten vor. Einer dieser Patienten wurde mit Cholsäure-Monotherapie behandelt. Es konnte gezeigt werden, dass eine orale Cholsäuretherapie die Notwendigkeit einer Lebertransplantation hinauszögert oder vermeidet, zu einer Normalisierung der Laborparameter führt, histologische Leberläsionen bessert und die Gesamtsymptomatik der Patienten signifikant verbessert. Eine massenspektrometrische Urinanalyse unter Cholsäuretherapie zeigt das Vorliegen von Cholsäure sowie eine deutliche Verringerung bzw. sogar eine vollständige Elimination der toxischen Gallensäuremetaboliten. Dies spiegelt die Wiederherstellung einer effektiven Regelung der Gallensäuresynthese und eines metabolischen Gleichgewichts wider. Darüber

hinaus war der Cholsäurespiegel im Blut normal, und die Werte fettlöslicher Vitamine lagen wieder im Normbereich.

Kinder und Jugendliche

Die in der Literatur berichtete klinische Erfahrung stammt von einer Patientenpopulation mit angeborenem 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid-Oxidoreductase-Mangel oder Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reductase-Mangel, die vorwiegend Säuglinge und Kleinkinder ab einem Alter von einem Monat, Kinder und Jugendliche umfasst. Allerdings ist die absolute Zahl der Fälle niedrig.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und aus ethischen Gründen nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Cholsäure, eine primäre Gallensäure, wird teilweise im Ileum resorbiert. Der verbleibende Anteil wird durch Reduktion der 7 α -Hydroxy-Gruppe von Darmbakterien zu Deoxycholsäure (3 α , 12 α -Dihydroxy) umgewandelt. Deoxycholsäure ist eine sekundäre Gallensäure. Über 90 % der primären und sekundären Gallensäuren werden im Ileum durch einen spezifischen aktiven Transporter rückresorbiert und der Leber über die Pfortader wieder zugeführt; der Rest wird über die Fäzes ausgeschieden. Zu einem geringen Anteil werden Gallensäuren über den Urin ausgeschieden.

Für Orphacol liegen keine Daten aus Studien zur Pharmakokinetik vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die vorliegenden nicht klinischen Daten in der Literatur keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Allerdings wurden die Studien nicht bis zu derselben Detailebene wie bei einem pharmazeutischen Wirkstoff durchgeführt, da es sich bei Cholsäure um eine physiologische Substanz beim Tier und beim Menschen handelt.

Die intravenöse LD₅₀ von Cholsäure bei der Maus beträgt 350 mg/kg Körpergewicht. Eine parenterale Gabe kann zu Hämolyse und Herzstillstand führen. Bei oraler Gabe besitzen Gallensäuren und -salze in der Regel lediglich ein geringes toxisches Potenzial. Die orale LD₅₀ bei Mäusen beträgt 1520 mg/kg. Im Rahmen von Studien mit wiederholter Gabe bestanden häufig berichtete Wirkungen von Cholsäure in einem verminderten Körpergewicht, Diarrhö und Leberschädigung mit erhöhten Transaminasen. Ein erhöhtes Lebergewicht und Gallensteine wurden im Rahmen von Studien mit wiederholter Gabe berichtet, bei denen Cholsäure in Kombination mit Cholesterin gegeben wurde.

Cholsäure zeigte in einer Serie von *In-vitro*-Tests zur Genotoxizität eine nicht signifikante mutagene Aktivität. Tierexperimentelle Studien ergaben, dass Cholsäure keine teratogene Wirkung oder fetale Toxizität induziert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Lactose-Monohydrat,
Hochdisperses Siliciumdioxid,
Magnesiumstearat.

Kapselhülle:

Gelatine (vom Rind),
Titandioxid (E171),
Indigocarmin (E132).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen zu 10 Kapseln.

Packungsgrößen: 30, 60, 120.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Siehe auch Abschnitt 4.2. Bei Säuglingen und Kindern, die keine Kapseln schlucken können, kann man die Kapseln öffnen und den Inhalt in Säuglingsnahrung oder in für Säuglinge geeigneten Apfel-/Orangensaft oder Apfel-/Aprikosensaft geben. Sonstige Nahrungsmittel wie Fruchtkompott oder Joghurt können ebenfalls für die Verabreichung geeignet sein, aber es liegen keine Daten über die Kompatibilität oder die Geschmackhaftigkeit vor.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Laboratoires CTRS

63, rue de l'Est

92100 Boulogne-Billancourt

Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/870/001
EU/1/13/870/002
EU/1/13/870/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. September 2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. April 2019

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orphacol 250 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 250 mg Cholsäure.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat (66,98 mg je Kapsel).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel).

