

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Orphacol 50 mg kapslar, hårda
Orphacol 250 mg kapslar, hårda

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Orphacol 50 mg kapslar, hårda
Varje hård kapsel innehåller 50 mg cholsyra.

Orphacol 250 mg kapslar, hårda
Varje hård kapsel innehåller 250 mg cholsyra.

Hjälpämne med känd effekt: Laktosmonohydrat (145,79 mg per 50 mg-kapsel och 66,98 mg per 250 mg-kapsel).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel (kapsel).

Orphacol 50 mg kapslar, hårda
Avlånga, opaka, blå och vita kapslar.

Orphacol 250 mg kapslar, hårda
Avlånga, opaka, gröna och vita kapslar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Orphacol är avsett för spädbarn, barn och ungdomar från 1 månad till 18 år samt vuxna för behandling av medfödda rubbningar i syntesen av primära gallsyror orsakad av 3β -hydroxi- Δ^5 -C₂₇-steroid-oxidoreduktasbrist eller Δ^4 -3-oxosteroid- 5β -reduktasbrist.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling måste påbörjas och övervakas av en gastroenterolog/hepatolog med erfarenhet av sådan behandling eller barn gastroenterolog/barnhepatolog när det gäller pediatrika patienter.

Vid kvarstående uteblivet behandlingssvar på monoterapi med cholsyra ska andra behandlingsalternativ övervägas (se avsnitt 4.4). Patienterna ska övervakas enligt följande schema: var 3:e månad under det första året, var 6:e månad under efterföljande tre år och därefter en gång om året (se nedan).

Dosering

Dosen måste justeras vid en specialistavdelning efter den enskilda patientens behov enligt kromatografiska profiler för gallsyror i blod och/eller urin.

3 β -hydroxi- Δ^5 -C₂₇-steroid-oxidoreduktasbrist

Den dagliga dosen varierar mellan 5 och 15 mg/kg hos spädbarn, barn, ungdomar och vuxna. Minimidosen i alla åldersgrupper är 50 mg och dosen justeras i steg om 50 mg. Hos vuxna ska den dagliga dosen inte överskrida 500 mg.

Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reduktasbrist

Den dagliga dosen varierar mellan 5 och 15 mg/kg hos spädbarn, barn, ungdomar och vuxna. Minimidosen i alla åldersgrupper är 50 mg och dosen justeras i steg om 50 mg. Hos vuxna ska den dagliga dosen inte överskrida 500 mg.

Den dagliga dosen kan delas upp, om den består av mer än en kapsel, för att efterlikna den kontinuerliga produktionen av cholsyra i kroppen och för att minska antal kapslar som tas vid samma tillfälle.

I inledningsskedet av behandlingen och vid dosjustering ska gallsyrevärden i serum och/eller urin övervakas noggrant (minst var tredje månad under det första året och var sjätte månad under det andra året) med hjälp av lämpliga analysmetoder. Koncentrationerna av de onormala gallsyremetaboliter som syntetiseras vid 3 β -hydroxi- Δ^5 -C₂₇-steroid-oxidoreduktasbrist (3 β , 7 α -dihydroxi- och 3 β , 7 α , 12 α -trihydroxi-5-cholsyror) eller Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reduktasbrist (3-oxo-7 α -hydroxi- och 3-oxo-7 α , 12 α -dihydroxi-4-cholsyror) ska fastställas. Vid varje undersökning ska behovet av dosjustering utvärderas. Den lägsta dosen cholsyra som effektivt minskar gallsyremetaboliterna till så nära noll som möjligt ska väljas.

Patienter som tidigare behandlats med andra gallsyre- eller cholsyrepreparat ska på samma sätt noggrant övervakas i inledningsskedet av behandlingen med Orphacol. Dosen ska justeras enligt beskrivningen ovan.

