

▼ Orphacol® 50 mg i 250 mg tvrda kapsula (kolatna kiselina)

Vodič za primjenu za zdravstvene radnike

Ovaj vodič predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka Orphacol u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova).

Bez promidžbenog sadržaja.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Upute za prijavljivanje dostupne su na www.halmed.hr.

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.



SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU

Orphacol je indiciran za liječenje prirodnih grešaka u primarnoj sintezi žučne kiseline zbog deficijencije 3β -hidroksi- Δ^5 -C₂₇-steroid oksidoreduktaze ili deficijencije Δ^4 -3-oksosteroid- 5β -reduktaze u dojenčadi, djece i adolescenata u dobi od 1 mjeseca do 18 godina te odraslih osoba.

Ovaj je edukacijski materijal namijenjen gastroenterolozima / hepatolozima kao izvor informacija o:

- ispravnoj dijagnozi i farmakološkom liječenju gore navedenih deficijencija
- očekivanim i potencijalnim rizicima povezanima s liječenjem, osobito o:
 - **propisivanju supraterapijske doze**
 - Za postizanje metaboličke kontrole u dojenčadi potrebne su veće doze kolne kiseline po kilogramu tjelesne težine nego u adolescenata i odraslih osoba pa održavanje početne doze po kilogramu tjelesne težine može dovesti do predoziranja. Stoga dozu treba aktivno titrirati do najniže djelotvorne doze.
 - **žučnim kamencima**
 - Nakon dugotrajne terapije prijavljeni su žučni kamenci. Nije jasno jesu li oni posljedica podležeće bolesti ili liječenja kolatnom kiselinom. Svaku pojavu žučnih kamenaca treba prijaviti kao nuspojavu.

Liječenje lijekom Orphacol mora započeti i nadzirati iskusan gastroenterolog/hepatolog ili pedijatrijski gastroenterolog/hepatolog u slučaju pedijatrijskih bolesnika.

Stanje bolesnika treba kontrolirati:

- svaka 3 mjeseca tijekom prve godine,
- svakih 6 mjeseci tijekom naredne tri godine,
- zatim jednom godišnje.

1. Što su deficijencija 3β -hidroksi- Δ^5 - C_{27} -steroid oksidoreduktaze i deficijencija Δ^4 -3-oksosteroid- 5β -reduktaze?

Prirodne greške u sintezi žučnih kiselina izuzetno su rijetke nasljedne autosomne recesivne bolesti, koje su jasno prepoznate tek prije dvadesetak godina. U prošlosti ih se vjerojatno pogrešno smatralo drugim jetrenim bolestima i svrstavalo u kategorije „**progresivne obiteljske kolestatske ciroze**“, „**smrtonosne obiteljske intrahepatičke kolestaze**“, „**Bylerovog sindroma**“, „**Bylerove bolesti**“ i „**progresivne obiteljske intrahepatičke kolestaze**“.

Analizom žučnih kiselina u mokraći masenom spektrometrijom (FAB-MS i GC-MS) utvrđena su dva osnovna tipa poremećaja sinteze primarnih žučnih kiselina. Ta dva poremećaja karakterizira ili deficijencija 3β -hidroksi- Δ^5 - C_{27} steroid oksidoreduktaze [3β -HSD] (koja je mikrosomski enzim) ili deficijencija Δ^4 -3-oksosteroid- 5β -reduktaze [Δ^4 -3 oxoR] (koja je citosolni enzim). Ta dva enzima sudjeluju u vrlo ranim fazama sinteze žučnih kiselina tako što modificiraju steroidnu jezgru kolesterola. Posljedice tih enzimskih poremećaja su izostanak sinteze primarnih žučnih kiselina i nakupljanje abnormalnih metabolita žučnih kiselina koji su kolestatski i toksični za jetru. Rezultat je kolestaza, koja, ako se ne liječi, dovodi do ireverzibilnog zatajivanja jetre.

