

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Orphacol 50 mg harde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 50 mg kolsyre.

Hjelpestoff med kjent effekt: Laktosemonohydrat (145,79 mg per kapsel).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel (kapsel).

Avlang, opak, blå og hvit kapsel.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Orphacol er indisert for behandling av medfødte feil i syntesen av primær gallesyre, på grunn av  $3\beta$ -hydroksey- $\Delta^5$ - $C_{27}$ -steroid-oksidoreduktasemangel eller  $\Delta^4$ -3-okso-steroid-5 $\beta$ -reduktasemangel hos spedbarn, barn og ungdom fra 1 måned til 18 år og voksne.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen må igangsettes og overvåkes av en erfaren gastroenterolog/hepatolog eller en pediatrik gastroenterolog/hepatolog for pediatriske pasienter.

Ved vedvarende mangel på behandlingsrespons på kolsyre-monoterapi, skal andre behandlingsalternativer vurderes (se pkt. 4.4). Pasienter skal overvåkes som følger: Hver 3. måned det første året, hver 6. måned de etterfølgende tre årene og deretter årlig (se under).

#### Dosering

Dosen må justeres for hver pasient i en spesialenhet iht. de kromatografiske profilene for gallesyre i blod og/eller urin.

#### *3 $\beta$ -hydroksey- $\Delta^5$ - $C_{27}$ -steroid-oksidoreduktasemangel*

Den daglige dosen strekker seg fra 5 til 15 mg/kg for spedbarn, barn, ungdom og voksne. For alle aldersgrupper er minimumsdosen 50 mg og dosen justeres i trinn på 50 mg. Den daglige dosen skal ikke overskride 500 mg for voksne.

### *$\Delta^4$ -3-okso-steroid-5 $\beta$ -reduktasemangel*

Den daglige dosen strekker seg fra 5 til 15 mg/kg for spedbarn, barn, ungdom og voksne. For alle aldersgrupper er minimumsdosen 50 mg og dosen justeres i trinn på 50 mg. Den daglige dosen skal ikke overskride 500 mg for voksne.

Den daglige dosen kan deles opp hvis den består av mer én kapsel for å etterligne den kontinuerlige produksjonen av kolsyre i kroppen, samt for å redusere antall kapsler som må tas per administrasjon.

Under oppstart av behandling og dosejustering, skal gallesyrenivåene i serum og/eller urin overvåkes intensivt (minst hver tredje måned i løpet av første behandlingsår, hver sjettemåned i løpet av det andre året) ved å bruke egnede analytiske teknikker. Konsentrasjonene til de unormale gallesyremetabolittene syntetisert ved 3 $\beta$ -hydroksey- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid-oksido-reduktasemangel (3 $\beta$ , 7 $\alpha$ -dihydroksey- og 3 $\beta$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -trihydroksey-5-kolsyrer) eller ved  $\Delta^4$ -3-okso-steroid-5 $\beta$ -reduktasemangel (3-okso-7 $\alpha$ -hydroksey- og 3-okso-7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -dihydroksey-4-kolsyrer) skal fastslås. Behovet for justering av dose skal vurderes ved hver undersøkelse. Den laveste dosen kolsyre som effektivt reduserer gallesyremetabolittene til så nær null som mulig, bør velges.

Pasienter som tidligere er blitt behandlet med andre gallesyrer eller andre kolsyrepreparater, skal overvåkes nøye på samme måte under oppstart av behandling med Orphacol. Dosen skal justeres i samsvar med dette, som beskrevet over.

Leverparametrene skal også overvåkes, fortrinnsvis hyppigere enn gallesyrenivåene i serum og/eller urin. Sammenfallende forhøyet serum gamma-glutamyltransferase (GGT), alanin-aminotransferase (ALT) og/eller gallesyrer i serum over normalnivået, kan indikere overdose. Forbigående økte transaminasenivåer ved oppstarten av behandlingen med kolsyre er observert og indikerer ikke behov for dosereduksjon hvis ikke GGT er forhøyet og hvis gallesyrenivåene i serum faller eller er innenfor normalområdet.

Etter oppstartsperioden skal gallesyrenivåene i serum og/eller urin (ved å bruke egnede analytiske teknikker) og leverparametre fastsettes minimum årlig, og dosen justeres deretter. Ytterligere eller hyppigere undersøkelser skal utføres for å overvåke behandlingen i perioder med rask vekst, samtidig sykdom og graviditet (se pkt. 4.6).

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre ( $\geq 65$ år)*

Det er ingen erfaring hos eldre pasienter. Dosen med kolsyre skal justeres individuelt.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det er ingen tilgjengelige data for pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Dosen med kolsyre skal justeres individuelt.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Det er begrensede data tilgjengelig for pasienter med mindre til alvorlig nedsatt leverfunksjon relatert til 3 $\beta$ -hydroksey- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid-oksido-reduktasemangel eller  $\Delta^4$ -3-okso-steroid-5 $\beta$ -reduktasemangel. Pasienter forventes å utvise en viss grad av nedsatt leverfunksjon ved diagnostisering, hvilket forbedres under behandlingen med kolsyre. Dosen med kolsyre skal justeres individuelt.

Det er ingen erfaring hos pasienter med nedsatt leverfunksjon forårsaket av annet enn 3 $\beta$ -hydroksey- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid-oksido-reduktasemangel eller  $\Delta^4$ -3-okso-steroid-5 $\beta$ -reduktasemangel og det kan ikke gis noen anbefalt dosering. Pasienter med nedsatt leverfunksjon skal overvåkes nøye.(se pkt. 4.4).

### *Familiær hypertriglyseridemi*

Det forventes at pasienter med nylig diagnostisert eller familiehistorikk med familiær hypertriglyseridemi absorberer kolsyre dårlig i tarmen. Dosen kolsyre for pasienter med familiær hypertriglyseridemi må bestemmes og justeres som beskrevet, men en forhøyet dose, betydelig høyere enn dagsgrensen på 500 mg for voksne pasienter, kan være nødvendig og trygg.

### *Pediatrik populasjon*

Kolsyrebehandling er brukt for nyfødte fra fylte én måned og for barn og ungdom. Anbefalt dose gjenspeiler bruken i denne populasjonen. Den daglige dosen for spedbarn fra 1 måned til 2 år, barn og ungdommer strekker seg fra 5 til 15 mg/kg og må justeres individuelt for hver pasient.

