

# Orphacol 50 mg og 250 mg cholsyre, hårde kapsler

## Undervisningsmateriale

- ▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

### 1. Hvad er 3 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid-oxidoreduktasemangel og $\Delta^4$ -3-oxosteroid-5 $\beta$ -reduktasemangel?

Medfødte fejl i galdesyresyntesen er ekstremt sjældne, nedarvede autosomale recessive sygdomme, der i cirka tyve år har været veldefinerede. Tidligere blev disse sandsynligvis forvekslet med andre leversygdomme, der var grupperet under betegnelserne "**progressiv arvelig cholestatisk cirrose**", "**fatal arvelig intrahepatisk cholestase**", "**Bylers syndrom**", "**Bylers sygdom**" og "**progressiv arvelig intrahepatisk cholestase**"<sup>1-8</sup>.

I analysen af uringaldesyre ved hjælp af massespektrometri (FAB-MS og GC-MS) er der identificeret to hovedtyper af defekter i den primære galdesyresyntese<sup>9,10</sup>. Disse to typer er kendetegnet ved enten 3 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid-oxidoreduktasemangel [3 $\beta$ -HSD] (mikrosomalt enzym) eller  $\Delta^4$ -3-oxosteroid-5 $\beta$ -reduktasemangel [ $\Delta^4$ -3-oxoR] (enzym i cytosolen). Disse to enzymer er meget tidligt involveret i galdesyresyntesens bane ved at modificere den steroide nucleus af kolesterol<sup>11,12</sup>. Konsekvenserne af disse enzymatiske anomalier er mangel på primær galdesyresyntese og akkumulering af anormale galdesyremetabolitter, som er kolestatisk og toksiske for leveren. Uden behandling medfører dette cholestase efterfulgt af irreversibel progressiv leverinsufficiens.

Den arvelige beskaffenhed af disse sygdomme ses tydeligt, når flere børn i samme familie er ramte, og/eller i forbindelse med konsangvinitet, der tyder på en autosomalt recessiv overførselsmåde<sup>5,8</sup>. Kloning af de gener, der koder for disse enzymer, og påvisning af mutationer i disse gener hos patienter med en biokemisk profil, der tyder på enzymmangel, har formelt fastlagt den primære og nedarvede beskaffenhed af disse mangler. 3 $\beta$ -HSD- og  $\Delta^4$ -3-oxoR-mangler er forbundet med en mutation af henholdsvis *HSD3B7*-genet (kromosom 16)<sup>13,14</sup> og *AKR1D1 (SRD5B1)*-genet (kromosom 7)<sup>15,18</sup>. Disse sygdomme er hovedsagelig rapporteret hos børn, men kan også diagnosticeres hos voksne<sup>19,20</sup>.

Efter markedsføringstilladelsen for Orphacol i Europa har Theravia gennemført et PASS-studie (sikkerhedsstudie efter markedsføringstilladelsen) i form af et observationsstudie for at indsamle data om langtidsikkerhed og -effekt hos patienter, der er blevet behandlet med Orphacol. Vi indsamler information i en central database kaldet Orphabase., <http://orphabase-login.icta.fr>. Du opfordres til at deltage i denne fælles indsats ved at indtaste behandlingsdata fra dine patienter med 3 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroiddehydrogenase/isomerase- eller  $\Delta^4$ -3-oxosteroid-5 $\beta$ -reduktasemangel i denne database. Du vil så når som helst kunne få adgang til og anvende de data, du indtaster. Kontakt venligst Immedica Pharma AB v/ [info@immedica.com](mailto:info@immedica.com) hvis du er interesseret i at deltage eller ønsker flere oplysninger.

## 2. Hvordan diagnosticeres 3 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid-oxidoreduktasemangel og $\Delta^4$ -3-oxosteroid-5 $\beta$ -reduktasemangel?