Längliche, undurchsichtige, grüne und weiße Kapsel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orphacol ist angezeigt zur Behandlung von angeborenen Störungen der primären Gallensäuresynthese aufgrund eines 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid-Oxidoreductase-Mangels oder eines Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reductase-Mangels bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren und bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist von einem erfahrenen Gastroenterologen/Hepatologen – bzw. bei Kindern und Jugendlichen von einem pädiatrischen Gastroenterologen/Hepatologen – einzuleiten und zu überwachen.

Im Falle von anhaltendem therapeutischem Nichtansprechen auf die Cholsäure-Monotherapie sollten andere Behandlungsmöglichkeiten in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Patienten sollten wie folgt überwacht werden: im ersten Jahr alle 3 Monate, in den folgenden drei Jahren alle 6 Monate und danach einmal jährlich (siehe unten).

Dosierung

Die Dosis ist für jeden Patienten auf einer spezialisierten Abteilung gemäß dem chromatografischen Gallensäureprofil im Blut und/oder Urin einzustellen.

3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid-Oxidoreductase-Mangel

Die tägliche Dosis beträgt bei Säuglingen, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen 5 bis 15 mg/kg. In allen Altersgruppen liegt die Mindestdosis bei 50 mg, und die Dosisanpassung erfolgt in 50-mg-Schritten. Bei Erwachsenen sollte die tägliche Dosis 500 mg nicht übersteigen.

Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reductase-Mangel

Die tägliche Dosis beträgt bei Säuglingen, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen 5 bis 15 mg/kg. In allen Altersgruppen liegt die Mindestdosis bei 50 mg, und die Dosisanpassung erfolgt in 50-mg-Schritten. Bei Erwachsenen sollte die tägliche Dosis 500 mg nicht übersteigen.

Die tägliche Dosis kann aufgeteilt werden, sofern sie aus mehr als einer Kapsel besteht, um die kontinuierliche körpereigene Cholsäureproduktion nachzuahmen und um die Anzahl der pro Gabe einzunehmenden Kapseln zu verringern.

Während der Einleitung der Behandlung und der Dosiseinstellung sind die Gallensäurespiegel im Serum und/oder Urin geeigneten analytischen Techniken intensiv zu überwachen (im ersten Behandlungsjahr mindestens alle drei Monate, im zweiten Jahr alle sechs Monate). Die Spiegel der pathologischen Gallensäuremetaboliten, die bei 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid-Oxidoreductase-Mangel (3 β , 7 α -Dihydroxy- und 3 β , 7 α , 12 α -Trihydroxy-5-cholensäuren) oder bei Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reductase-Mangel (3-Oxo-7 α -hydroxy- und 3-Oxo-7 α , 12 α -dihydroxy-4-Cholensäuren) synthetisiert werden, sind zu bestimmen. Bei jeder Untersuchung ist zu überprüfen, ob eine Dosisanpassung erforderlich ist. Die niedrigste Cholsäure-Dosis, mit der sich die Gallensäuremetaboliten wirksam auf möglichst nahe Null reduzieren lassen, ist zu wählen.

Patienten, die im Vorfeld bereits mit anderen Gallensäuren oder Cholsäurepräparaten behandelt wurden, sind während der Einleitung der Behandlung mit Orphacol ebenfalls engmaschig zu überwachen. Die Dosis ist entsprechend, wie oben beschrieben, einzustellen.

Die Leberparameter sind ebenfalls zu überwachen, vorzugsweise häufiger als die Gallensäurespiegel im Serum und/oder Urin. Eine gleichzeitige Erhöhung der Serum-Gamma-Glutamyltransferase (GGT), der Alanin-Aminotransferase (ALT) und/oder der Gallensäuren im Serum über Normalwerte kann auf eine Überdosierung hindeuten. Eine zeitweilige Erhöhung der Transaminasen bei Einleitung der Cholsäurebehandlung wurde beobachtet, weist jedoch nicht auf die Notwendigkeit einer Dosisenkung hin, sofern der GGT-Wert nicht erhöht ist und der Gallensäurespiegel im Serum sinkt oder im Normbereich liegt.

Nach der Einleitungsphase sind die Gallensäuren im Serum und/oder Urin (mittels geeigneten analytischen Techniken) sowie die Leberparameter mindestens einmal jährlich zu bestimmen und die Dosis entsprechend anzupassen. Zusätzliche oder häufigere Untersuchungen zur Überwachung der Therapie sind in Phasen raschen Wachstums, bei Vorliegen von Begleiterkrankungen und bei Schwangerschaft durchzuführen (siehe Abschnitt 4.6).

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten liegen keine Erfahrungen vor. Die Cholsäuredosis ist individuell einzustellen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion liegen keine Daten vor. Die Cholsäuredosis ist individuell einzustellen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Für Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Leberfunktion im Zusammenhang mit 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid-Oxidoreductase-Mangel oder Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reductase-Mangel liegen

begrenzte Daten vor. Erwartungsgemäß zeigen die Patienten bei der Diagnosestellung eine gewisse Leberfunktionsstörung, die sich unter der Cholsäuretherapie bessert. Die Cholsäuredosis ist individuell einzustellen.