### Administrasjonsmåte

Orphacol kapsler må inntas med mat til omtrent samme tidspunkt hver dag, om morgenen og/eller kvelden. Administrasjon med mat kan øke kolsyre-biotilgjengeligheten og forbedre toleransen. Regelmessige og faste administrasjonstidspunkter bedrer etterlevelsen fra pasienten eller helsepersonellet. Kapslene må svelges hele sammen med vann, uten å tygges. For nyfødte og barn som ikke kan svelge kapsler, kan kapslene åpnes og innholdet settes til melkeerstatning eller juice. For mer informasjon, se pkt. 6.6.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig bruk av fenobarbital og kolsyre (se pkt. 4.5).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Tilfeller av alvorlig hepatotoksisitet, inkludert tilfeller med fatalt utfall, er rapportert ved bruk av kolsyre. Behandling med kolsyre hos pasienter med eksisterende nedsatt leverfunksjon bør gis under nøye overvåking og skal, for alle pasienter, stanses hvis unormal hepatocellulær funksjon, målt ved protrombintid, ikke forbedres innen 3 måneder etter oppstart av behandlingen med kolsyre. En samtidig reduksjon av total gallesyre i urin bør observeres. Behandlingen skal stanses tidligere hvis det er klare indikatorer på alvorlig leversvikt.

### Familiær hypertriglyseridemi

Pasienter med nylig diagnostisert eller familiehistorikk med familiær hypertriglyseridemi kan absorbere kolsyre dårlig i tarmen. Dosen kolsyre for slike pasienter må bestemmes og justeres som beskrevet, men en forhøyet dose, betydelig høyere enn dagsgrensen på 500 mg for voksne pasienter, kan være nødvendig.

### Hjelpestoffer

Orphacol kapsler inneholder laktose. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Fenobarbital motvirker effekten av kolsyre. Bruk av fenobarbital hos pasienter med  $3\beta$ -hydroksy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid-oksidoreduktasemangel eller  $\Delta^4$ -3-oksosteroid-5 $\beta$ -reduktasemangel behandlet med kolsyre, er kontraindisert (se pkt. 4.3). Det skal brukes alternative behandlinger.

Ciklosporin endrer de farmakokinetiske egenskapene til kolsyre ved at det hemmer leverens evne til å ta opp og skille ut gallesyrer, samt de farmakodynamiske egenskapene ved at det hemmer kolesterol 7 $\alpha$ -hydroksylase. Samtidig administrering bør unngås. Hvis administrasjon av ciklosporin vurderes å være

nødvendig, skal gallesyrenivåene i serum og urin overvåkes nøye og dosen kolsyre justeres i samsvar med dette.

Gallesyre-kompleksdannere (kolestyramin, kolestipol, kolesevelam) og visse antacider (f.eks. aluminiumhydroksid) binder gallesyre og fører til eliminering av disse. Administrasjon av disse legemidlene forventes å redusere effekten til kolsyre. Dosering av gallesyre-kompleksdannere eller antacider må separeres fra kolsyredosering med et intervall på 5 timer, uavhengig av hvilket legemiddel som administreres først.

Virkingen som mat har på biotilgjengeligheten til kolsyre, er ikke undersøkt. Det er en teoretisk mulighet for at administrasjon sammen med mat kan øke kolsyre-biotilgjengeligheten og forbedre toleransen.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Kvinner i fertil alder

Det er ikke påkrevet at kvinner i fertil alder som behandles med kolsyre, eller deres partnere, bruker prevensjon. Kvinner i fertil alder skal umiddelbart ta en graviditetstest ved mistanke om graviditet.

##### Graviditet

Det er begrenset mengde data (mindre enn 20 graviditeter) på bruk av kolsyre hos gravide kvinner. De eksponerte svangerskapene viste ingen bivirkninger av kolsyre og resulterte i normale, friske barn. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Det er ekstremt viktig at gravide kvinner fortsetter behandlingen under svangerskapet. Som et sikkerhetstiltak, bør gravide kvinner og deres ufødte barn overvåkes nøye.

##### Amming

Kolsyre og dens metabolitter skilles ut i morsmelk, men ved terapeutiske doser Orphacol forventes det ingen effekter på diende nyfødte/spedbarn. Orphacol kan benyttes ved amming.

##### Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data om effekten kolsyre har på fertilitet. Ved terapeutiske doser forventes det ingen effekt på fertiliteten.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Kolsyre har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Siden sykdommene er så sjeldne, er opplysningene om de alvorligste og/eller sjeldneste bivirkningene begrenset. Diaré, forhøyede transaminaser og pruritus har vært forbundet med overdosering og forsvant etter dosereduksjon. Utvikling av gallesten i forbindelse med langtidsbehandling er rapportert hos et svært begrenset antall pasienter.

##### Bivirkningstabell

Følgende tabell viser bivirkningene av behandling med kolsyre, som er rapportert i litteraturen. Hyppigheten til disse reaksjonene er ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

MedDRA organklassesystem	Bivirkning
Gastrointestinale sykdommer	Diaré
Sykdommer i lever og galleveier	Økte transaminaser Gallesteiner
Hud- og underhudssykdommer	Pruritus

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Utvikling av pruritus og/eller diaré er observert under behandling med Orphacol. Disse reaksjonene avtok etter at dosen ble redusert og antyder overdose. Pasienter med pruritus og/eller vedvarende diaré skal utredes for eventuell overdose ved at gallesyrenivået i serum og/eller urin analyseres (se pkt. 4.9).

Gallesteiner er rapportert etter langvarig behandling.

#### Pediatrisk populasjon

Den presenterte sikkerhetsinformasjonen stammer hovedsakelig fra pediatriske pasienter. Den tilgjengelige litteraturen er ikke tilstrekkelig til å påvise en forskjell i sikkerheten av kolsyre i pediatriske aldersgrupper eller mellom pediatriske pasienter og voksne.