Følgende tegn tyder på diagnosen 3 $\beta$ -HSD- eller  $\Delta^4$ -3-oxoR-mangel <sup>1,21,22</sup>:

- cholestase og/eller hepatocellulær insufficiens i de første måneder af barnets liv eller i barndommen
- og/eller malabsorptionssyndrom (steatorrhoea, kliniske tegn forbundet med mangler på fedtopløselige vitaminer)
- og/eller cirrose eller hepatomegali

Med uforklaret forhøjelse af serumtransaminaser og konjugeret bilirubin kombineret med:

- fravær af pruritus
- normal serum-gammaglutamyltransferase-aktivitet (GGT-aktivitet)
- normal eller meget lav total serumgaldesyre

De histologiske hepatiske tegn omfatter:

- kanalikulær cholestase uden proliferation i galdegange og sommetider med tegn på kæmpecelle-hepatitis
- portal og lobulær fibrose med tegn på septal fibrose eller cirrose, afhængigt af stadiet

### Bekræftelse af diagnosen

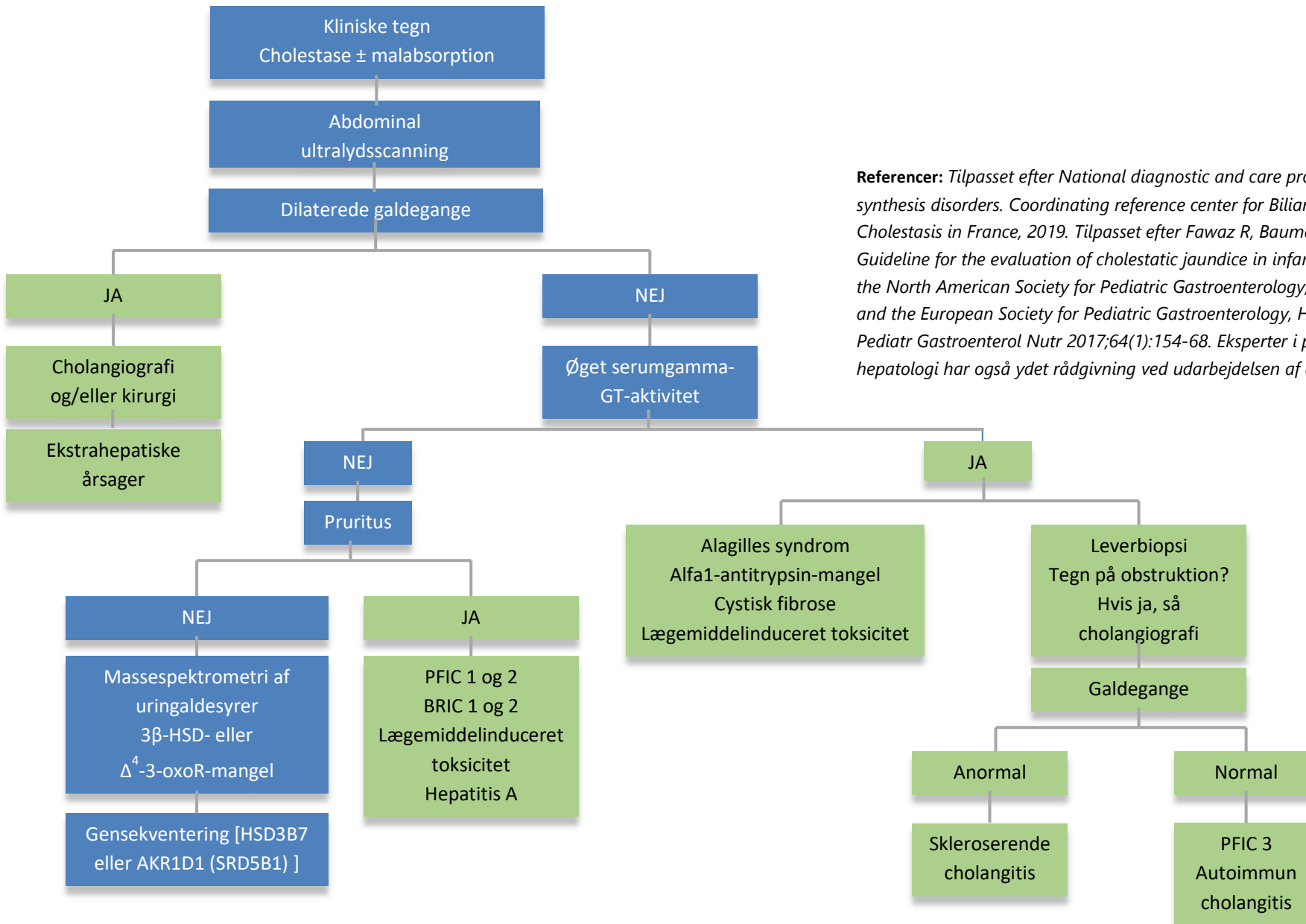
Den indledende bekræftelse af diagnosen baseres på analyser af urin og serumgaldesyre med anvendelse af gaskromatografi kombineret med massespektrometri (GC-MS) og/eller 'electrospray ionization tandem spectrometry' (ESI-MS/MS) eller en tilsvarende teknologi koblet til massespektrometri <sup>1,23</sup>. Denne analyse viser en typisk profil for hver mangel, hvilket bekræfter den specifikke diagnose. Analyse af *HSD3B7*- eller *AKR1D1 (SRD5B1)*-genet giver også mulighed for efterfølgende bekræftelse af diagnosen <sup>13, 14, 17, 18</sup>.