Även levervärden ska övervakas, företrädesvis oftare än gallsyrevärden i serum och/eller urin. Förhöjda värden för gammaglutamyltransferas (GGT) i serum, alaninaminotransferas (ALAT) och/eller gallsyror i serum över normala nivåer kan tyda på överdosering. Övergående ökning av transaminasvärden i inledningsskedet av behandlingen med cholsyra har observerats och indikerar inget behov av dosminskning om GGT inte är förhöjt och gallsyrevärden i serum sjunker eller ligger på normal nivå.

Efter inledningsskedet ska gallsyrevärden i serum och/eller urin (med användning av lämpliga analysmetoder) och levervärden kontrolleras minst en gång om året och dosen ska justeras enligt detta. Behandlingen under perioder av snabb tillväxt, samtidig sjukdom och graviditet (se avsnitt 4.6) ska övervakas ytterligare, eller med mer frekventa undersökningar.

Särskilda populationer

Äldre (≥ 65 år)

Erfarenhet saknas från äldre patienter. Dosen med cholsyra ska justeras efter den enskilda patientens behov.

Nedsatt njurfunktion

Det finns inga data tillgängliga för patienter med nedsatt njurfunktion. Dosen med cholsyra ska justeras efter den enskilda patientens behov.

Nedsatt leverfunktion

Det finns begränsade data tillgängliga för patienter med lindrigt till allvarligt nedsatt leverfunktion i samband med 3β -hydroxi- Δ^5 -C₂₇-steroid-oxidoreduktasbrist eller Δ^4 -3-oxosteroid- 5β -reduktasbrist. Patienter förväntas vid diagnos uppvisa någon grad av nedsatt leverfunktion, som förbättras under behandlingen med cholsyra. Dosen med cholsyra ska justeras efter den enskilda patientens behov.

Erfarenhet saknas från patienter med nedsatt leverfunktion orsakad av annat än 3β -hydroxi- Δ^5 -C₂₇-steroid-oxidoreduktasbrist eller Δ^4 -3-oxosteroid- 5β -reduktasbrist och inga dosrekommendationer kan anges. Patienter med nedsatt leverfunktion ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.4.).

Familjär hypertriglyceridemi

Patienter med nyligen diagnostiserad familjär hypertriglyceridemi, eller förekomst av sjukdomen i släkten, förväntas ha minskad intestinal absorption av cholsyra. Dosen cholsyra för dessa patienter måste fastställas och justeras enligt tidigare beskrivning. En högre och säker dos kan krävas, som är markant högre än den dagliga maxdosen om 500 mg hos vuxna patienter.

Pediatrisk population

Spädbarn från en månads ålder, barn och ungdomar har behandlats med cholsyra.

Dosrekommendationerna återspeglar användningen i denna population. Den dagliga dosen för spädbarn i åldern 1 månad till 2 år, barn och ungdomar varierar från 5 till 15 mg/kg och måste justeras efter den enskilda patientens behov.

Administreringssätt

Kapslar med Orphacol måste tas tillsammans med mat vid ungefär samma tid varje dag, på morgonen och/eller kvällen. Administrering tillsammans med mat kan öka biotillgängligheten för cholsyra och förbättra tolerabiliteten. Regelbunden administrering på fasta tider främjar patientens eller vårdgivarens följsamhet. Kapslarna måste sväljas hela med vatten utan att tuggas.

För spädbarn och barn som inte kan svälja kapslarna kan dessa öppnas och innehållet blandas med bröstmjölksersättning eller juice. För ytterligare information, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig användning av fenobarbital eller primidon och cholsyra (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Fall av allvarlig levertoxicitet, inklusive fall med dödlig utgång, har rapporterats vid användning av cholsyra. Behandlingen med cholsyra hos patienter med befintlig nedsatt leverfunktion, ska ges under noggrann övervakning och ska avbrytas för alla patienter om rubbad hepatocellulär funktion, angett som protrombintid, inte förbättras inom 3 månader efter påbörjad behandling med cholsyra. En samtidig sänkning av totalhalten av gallsyror i urinen ska observeras. Behandlingen ska avbrytas tidigare om det finns tydliga tecken på allvarlig leversvikt.