Obiteljska priroda te bolesti lako se može utvrditi u slučajevima kada je pogođeno nekoliko djece iz iste obitelji i/ili u kontekstu krvnog srodstva koje ukazuje na autosomni recesivni način prijenosa. Deficijencija 3β -HSD i Δ^4 -3-oxoR povezana je s mutacijom gena *HSD3B7* (16. kromosom) odnosno gena *AKR1D1* (SRD5B1) (7. kromosom). Te su bolesti uglavnom prijavljene u djece, ali se mogu dijagnosticirati i u odraslih.

Ako se ne liječi, deficijencija 3β -HSD i Δ^4 -3-oxoR obično uznapreduje do ciroze i insuficijencije jetrenih stanica. Racionalnu osnovu za liječenje **kolatnom kiselinom** čine:

- 1. ponovna uspostava komponente žučnog protoka koja ovisi o žučnim kiselinama**, čime se omogućuje obnova žučne sekrecije i eliminacija toksičnih metabolita putem žuči
- 2. inhibicija proizvodnje hepatotoksičnih i kolestatskih** prekursora primarnih žučnih kiselina negativnom povratnom spregom na 7α -kolesterol hidroksilazu, ključni enzim u sintezi žučnih kiselina
- 3. pospješivanje djetetova rasta** korigiranjem crijevne malapsorpcije masti i vitamina topivih u masti

Nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka Orphacol u promet u Europskoj uniji, Laboratoires CTRS pokrenuo je opservacijsku studiju kako bi prikupio dugoročne podatke o sigurnosti i učinkovitosti ovog lijeka. Podaci o liječenju se prikupljaju u centralnoj bazi podataka Orphabase. Ovim putem pozivamo Vas da sudjelujete u studiji na način da u bazu unesete podatke o liječenju bolesnika s nedostatkom 3β -hidroksi- Δ^5 - C_{27} -steroid dehidrogenaze/izomeraze ili Δ^4 -3-oksosteroid- 5β -reduktaze koji su u Vašoj skrbi. Navedene podatke moći ćete koristiti i pristupiti im u bilo koje vrijeme.

Ako ste zainteresirani za sudjelovanje ili biste htjeli saznati više informacija, molimo Vas da se obratite predstavniku društva Laboratoires CTRS (Cell Therapies Research & Services) u Republici Hrvatskoj, tvrtki Medis Adria d.o.o. (vidjeti dio 6. Kontaktni podaci).

2. Kako se dijagnosticiraju deficijencija 3β -hidroksi- Δ^5 - C_{27} steroid oksidoreduktaze i deficijencija Δ^4 -3-oksosteroid- 5β -reduktaze?

Sljedeći znakovi upućuju na dijagnozu deficijencije 3β -HSD ili Δ^4 -3-oxoR:

- kolestaza i/ili insuficijencija jetrenih stanica u prvim mjesecima života ili u djetinjstvu
- i/ili sindrom malapsorpcije (steatoreja, klinički znakovi povezani s nedostatkom vitamina topivih u mastima)
- i/ili ciroza ili hepatomegalija

Uz neobjašnjen porast vrijednosti serumskih transaminaza i konjugiranog bilirubina u kombinaciji sa:

- izostankom svrbeža
- normalnom aktivnošću serumske gama-glutamilttransferaze (GGT)
- normalnim ili vrlo niskim serumskim vrijednostima ukupnih žučnih kiselina

Jetreni histološki znakovi uključuju:

- kanalikularnu kolestazu, bez proliferacije žučovoda, ponekad praćenu znakovima gigantocelularnog hepatitisa
- portalna i lobularna fibroza sa značajkama septalne fibroze ili ciroze, ovisno o stadiju

