

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orphacol 50 mg твърди капсули
Orphacol 250 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Orphacol 50 mg твърди капсули
Всяка твърда капсула съдържа 50 mg холева киселина (cholic acid).

Orphacol 250 mg твърди капсули
Всяка твърда капсула съдържа 250 mg холева киселина (cholic acid).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие: лактоза монохидрат (145,79 mg на капсула от 50 mg и 66,98 mg на капсула от 250 mg).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсула)

Orphacol 50 mg твърди капсули
Продълговати, непрозрачни синьо-бели капсули.

Orphacol 250 mg твърди капсули
Продълговати, непрозрачни зелено-бели капсули.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Orphacol е показан за лечение на вродени грешки в синтеза на първичните жлъчни киселини, дължащи се на дефицит на 3β -хидрокси- Δ^5 -C₂₇-стероид оксидоредуктаза или на Δ^4 -3-оксостероид-5 β -редуктаза, при кърмачета, деца и юноши на възраст от 1 месец до 18 години, и възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато и наблюдавано от опитен гастроентеролог/хепатолог или детски гастроентеролог/хепатолог в случай на педиатрични пациенти.

В случай на трайна липса на терапевтичен отговор към лечение само с холева киселина, трябва да се обсъдят други възможности за терапия (вж. точка 4.4). Пациентите трябва да бъдат

проследявани, както следва: на 3 месеца през първата година, на 6 месеца по време на следващите три години и след това всяка година (вж. по-долу).

Дозировка

Дозата трябва да се коригира за всеки отделен пациент в специализирано отделение в зависимост от хроматографските профили на жлъчните киселини в кръвта и/или урината.

Дефицит на 3β -хидрокси- Δ^5 - C_{27} -стероид оксидоредуктаза

Дневната доза е в граници от 5 до 15 mg/kg при кърмачета, деца, юноши и възрастни. При всички възрастови групи минималната доза е 50 mg, като дозата се коригира със стъпки от 50 mg. При възрастни дневната доза не трябва да превишава 500 mg.

Дефицит на Δ^4 -3-оксостероид-5 β -редуктаза

Дневната доза е в граница от 5 до 15 mg/kg при кърмачета, деца, юноши и възрастни. При всички възрастови групи минималната доза е 50 mg, като дозата се коригира със стъпки от 50 mg. При възрастни дневната доза не трябва да превишава 500 mg.

Дневната доза може да бъде разделена, ако се състои от повече от една капсула, за да се наподобят непрекъснатото образуване на холева киселина в организма и да се намали броят на капсулите, необходими за един прием.

По време на започването на лечението и коригирането на дозата нивата на жлъчните киселини в серума и/или урината трябва да бъдат активно проследявани (най-малко на всеки три месеца през първата година от лечението и на всеки шест месеца през втората година) с използването на подходящи аналитични методи. Трябва да се определи концентрацията на абнормните метаболити на жлъчните киселини, синтезирани при дефицит на 3β -хидрокси- Δ^5 - C_{27} -стероид оксидоредуктаза (3β , 7α -дихидрокси- и 3β , 7α , 12α -трихидрокси-5-холенови киселини) или на Δ^4 -3-оксостероид-5 β -редуктаза (3-оксо- 7α -хидрокси- и 3-оксо- 7α , 12α -дихидрокси-4-холенови киселини). При всяко изследване трябва да се обмисля необходимостта от коригиране на дозата. Трябва да се избира най-ниската доза холева киселина, която ефективно намалява количеството на метаболитите на жлъчните киселини възможно най-близо до нула.

Пациенти, които преди това са лекувани с други жлъчни киселини или други препарати с холева киселина, трябва внимателно да бъдат наблюдавани по време на започване на лечението с Orphacol. Дозата трябва да се коригира съответно, както е описано по-горе.

Чернодробните параметри също трябва да се наблюдават, за предпочитане по-често от нивата на жлъчните киселини в серума и/или урината. Едновременното повишаване над нормата на гама глутамилтрансферазата (GGT), аланин аминотрансферазата (ALT) и/или жлъчните киселини в серума може да показва предозиране. Наблюдавани са преходни повишения на трансаминазите при започване на лечение с холева киселина, като това не показва необходимост от намаляване на дозата, ако гама глутамилтрансферазата не е повишена и ако нивата на жлъчните киселини в серума спадат или са в нормални граници.

След периода на започване на лечението нивата на жлъчните киселини в серума и/или урината (с използване на подходящи аналитични методи) и чернодробните параметри трябва да се определят поне веднъж годишно и дозата да се коригира съответно. Допълнителни или по-чести изследвания трябва да се предприемат за проследяване на лечението по време на периоди на бърз растеж, съпътстващо заболяване и бременност (вж. точка 4.6).

Специални популации

Популация в старческа възраст (≥ 65 години)

Няма опит при пациенти в старческа възраст. Дозата на холевата киселина трябва да се коригира индивидуално.

Бъбречно увреждане

Липсват данни при пациенти с бъбречно увреждане. Дозата на холевата киселина трябва да се коригира индивидуално.