Für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, die auf andere Ursachen als einen 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid-Oxidoreductase-Mangel oder einen Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reductase-Mangel zurückzuführen ist, liegen keine Erfahrungen vor, und eine Dosisempfehlung kann nicht ausgesprochen werden. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Familiäre Hypertriglyzeridämie

Man geht davon aus, dass bei Patienten mit kürzlich diagnostizierter familiärer Hypertriglyzeridämie bzw. einer familiären Vorgeschichte dieser Erkrankung Cholsäure im Darmtrakt schlecht resorbiert wird. Die Cholsäuredosis ist bei Patienten mit familiärer Hypertriglyzeridämie wie beschrieben zu ermitteln und einzustellen, wobei jedoch unter Umständen eine erhöhte Dosis deutlich über der maximalen Tagesdosis von 500 mg für Erwachsene erforderlich sein kann und unbedenklich ist.

Kinder und Jugendliche

Die Cholsäuretherapie wird bei Säuglingen ab einem Lebensalter von einem Monat sowie bei Kindern und Jugendlichen angewendet. Die Dosisempfehlungen spiegeln die Anwendung in dieser Patientengruppe wider. Die Tagesdosis bei Säuglingen und Kleinkindern zwischen einem Monat und zwei Jahren, Kindern und Jugendlichen beträgt 5 bis 15 mg/kg und ist individuell für jeden Patienten einzustellen.

Art der Anwendung

Orphacol-Kapseln sind täglich etwa zur selben Zeit morgens und/oder abends zu den Mahlzeiten einzunehmen. Durch die Einnahme zu den Mahlzeiten lässt sich die Bioverfügbarkeit von Cholsäure erhöhen und die Verträglichkeit verbessern. Die regelmäßige und zeitlich festgelegte Anwendung fördert die Compliance des Patienten bzw. der Betreuungsperson. Die Kapseln müssen unzerkaut mit Wasser geschluckt werden.

Bei Säuglingen und Kindern, die keine Kapseln schlucken können, kann man die Kapseln öffnen und den Inhalt in Säuglingsnahrung oder Saft geben. Weitere Hinweise siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung von Phenobarbital mit Cholsäure (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Fälle von schwerer Hepatotoxizität, darunter auch letal verlaufende Fälle, sind bei Anwendung von Cholsäure beschrieben. Die Behandlung mit Cholsäure ist bei Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen engmaschig zu überwachen und bei allen Patienten abubrechen, wenn sich eine gestörte hepatozelluläre Funktion (ermittelt anhand der Prothrombinzeit) nicht innerhalb von drei Monaten nach Einleitung der Cholsäurebehandlung verbessert. Dabei sollte ein gleichzeitiges Absinken der Gesamt-Gallensäuren im Urin zu beobachten sein. Die Behandlung ist zu einem früheren Zeitpunkt abubrechen, wenn eindeutige Hinweise auf eine schwere Leberinsuffizienz vorliegen.

Familiäre Hypertriglyzeridämie

Bei Patienten mit kürzlich diagnostizierter familiärer Hypertriglyzeridämie bzw. einer familiären Vorgeschichte dieser Erkrankung wird Cholsäure im Darmtrakt u. U. schlecht resorbiert. Die Cholsäuredosis ist bei diesen Patienten wie oben beschrieben zu ermitteln und einzustellen, wobei jedoch

eine erhöhte Dosis deutlich über der maximalen Tagesdosis von 500 mg für Erwachsene erforderlich sein kann.

Sonstige Bestandteile

Orphacol-Kapseln enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Phenobarbital antagonisiert die Wirkung von Cholsäure. Die Anwendung von Phenobarbital bei Patienten mit 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid-Oxidoreductase-Mangel oder Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reductase-Mangel, die mit Cholsäure behandelt werden, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Hier ist auf Behandlungsalternativen zurückzugreifen.

Ciclosporin verändert die Pharmakokinetik von Cholsäure durch Inhibition der Aufnahme in der Leber und der hepatobiliären Sezernierung von Gallensäuren sowie deren Pharmakodynamik durch Inhibition von Cholesterin-7 α -hydroxylase. Eine gleichzeitige Anwendung ist zu vermeiden. Wird die Anwendung von Ciclosporin als notwendig erachtet, sind der Gallensäurespiegel im Serum und im Urin engmaschig zu überwachen und die Cholsäuredosis entsprechend anzupassen.

Gallensäuresequestranten (Cholestyramin, Colestipol, Colesevelam) und bestimmte Antazida (z. B. Aluminiumhydroxid) binden Gallensäuren und sorgen für ihre Eliminierung. Man geht davon aus, dass eine Anwendung dieser Arzneimittel die Wirkung von Cholsäure abschwächt. Zwischen der Gabe von Gallensäuresequestranten oder Antazida und der Gabe von Cholsäure muss ein Zeitraum von mindestens fünf Stunden liegen, unabhängig davon, welches Arzneimittel zuerst gegeben wird.