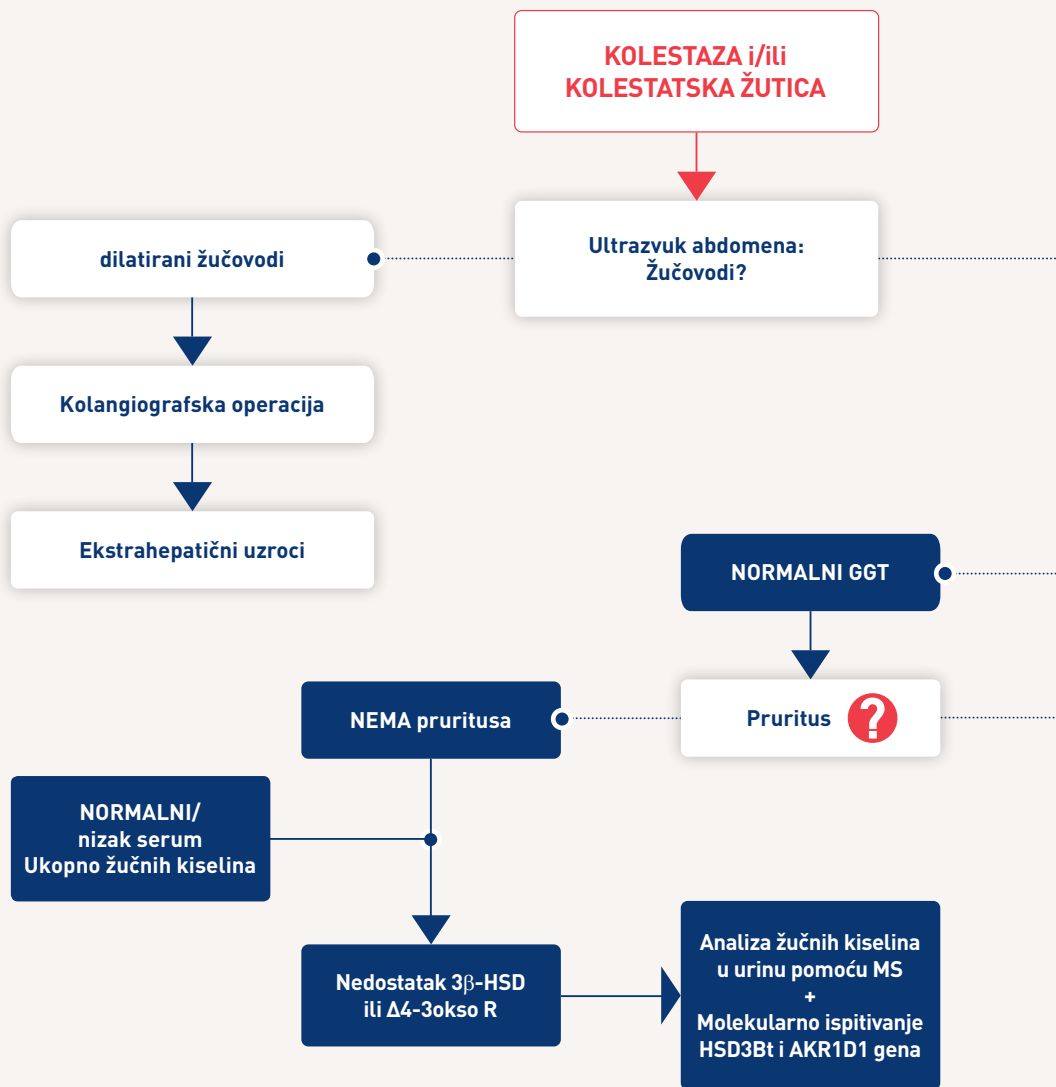
Potvrda dijagnoze

Početna potvrda dijagnoze temelji se na analizi žučnih kiselina u mokraći i serumu **tekućinskom kromatografijom spregnutom s masenom spektrometrijom** (engl. *liquid chromatography linked to mass spectrometry*, LC MS) **plinskom kromatografijom spregnutom s masenom spektrometrijom** (engl. *gas chromatography linked to mass spectrometry*, GC MS) i/ili tandemskom **masenom spektrometrijom uz ionizaciju elektroraspršenjem** (engl. *electrospray ionization tandem spectrometry*, ESI-MS/MS) ili ekvivalentnom tehnologijom spregnutom s masenom spektrometrijom. Takva analiza otkriva tipičan profil svake od tih deficijencija, čime potvrđuje konkretna dijagnoza. Analiza gena *HSD3B7* ili *AKR1D1 (SRD5B1)* također omogućuje naknadnu potvrdu dijagnoze.

Kvalificirani laboratorij naveden je u dijelu 6.