#### Andre spesielle populasjoner

Se pkt. 4.2 for bruk av Orphacol hos spesielle populasjoner.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Tilfeller av symptomatisk overdosering er rapportert, inkludert utilsiktet overdose. Kliniske kjennetegn var begrenset til pruritus og diaré. Laboratorietester viste økning av serum gamma-glutamyltransferase (GGT) transaminaser og gallesyrekonstrasjoner i serum. Reduksjon av dosen førte til at de kliniske tegnene forsvant og de unormale laboratorieparametrene ble normale.

Ved en utilsiktet overdose skal behandlingen fortsette med anbefalt dose etter normalisering av kliniske tegn og/eller biologiske abnormiteter.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Galle- og leverterapi, gallesyrepreparater og derivater, ATC-kode: A05AA03

Kolsyre er den dominerende primære gallesyre hos mennesker. Hos pasienter med medfødt mangel på  $3\beta$ -hydroksey- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid-oksido-reduktase og  $\Delta^4$ -3-oksosteroid-5 $\beta$ -reduktase, er biosyntesen av primære gallesyrer redusert eller fraværende. Begge disse medfødte lidelsene er ekstremt sjeldne, med en alminnelig forekomst i Europa på ca. 3 til 5 pasienter med  $3\beta$ -hydroksey- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid-oksido-reduktasemangel per 10 millioner innbyggere og anslagsvis ti ganger lavere prevalens for  $\Delta^4$ -3-oksosteroid-5 $\beta$ -reduktasemangel. Ved fravær av behandling, er ikke-

fysiologiske, kolestatisk og hepatotoksiske gallesyremetabolitter dominerende i lever, serum og urin. Det rasjonelle behandlingsgrunnlaget består av å restituere den gallesyre-avhengige komponenten til gallestrømmen for å gjenopprette galledannelsen og galleeliminering av toksiske metabolitter, å hemme produksjonen av de toksiske gallesyremetabolittene ved negativ feedback på kolesterol-7 $\alpha$ -hydroksylase, som er det hastighetsbegrensende enzymet i gallesyresyntesen, og forbedre pasientens ernæringsstatus ved å korrigere intestinal malabsorpsjon av fett og fettløselige vitaminer.

Klinisk erfaring er rapportert i litteraturen fra små pasientgrupper og rapporter om enkeltstående tilfeller: Absolutt antall pasienter er lavt på grunn av at tilstandene er sjeldne. Denne sjeldenheten gjorde det også umulig å gjennomføre kontrollerte kliniske studier. Totalt er det i litteraturen rapportert resultater fra kolsyrebehandling for ca. 60 pasienter med 3 $\beta$ -hydroksey- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid-oksido-reduktasemangel. Detaljerte langsiktige data om behandling med kolsyre-monoterapi er tilgjengelig for 14 pasienter observert i opp til 12,9 år. Resultater for kolsyrebehandling for sju pasienter med  $\Delta^4$ -3-oksosteroid-5 $\beta$ -reduktasemangel i opp til 14 år er rapportert i litteraturen. Detaljerte medium til langsiktige data er tilgjengelig for 5 av disse pasientene, hvorav 1 er behandlet med kolsyre-monoterapi. Oral kolsyrebehandling er vist å: utsette eller eliminere behovet for levertransplantasjon, gjenopprette normale laboratorieparametre, forbedre histologiske lesjoner i leveren og forbedre alle pasientens symptomer betydelig. Massespektrometri-analyse av urin under kolsyrebehandling viser nærvær av kolsyre og en markant reduksjon, eller til og med komplett eliminering av de toksiske gallesyremetabolittene. Dette gjenspeiler gjenopprettelse av en effektiv responskontroll av gallesyresyntese og en metabolsk likevekt. I tillegg var kolsyrekonsentrasjonen i blodet normal og fettløselige vitaminer returnerte til normalnivået.

#### Pediatrik populasjon

Den kliniske erfaringen rapportert i litteraturen er fra en pasientpopulasjon med medfødt mangel på 3 $\beta$ -hydroksey- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid-oksido-reduktase eller  $\Delta^4$ -3-oksosteroid-5 $\beta$ -reduktase som i hovedsak inkluderer spedbarn fra fylte én måned, barn og ungdom. Det totale antallet tilfeller er imidlertid lavt.

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag.

Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert ved behov.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Kolsyre, som er en primær gallesyre, absorberes delvis i ileum. Den resterende delen transformeres ved reduksjon av 7 $\alpha$ -hydroksey-gruppen til deoksykolsyre-(3 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -dihydroksey) av tarmbakterier. Deoksykolsyre er en sekundær gallesyre. Over 90 % av de primære og sekundære gallesyrene reabsorberes i ileum av en spesifikk aktiv transportør og resirkuleres til leveren via portvenen. Resten skilles ut i feces. En liten fraksjon av gallesyrene skilles ut i urin.

Det er ingen tilgjengelige farmakokinetiske studiedata for Orphacol.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Tilgjengelige ikke-kliniske data i litteraturen indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjonstoksisitet. Studiene har imidlertid ikke vært gjennomført på samme detaljnivå som for et farmasøytisk middel, i og med at kolsyre er en fysiologisk substans i dyr og mennesker.

Intravenøs LD<sub>50</sub> av kolsyre hos mus er 350 mg/kg kroppsvekt. Parenteral administrasjon kan forårsake hemolyse og hjertestans. Administrert oralt har gallesyrer og salter generelt bare mindre toksisk potensial. Oral LD<sub>50</sub> hos mus er 1520 mg/kg. I studier med gjentatt dosering, har hyppig rapporterte effekter av kolsyre inkludert redusert kroppsvekt, diaré og leverskade med økte transaminaser. Økt levervekt og gallesteiner er blitt rapportert i studier med gjentatt dosering, der kolsyre ble administrert samtidig med kolesterol.

Kolsyre viste ikke-signifikant mutagen aktivitet i et batteri med gentoksisitetstester utført *in vitro*. Dyrestudier viste at kolsyre ikke fremkalte noen teratogen effekt eller føtal toksisitet.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Kapselinnhold:  
Laktosemonohydrat,  
Kolloidal vannfri silika,  
Magnesiumstearat.

Kapselskall:  
Gelatin (fra storfe),  
Titandioksid (E171),  
Indigokarmin (E132).