Die Wirkung von Nahrung auf die Bioverfügbarkeit von Cholsäure wurde nicht untersucht. Es besteht theoretisch die Möglichkeit, dass eine Anwendung zu den Mahlzeiten die Bioverfügbarkeit von Cholsäure erhöht und die Verträglichkeit verbessert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Cholsäure behandelt werden, oder ihre Partner müssen keine kontrazeptiven Maßnahmen anwenden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten einen Schwangerschaftstest durchführen, sobald der Verdacht einer Schwangerschaft besteht.

Schwangerschaft

Aus der Anwendung von Cholsäure bei Schwangeren liegen begrenzte Daten vor (Ergebnisse aus weniger als 20 Schwangerschaften). Die exponierten Schwangeren zeigten keine unerwünschten Reaktionen auf Cholsäure und brachten normale, gesunde Kinder zur Welt. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen in Bezug auf Reproduktionstoxizität schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Es ist äußerst wichtig, dass schwangere Frauen die Therapie während der Schwangerschaft fortsetzen. Als Vorsichtsmaßnahme sind Schwangere und ihre ungeborenen Kinder engmaschig zu überwachen.

Stillzeit

Cholsäure und ihre Metaboliten werden in die Muttermilch ausgeschieden, aber im therapeutischen Dosierungsbereich von Orphacol sind keine Wirkungen auf die gestillten Neugeborenen/Säuglinge zu erwarten. Orphacol kann in der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Wirkungen von Cholsäure auf die Fertilität vor. Im therapeutischen Dosierungsbereich ist keine Wirkung auf die Fertilität zu erwarten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cholsäure hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen gibt es nur begrenzte Informationen darüber, welches die schwerwiegendsten und/oder häufigsten unerwünschten Wirkungen sind. Diarrhö, Transaminasenanstieg und Pruritus wurden bei einer Überdosierung beobachtet und klangen nach Reduktion der Dosis ab. Bei Langzeitanwendung wurde die Bildung von Gallensteinen bei einer sehr begrenzten Anzahl von Patienten beschrieben.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind die in der Literatur unter der Behandlung mit Cholsäure berichteten Nebenwirkungen aufgeführt. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	Transaminasen erhöht Gallensteine
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Unter der Behandlung mit Orphacol wurde die Entwicklung von Pruritus und/oder Diarrhö beobachtet. Diese Nebenwirkungen klangen nach einer Dosisreduzierung wieder ab und lassen auf eine Überdosierung schließen. Patienten, bei denen es zu Pruritus und/oder persistierender Diarrhö kommt, sind mittels Messung der Gallensäurewerte im Serum und/oder Urin auf eine mögliche Überdosierung zu untersuchen (siehe Abschnitt 4.9).

Nach Langzeittherapie wurde über Gallensteine berichtet.

Kinder und Jugendliche

Die dargestellten Daten zur Sicherheit stammen hauptsächlich von Kindern und Jugendlichen. Die Daten aus der vorliegenden Literatur sind nicht ausreichend, um innerhalb der pädiatrischen Altersgruppen oder zwischen Kindern und Jugendlichen einerseits und Erwachsenen andererseits Unterschiede bezüglich der Sicherheit von Cholsäure nachzuweisen.

Sonstige spezielle Patientengruppen

Siehe bitte Abschnitt 4.2 zur Anwendung von Orphacol bei speziellen Patientengruppen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Episoden einer symptomatischen Überdosierung, u. a. einer versehentlichen Überdosierung, wurden berichtet. Die klinischen Manifestationen beschränkten sich auf Pruritus und Diarrhö.

Laboruntersuchungen ergaben einen Anstieg der Gamma-Glutamyltransferase (GGT-) Transaminasen im Serum und des Gallensäure-Serumspiegels. Eine Dosisreduktion führte zu einem Abklingen der klinischen Symptome und einer Normalisierung auffälliger Laborparameter.

Im Falle einer versehentlichen Überdosierung sollte die Behandlung nach einer Normalisierung der klinischen Symptome und/oder der auffälligen biologischen Parameter mit der empfohlenen Dosis fortgesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gallen- und Lebertherapie, Gallensäure und Derivate, ATC-Code: A05AA03