Analyse af urin og galdesyre ved hjælp af **væskekromatografi kombineret med massespektrometri (LC-MS)**, **gaskromatografi** kombineret med **massespektrometri (GC-MS)** og/eller **electrospray ionization tandem mass spectrometry (ESI-MS/MS)** kræver yderst specialiserede og erfarne analyselaboratorier. Se listen over egnede laboratorier i afsnit 0. Du kan også kontakte Immedica Pharma AB direkte, hvis du har brug for hjælp til galdesyreanalyserne.

På næste side/herunder vises et diagnostisk diagram <sup>33,34</sup>.

# Diagnostisk diagram\*

\*Undtagen i neonatale periode, hvor biliær atresi er hovedårsag til cholestase



**Referencer:** Tilpasset efter National diagnostic and care protocol. Primary bile acid synthesis disorders. Coordinating reference center for Biliary Atresia and Genetic Cholestasis in France, 2019. Tilpasset efter Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(1):154-68. Ekspert i pædiatrisk gastroenterologi og hepatologi har også ydet rådgivning ved udarbejdelsen af dette flowdiagram.

### 3. Hvilke behandlingsmetoder findes der?

Uden behandling progredierer  $3\beta$ -HSD- og  $\Delta^4$ -3-oxoR-mangel normalt til cirrose og hepatocellulær insufficiens. Det rationelle fundament for behandling med **cholsyre** består af <sup>24,25,33</sup>:

1. **Genoprettelse af den galdesyre-afhængige del af galdeflowet**, så galdeblærens sekretering og eliminering af toksiske metabolitter kan genoprettes.
2. **Hæmning af produktionen af hepatotoksiske og cholestatiske** prækursorer for primær galdesyre ved hjælp af negativ feedback på  $7\alpha$ -kolesterol-hydroxylasen, som er et vigtigt enzym i galdesyresyntesen.
3. **Forbedring af barnets vækst** gennem korrektion af intestinal malabsorption af fedt og fedtopløselige vitaminer.

CA er den vigtigste primære galdesyre hos mennesker og er nu anerkendt som den foretrukne, da den hverken er hepatotoksisk eller embryotoksisk/teratogen og er effektiv behandling ved  $3\beta$ -HSD- og  $\Delta^4$ -3-oxo-R-mangel <sup>25</sup>.

Ved behandling med cholsyre kan levertransplantation undgås, og alle patientens symptomer kan forbedres markant; de normale laboratorieparametre kan retableres, og histologiske leverlæsioner kan forbedres <sup>22, 23, 24, 25</sup>. Urinanalyse ved hjælp af massespektrometri under behandling med cholsyre viser forekomst af cholsyre og en meget udtalt reduktion eller endda komplet eliminering af galdesyreprækursorer, hvilket afspejler genoprettelse af en effektiv feedbackregulering af galdesyresyntesen og en god metabolisk balance. Koncentrationen af cholsyre i blodet forbliver normal under behandling med cholsyre.

Cholsyre fås under navnet **Orphacol**<sup>®</sup> som 50 mg og 250 mg kapsler til behandling af medfødte fejl i den primære galdesyresyntese på grund af  $3\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid-oxidoreduktasemangel eller  $\Delta^4$ -3-oxosteroid- $5\beta$ -reduktasemangel hos spædbørn, børn og unge i alderen 1 måned til 18 år og voksne.