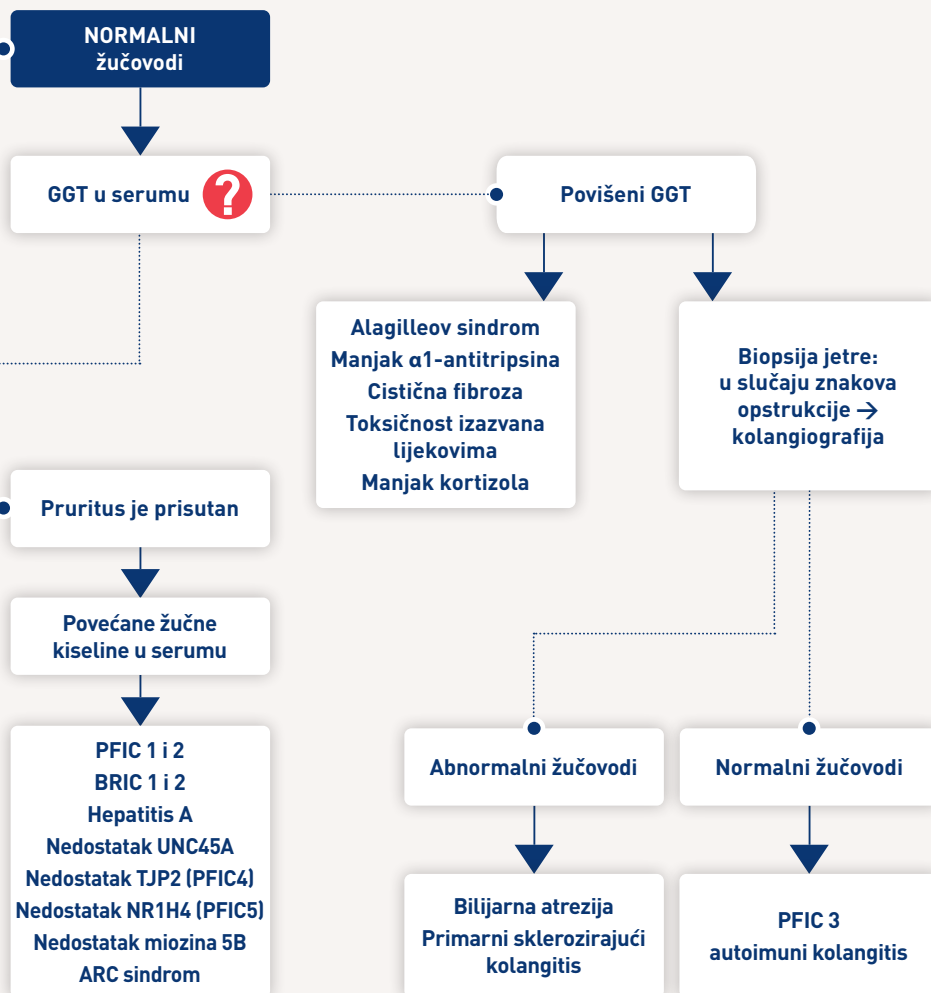
Kontakt s relevantnim laboratorijem uspostavlja se putem imenovanog predstavnika društva CTRS (*Cell Therapies Research & Services*) u Republici Hrvatskoj, tvrtkom Medis Adria d.o.o. (vidjeti dio 6. Kontaktni podaci).

Dijagnostički dijagram prikazan je u nastavku.



DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIČKA TABELA

SUMNJA NA POREMEĆENU SINTEZU PRIMARNIH ŽUČNIH KISELINA*



* Nedostatak 3β-HSD (3β-hidroksi-C27-steroid dehidrogenaza) ili Δ4-3okso R (Δ4-3-oksosteroid-5β-reduktaza)

** Ako test ne možete izvesti, molimo da se obratite Medisovom predstavniku.

Gama GT - gama glutamil transferaza

Priređeno prema: Gonzales E, Jacquemin E. Cholestases néonatales. EMC. Pédiatrie. 4-060-A-15, 2006

3. Koja je preporučena doza lijeka Orphacol?

Doza se mora prilagoditi za svakog bolesnika u specijaliziranoj jedinici prema kromatografskim profilima žučnih kiselina u krvi i/ili urinu.