Familjär hypertriglyceridemi

Patienter med nyligen diagnostiserad familjär hypertriglyceridemi, eller förekomst av sjukdomen i släkten, förväntas ha minskad intestinal absorption av cholsyra. Dosen cholsyra för dessa patienter ska fastställas och justeras enligt tidigare beskrivning. En högre dos kan krävas, som är markant högre än den dagliga dosen om 500 mg hos vuxna patienter.

Hjälpämnen

Kapslarna med Orphacol innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Fenobarbital och primidon, vilket delvis metaboliseras till fenobarbital, motverkar effekten av cholsyra. Användning av fenobarbital eller primidon hos patienter med 3β -hydroxi- Δ^5 -C₂₇-steroid-oxidoreduktasbrist eller Δ^4 -3-oxosteroid- 5β -reduktasbrist som behandlas med cholsyra är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Alternativa behandlingar bör användas.

Ciklosporin ändrar farmakokinetiken för cholsyra genom att hämma upptaget i levern och den hepatobiliära utsöndringen av gallsyror, samt även dess farmakodynamik genom att hämma kolesterol- 7α -monooxygenas. Samadministrering bör undvikas. Om administrering av ciklosporin anses nödvändig ska gallsyrevärden i serum och urin noggrant övervakas och dosen med cholsyran justeras enligt detta.

Gallsyrabindare (kolestyramin, kolestipol, kolesevelam) och vissa syrabindande medel (som aluminiumhydroxid) binder gallsyror vilket resulterar i att de elimineras. Administrering av dessa läkemedel förväntas minska effekten av cholsyra. Dosen med gallsyrabindare eller syrabindande medel och dosen med cholsyra måste intas med 5 timmars mellanrum, oavsett vilket läkemedel som administreras först.

Ursodeoxicholsyra hämmar kompetitivt absorptionen av andra gallsyror, inklusive cholsyra, och ersätter dem i den enterohepatiska poolen, vilket minskar effektiviteten av negativ feedback-hämning på gallsyrasyntesen som tillhandahålls av oral cholsyra. För patienter som ordineras en kombination av ursodeoxicholsyra och cholsyra doserat en gång per dag, bör administreringen av båda läkemedlen separeras: ett läkemedel ska ges på morgonen och det andra läkemedlet ska ges på kvällen, oavsett vilket läkemedel som ges först. För de patienter som ordineras en kombination av ursodeoxicholsyra och cholsyra, i uppdelade doser av cholsyra och/eller ursodeoxicholsyra under dagen, bör administreringen av dessa läkemedel separeras med flera timmar.

Effekten av mat på biotillgängligheten för cholsyra har inte undersökts. Det finns en teoretisk möjlighet att administrering tillsammans med mat kan öka biotillgängligheten för cholsyra och förbättra tolerabiliteten.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor eller deras partner behöver inte använda preventivmedel under behandling med cholsyra. Fertila kvinnor ska så snart som möjligt göra ett graviditetstest vid en misstänkt graviditet.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data (mindre än 20 graviditeter) från användning av cholsyra hos gravida kvinnor. De gravida kvinnor som exponerades uppvisade inga biverkningar av cholsyra och graviditeterna resulterade i normala, friska barn. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Det är av yttersta vikt att gravida kvinnor fortsätter behandlingen under graviditeten. Som en försiktighetsåtgärd ska gravida kvinnor och deras ofödda barn övervakas noggrant.

Amning

Cholsyra/metaboliter utsöndras i bröstmjolk, men vid terapeutiska doser av Orphacol förväntas inga effekter på ammade nyfödda/spädbarn. Orphacol kan användas under amning.

