

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orphacol 50 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 50 mg Cholsäure.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel).

Längliche, undurchsichtige, blaue und weiße Kapsel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Dosierung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

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

Familiäre Hypertriglyzeridämie

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Familiäre Hypertriglyzeridämie

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

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Phenobarbital antagonisiert die Wirkung von Cholsäure. Die Anwendung von Phenobarbital bei Patienten mit 3β -Hydroxy- Δ^5 - C_{27} -steroid-Oxidoreductase-Mangel oder Δ^4 -3-Oxosteroid-5 β -Reductase-Mangel, die mit Cholsäure behandelt werden, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Hier ist auf Behandlungsalternativen zurückzugreifen.

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Nach Langzeittherapie wurde über Gallensteine berichtet.

Kinder und Jugendliche

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

Sonstige spezielle Patientengruppen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Für Orphacol liegen keine Daten aus Studien zur Pharmakokinetik vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Lactose-Monohydrat,

Hochdisperses Siliciumdioxid,
Magnesiumstearat.

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen zu 10 Kapseln.
Packungsgrößen: 30, 60, 120.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. September 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. April 2019

10. STAND DER INFORMATION

07/2020

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

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orphacol 250 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 250 mg Cholsäure.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel).

Längliche, undurchsichtige, grüne und weiße Kapsel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Dosierung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

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

Familiäre Hypertriglyzeridämie

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Familiäre Hypertriglyzeridämie

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

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Phenobarbital antagonisiert die Wirkung von Cholsäure. Die Anwendung von Phenobarbital bei Patienten mit 3β -Hydroxy- Δ^5 - C_{27} -steroid-Oxidoreductase-Mangel oder Δ^4 -3-Oxosteroid- 5β -Reductase-Mangel, die mit Cholsäure behandelt werden, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Hier ist auf Behandlungsalternativen zurückzugreifen.

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Nach Langzeittherapie wurde über Gallensteine berichtet.

Kinder und Jugendliche

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

Sonstige spezielle Patientengruppen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Für Orphacol liegen keine Daten aus Studien zur Pharmakokinetik vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Lactose-Monohydrat,

Hochdisperses Siliciumdioxid,
Magnesiumstearat.

Kapselhülle:

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen zu 10 Kapseln.

Packungsgrößen: 30, 60, 120.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. September 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. April 2019

10. STAND DER INFORMATION

07/2020

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