Dnevna doza za liječenje deficijencije 3 β -hidroksi- Δ^5 -C₂₇ steroid oksidoreduktaze i Δ^4 -3-oksosteroid-5 β -reduktaze kreće se u rasponu od 5 do 15 mg/kg u dojenčadi, djece, adolescenata i odraslih osoba. Minimalna doza za sve dobne skupine iznosi 50 mg te se prilagođava u koracima od 50 mg. Dnevna doza za odrasle osobe ne smije premašiti 500 mg.

Ako se dnevna doza sastoji od više od jedne kapsule, može se podijeliti na više doza kako bi se oponašala kontinuirana proizvodnja kolatne kiseline u tijelu i smanjio broj kapsula koji bolesnik mora uzeti pri svakoj primjeni.

Sljedeća tablica navodi procjenu broja kapsula od 50 mg za primjenu u dojenčadi i male djece.

		Doza u mg/kg										
		5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Tjelesna težina	3	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1
	4	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2
	6	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2
	7	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2
	8	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2
	9	1	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3
	10	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3	3
	11	1	1	2	2	2	2	2	3	3	3	3
	12	1	1	2	2	2	2	3	3	3	3	4
	13	1	2	2	2	2	3	3	3	3	4	4
	14	1	2	2	2	3	3	3	3	4	4	4
	15	2	2	2	2	3	3	3	4	4	4	1 x 250 mg
	16	2	2	2	3	3	3	4	4	4	4	1 x 250 mg
	17	2	2	2	3	3	3	4	4	4	1 x 250 mg	1 x 250 mg
	18	2	2	3	3	3	4	4	4	1 x 250 mg	1 x 250 mg	1 x 250 mg
	19	2	2	3	3	3	4	4	1 x 250 mg	1 x 250 mg	1 x 250 mg	1 x 50 mg + 1 x 250 mg
	20	2	2	3	3	4	4	4	1 x 250 mg	1 x 250 mg	1 x 50 mg + 1 x 250 mg	1 x 50 mg + 1 x 250 mg

Tijekom uvođenja terapije lijekom Orphacol i **prilagođavanja** njegove **doze potrebno je intenzivno pratiti razine žučnih kiselina u serumu i/ili mokraći**: najmanje svaka tri mjeseca tijekom prve godine liječenja te svakih šest mjeseci tijekom druge godine plinskom kromatografijom spregnutom s masenom spektrometrijom (GC MS) ili ekvivalentnom tehnologijom spregnutom s masenom spektrometrijom. Bolesnike koji su se prethodno liječili drugim žučnim kiselinama ili drugim pripravcima kolatne kiseline treba pažljivo pratiti na isti način tijekom početne faze liječenja lijekom Orphacol.

Potrebno je odrediti koncentracije abnormalnih metabolita žučnih kiselina koji se sintetiziraju kod deficijencije 3 β -hidroksi- Δ^5 -C₂₇-steroid-oksidoreduktaze (3 β , 7 α -dihidroksi i 3 β , 7 α , 12 α -trihidroksi-5-kolanske kiseline) ili kod deficijencije Δ^4 -3 oksosteroid-5 β -reduktaze (3-okso-7 α -hidroksi- i 3-okso-7 α , 12 α -dihidroksi-4-kolanske kiseline). Prilikom svake pretrage treba razmotriti potrebu za prilagodbom doze. Treba odabrati najmanju dozu lijeka Orphacol koja djelotvorno smanjuje razine metabolita žučnih kiselina na vrijednost što bliže nuli.

Potrebno je pratiti i jetrene parametre, i to po mogućnosti češće nego razine žučnih kiselina u serumu i/ili mokraći. Istodobno povišenje vrijednosti serumske gama glutamil-transferaze (GGT), alanin aminotransferaze (ALT) i/ili žučnih kiselina u serumu iznad normalnih razina može ukazivati na predoziranje. Primijećena su prolazna povišenja vrijednosti transaminaza na početku liječenja kolatnom kiselinom, ali ona ne ukazuju na potrebu za smanjivanjem doze ako razina GGT-a nije povišena i ako se razine žučnih kiselina u serumu smanjuju ili se nalaze unutar raspona normalnih vrijednosti. **Osobito je važno** imati na umu da su za postizanje metaboličke kontrole **u dojenčadi potrebne veće doze kolne kiseline po kilogramu tjelesne težine nego u adolescenata i odraslih osoba, pa održavanje početne doze po kilogramu tjelesne težine može dovesti do predoziranja. Stoga dozu treba aktivno titrirati do najniže djelotvorne doze.**