Fertilitet

Det finns inga data tillgängliga om effekten av cholsyra på fertilitet. Vid terapeutiska doser förväntas inga effekter på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cholsyra har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

På grund av att sjukdomarna är sällsynta är informationen om de allvarligaste och/eller vanligast förekommande biverkningar begränsad. Diarré, förhöjda transaminaser och klåda har associerats med överdosering och försvann efter dosreduktion. Utveckling av gallstenar i samband med långtidsbehandling har rapporterats hos ett begränsat antal patienter.

Lista över biverkningar i tabellform

I följande tabell anges de biverkningar som rapporterats i den vetenskapliga litteraturen vid behandling med cholsyra. Frekvensen av biverkningarna är inte känd (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA organsystem	Biverkning
Magtarmkanalen	Diarré
Lever och gallvägar	Förhöjda transaminaser Gallsten
Hud och subkutan vävnad	Klåda

Beskrivning av valda biverkningar

Utveckling av klåda och/eller diarré har observerats under behandling med Orphacol. Dessa biverkningar klingade av efter dosreduktion och tyder på överdosering. Hos patienter som uppvisar klåda och/eller ihållande diarré ska gallsyror i serum och/eller urin kontrolleras för att se om eventuell överdosering föreligger (se avsnitt 4.9).

Gallsten har rapporterats efter långvarig behandling.

Pediatrisk population

Säkerhetsuppgifterna härrör huvudsakligen från pediatrika patienter. Den tillgängliga vetenskapliga litteraturen är inte tillräcklig för att upptäcka skillnader i säkerhet för cholsyra inom de pediatrika åldersgrupperna eller mellan pediatrika patienter och vuxna.

Andra särskilda populationer

Se avsnitt 4.2 för användning av Orphacol för särskilda populationer.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Fall av symtomatisk överdosering har rapporterats, även oavsiktlig överdosering. Kliniska fynd begränsades till klåda och diarré. Laboratorieprover visade förhöjda värden av gammaglutamyltransferas (GGT) i serum och gallsyrekoncentrationer i serum. Efter dosminskning försvann de kliniska tecknen och laboratorievärdena blev normala.

Vid en oavsiktlig överdosering ska behandlingen fortsätta med rekommenderad dos efter det att kliniska tecken och/eller biologiska avvikelser normaliserats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gallsyror och derivat, cholsyra, ATC-kod: A05AA03

Cholsyra är den vanligaste primära gallsyran hos människa. Hos patienter med medfödd 3β -hydroxi- Δ^5 - C_{27} -steroid-oxidoreduktasbrist och Δ^4 -3-oxosteroid- 5β -reduktasbrist är biosyntesen av primära gallsyror reducerad eller saknas helt. Båda dessa medfödda sjukdomar är ytterst sällsynta, med en prevalens i Europa av cirka 3–5 patienter per 10 miljoner invånare med 3β -hydroxi- Δ^5 - C_{27} -steroid-oxidoreduktasbrist och en uppskattningsvis tio gånger lägre prevalens av Δ^4 -3-oxosteroid- 5β -reduktasbrist. Vid obehandlad sjukdom dominerar ofysiologiska kolestatiska och hepatotoxiska gallsyremetaboliter i lever, serum och urin. Den rationella grunden för behandling består i att korrigera den gallsyreberoende komponenten i gallflödet så att det blir möjligt att återfå normal biliär utsöndring och biliär eliminering av toxiska metaboliter; hämma produktionen av toxiska gallsyremetaboliter genom negativ feedback på kolesterol- 7α -monooxygenas, som är det hastighetsbestämmande enzymet i gallsyresyntesen; samt förbättra patientens näringsstatus genom att korrigera tarmens malabsorption av fett och fettlösliga vitaminer.