Cholsäure ist die vorherrschende primäre Gallensäure des Menschen. Bei Patienten mit einem angeborenem Mangel an 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid-Oxidoreductase und Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reductase ist die Biosynthese primärer Gallensäuren vermindert oder fehlt ganz. Beide angeborenen Erkrankungen sind äußerst selten. Die Prävalenz in Europa liegt bei etwa 3 bis 5 Patienten mit 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid-Oxidoreductase-Mangel je 10 Millionen Einwohnern; die Prävalenz des Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reductase-Mangels liegt Schätzungen zufolge um das Zehnfache niedriger. Bei Nichtbehandlung dominieren nicht physiologische cholestatische und hepatotoxische Gallensäuremetaboliten in der Leber, im Serum und im Urin. Das Grundprinzip der Behandlung besteht in der Wiederherstellung der Gallensäure-abhängigen Komponente des Gallenflusses und damit der Wiederherstellung der Gallensekretion und der biliären Elimination toxischer Metaboliten, in der Inhibition der Produktion toxischer Gallensäuremetaboliten durch negative Rückkopplung auf Cholesterin-7 α -Hydroxylase, das geschwindigkeitsbegrenzende Enzym im Rahmen der Gallensäuresynthese, und einer Verbesserung der Nährstoffversorgung des Patienten durch Korrektur der intestinalen Malabsorption von Fett und fettlöslichen Vitaminen.

Berichte über klinische Erfahrungen in der Literatur liegen mit kleinen Kohorten von Patienten und in Form einzelner Fallbeschreibungen vor. Die absoluten Patientenzahlen sind aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen niedrig. Diese Seltenheit machte auch die Durchführung kontrollierter klinischer Studien unmöglich. Insgesamt werden die Ergebnisse einer Cholsäurebehandlung von etwa 60 Patienten mit 3β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid-Oxidoreductase-Mangel in der Literatur berichtet. Detaillierte Langzeitdaten zur Behandlung mit Cholsäure-Monotherapie liegen für 14 Patienten vor, die über bis zu 12,9 Jahre beobachtet wurden. Weiterhin werden die Ergebnisse einer Cholsäurebehandlung für sieben Patienten mit Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reductase-Mangel über bis zu 14 Jahre in der Literatur berichtet. Detaillierte Daten über einen mittellangen bis langen Zeitraum liegen für fünf dieser Patienten vor. Einer dieser Patienten wurde mit Cholsäure-Monotherapie behandelt. Es konnte gezeigt werden, dass eine orale Cholsäuretherapie die Notwendigkeit einer Lebertransplantation hinauszögert oder vermeidet, zu einer Normalisierung der Laborparameter führt, histologische Leberläsionen bessert und die Gesamtsymptomatik der Patienten signifikant verbessert. Eine massenspektrometrische Urinalyse unter Cholsäuretherapie zeigt das Vorliegen von Cholsäure sowie eine deutliche Verringerung bzw. sogar eine vollständige Elimination der toxischen Gallensäuremetaboliten. Dies spiegelt die Wiederherstellung einer effektiven Regelung der Gallensäuresynthese und eines metabolischen Gleichgewichts wider. Darüber

hinaus war der Cholsäurespiegel im Blut normal, und die Werte fettlöslicher Vitamine lagen wieder im Normbereich.

Kinder und Jugendliche

Die in der Literatur berichtete klinische Erfahrung stammt von einer Patientenpopulation mit angeborenem 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid-Oxidoreductase-Mangel oder Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reductase-Mangel, die vorwiegend Säuglinge und Kleinkinder ab einem Alter von einem Monat, Kinder und Jugendliche umfasst. Allerdings ist die absolute Zahl der Fälle niedrig.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und aus ethischen Gründen nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Cholsäure, eine primäre Gallensäure, wird teilweise im Ileum resorbiert. Der verbleibende Anteil wird durch Reduktion der 7 α -Hydroxy-Gruppe von Darmbakterien zu Deoxycholsäure (3 α , 12 α -Dihydroxy) umgewandelt. Deoxycholsäure ist eine sekundäre Gallensäure. Über 90 % der primären und sekundären Gallensäuren werden im Ileum durch einen spezifischen aktiven Transporter rückresorbiert und der Leber über die Pfortader wieder zugeführt; der Rest wird über die Fäzes ausgeschieden. Zu einem geringen Anteil werden Gallensäuren über den Urin ausgeschieden.

Für Orphacol liegen keine Daten aus Studien zur Pharmakokinetik vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die vorliegenden nicht klinischen Daten in der Literatur keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Allerdings wurden die Studien nicht bis zu derselben Detailebene wie bei einem pharmazeutischen Wirkstoff durchgeführt, da es sich bei Cholsäure um eine physiologische Substanz beim Tier und beim Menschen handelt.

Die intravenöse LD₅₀ von Cholsäure bei der Maus beträgt 350 mg/kg Körpergewicht. Eine parenterale Gabe kann zu Hämolyse und Herzstillstand führen. Bei oraler Gabe besitzen Gallensäuren und -salze in der Regel lediglich ein geringes toxisches Potenzial. Die orale LD₅₀ bei Mäusen beträgt 1520 mg/kg. Im Rahmen von Studien mit wiederholter Gabe bestanden häufig berichtete Wirkungen von Cholsäure in einem verminderten Körpergewicht, Diarrhö und Leberschädigung mit erhöhten Transaminasen. Ein erhöhtes Lebergewicht und Gallensteine wurden im Rahmen von Studien mit wiederholter Gabe berichtet, bei denen Cholsäure in Kombination mit Cholesterin gegeben wurde.