Nakon uvodnog razdoblja liječenja potrebno je najmanje jednom godišnje odrediti vrijednosti žučnih kiselina u serumu i/ili mokraći (korištenjem prikladnih analitičkih metoda) i jetrenih parametara te prilagoditi dozu u skladu s rezultatima. Potrebno je provoditi dodatne ili češće pretrage za praćenje terapije tijekom razdoblja brzoga rasta, istodobne bolesti i trudnoće.

Liječenje lijekom **Orphacol** treba prekinuti ako se abnormalna funkcija jetrenih stanica mjerena protrombinskim vremenom ne poboljša unutar 3 mjeseca od početka liječenja lijekom Orphacol. Istodobno bi se trebala smanjiti i ukupna razina žučnih kiselina u mokraći. Liječenje treba prekinuti ranije ako postoje jasni pokazatelji teškog zatajenja jetre.

U slučaju trajnog izostanka terapijskog odgovora na monoterapiju lijekom Orphacol potrebno je razmotriti druge terapijske mogućnosti.

4. Moguće nuspojave uz primjenu lijeka Orphacol

Tijekom liječenja lijekom Orphacol primijećena je **pojava svrbeža i/ili proljeva te povišenih razina serumskih transaminaza i žučnih kiselina**. Te su se reakcije ublažile nakon smanjenja doze i upućuju na predoziranje. U bolesnika sa svrbežom i/ili dugotrajnim proljevom potrebno je odrediti razine žučnih kiselina u serumu i/ili mokraći kako bi se utvrdilo je li došlo do predoziranja.

Nakon dugotrajne terapije prijavljeni su **žučni kamenci**. Nije jasno jesu li oni posljedica podležće bolesti ili liječenja kolatnom kiselinom. Svaku pojavu žučnih kamenaca treba prijaviti kao nuspojavu (vidjeti dio 5: Poziv na prijavljivanje nuspojava).

Predožiranje

Kliničke značajke predožiranja bile su ograničene na svrbež i proljev. Laboratorijske pretrage pokazale su povišene serumske razine gama glutamiltranspeptidaze (GGT), transaminaza i žučnih kiselina. Smanjenje doze dovelo je do povlačenja kliničkih znakova i korekcije laboratorijskih parametara koji su odstupali. U slučaju nehotičnog predožiranja liječenje treba nastaviti preporučenom dozom nakon normalizacije kliničkih znakova i/ili bioloških abnormalnosti.

Za dodatne sigurnosne informacije (kontraindikacije, posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi, interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija) molimo pogledajte poglavlja 4.3, 4.4 i 4.5 u sažetku opisa svojstava lijeka.

5. Poziv na prijavljivanje nuspojava

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave putem informacijskog sustava OPeN koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (<https://open.halmed.hr>).

6. Kontaktni podaci

Analitički laboratorij

Laboratoire de Biologie
c/o Chef du Service de biologie / Head of the laboratory
Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph
185, rue Raymond Losserand
75014 Pariz
FRANCUSKA
Tel: +33 1 44 12 34 54

Kontakt s relevantnim laboratorijem uspostavlja se putem imenovanog predstavnika društva CTRS u Republici Hrvatskoj, tvrtkom Medis Adria d.o.o.

Napomena: ovaj će se popis nastaviti nadopunjavati kako CTRS bude identificirao više analitičkih laboratorija u Europi koji raspolažu potrebnim sredstvima i stručnošću.

Lokalni predstavnik društva CTRS za distribuciju

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (1) 230 3446

Ako želite dodatne primjerke ovog materijala, obratite nam se putem elektroničke pošte na adresu: RMP@medis.com ili posjetite internetsku stranicu HALMED-a www.halmed.hr.

Ako imate dodatnih medicinskih pitanja ili želite više informacija o laboratorijskim pretragama, obratite nam se putem elektroničke pošte na adresu: medical.affairs@medis.com.

