

Orphacol



Immedica Pharma

Kapsel, hård 50 mg

(Avlång (5,6 x 15,6 mm), opaka, blå och vita kapslar)

Gallsyror och derivat, cholsyra

Aktiv substans:

Cholsyra

ATC-kod:

A05AA03

Läkemedel från Immedica Pharma omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Orphacol kapsel, hård 250 mg och 50 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 05/2023.

▼ 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 Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

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-5 β -reduktasbrist.

Kontraindikationer

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

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

Dosering

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

Vid kvarstående uteblivet behandlingssvar på monoterapi med cholsyra ska andra behandlingsalternativ övervägas (se avsnitt Varningar och försiktighet). 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 Graviditet) 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-5 β -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-5 β -reduktasbrist och inga dosrekommendationer kan anges. Patienter med nedsatt leverfunktion ska övervakas noggrant (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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.

Pediatrik 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 bröstmjölk ersättning eller juice. För ytterligare information, se avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring.

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.

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-5 β -reduktasbrist som behandlas med cholsyra är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer). 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-7 α -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.

Graviditet

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 Prekliniska uppgifter).

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.

Trafik

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

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 Överdoserings).

Gallsten har rapporterats efter långvarig behandling.

Pediatrik 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 Dosering 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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

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.

Farmakodynamik

Cholsyra är den vanligaste primära gallsyran hos människa. Hos patienter med medfödd 3β -hydroxi- Δ^5 -C₂₇

-steroid-oxidoreduktasbrist och Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -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 3 β -hydroxi- Δ^5 -C₂₇-steroid-oxidoreduktasbrist och en uppskattningsvis tio gånger lägre prevalens av Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -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-7 α -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 tillståndet 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 3 β -hydroxi- Δ^5 -C₂₇-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-5 β -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 -C₂₇-steroid-oxidoreduktasbrist eller Δ^4 -3-oxosteroid-5 β -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.

Farmakokinetik

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.

Prekliniska uppgifter

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.

Innehåll

Varje hård kapsel innehåller 50 mg respektive 250 mg cholsyra. Hjälpmne med känd effekt: Laktos (145,79 mg per kapsel respektive 66,98 mg per kapsel).

Kapselns innehåll:

Laktosmonohydrat, kollodial vattenfri kiseldioxid och magnesiumstearat.

Kapselns hölje:

Gelatin (bovint ursprung), titandioxid (E 171), indigokarmin (E 132) och gul järnoxid (E 172) endast i 250 mg.

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Förvaring

Förvaras vid högst 30 °C.

Hantering

Användning i den pediatriiska populationen

Se även avsnitt Dosering. För spädbarn och barn som inte kan svälja kapslarna kan dessa öppnas och innehållet blandas med bröstmjölksersättning 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.

Förpackningsinformation

Kapsel, hård 250 mg Avlånga, opaka, gröna och vita kapslar
blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Kapsel, hård 50 mg Avlånga (5,6 x 15,6 mm), opaka, blå och vita kapslar

30 kapsel/kapslar blister (fri prissättning), EF