Behandling med **Orphacol**<sup>®</sup> skal initieres og monitoreres af en erfaren hepatolog eller i tilfælde af pædiatriske patienter en pædiatrisk hepatolog. Patienterne bør monitoreres som følger: hver 3. måned i det første år, hver 6. måned i de efterfølgende tre år og herefter årligt.

### 4. Hvad er den anbefalede dosis Orphacol<sup>®</sup>?

Doseringen skal tilpasses den enkelte patient på en specialafdeling ifølge blod- og/eller urinkromatografiske galdesyreprofiler.

Den daglige dosis til behandling af  $3\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid-oxidoreduktasemangel og  $\Delta^4$ -3-oxosteroid- $5\beta$ -reduktasemangel er 5 til 15 mg/kg hos spædbørn, børn, unge og voksne. I alle aldersgrupper er minimumsdosis 50 mg, og dosis justeres trinvist 50 mg ad gangen. Hos voksne må den daglige dosis ikke overstige 500 mg.

Den daglige dosis kan opdeles, hvis den består af mere end én kapsel, for at efterligne den kontinuerlige produktion af cholsyre i kroppen og reducere det antal kapsler, der skal tages pr. administration.

Følgende tabel angiver det anslåede antal 50 mg kapsler, der skal administreres til spædbørn og småbørn

Dosis i mg/kg

Vægt:	(kg)	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	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

Ved start af behandling med **Orphacol**<sup>®</sup> og dosisjustering skal serum- og/eller uringaldesyreniveauerne monitoreres nøje (mindst hver tredje måned i det første behandlingsår og hver sytten måned i det andet år) ved hjælp af gaskromatografi-massespektrometri (GC-MS) eller en tilsvarende teknologi koblet til massespektrometri. Patienter, som tidligere er behandlet med andre galdesyre eller andre cholsyrepræparater, bør monitoreres nøje på samme måde under initiering af behandling med Orphacol. Se listen over egnede laboratorier i afsnit 0. Du kan også kontakte Immedica Pharma AB direkte, hvis du har brug for hjælp til galdesyreanalyserne.

Koncentrationerne af de anormale galdesyremetabolitter, som syntetiseres ved 3 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-steroid-oxidoreduktasemangel (3 $\beta$ , 7 $\alpha$ -dihydroxy- og 3 $\beta$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -trihydroxy-5-cholsyrer) eller ved  $\Delta^4$ -3-oxosteroid-5 $\beta$ -reduktasemangel (3-oxo-7 $\alpha$ -hydroxy- og 3-oxo-7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -dihydroxy-4-cholsyrer) skal fastlægges. Ved hver undersøgelse bør behovet for dosisjustering overvejes. Den laveste dosis **Orphacol**<sup>®</sup>, som effektivt reducerer galdesyremetabolitterne til så tæt på nul som muligt, bør vælges.

Leverparametre bør også monitoreres, helst oftere end serum- og/eller uringaldesyreniveauerne. Samtidig forhøjelse af serumgammaglutamyltransferase (GGT), alaninaminotransferase (ALAT) og/eller serumgaldesyre over de normale niveauer kan tyde på overdosering. Der er observeret forbigående forhøjelser af transaminaser ved initiering af behandling med cholsyre, og det indikerer ikke behov for dosisreduktion, hvis GGT ikke er forhøjet, og hvis serumgaldesyreniveauerne er faldende eller inden for normalområdet. Man skal være særlig opmærksom på den observation, at spædbørn har behov for højere doser cholsyre pr. kilogram end unge og voksne for at opnå metabolisk kontrol. Fastholdelse af den indledende dosering baseret på kilogram kan således føre til overdosering; den laveste effektive dosis skal titreres aktivt.

Efter initieringsperioden bør serum- og/eller uringaldesyre (ved hjælp af massespektrometri) og leverparametre som minimum fastlægges årligt, og dosis tilpasses herefter. Yderligere eller hyppigere undersøgelser bør foretages for at monitorere behandlingen i perioder med hurtig vækst, sygdom eller graviditet.

Behandling med **Orphacol**<sup>®</sup> bør afbrydes, hvis der opstår anormal hepatocellulær funktion målt ved prothrombintid, som ikke forbedres senest 3 måneder efter initiering af behandling med **Orphacol**<sup>®</sup>. Der bør ses et samtidigt fald i totale uringaldesyre. Behandlingen bør ophøre tidligere, hvis der er tydelige tegn på terminal leversygdom.