Klinisk erfarenhet har rapporterats i den vetenskapliga litteraturen från små kohorter av patienter och rapporter om enskilda fall; det absoluta patientantalet är litet på grund av att tillstånden är sällsynta. Eftersom de är sällsynta har det även varit omöjligt att genomföra kontrollerade kliniska studier. Totalt finns resultat rapporterade i den vetenskapliga litteraturen från behandling med cholsyra för cirka 60 patienter med 3β -hydroxi- Δ^5 - C_{27} -steroid-oxidoreduktasbrist. Detaljerade data om behandling under lång tid med cholsyra som monoterapi finns tillgängliga för 14 patienter som observerats i upp till 12,9 år. Behandlingsresultat med cholsyra hos sju patienter med Δ^4 -3-oxosteroid- 5β -reduktasbrist i upp till 14 år finns rapporterade i den vetenskapliga litteraturen. Detaljerade data om behandling under medellång till lång tid finns tillgängliga för 5 av dessa patienter, varav 1 har behandlats med cholsyra som monoterapi. Oral behandling med cholsyra har visat sig fördröja eller undanröja behovet av levertransplantation; ge normala laboratorievärden; förbättra histologiska lesioner i levern, och markant förbättra samtliga symtom hos patienten. Masspektrometrianalys av urin under behandling med cholsyra visar förekomst av cholsyra och en markant minskning, eller till och med fullständig eliminering, av de toxiska gallsyremetaboliterna. Detta återspeglar att en effektiv feedbackreglering av gallsyresyntesen och en metabolisk jämvikt har återställts. Dessutom var koncentrationen av cholsyra i blodet normal och de fettlösliga vitaminerna återigen inom sitt normala intervall.

Pediatrisk population

Den kliniska erfarenheten som rapporteras i den vetenskapliga litteraturen är från en patientpopulation med medfödd 3β -hydroxi- Δ^5 - C_{27} -steroid-oxidoreduktasbrist eller Δ^4 -3-oxosteroid- 5β -reduktasbrist som huvudsakligen omfattar spädbarn från en månads ålder, barn och ungdomar. Det absoluta antalet fall är emellertid litet.

Detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall”.

Det innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel beroende på att sjukdomen är sällsynt.

Europeiska läkemedelsmyndigheten kommer att granska all ny information som kan bli tillgänglig varje år och uppdatera denna produktresumé om det är nödvändigt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Cholsyra, en primär gallsyra, absorberas delvis i ileum. Den resterande delen omvandlas genom att bakterier i tarmen reducerar 7 α -hydroxylgruppen till deoxicholsyra (3 α , 12 α -dihydroxi). Deoxicholsyra är en sekundär gallsyra. Mer än 90 % av de primära och sekundära gallsyrorna reabsorberas i ileum genom en specifik aktiv transportör och recirkuleras till levern via portvenen; resten utsöndras i avföringen. En bråkdel av gallsyrorna utsöndras i urinen.

Inga farmakokinetiska studier för Orphacol finns tillgängliga.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Tillgängliga icke kliniska data i litteraturen visade inte några särskilda risker för människa baserat på studier av säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter. Dessa studier har emellertid inte genomförts på samma detaljnivå som för ett läkemedel, eftersom cholsyra är en fysiologisk substans i djur och människa.

Intravenöst LD₅₀ för cholsyra i möss är 350 mg/kg kroppsvikt. Parenteral administrering kan orsaka hemolys och hjärtstopp. Vid oral administrering är den toxiska potentialen hos gallsyror och salter i regel endast obetydlig. Oralt LD₅₀ i mus är 1 520 mg/kg. I studier med upprepad dos har vanliga rapporterade effekter av cholsyra bland annat varit viktninskning, diarré och leverskador med förhöjda transaminaser. Ökad levervikt och gallsten har rapporterats i studier med upprepad dos vid samtidig administrering av cholsyra med kolesterol.

Cholsyra visade icke-signifikant mutagen aktivitet vid ett antal *in vitro* genotoxicitetstester. Djurstudier visade att cholsyra inte hade några teratogena eller fetotoxiska effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll:
Laktosmonohydrat
Kollodial vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Kapselns hölje, Orphacol 50 mg-kapsel:
Gelatin (bovint ursprung)
Titandioxid (E 171)
Indigokarmin (E 132)

Kapselns hölje, Orphacol 250 mg-kapsel:
Gelatin (bovint ursprung)
Titandioxid (E 171)
Indigokarmin (E 132)
Gul järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning (PVC/PVDC/Al) med 10 kapslar.