Cholsäure zeigte in einer Serie von *In-vitro*-Tests zur Genotoxizität eine nicht signifikante mutagene Aktivität. Tierexperimentelle Studien ergaben, dass Cholsäure keine teratogene Wirkung oder fetale Toxizität induziert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Lactose-Monohydrat,
Hochdisperses Siliciumdioxid,
Magnesiumstearat.

Kapselhülle:

Gelatine (vom Rind),
Titandioxid (E171),
Indigocarmin (E132),
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen zu 10 Kapseln.

Packungsgrößen: 30, 60, 120.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Siehe auch Abschnitt 4.2. Bei Säuglingen und Kindern, die keine Kapseln schlucken können, kann man die Kapseln öffnen und den Inhalt in Säuglingsnahrung oder in für Säuglinge geeigneten Apfel-/Orangensaft oder Apfel-/Aprikosensaft geben. Sonstige Nahrungsmittel wie Fruchtkompott oder Joghurt können ebenfalls für die Verabreichung geeignet sein, aber es liegen keine Daten über die Kompatibilität oder die Schmackhaftigkeit vor.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Laboratoires CTRS
63, rue de l'Est
92100 Boulogne-Billancourt
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/870/004

EU/1/13/870/005

EU/1/13/870/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. September 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. April 2019

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN>**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Laboratoires CTRS
63, rue de l'Est
92100 Boulogne-Billancourt
Frankreich

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen implementiert im Einvernehmen mit den zuständigen Behörden in den Mitgliedstaaten vor der Markteinführung ein Schulungsprogramm für Ärzte, um Schulungsmaterial über die richtige Diagnose und Behandlung angeborener Störungen der Synthese primärer Gallensäuren infolge von 3 β -Hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid-Oxidoreductase-Mangel oder Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reductase-Mangel bereitzustellen und über erwartete und potenzielle Risiken in Verbindung mit der Behandlung zu informieren.

Das Schulungsprogramm für Ärzte soll die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Verordnung einer suprathérapeutischen Dosis (MedDRA-Terminus: Arzneimitteltoxizität)
- Risiko von Gallensteinen

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fälligkeit
<p>CTRS verpflichtet sich, die Sicherheit und Wirksamkeit von Orphacol bei den behandelten Patienten zu überwachen. Dies geschieht mit Hilfe einer Patientenüberwachungsdatenbank, deren Protokoll vom CHMP genehmigt wurde und im RMP für Orphacol dokumentiert ist.</p> <p>Die Ziele dieses Überwachungsprogramms sind, die gesammelten Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung angeborener Störungen der Synthese primärer Gallensäuren infolge von 3β-Hydroxy-Δ^5-C₂₇-steroid-Oxidoreductase-Mangel oder Δ^4-3-Oxosteroid-5β-Reductase-Mangel mit Orphacol bei Säuglingen, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen auszuwerten.</p> <p>Die Berichte über den Fortgang der Rekrutierung für die Patientenüberwachungsdatenbank werden analysiert und dem CHMP zum Zeitpunkt der PSUR (für die Sicherheit) bzw. der jährlichen Neubewertung (der Wirksamkeit und Sicherheit) übermittelt. Die Fortschritte und Ergebnisse der Datenbank bilden die Grundlage für die jährlichen Neubewertungen des Nutzen-Risiko-Profiles von Orphacol.</p>	<p>- PSUR - jährliche Neubewertung</p>

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orphacol 50 mg Hartkapseln
Cholsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 50 mg Cholsäure.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Nähere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Hartkapseln
60 Hartkapseln
120 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nicht zerkauen.
Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Laboratoires CTRS
63, rue de l'Est
92100 Boulogne-Billancourt
Frankreich
E-Mail: ctrs@ctrs.fr

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/870/001 [30 Hartkapseln]
EU/1/13/870/002 [60 Hartkapseln]
EU/1/13/870/003 [120 Hartkapseln]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC {Nummer}
SN {Nummer}
NN {Nummer}

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orphacol 250 mg Hartkapseln
Cholsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 250 mg Cholsäure.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Nähere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Hartkapseln
60 Hartkapseln
120 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nicht zerkauen.
Vor der Anwendung Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Laboratoires CTRS
63, rue de l'Est
92100 Boulogne-Billancourt
Frankreich
E-Mail: ctrs@ctrs.fr

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/870/004 [30 Hartkapseln]
EU/1/13/870/005 [60 Hartkapseln]
EU/1/13/870/006 [120 Hartkapseln]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC {Nummer}

SN {Nummer}

NN {Nummer}

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orphacol 50 mg Kapseln
Cholsäure

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Laboratoires CTRS

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orphacol 250 mg Kapseln
Cholsäure

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Laboratoires CTRS

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Orphacol 50 mg Hartkapseln Orphacol 250 mg Hartkapseln Cholsäure

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Orphacol und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Orphacol beachten?
3. Wie ist Orphacol einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Orphacol aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Orphacol und wofür wird es angewendet?