I tilfælde af vedvarende mangel på terapeutisk respons på **Orphacol**<sup>®</sup> som monoterapi bør andre behandlingsmuligheder overvejes.

## 5. Hvordan administreres Orphacol<sup>®</sup>?

Orphacol<sup>®</sup> kapsler skal tages sammen med et måltid på omtrent samme tid hver dag om morgenen og/eller om aftenen. Kapslerne skal synkes hele med vand og må ikke tygges.

Til spædbørn og børn, som ikke kan synke kapsler, kan kapslerne åbnes, og indholdet blandes op i modermælkserstatning eller æble-/appelsinjuice eller æble-/abrikosjuice, der er egnet til spædbørn. Andre fødevarer, fx frugtkompot eller yoghurt, kan være egnet til administration, men der foreligger ingen data vedrørende kompatibilitet eller velsmag.

## 6. Overvejelser om sikker anvendelse af Orphacol<sup>®</sup>

**Kontraindikationerne er:**

- Overfølsomhed over for cholsyre eller over for et eller flere af hjælpestofferne (laktosemonohydrat, kolloid vandfri silica, magnesiumstearat, gelatine, titandioxid (E 171), indigotin (E 132) eller, kun for 250 mg kapsler, gul jernoxid (E 172)).
- Samtidig brug af phenobarbital og primidon med cholsyre.

## Forsigtighedsregler

Der er ingen erfaring med patienter med  $3\beta$ -HSD-mangel eller  $\Delta^4$ -3-oxoR-mangel samt leverinsufficiens, der skyldes andre årsager. Der kan i sådanne tilfælde ikke gives nogen anbefalinger til dosering. Patienter med leverinsufficiens skal monitoreres nøje.

Der er i litteraturen rapporteret om tilfælde af alvorlig hepatotoksicitet, herunder tilfælde med dødelig udgang ved brug af cholinsyre. Behandling med cholinsyre hos patienter med allerede eksisterende leverinsufficiens bør gives under nøje overvågning og bør for alle patienters vedkommende afbrydes, hvis den anormale hepatocellulære funktion, målt ved protrombintiden, ikke forbedres inden for 3 mdr. efter påbegyndelse af cholinsyrebehandlingen. Der bør observeres et samtidigt fald i urinens samlede galdesyre. Behandlingen bør afbrydes tidligere, hvis der er klare indikatorer på alvorlig leversvigt.

## Interaktion med andre lægemidler

- Phenobarbital og primidon (som delvist metaboliseres i phenobarbital) antagoniserer virkningen af cholinsyre. Samtidig anvendelse er kontraindiceret.<sup>26-28</sup>
- Ciclosporin ændrer cholinsyres farmakokinetik. Samtidig anvendelse skal undgås. Hvis det ikke er muligt, bør niveauerne af serum- og uringaldesyre monitoreres nøje, og dosis af cholinsyre justeres derefter.
- Galdesyresekvestranter og visse antacida (indeholdende fx aluminiumhydroxid). Administration af disse lægemidler forventes at nedsætte virkningen af cholinsyre, hvis det administreres samtidigt. Administration bør ske med mindst 5 timers mellemrum.
- Ursodeoxycholsyre hæmmer absorptionen af cholinsyre og erstatter den i det enterohepatiske kredsløb, hvilket reducerer effektiviteten af den negative feedback-hæmning på galdesyresyntese, der opnås ved oral CA. Administration sammen med cholinsyre skal undgås, og administrationen bør adskilles med flere timer.<sup>29-32</sup>

## Bivirkninger

- Der er observeret udvikling af pruritus og/eller diarré samt forhøjede niveauer af serumtransaminase og galdesyre under behandling med **Orphacol**<sup>®</sup>. Disse bivirkninger aftog efter dosisreduktion og tyder på overdosering. Patienter med pruritus og/eller persisterende diarré bør kontrolleres for potentiel overdosering med en serum- og/eller uringaldesyreundersøgelse.
- Galdesten er rapporteret efter langvarig behandling. Det vides ikke, om dette skyldes den tilgrundliggende sygdom eller behandlingen med cholinsyre. Eventuel forekomst af galdesten skal indberettes som en bivirkning til Immedica Pharma AB eller til Lægemiddelstyrelsen på [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk).