Förpackningsstorlekar: 30, 60, 120.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Användning i den pediatriiska populationen

Se även avsnitt 4.2. För spädbarn och barn som inte kan svälja kapslarna kan dessa öppnas och innehållet blandas med bröstmjölk ersättning eller äpple/apelsinjuice alternativt äpple/aprikosjuice avsedd för spädbarn. Annan mat som fruktkompott eller yoghurt kan vara lämplig för administrering, men inga data finns tillgängliga om kompatibilitet eller smaklighet.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orphacol 50 mg-kapsel:

EU/1/13/870/001

EU/1/13/870/002

EU/1/13/870/003

Orphacol 250 mg-kapsel

EU/1/13/870/004

EU/1/13/870/005

EU/1/13/870/006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12 september 2013

Datum för den senaste förnyelsen: 24 april 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE
FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Frankrike

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan produkten släpps ut på marknaden ska innehavaren av godkännande för försäljning i samförstånd med de berörda myndigheterna i medlemsstaterna genomföra ett utbildningsprogram för läkare i syfte att tillhandahålla utbildningsmaterial om korrekt diagnostisering och behandlingsplanering vid behandling av medfödda rubbningar i syntesen av primära gallsyror orsakad av 3β -hydroxi- Δ^5 -C₂₇-steroid-oxidoreduktasbrist eller Δ^4 -3-oxosteroid- 5β -reduktasbrist, samt informera om förväntade och potentiella risker med behandlingen.

Utbildningsprogrammet för läkare ska innehålla följande viktiga delar:

- Förskrivning av en supratherapeutisk dos (term enligt MedDRA: läkemedelstoxicitet)
- Risk för gallsten.

E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL

Då detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall” i artikel 14.8 i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, genomföra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
THERAVIA förbinder sig att övervaka säkerhet och effekt hos patienter som behandlas med Orphacol via en patientövervakningsdatabas, vars protokoll är godkänt av CHMP och finns dokumenterat i riskhanteringsplanen för Orphacol. Målet med detta övervakningsprogram är att övervaka insamlade data om effekt och säkerhet vid behandling med Orphacol för medfödda rubbningar i syntesen av primära gallsyror orsakad av 3 β -hydroxi- Δ^5 -C ₂₇ -steroid-oxidoreduktasbrist eller Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -reduktasbrist hos spädbarn, barn, ungdomar och vuxna. Rapporter om hur rekryteringen till patientövervakningsdatabasen fortskrider kommer att analyseras och rapporteras till CHMP i de periodiska säkerhetsrapporterna (PSUR) (när det gäller säkerhet) och de årliga omprövningarna (när det gäller effekt och säkerhet). Utvecklingen av och resultaten från databasen kommer att utgöra grunden för den årliga omprövningen av nytta/risk-förhållandet för Orphacol.	- PSUR - årlig omprövning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Orphacol 50 mg kapslar, hårda
Orphacol 250 mg kapslar, hårda

Cholsyra

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 50 mg cholsyra.
Varje hård kapsel innehåller 250 mg cholsyra.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 hårda kapslar
60 hårda kapslar
120 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Kapseln ska inte tuggas.
Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Orphacol 50 mg kapslar
Orphacol 250 mg kapslar

Cholsyra

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

THERAVIA

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Orphacol 50 mg kapslar, hårda Orphacol 250 mg kapslar, hårda cholsyra

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Orphacol är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Orphacol
3. Hur du tar Orphacol
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Orphacol ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Orphacol är och vad det används för

Orphacol innehåller cholsyra, en gallsyra som normalt bildas i levern. Vissa sjukdomar orsakas av bristande förmåga att bilda gallsyror och Orphacol används för att behandla spädbarn i åldersgruppen 1 månad till 2 år, barn, ungdomar och vuxna med dessa sjukdomar. Cholsyran i Orphacol ersätter de gallsyror som saknas på grund av den bristande förmågan att bilda gallsyror.