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Gjennomtrykkspakninger (blister) i PVC/PVDC-aluminium med 10 kapsler.  
Pakningsstørrelser: 30, 60, 120.  
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

#### Bruk i den pediatriske populasjonen

Se også pkt. 4.2. For nyfødte og barn som ikke kan svelge kapsler, kan kapslene åpnes og innholdet settes til melkeerstatning eller eple/appelsinjuice eller eple/aprikosjuice tilpasset nyfødte. Andre matvarer som fruktompott eller yoghurt kan være egnet for administrasjon, men det er ingen tilgjengelige data om forlikelighet eller smaksendring.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.



**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 12 september 2013  
Dato for siste fornyelse: 24 april 2019

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Orphacol 250 mg harde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 250 mg kolsyre.

Hjelpestoff med kjent effekt: Laktosemonohydrat (66,98 mg per kapsel).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel (kapsel).

Avlang, opak, grønn og hvit kapsel.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Orphacol er indisert for behandling av medfødte feil isyntesent av primær gallesyre, på grunn av  $3\beta$ -hydroksey- $\Delta^5$ - $C_{27}$ -steroid oksidoreduktasemangel eller  $\Delta^4$ -3-okso-steroid-5 $\beta$ -reduktasemangel hos spedbarn, barn og ungdom fra 1 måned til 18 år og voksne.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen må igangsettes og overvåkes av en erfaren gastroenterolog/hepatolog eller en pediatrik gastroenterolog/hepatolog for pediatriske pasienter.

Ved vedvarende mangel på behandlingsrespons på kolsyre-monoterapi, skal andre behandlingsalternativer vurderes (se pkt. 4.4). Pasienter skal overvåkes som følger: Hver 3. måned det første året, hver 6. måned de etterfølgende tre årene og deretter årlig (se under).

#### Dosering

Dosen må justeres for hver pasient i en spesialenhet iht. de kromatografiske profilene for gallesyre i blod og/eller urin.

#### *3 $\beta$ -hydroksey- $\Delta^5$ - $C_{27}$ -steroid oksidoreduktasemangel*

Den daglige dosen strekker seg fra 5 til 15 mg/kg for spedbarn, barn, ungdom og voksne. For alle aldersgrupper er minimumsdosen 50 mg og dosen justeres i trinn på 50 mg. Den daglige dosen skal ikke overskride 500 mg for voksne.

#### *$\Delta^4$ -3-okso-steroid-5 $\beta$ -reduktasemangel*

Den daglige dosen strekker seg fra 5 til 15 mg/kg for spedbarn, barn, ungdom og voksne. For alle aldersgrupper er minimumsdosen 50 mg og dosen justeres i trinn på 50 mg. Den daglige dosen skal ikke overskride 500 mg for voksne.

Den daglige dosen kan deles opp hvis den består av mer én kapsel for å etterligne den kontinuerlige produksjonen av kolsyre i kroppen, samt for å redusere antall kapsler som må tas per administrasjon.

Under oppstart av behandling og dosejustering, skal gallesyrenivåene i serum og/eller urin overvåkes intensivt (minst hver tredje måned i løpet av første behandlingsår, hver sjettede måned i løpet av det andre året) ved å bruke egnede analytiske teknikker. Konsentrasjonene til de unormale gallesyremetabolittene syntetisert ved 3 $\beta$ -hydroksey- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid oksidoreduktasemangel (3 $\beta$ , 7 $\alpha$ -dihydroksey- og 3 $\beta$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -trihydroksey-5-kolsyrer) eller ved  $\Delta^4$ -3-oksosteroid-5 $\beta$ -reduktasemangel (3-okso-7 $\alpha$ -hydroksey- og 3-okso-7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -dihydroksey-4-kolsyrer) skal fastslås. Behovet for justering av dose skal vurderes ved hver undersøkelse. Den laveste dosen kolsyre som effektivt reduserer gallesyremetabolittene til så nær null som mulig, bør velges.

Pasienter som tidligere er blitt behandlet med andre gallesyrer eller andre kolsyrepreparater, skal overvåkes nøye på samme måte under oppstart av behandling med Orphacol. Dosen skal justeres i samsvar med dette, som beskrevet over.

Leverparametrene skal også overvåkes, fortrinnsvis hyppigere enn gallesyrenivåene i serum og/eller urin. Sammenfallende forhøyet serum gamma-glutamyltransferase (GGT), alanin-aminotransferase (ALT) og/eller gallesyrer i serum over normalnivået, kan indikere overdose. Forbigående økte transaminasenivåer ved oppstarten av behandlingen med kolsyre er observert og indikerer ikke behovet for dosereduksjon hvis ikke GGT er forhøyet og hvis gallesyrenivåene i serum faller eller er innenfor normalområdet.

Etter oppstartsperioden skal gallesyrenivåene i serum og/eller urin (ved å bruke egnede analytiske teknikker) og leverparametre fastsettes minimum årlig, og dosen justeres deretter. Ytterligere eller hyppigere undersøkelser skal utføres for å overvåke behandlingen i perioder med rask vekst, samtidig sykdom og graviditet (se pkt. 4.6).

#### Spesielle populasjoner

##### *Eldre ( $\geq 65$ år)*

Det er ingen erfaring hos eldre pasienter. Dosen med kolsyre skal justeres individuelt.

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det er ingen tilgjengelige data for pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Dosen med kolsyre skal justeres individuelt.

##### *Nedsatt leverfunksjon*

Det er begrensede data tilgjengelig for pasienter med mindre til alvorlig nedsatt leverfunksjon relatert til 3 $\beta$ -hydroksey- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid oksidoreduktasemangel eller  $\Delta^4$ -3-oksosteroid-5 $\beta$ -reduktasemangel. Pasienter forventes å utvise en viss grad av nedsatt leverfunksjon ved diagnostisering, hvilket forbedres under behandlingen med kolsyre. Dosen med kolsyre skal justeres individuelt.