## Overdosering

Der er rapporteret om episoder med symptomatisk overdosering, herunder utilsigtet overdosering. De kliniske symptomer var begrænset til pruritus og diarré. I laboratorieundersøgelser var niveauerne af serumtransaminase og galdesyre forhøjede. Ved dosisreduktion ophørte de kliniske symptomer, og laboratorieparametrene normaliseredes.

## 7. Analyzelaboratorier

### Laboratoire de Biologie

c/o Chef du Service de biologie / Head of the laboratory

Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph

185, rue Raymond Losserand

75014 Paris, FRANKRIG

Tlf. +33 1 44 12 34 54

Bemærk: Denne liste vil blive opdateret kontinuerligt, efterhånden som Indehaver af Markedføringstilladelsen, Theravia, finder flere analyselaboratorier i Europa, som har den nødvendige kapacitet og ekspertise.

## 8. Litteraturliste

1. Setchell KDR, O'Connell N. Disorders of bile acid synthesis and metabolism: a metabolic basis for liver disease. In: Liver disease in children. Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF eds., Cambridge University Press 2007; 736-766.
2. Balow M, Margolis CZ, Schachtel B et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Pediatrics* 1973; 51: 996-1007.
3. Clayton RJ, Iber FL, Ruebner BH et al. Byler disease: fatal familial intrahepatic cholestasis in an Amish kindred. *Am J Dis Child* 1969; 117: 112-124.
4. Linarelli LG, Williams CN, Phillips MJ. Byler's disease: fatal intrahepatic cholestasis. *J Pediatr* 1972; 81: 484-492.
5. Riely CA. Familial intrahepatic cholestasis syndromes. In: Suchy FJ, eds. *Mosby Year Book* 1994: 443-459.
6. Whittington PF, Freese OK, Alonse EM et al. Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.* 1994; 18: 134-141.
7. Williams CN, Kaye R, Baker L et al. Progressive familial cholestatic cirrhosis and bile acid metabolism. *J Pediatr* 1972; 61: 493-500.
8. Jacquemin E, Setchell KDR, O'Connell NC, Estrada A, Maggiore G, Schmitz J, Hadchouel M, Bernard O. A new cause of progressive intrahepatic cholestasis: 3beta hydroxy-C<sub>27</sub>-steroid-dehydrogenase/isomerase deficiency. *J Pediatr* 1994; 125: 379-364.
9. Setchell KDR, Matsui A. Serum bile acid analysis. The application of liquid-gel chromatographic techniques and capillary column gas chromatography and mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 1983; 127: 1-17.
10. Sjövall J, Lawson AM, Setchell KDR. Mass spectrometry of bile acids. In: Law JH, Rilling HC, eds. *Methods and Enzymology*. London: Vol 1. Academic Press, 1985: 63-113.
11. Clayton PT, Leonard JV, Lawson AM et al. Familial giant cell hepatitis associated with synthesis of 3β, 7α-dihydroxy-and 3β, 7α, 12α-trihydroxy-5-cholenoic acids. *J Clin Invest* 1987; 79: 1031-1038.
12. Setchell KDR, Suchy FJ, Welsh MB et al. Δ<sup>4</sup>-3-oxosteroid 5β-reductase deficiency described in identical twins with neonatal hepatitis. A new inborn error in bile acid synthesis. *J. Clin Invest.* 1988; 82: 2148-2157.
13. Schwarz M, Wright AC, Davis D et al. The bile acid synthetic gene 3β-hydroxy-Δ<sup>5</sup>-C<sub>27</sub>-steroid oxidoreductase is mutated in progressive intrahepatic cholestasis. *J Clin Invest* 2000; 106: 1175-1184.
14. Cheng JB, Jacquemin E, Gerhardt M et al. Molecular genetics of 3β-hydroxy-Δ<sup>5</sup>-C<sub>27</sub>-steroidoxidoreductase deficiency in 16 patients with loss of bile acid synthesis and liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 66: 1633-41.
15. Charbonneau A, Luu-the V. Assignment of steroid 5β-reductase (SRD5B1) and its pseudogene (SRD5BP1) to chromosome bands 7q32-q33 and 1q23-q25, respectively, by in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 1999; 64: 105-106.
16. Kondo KH, Kai MH, Setoguchi VS et al. Cloning and expression of cDNA of human Δ<sup>4</sup>-3 oxosteroid 5β-reductase and substrate specificity of the expressed enzyme. *Eur J Biochem* 1994; 219: 357-363.
17. Gonzales E, Cresteil O, Baussan C et al. SRD5B1 (AKR1D1) gene analysis in Δ<sup>4</sup>-3-oxosteroid 5β-reductase deficiency: evidence for primary genetic defect. *J. Hepatol.* 2004; 40: 716-718.