2. Innan du tar Orphacol

Ta inte Orphacol

- om du är allergisk mot cholsyra eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du tar fenobarbital eller primidon, ett läkemedel som används för att behandla epilepsi.

Varningar och försiktighet

Under behandlingen kommer läkaren att genomföra olika blod- och urintester vid olika tidpunkter för att se hur din kropp reagerar på detta läkemedel, och för att ta reda på vilken dos du behöver. Tättare tester behövs om du växer snabbt eller om du är sjuk (om du t.ex. har leverproblem), eller om du är gravid-

Andra läkemedel och Orphacol

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Vissa läkemedel som används för att sänka kolesterolnivån, så kallade gallsyrabindare (kolestyramin, kolestipol, kolesevelam), och läkemedel mot halsbränna som innehåller aluminium kan minska effekten

av Orphacol. Om du tar något av dessa läkemedel ska du ta Orphacol minst 5 timmar före eller efter du tagit dessa läkemedel.

Ciklosporin (ett läkemedel som används för att minska kroppens immunförsvar) kan också påverka effekten av Orphacol. Tala om för läkare om du tar ciklosporin.

Ursodeoxicholsyra kan minska effekten av Orphacol om båda läkemedlen tas samtidigt. Om du ordinerats ursodeoxicholsyra tillsammans med Orphacol och läkemedlen ska tas en gång om dagen, ska du ta det ena läkemedlet på morgonen och det andra läkemedlet på kvällen. Om du ordinerats flera doser av ursodeoxicholsyra och/eller Orphacol per dag ska du fråga din läkare eller apotekspersonal om råd om korrekt doseringsordning, eftersom dessa läkemedel ska tas med flera timmars mellanrum.

Graviditet och amning

Rådfråga läkare om du planerar att bli gravid.

Gör ett graviditetstest genast när du misstänker att du kan vara gravid. Det är mycket viktigt att du fortsätter att ta Orphacol under graviditeten.

Om du blir gravid under behandlingen med Orphacol kommer läkaren att avgöra vilken behandling och dos som är lämplig för dig. Som en försiktighetsåtgärd ska du och ditt ofödda barn övervakas noggrant under graviditeten.

Orphacol kan användas under amning. Tala om för läkare om du planerar att amma eller ammar innan du tar Orphacol.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Orphacol förväntas inte ha någon effekt på körförmåga eller användning av maskiner.

Orphacol innehåller laktos

Orphacol innehåller en viss sockerart (laktosmonohydrat). Om du vet att du inte tål vissa sockerarter bör du kontakta läkare innan du tar Orphacol.

3. Hur du tar Orphacol

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Vanlig startdos är 5 till 15 mg per kg kroppsvikt dagligen för spädbarn, barn, ungdomar och vuxna.

Innan du påbörjar behandlingen kommer läkaren att utvärdera dina laboratorietester för att fastställa lämplig dos. Dosen kommer eventuellt att justeras igen beroende på hur du svarar på läkemedlet.

Kapslarna med Orphacol tas genom munnen i samband med en måltid vid ungefär samma tid varje dag, på morgonen och/eller kvällen. Om du tar Orphacol på fasta tider i samband med en måltid blir det lättare att komma ihåg att ta läkemedlet, och det kan dessutom bidra till att läkemedlet lättare tas upp i kroppen.

Kapslarna måste sväljas hela med vatten och ska inte tuggas.

Om läkaren har ordinerat en dos som innebär att du måste ta mer än en kapsel per dag kan du i samråd med läkaren bestämma vid vilka tidpunkter du bör ta dem. Du kan till exempel ta en kapsel på morgonen och en på kvällen. På så vis behöver du inte ta lika många kapslar åt gången. Dock är detta kanske inte möjligt om du samtidigt har ordinerats ett annat läkemedel som innehåller ursodeoxicholsyra. I så fall bör du rådfråga din läkare eller apotekspersonal om korrekt doseringsföljd av ursodeoxicholsyra och Orphacol under dagen, eftersom dessa läkemedel bör tas med flera timmars mellanrum (se avsnitt 2).