Orphacol enthält Cholsäure, eine Gallensäure, die normalerweise in der Leber produziert wird. Bestimmte Erkrankungen werden durch Störungen der Gallensäureproduktion verursacht, und Orphacol wird zur Behandlung von Säuglingen und Kleinkindern im Alter von einem Monat bis zu zwei Jahren, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit diesen Erkrankungen angewendet. Die in Orphacol enthaltene Cholsäure ersetzt die Gallensäuren, die aufgrund der gestörten Gallensäureproduktion fehlen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Orphacol beachten?

Orphacol darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Cholsäure oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie Phenobarbital, ein Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie, einnehmen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Während Ihrer Behandlung wird Ihr Arzt zu verschiedenen Zeitpunkten Blut- und Urinuntersuchungen durchführen, um festzustellen, wie Ihr Körper dieses Arzneimittel verarbeitet und welche Dosis des Arzneimittels Sie benötigen. Wenn Sie sich in einer Phase schnellen Wachstums befinden, unter Erkrankungen (z. B. Leberproblemen) leiden oder schwanger sind, sind häufigere Untersuchungen erforderlich.

Einnahme von Orphacol zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben, oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Manche Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels, so genannte Gallensäurebinder (Cholestyramin, Colestipol, Colesevelam), sowie aluminiumhaltige Arzneimittel zur Behandlung von Sodbrennen können die Wirkung von Orphacol abschwächen. Falls Sie diese Arzneimittel anwenden, nehmen Sie Orphacol mindestens fünf Stunden vor oder mindestens fünf Stunden nach der Einnahme dieser anderen Arzneimittel ein.

Ciclosporin (ein Arzneimittel zur Unterdrückung des Immunsystems) kann die Wirkung von Orphacol ebenfalls verändern. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Ciclosporin einnehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie schwanger werden möchten. Führen Sie einen Schwangerschaftstest durch, sobald Sie vermuten, schwanger zu sein. Es ist sehr wichtig, die Behandlung mit Orphacol während der Schwangerschaft fortzusetzen.

Falls Sie während der Behandlung mit Orphacol schwanger werden, wird Ihr Arzt darüber entscheiden, welche Behandlung und Dosis in Ihrer Situation am besten sind. Zur Vorsicht sollten Sie und Ihr ungeborenes Kind während der Schwangerschaft engmaschig überwacht werden.

Orphacol kann in der Stillzeit angewendet werden. Falls Sie stillen oder stillen möchten, informieren Sie Ihren Arzt vor einer Einnahme von Orphacol hierüber.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht zu erwarten, dass Orphacol sich auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirkt.

Orphacol enthält Lactose

Orphacol enthält einen bestimmten Zucker (Lactose-Monohydrat). Bitte nehmen Sie Orphacol erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

3. Wie ist Orphacol einzunehmen?

Nehmen Sie Orphacol immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die übliche Anfangsdosis beträgt bei Säuglingen und Kleinkindern, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen 5 bis 15 mg pro Kilogramm Körpergewicht täglich.

Vor Beginn der Behandlung wird Ihr Arzt die Ergebnisse Ihrer Labortests beurteilen, um die für Sie richtige Dosis festzulegen. Anschließend wird die Dosis von Ihrem Arzt je nachdem, wie Ihr Organismus auf die Behandlung anspricht, weiter angepasst.

Orphacol-Kapseln werden jeden Tag etwa zur selben Zeit zu einer Mahlzeit am Morgen und/oder am Abend eingenommen. Die regelmäßige Einnahme von Orphacol zu einer Mahlzeit hilft Ihnen dabei, die Einnahme nicht zu vergessen und kann dazu beitragen, dass das Arzneimittel besser von Ihrem Körper aufgenommen wird. Die Kapseln müssen unzerkaut mit Wasser geschluckt werden.

Hat Ihnen Ihr Arzt eine Dosis verschrieben, bei der Sie mehr als eine Kapsel täglich einnehmen müssen, können Sie gemeinsam mit Ihrem Arzt entscheiden, wie Sie die Dosis über den Tag verteilen. Sie können zum Beispiel eine Kapsel morgens und eine Kapsel abends einnehmen. So müssen Sie weniger Kapseln auf einmal einnehmen.

Anwendung bei Kindern

Für Säuglinge und Kinder, die keine Kapseln schlucken können, kann die Kapsel geöffnet und ihr Inhalt entweder Säuglingsnahrung oder für Kleinkinder geeignetem Apfel-/Orangen- oder Apfel-/Aprikosensaft zugegeben werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Orphacol eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Orphacol eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich so rasch wie möglich an Ihren Arzt. Er wird die Ergebnisse Ihrer Labortests auswerten und Sie dahingehend beraten, wann Sie die Behandlung mit der normalen Dosis wieder aufnehmen sollten.