18. Lemonde HA, Custard EJ, Bouquet J et al. Mutations in SRD5B1 (AKR101), the gene encoding delta(4)-3oxosteroid 5beta-reductase, in hepatitis and liver failure in infancy. *Gut*. 2003 October; 52(10): 1494-1499.
19. Kobayashi M, Koike M, Sakiyama M et al. 3beta-hydroxy-delta5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency in a 23-year-old woman. *Pediatr Int* 2000; 42: 685-688.
20. Fischler B, Bodin K, Sterjnman H et al. Cholestatic liver disease in adults may be due to an inherited defect in bile acid biosynthesis. *J Intern Med* 2007; 262: 254-262.
21. Gonzales E., Jacquemin E. Cholestases néonatales. EMC (Elsevier SAS, Paris), Pédiatrie 2006; 4-060-A-15.
22. Daugherty CC, Setchell KDR, Heubi JE et al. Resolution of liver biopsy alterations in three siblings with bile acid treatment of an inborn error of bile acid metabolism (delta4-3-oxosteroid 5beta-reductase deficiency). *Hepatology*. 1993; 16: 1096-1101.
23. Jacquemin E, Gerhardt M, Cresteil O et al. Long term effects of bile acid therapy in children with defects of primary bile acid synthesis. In *Biology of bile acids in health and disease*; In Paumgartner G, Keppler D, Leuschner U, Stiehl A, GP van Berge Henegouwen editors. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 2001, 276-264.
24. Gonzales E, Gerhardt MF, Fabre M, Setchell KDR, Davit-Spraul A, Vincent I, Heubi JE, Bernard O, Jacquemin E. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy. *Gastroenterology* 2009; 137(4): 1310-1320.
25. Gonzales E, Matarazzo L, Franchi-Abella S, et al. Cholic acid for primary bile acid synthesis defects: a life-saving therapy allowing a favorable outcome in adulthood. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):190.
26. Bentué-Ferrer D, Verdier M, Tribut O. Suivi thérapeutique pharmacologique de la primidone et du phénobarbital [Therapeutic drug monitoring of primidone and phenobarbital]. *Therapie*. 2012;67(4):381-90.
27. Lenkopathula N, Cascella M. Primidone. [Updated 2021 Jul 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562297/>
28. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord*. 2014;16(4):409-31.
29. Eusufzai S, Ericsson S, Cederlund T, Einarsson K, Angelin B. Effect of ursodeoxycholic acid treatment on ileal absorption of bile acids in man as determined by the SeHCAT test. *Gut*. 1991;32(9):1044-8.
30. Heubi J, Setchell K, Bove K. Inborn Errors of Bile Acid Metabolism. *Clin Liver Dis*. 2018;22(4):671-87.
31. Ravindranath A, Sen Sarma M, Yachha S. Bile acid synthetic defects: Simplified approach in a nutshell. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2020;19(1):80-4.
32. Stiehl A. Intestinal absorption of bile acids: effect of ursodeoxycholic acid treatment. *Ital J Gastroenterol*. 1995;27(4):193-5.
33. HAS National diagnostic and care protocol. Primary bile acid synthesis disorders. Coordinating reference center for Biliary Atresia and Genetic Cholestasis in France, October 2019
34. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(1):154-68

## 9. Kontakter

### Lokale repræsentant i Danmark

Immedica Pharma AB, Solnavägen 3H  
SE-113 63 Stockholm, Sweden



+46 (0)8 533 39 500



[info@immedica.com](mailto:info@immedica.com)

### Indehaver af Markedføringstilladelsen

Theravia

16 Rue Montrosier, 92200 Neuilly-sur-Seine



+ 33 (0)1 70 76 06 37



[question@theravia.com](mailto:question@theravia.com)