Användning för barn

För spädbarn och barn som inte kan svälja kapslarna kan kapslarna öppnas och innehållet blandas med bröstmjölk ersättning eller äpple/apelsinjuice alternativt äpple/aprikosjuice avsedd för spädbarn.

Om du har tagit för stor mängd av Orphacol

Om du har tagit för stor mängd av Orphacol, kontakta läkare så snart som möjligt. Läkaren kommer att utvärdera resultatet av dina laborietester och meddela när du kan återuppta behandlingen med din normala dos.

Om du har glömt att ta Orphacol

Ta nästa dos när du normalt skulle ha tagit den. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Orphacol

Det finns risk för bestående skador på levern om du slutar ta Orphacol. Du ska aldrig sluta ta Orphacol om inte läkaren råder dig till det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Flera patienter har upplevt klåda eller diarré, men sannolikheten för att detta ska inträffa är inte känd (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data). Tala om för läkare om du har klåda eller diarré i mer än tre dagar.

Förhöjda leverenzymen (serumtransaminaser) har rapporterats hos flera patienter under behandling med Orphacol (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data). Läkaren beslutar vad som ska göras om detta händer dig.

Gallsten har rapporterats efter behandling med Orphacol under lång tid.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Orphacol ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen efter ”Utg.dat.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är cholsyra. .
Orphacol 50 mg: Varje hård kapsel innehåller 50 mg cholsyra.
Orphacol 250 mg: Varje hård kapsel innehåller 250 mg cholsyra.
- Övriga innehållsämnen är:
Kapselns innehåll: Laktosmonohydrat (se avsnitt 2 under ”Orphacol innehåller laktos” för mer information), kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat
Kapselns hölje:
Orphacol 50 mg: gelatin, titandioxid (E 171), indigokarmin (E 132)
Orphacol 250 mg: gelatin, titandioxid (E 171), indigokarmin (E 132), gul järndioxid (E 172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Orphacol är tillgängliga som avlånga hårda kapslar. Kapslar med 50 mg cholsyra är blå och vita och kapslar med 250 mg cholsyra är gröna och vita. De är förpackade i blister med 10 kapslar i varje förpackning.

Finns i förpackningsstorlekar med 30, 60 och 120 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Frankrike

Tillverkare

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Frankrike

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

THERAVIA

Tél/Tel: +32 (0)2 808 2973

question@theravia.com

Lietuva

Immedica Pharma AB

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

info@immedica.com

България

THERAVIA

Тел.: +33 (0)1 72 69 01 86

question@theravia.com

Luxembourg/Luxemburg

THERAVIA

Tél/Tel: +352 278 62 329

question@theravia.com

Česká republika

THERAVIA

Tel.: +33 (0)1 72 69 01 86

question@theravia.com

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

Deutschland

THERAVIA

Tel: 08001090001
question@theravia.com

Eesti

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

Ελλάδα

THERAVIA

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

España

THERAVIA

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

France

THERAVIA

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

Hrvatska

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

Ireland

THERAVIA

Tel : +353-(0)1-903 8043
question@theravia.com

Ísland

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

Italia

THERAVIA

Tel : 800 959 161
question@theravia.com

Nederland

THERAVIA

Tel : +31 (0)20 208 2161
question@theravia.com

Norge

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

Polska

THERAVIA

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

Portugal

THERAVIA

Tel: 800210571
question@theravia.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

theravia

Τηλ: +33 (0)1 72 69 01 86

question@theravia.com

Sverige

Immedica Pharma AB

Tel: +46 (0)8 533 39 500

info@immedica.com

Latvija

Immedica Pharma AB

Tel: +46 (0)8 533 39 500

info@immedica.com

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom eventuell ny information och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.