Det er ingen erfaring hos pasienter med nedsatt leverfunksjon forårsaket av annet enn 3 $\beta$ -hydroksey- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid oksidoreduktasemangel eller  $\Delta^4$ -3-oksosteroid-5 $\beta$ -reduktasemangel og det kan ikke gis noen anbefalt dosering. Pasienter med nedsatt leverfunksjon skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

### *Familiær hypertriglyseridemi*

Det forventes at pasienter med nylig diagnostisert eller familiehistorikk med familiær hypertriglyseridemi absorberer kolsyre dårlig i tarmen. Dosen kolsyre for pasienter med familiær hypertriglyseridemi må bestemmes og justeres som beskrevet, men en forhøyet dose, betydelig høyere enn dagsgrensen på 500 mg for voksne pasienter, kan være nødvendig og trygg.

### *Pediatrik populasjon*

Kolsyrebehandling er brukt for nyfødte fra fylte én måned og for barn og ungdom. Anbefalt dose gjenspeiler bruken i denne populasjonen. Den daglige dosen for spedbarn fra 1 måned til 2 år, barn og ungdommer strekker seg fra 5 til 15 mg/kg og må justeres individuelt for hver pasient.

### Administrasjonsmåte

Orphacol kapsler må inntas med mat til omtrent samme tidspunkt hver dag, om morgenen og/eller kvelden. Administrasjon med mat kan øke kolsyre-biotilgjengeligheten og forbedre toleransen. Regelmessige og faste administrasjonstidspunkter bedrer etterlevelsen fra pasienten eller helsepersonellet. Kapslene må svelges hele sammen med vann, uten å tygges. For nyfødte og barn som ikke kan svelge kapsler, kan kapslene åpnes og innholdet settes til melkeerstatning eller juice. For mer informasjon, se pkt. 6.6.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig bruk av fenobarbital og kolsyre (se pkt. 4.5).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Tilfeller av alvorlig hepatotoksisitet, inkludert tilfeller med fatalt utfall, er rapportert ved bruk av kolsyre. Behandling med kolsyre hos pasienter med eksisterende nedsatt leverfunksjon bør gis under nøye overvåking og skal, for alle pasienter, stanses hvis unormal hepatocellulær funksjon, målt ved protrombintid, ikke forbedres innen 3 måneder etter oppstart av behandlingen med kolsyre. En samtidig reduksjon av total gallesyre i urin bør observeres. Behandlingen skal stanses tidligere hvis det er klare indikatorer på alvorlig leversvikt.

### Familiær hypertriglyseridemi

Pasienter med nylig diagnostisert eller familiehistorikk med familiær hypertriglyseridemi kan absorbere kolsyre dårlig i tarmen. Dosen kolsyre for slike pasienter må bestemmes og justeres som beskrevet, men en forhøyet dose, betydelig høyere enn dagsgrensen på 500 mg for voksne pasienter, kan være nødvendig".

### Hjelpestoffer

Orphacol kapsler inneholder laktose. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Fenobarbital motvirker effekten av kolsyre. Bruk av fenobarbital hos pasienter med  $3\beta$ -hydrokso- $\Delta^5$ - $C_{27}$ -steroid oksidoreduktasemangel eller  $\Delta^4$ -3-oksosteroid- $5\beta$ -reduktasemangel behandlet med kolsyre er kontraindisert (se pkt. 4.3). Det skal brukes alternative behandlinger.

Ciklosporin endrer de farmakokinetiske egenskapene til kolsyre ved at det hemmer leverens evne til å ta opp og skille ut gallesyrer, samt de farmakodynamiske egenskapene ved at det hemmer kolesterol  $7\alpha$ -hydroksylase. Samtidig administrering bør unngås. Hvis administrasjon av ciklosporin vurderes å være

nødvendig, skal gallesyrenivåene i serum og urin overvåkes nøye og dosen kolsyre justeres i samsvar med dette.

Gallesyre-kompleksdannere (kolestyramin, kolestipol, colesevelam) og visse antacider (f.eks. aluminiumhydroksid) binder gallesyre og fører til eliminering av disse. Administrasjon av disse legemidlene forventes å redusere effekten til kolsyre. Dosering av gallesyre-kompleksdannere eller antacider må separeres fra kolsyredosering med et intervall på 5 timer, uavhengig av hvilket legemiddel som administreres først.

Virkingen som mat har på biotilgjengeligheten til kolsyre er ikke undersøkt. Det er en teoretisk mulighet for at administrasjon sammen med mat kan øke kolsyre-biotilgjengeligheten og forbedre toleransen.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Kvinner i fertil alder

Det er ikke påkrevet at kvinner i fertil alder som behandles med kolsyre, eller deres partnere, bruker prevensjon. Kvinner i fertil alder skal umiddelbart ta en graviditetstest ved mistanke om graviditet.

##### Graviditet

Det er begrenset mengde data (mindre enn 20 graviditeter) på bruk av kolsyre hos gravide kvinner. De eksponerte svangerskapene viste ingen bivirkninger av kolsyre og resulterte i normale, friske barn. Dyrestudier indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Det er ekstremt viktig at gravide kvinner fortsetter behandlingen under svangerskapet. Som et sikkerhetstiltak, bør gravide kvinner og deres ufødte barn overvåkes nøye.

##### Amming

Kolsyre og dens metabolitter skilles ut i morsmelk, men ved terapeutiske doser Orphacol forventes det ingen effekter på diende nyfødte/spedbarn. Orphacol kan benyttes ved amming.

##### Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data om effekten kolsyre har på fertilitet. Ved terapeutiske doser forventes det ingen effekt på fertiliteten.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Kolsyre har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Siden sykdommene er så sjeldne, er opplysningene om de alvorligste og/eller sjeldneste bivirkningene begrenset. Diaré, forhøyede transaminaser og pruritus har vært forbundet med overdosering og forsvant etter dosereduksjon. Utvikling av gallesten i forbindelse med langtidsbehandling er rapportert hos et svært begrenset antall pasienter.

##### Bivirkningstabell

Følgende tabell viser bivirkningene av behandling med kolsyre, som er rapportert i litteraturen. Hyppigheten til disse reaksjonene er ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

MedDRA organklasser	Bivirkning
Gastrointestinale sykdommer	Diaré
Sykdommer i lever og galleveier	Økte transaminaser Gallesteiner
Hud- og underhudssykdommer	Pruritus

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Utvikling av pruritus og/eller diaré er observert under behandling med Orphacol. Disse reaksjonene avtok etter at dosen ble redusert og antyder overdose. Pasienter med pruritus og/eller vedvarende diaré skal utredes for eventuell overdose ved at gallesyrenivået i serum og/eller urin analyseres (se pkt. 4.9).