Wenn Sie die Einnahme von Orphacol vergessen haben

Nehmen Sie die nächste Dosis dann ein, wenn Sie sie normalerweise einnehmen würden. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Orphacol abbrechen

Es besteht die Gefahr von dauerhaften Leberschädigungen, wenn Sie die Einnahme von Orphacol abbrechen. Sie sollten die Einnahme von Orphacol in keinem Fall abbrechen, es sei denn, Ihr Arzt rät Ihnen hierzu.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei manchen Patienten ist es zu Juckreiz und/oder Durchfällen (Diarrhö) gekommen, wobei jedoch nicht bekannt ist, mit welcher Wahrscheinlichkeit diese auftreten (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Halten der Juckreiz und/oder die Durchfälle länger als drei Tage an, informieren Sie Ihren Arzt.

Bei einigen Patienten wurde ein Anstieg der Leberenzyme (Serumtransaminasen) unter Behandlung mit Orphacol beschrieben (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Wenn dies bei Ihnen der Fall sein sollte, wird Ihr Arzt über das weitere Vorgehen entscheiden.

Nach einer Langzeitbehandlung mit Orphacol wurde über Gallensteine berichtet.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Orphacol aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen Orphacol nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und der Blisterpackung nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Orphacol enthält

- Der Wirkstoff ist Cholsäure.
Orphacol 50 mg: Jede Hartkapsel enthält 50 mg Cholsäure.
Orphacol 250 mg: Jede Hartkapsel enthält 250 mg Cholsäure.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Kapselinhalt: Lactose-Monohydrat (nähere Informationen dazu unter „Orphacol enthält Lactose“ in Abschnitt 2), hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat.
Kapselhülle:
Orphacol 50 mg: Gelatine, Titandioxid (E171), Indigocarmin (E132);
Orphacol 250 mg: Gelatine, Titandioxid (E171), Indigocarmin (E132), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172).

Wie Orphacol aussieht und Inhalt der Packung

Orphacol ist als längliche Hartkapseln (Kapseln) erhältlich. Kapseln mit 50 mg Cholsäure sind blau und weiß, Kapseln mit 250 mg Cholsäure sind grün und weiß. Sie sind in Blisterpackungen zu je 10 Kapseln enthalten.

Es sind Packungsgrößen mit 30, 60 und 120 Kapseln erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

Laboratoires CTRS
63, rue de l'Est
92100 Boulogne-Billancourt
Frankreich

Hersteller

Laboratoires CTRS
63, rue de l'Est
92100 Boulogne-Billancourt
Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
Laboratoires CTRS
Tél/Tel: +32 (0)2 40 11 442
ctrs@ctrs.fr

България
Laboratoires CTRS
Тел.: + 33 (0)1 70 76 06 37
ctrs@ctrs.fr

Česká republika
Laboratoires CTRS
Tel.: + 33 (0)1 70 76 06 37
ctrs@ctrs.fr

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

Deutschland
Laboratoires CTRS
Tel: +49 (0)3022153008
ctrs@ctrs.fr

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

Ελλάδα
Laboratoires CTRS
Tel: + 33 (0)1 70 76 06 37
ctrs@ctrs.fr

España
Laboratoires CTRS
Tel: + (34) 914 146 613
ctrs@ctrs.fr

France
Laboratoires CTRS
Tél: + 33 (0)1 70 76 06 37
ctrs@ctrs.fr

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

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

Luxembourg/Luxemburg
Laboratoires CTRS
Tél/Tel: +352 278 62 329
ctrs@ctrs.fr

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

Malta
Laboratoires CTRS
Tel: +356 2776 1358
ctrs@ctrs.fr

Nederland
Laboratoires CTRS
Tel: +31 (0)2 070 38 155
ctrs@ctrs.fr

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

Österreich
Laboratoires CTRS
Tel: +43 (0)7 208 16 847
ctrs@ctrs.fr

Polska
Laboratoires CTRS
Tel.: + 33 (0)1 70 76 06 37
ctrs@ctrs.fr

Portugal
Laboratoires CTRS
Tel: + 33 (0)1 70 76 06 37
ctrs@ctrs.fr

România
Laboratoires CTRS
Tel: + 33 (0)1 70 76 06 37
ctrs@ctrs.fr

Ireland

Laboratoires CTRS
Tel: +353 (0)1 695 00 63
ctrs@ctrs.fr

Ísland

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

Italia

Laboratoires CTRS
Tel: +39 (0)687 501302
ctrs@ctrs.fr

Κύπρος

Laboratoires CTRS
Tel: + 33 (0)1 70 76 06 37
ctrs@ctrs.fr

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Laboratoires CTRS
Tel: + 33 (0)1 70 76 06 37
ctrs@ctrs.fr

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

Laboratoires CTRS
Tel: +44 (0)3 301 002 375
ctrs@ctrs.fr

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und aus ethischen Gründen nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.