Gallesteiner er rapportert etter langvarig behandling.

#### Pediatrik populasjon

Den presenterte sikkerhetsinformasjonen stammer hovedsakelig fra pediatrike pasienter. Den tilgjengelige litteraturen er ikke tilstrekkelig til å påvise en forskjell i sikkerheten av kolsyre i pediatrike aldersgrupper eller mellom pediatrike pasienter og voksne.

#### Andre spesielle populasjoner

Se pkt. 4.2 for bruk av Orphacol hos spesielle populasjoner.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Tilfeller av symptomatisk overdosering er rapportert, inkludert utilsiktet overdose. Kliniske kjennetegn var begrenset til pruritus og diaré. Laboratorietester viste økning av serum gamma-glutamyltransferase (GGT) transaminaser og gallesyrekonstrasjoner i serum. Reduksjon av dosen førte til at de kliniske tegnene forsvant og de unormale laboratorieparametrene ble normale.

Ved en utilsiktet overdose skal behandlingen fortsette med anbefalt dose etter normalisering av kliniske tegn og/eller biologiske abnormiteter.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Galle- og leverterapi, gallesyrepreparater og derivater, ATC-kode: A05AA03

Kolsyre er den dominerende primære gallesyre hos mennesker. Hos pasienter med medfødt mangel på  $3\beta$ -hydroksey- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid oksidoreduktase og  $\Delta^4$ -3-oksosteroid-5 $\beta$ -reduktase, er biosyntesen av primære gallesyrer redusert eller fraværende. Begge disse medfødte lidelsene er ekstremt sjeldne, med en alminnelig forekomst i Europa på ca. 3 til 5 pasienter med  $3\beta$ -hydroksey- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid oksidoreduktasemangel per 10 millioner innbyggere og anslagsvis ti ganger lavere prevalens for  $\Delta^4$ -3-oksosteroid-5 $\beta$ -reduktasemangel. Ved fravær av behandling, er ikke-fysiologiske, kolestatisk og hepatotoksiske gallesyremetabolitter dominerende i lever, serum og urin. Det rasjonelle behandlingsgrunnlaget består av å restituere den gallesyre-avhengige komponenten til gallestrømmen for å gjenopprette galledannelsen og galleeliminering av toksiske metabolitter, å hemme produksjonen av de

toksiske gallesyreometabolittene ved negativ feedback på kolesterol-7 $\alpha$ -hydroksylase, som er det hastighetsbegrensende enzymet i gallesyresyntesen, og forbedre pasientens ernæringsstatus ved å korrigere intestinal malabsorpsjon av fett og fettløselige vitaminer.

Klinisk erfaring er rapportert i litteraturen fra små pasientgrupper og rapporter om enkeltstående tilfeller: Absolutt antall pasienter er lavt på grunn av at tilstandene er sjeldne. Denne sjeldenheten gjorde det også umulig å gjennomføre kontrollerte kliniske studier. Totalt er det i litteraturen rapportert resultater fra kolsyrebehandling for ca. 60 pasienter med 3 $\beta$ -hydroksy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid oksidoreduktasemangel. Detaljerte langsiktige data om behandling med kolsyre-monoterapi er tilgjengelig for 14 pasienter observert i opp til 12,9 år. Resultater for kolsyrebehandling for sju pasienter med  $\Delta^4$ -3-oksosteroid-5 $\beta$ -reduktasemangel i opp til 14 år er rapportert i litteraturen. Detaljerte medium til langsiktige data er tilgjengelig for 5 av disse pasientene, hvorav 1 er behandlet med kolsyre-monoterapi. Oral kolsyrebehandling er vist å: utsette eller eliminere behovet for levertransplantasjon, gjenopprette normale laboratorieparametre, forbedre histologiske lesjoner i leveren og forbedre alle pasientens symptomer betydelig. Massespektrometri-analyse av urin under kolsyrebehandling viser nærvær av kolsyre og en markant reduksjon, eller til og med komplett eliminering av de toksiske gallesyreometabolittene. Dette gjenspeiler gjenoprettelse av en effektiv responskontroll av gallesyresyntese og en metabolsk likevekt. I tillegg var kolsyrekonentrasjonen i blodet normal og fettløselige vitaminer returnerte til normalnivået.

### Pediatrik populasjon

Den kliniske erfaringen rapportert i litteraturen er fra en pasientpopulasjon med medfødt mangel på 3 $\beta$ -hydroksy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid oksidoreduktase eller  $\Delta^4$ -3-oksosteroid-5 $\beta$ -reduktase som i hovedsak inkluderer spedbarn fra fylte én måned, barn og ungdom. Det totale antallet tilfeller er imidlertid lavt.

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag.

Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert ved behov.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Kolsyre, som er en primær gallesyre, absorberes delvis i ileum. Den resterende delen transformeres ved reduksjon av 7 $\alpha$ -hydroksy-gruppen til deoksykolsyre (3 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -dihydroksy) av tarmbakterier.

Deoksykolsyre er en sekundær gallesyre. Over 90 % av de primære og sekundære gallesyrene reabsorberes i ileum av en spesifikk aktiv transportør og resirkuleres til leveren via portvenen. Resten skilles ut i feces. En liten fraksjon av gallesyrene skilles ut i urin.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Tilgjengelige ikke-kliniske data i litteraturen indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjonstoksisitet. Studiene har imidlertid ikke vært gjennomført på samme detaljnivå som for et farmasøytisk middel, i og med at kolsyre er en fysiologisk substans i dyr og mennesker.

Intravenøs LD<sub>50</sub> av kolsyre hos mus er 350 mg/kg kroppsvekt. Parenteral administrasjon kan forårsake hemolyse og hjertestans. Administrert oralt har gallesyrer og salter generelt bare mindre toksisk potensial. Oral LD<sub>50</sub> hos mus er 1520 mg/kg. I studier med gjentatt dosering, har hyppig rapporterte effekter av kolsyre inkludert redusert kroppsvekt, diaré og leverskade med økte transaminaser. Økt levervekt og gallesteiner er blitt rapportert i studier med gjentatt dosering, der kolsyre ble administrert samtidig med kolesterol.

Kolsyre viste ikke-signifikant mutagen aktivitet i et batteri med gentoksisitetstester utført *in vitro*.  
Dyrestudier viste at kolsyre ikke fremkalte noen teratogen effekt eller føtal toksisitet.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Kapselinnhold:  
Laktosemonohydrat,  
Kolloidal vannfri silika,  
Magnesiumstearat.

Kapselskall:  
Gelatin (fra storfe),  
Titandioksid (E171),  
Indigokarmin (E132),  
Gul jernoksid (E172).

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Gjennomtrykkspakninger (blister) i PVC/PVDC-aluminium med 10 kapsler.  
Pakningsstørrelser: 30, 60, 120.  
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

#### Bruk i den pediatrike populasjonen

Se også pkt. 4.2. For nyfødte og barn som ikke kan svelge kapsler, kan kapslene åpnes og innholdet settes til i melkeerstatning eller eple/appelsinjuice eller eple/aprikosjuice tilpasset nyfødte. Andre matvarer som fruktkompott eller yoghurt kan være egnet for administrasjon, men det er ingen tilgjengelige data om forlikelighet eller smaksendring.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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



**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/870/004  
EU/1/13/870/005  
EU/1/13/870/006

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 12 september 2013  
Dato for siste fornyelse: 24 april 2019

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER  
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK  
ETTER AUTORISASJON FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT  
GRUNNLAG**

## A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

## B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

## C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal, i samarbeid med medlemslandenes kompetente myndigheter, før lansering iverksette et opplæringsprogram for leger som skal gi opplæringsmaterieell vedrørende korrekt diagnostisering og forskrivning av behandling av medfødte feil i primær gallesyresyntese på grunn av  $3\beta$ -hydroksy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid-oksidoreduktasemangel eller  $\Delta^4$ -3-oksosteroid-5 $\beta$ -reduktasemangel og for å informere om forventet og potensiell risiko forbundet med behandlingen.

Legenes opplæringsprogram skal inneholde følgende hovedelementer:

- Forskrivning av supratherapeutisk dose (MedDRA-begrep: Legemiddeltoksisitet)

- Risiko for gallesteiner

**E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG**

Ettersom dette er en godkjenning gitt på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
<p>CTRS forplikter seg til å overvåke sikkerhet og effekt hos pasienter behandlet med Orphacol fra en pasientovervåkingsdatabase hvor protokollen er godkjent av CHMP og er dokumentert i Orphacol RMP.</p> <p>Formålet med dette overvåkingsprogrammet er å overvåke den økende mengden tilgjengelige data om effekt og sikkerhet ved behandling av medfødte feil ved primær gallesyresyntese, forårsaket av 3β-hydroksey-Δ<sup>5</sup>-C<sub>27</sub>-steroid-oksidoreduktasemangel eller Δ<sup>4</sup>-3-oksosteroid-5β-reduktasemangel, med Orphacol hos spedbarn, barn, ungdom og voksne.</p> <p>Rapporter om rekrutteringsprogresjonen til pasientovervåkingsdatabasen vil bli analysert og rapportert til CHMP samtidig med de periodiske sikkerhetsrapportene (av sikkerhetsmessige årsaker) og de årlige revurderingene (for effekt og sikkerhet). Progresjonen og resultatene fra databasen vil danne grunnlaget for den årlige revurderingen av nytte/risiko-profilen til Orphacol.</p>	<p>- PSUR - Årlig revurdering</p>

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN**

**KARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Orphacol 50 mg harde kapsler  
kolinsyre

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 50 mg kolsyre.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 harde kapsler  
60 harde kapsler  
120 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Skal ikke tygges.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet



**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC {nummer}  
SN {nummer}  
NN {nummer}

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN**

**KARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Orphacol 250 mg harde kapsler  
Kolsyre

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 250 mg kolsyre.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 harde kapsler  
60 harde kapsler  
120 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Skal ikke tygges.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC {nummer}  
SN {nummer}  
NN {nummer}

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTERE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Orphacol 50 mg kapsler  
Kolsyre

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Laboratoires CTRS

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER**

**BLISTERE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Orphacol 250 mg kapsler  
Kolsyre

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Laboratoires CTRS

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

**Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**  
**Orphacol 50 mg harde kapsler**  
**Orphacol 250 mg harde kapsler**  
Kolsyre

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få bruk for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Orphacol er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Orphacol
3. Hvordan du bruker Orphacol
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Orphacol
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

## **1. Hva Orphacol er og hva det brukes mot**

Orphacol inneholder kolsyre, en gallesyre som normalt produseres av leveren. Visse medisinske tilstander forårsakes av defekter i gallesyreproduksjonen og Orphacol brukes til behandling av spedbarn fra fylte én måned til 2 år, barn, ungdom og voksne med disse medisinske tilstandene. Kolsyren som finnes i Orphacol erstatter gallesyrer som mangler på grunn av defekter i gallesyreproduksjon.

## **2. Hva du må vite før du bruker Orphacol**

### **Bruk ikke Orphacol**

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor kolsyre eller et av de andre innholdsstoffene i Orphacol.
- hvis du tar fenobarbital, et legemiddel mot epilepsi.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Under behandlingen vil legen din ta blod- og urinprøver ved forskjellige tidspunkt og utføre ulike tester med disse. Dette for å se hvordan kroppen din takler dette legemidlet og for å finne frem til den dosen du trenger. Det vil være nødvendig med hyppigere prøver dersom du vokser fort eller dersom du er syk (dersom du har f.eks. leverproblemer) eller dersom du er gravid.

### **Andre legemidler og Orphacol**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Enkelte legemidler som brukes til å senke kolesterolnivået, såkalte gallesyre-kompleksdannere (kolestyramin, kolestipol, kolesevelam), og aluminiumholdige legemidler til behandling av halsbrann, kan redusere effekten av Orphacol. Hvis du bruker disse legemidlene, skal du ta Orphacol minst 5 timer før



eller minst 5 timer etter at du har tatt disse andre legemidlene. Ciclosporin (et legemiddel som brukes til å undertrykke immunsystemet) kan også endre effekten av Orphacol. Informer legen hvis du tar ciklosporin.

### **Graviditet og amming**

Snakk med lege før du planlegger å bli gravid. Ta en graviditetstest straks du mistenker at du kan være gravid. Det er svært viktig at du fortsetter å ta Orphacol under svangerskapet.

Hvis du blir gravid under behandlingen med Orphacol, vil doktoren bestemme hvilken behandling og dosering som er best i din situasjon. Som en forholdsregel, skal du og det ufødte barnet overvåkes nøye under svangerskapet.

Orphacol kan brukes samtidig med amming. Informer legen hvis du planlegger å amme eller hvis du allerede ammer før du tar Orphacol.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Orphacol forventes ikke å ha noen effekt på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **Orphacol inneholder laktose**

Orphacol inneholder en viss sukkerart (laktosemonohydrat). Dersom legen har fortalt deg at du er intolerant overfor enkelte sukkerarter, skal du kontakte legen før du tar Orphacol.

## **3. Hvordan du bruker Orphacol**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Den vanlige startdosen er 5 til 15 mg per kilo kroppsvekt hver dag for spedbarn, barn, ungdommer og voksne.

Før behandlingen vil legen vurdere laborietestene for å bestemme hvilken dose som er korrekt for deg. Avhengig av kroppens reaksjon vil legen justere dosen ytterligere.

Orphacol kapsler skal svelges samtidig med et måltid til omtrent samme tidspunkt hver dag, om morgenen og/eller kvelden. Ved å ta Orphacol til regelmessige tidspunkt med et måltid vil du lettere huske på å ta medisinen, samt hjelpe kroppen med å ta opp medisinen. Kapslene må svelges hele sammen med vann. De skal ikke tygges.

Dersom legen din har foreskrevet en dose som krever at du tar mer enn én kapsel per dag, kan du og legen bestemme når du skal ta legemidlet i løpet av dagen. Du kan for eksempel ta én kapsel om morgenen og én om kvelden. På denne måten trenger du ikke ta flere kapsler samtidig.

### **Bruk hos barn**

For babyer og barn som ikke kan svelge kapsler, kan kapselen åpnes og innholdet has i melkeerstatning eller eple/appelsinjuice eller eple/aprikosjuice tilpasset små barn.

### **Dersom du tar for mye av Orphacol**

Dersom du tar for mye av Orphacol, skal du ta kontakt med lege så snart som mulig. Legen vil vurdere resultatene av laborietestene og gi deg råd om du bør fortsette behandlingen med den normale dosen.

### **Dersom du har glemt å ta Orphacol**

Ta den neste dosen når du normalt ville ha tatt den. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

#### **Dersom du avbryter behandling med Orphacol**

Dersom du slutter å ta Orphacol, er det en risiko for å få permanent skade på leveren. Du må ikke slutte å ta Orphacol såfremt ikke legen råder deg til det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Flere pasienter har opplevd kløe og/eller diaré, men det er ikke kjent hvor sannsynlig det er for at dette oppstår (hyppighet kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data). Hvis kløe og/eller diaré varer i mer enn tre dager, skal du informere legen om dette.

Det er rapportert om økning av leverenzymmer (serumtransaminaser) hos flere pasienter under behandling med Orphacol (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Legen din vil avgjøre hva som skal gjøres hvis dette hender med deg.

Gallesteiner er rapportert etter langvarig behandling med Orphacol.

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

#### **5. Hvordan du oppbevarer Orphacol**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Orphacol etter utløpsdatoen som er angitt på esken og gjennomtrykkspakningen (blister) etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger, skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

#### **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

##### **Sammensetning av Orphacol**

- Virkestoffet er kolsyre.  
*Orphacol 50 mg*: Hver harde kapsel inneholder 50 mg kolsyre.  
*Orphacol 250 mg*: Hver harde kapsel inneholder 250 mg kolsyre.
- Hjelpstoffene er:  
**Kapselinhold**: Laktosemonohydrat (se avsnitt 2 under “Orphacol inneholder laktose” for ytterligere opplysninger), kolloidal vannfri silika, magnesiumstearat

Kapselskall:

Orphacol 50 mg: Gelatin, titandioksid (E171), indigokarmin (E132);

Orphacol 250 mg: Gelatin, titandioksid (E171), indigokarmin (E132), gult jernoksid (E172).

**Hvordan Orphacol ser ut og innholdet i pakningen**

Orphacol leveres som avlange, harde kapsler. Kapsler med 50 mg kolsyre er blå og hvite, og kapsler med 250 mg kolsyre er grønne og hvite. De fås i gjennomtrykkspakninger (blister) på 10 kapsler hver.

Pakningsstørrelsene er på 30, 60 og 120 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Laboratoires CTRS

63, rue de l'Est

92100 Boulogne-Billancourt

Frankrike

Tilvirker

Laboratoires CTRS

63, rue de l'Est

92100 Boulogne-Billancourt

Frankrike

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**

Laboratoires CTRS

Tél/Tel: +32 (0)2 40 11 442

ctrs@ctrs.fr

**Lietuva**

Immedica Pharma AB

Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500

info@immedica.com

**България**

Laboratoires CTRS

Тел.: + 33 (0)1 707 60 637

ctrs@ctrs.fr

**Luxembourg/Luxemburg**

Laboratoires CTRS

Tél/Tel: +352 278 62 329

ctrs@ctrs.fr

**Česká republika**

Laboratoires CTRS

Tel.: + 33 (0)1 70 76 06 37

ctrs@ctrs.fr

**Magyarország**

Medis Hungary Kft

Tel: +36 (2) 380 1028

info@medis.hu

**Danmark**

Immedica Pharma AB

Tlf: +46 (0)8 533 39 500

info@immedica.com

**Malta**

Laboratoires CTRS

Tel: +356 2776 1358

ctrs@ctrs.fr

**Deutschland**

Laboratoires CTRS

Tel: +49 (0)3022153008

ctrs@ctrs.fr

**Nederland**

Laboratoires CTRS

Tel: +31 (0)2 070 38 155

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

**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

**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

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag.

Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert ved behov.

### **Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency, EMA): <http://www.ema.europa.eu/>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.