Чернодробно увреждане

Има ограничени данни за приложение при пациенти с леко до тежко чернодробно увреждане, свързано с дефицит на 3β -хидрокси- Δ^5 - C_{27} -стероид оксидоредуктаза или Δ^4 -3-оксостероид-5 β -редуктаза. Очаква се пациентите да имат някаква степен на чернодробно увреждане при поставяне на диагнозата, което се подобрява по време на лечение с холева киселина. Дозата на холевата киселина трябва да се коригира индивидуално.

Няма опит при пациенти с чернодробно увреждане по причини, различни от дефицит на 3β -хидрокси- Δ^5 - C_{27} -стероид оксидоредуктаза или Δ^4 -3-оксостероид-5 β -редуктаза, и не може да се даде препоръка за дозата. Пациентите с чернодробно увреждане трябва да бъдат строго проследявани (вж. точка 4.4).

Фамилна хипертриглицеридемия

Очаква се пациентите с новодиагностицирана или с фамилна анамнеза за фамилна хипертриглицеридемия да имат слаба абсорбция на холева киселина в червата. Дозата холева киселина при пациенти с фамилна хипертриглицеридемия ще трябва да бъде установена и коригирана, както е описано, но повишена доза, значително по-висока от дневния лимит от 500 mg при възрастни пациенти, може да бъде необходима и безопасна.

Педиатрична популация

Лечение с холева киселина е било използвано при кърмачета след навършване на един месец, както и при деца и юноши. Препоръките за дозиране отразяват приложението при тази популация. Дневната доза при кърмачета на възраст от 1 месец до 2 години, деца и юноши е в граници от 5 до 15 mg/kg и трябва да бъде коригирана индивидуално за всеки пациент.

Начин на приложение

Ogrhasol капсули трябва да се приемат с храна, приблизително по едно и също време всеки ден, сутрин и/или вечер. Приемът с храна може да повиши бионаличността на холева киселина и да подобри поносимостта. Редовният прием в точно определено време спомага за спазване схемата на лечение от пациента или човека, който се грижи за него. Капсулите трябва да се гълтат цели с вода, без да се дъвчат.

При кърмачета и деца, които не могат да гълтат капсули, те могат да бъдат отворени и съдържанието им – добавено към адаптирано мляко или сок. За повече информация вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременен прием на фенобарбитал и примидон с холева киселина (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

В литературата се съобщават случаи на тежка хепатотоксичност, включително случаи с летален изход, при употреба на холева киселина. Лечението с холева киселина при пациенти с вече

съществуващо чернодробно увреждане, трябва да се прилага под внимателно наблюдение, като при всички пациенти, трябва да се спре, ако абнормната хепатоцелуларна функция, оценена чрез протромбиновото време, не се подобрява в рамките на 3 месеца от започване на лечението с холева киселина. Трябва да се наблюдава съпътстващо понижаване на нивото на общите жлъчни киселини в урината. Лечението трябва да се спре по-рано, ако има ясни индикации за тежка чернодробна недостатъчност.

Фамилна хипертриглицеридемия

Пациентите с новодиагностицирана или с фамилна анамнеза за фамилна хипертриглицеридемия може да имат слаба абсорбция на холева киселина в червата. Дозата на холева киселина при такива пациенти трябва да бъде установена и коригирана, както е описано, но повишена доза, значително по-висока от дневния лимит от 500 mg за възрастни пациенти, може да бъде необходима.

Помощни вещества

Orphacol капсули съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фенобарбитал и примидон, който се метаболизира частично във фенобарбитал, антагонизира ефекта на холевата киселина. Противопоказана е употребата на фенобарбитал или примидон при пациенти с дефицит на 3β -хидрокси- Δ^5 -C₂₇-стероид оксидоредуктаза или Δ^4 -3-оксостероид-5 β -редуктаза, лекувани с холева киселина (вж. точка 4.3). Трябва да се използва алтернативно лечение.

Циклоспорин променя фармакокинетиката на холевата киселина, като инхибира захващането на жлъчни киселини от черния дроб и секретирането им в хепатобилиарната система, както и фармакодинамиката чрез инхибиране на 7 α -хидроксилазата. Едновременното приложение трябва да се избягва. Ако приложението на циклоспорин се смята за необходимо, нивата на жлъчните киселини в серума и урината трябва да бъдат строго проследявани и дозата на холевата киселина да се коригира съответно.

Секвестрантите на жлъчните киселини (холестирамин, колестипол, колесевелам) и определени антиацитиди (напр. алуминиев хидроксид) свързват жлъчните киселини и водят до тяхното елиминиране. Приложението на тези лекарствени продукти се очаква да доведе до понижаване на ефекта на холевата киселина. Приемът на секвестранти на жлъчните киселини или антиацитиди трябва да бъде отделен от този на холева киселина с интервал от 5 часа, без значение кой лекарствен продукт се приема първо.

Урзодезоксихолева киселина потиска конкурентно абсорбцията на други жлъчни киселини, включително холева киселина, и ги замества в ентерохепаталната циркулация, като намалява ефективността на инхибирането, по механизма на отрицателната обратна връзка, на синтеза на жлъчни киселини, осигурявана от перорално приемана холева киселина. За пациенти, на които е предписана комбинация от урзодезоксихолева киселина и холева киселина в единични дози, приложението на двата лекарствени продукта трябва да бъде разделено: единият продукт трябва да се дава сутрин, а другият – вечер, независимо кой лекарствен продукт се дава първо. За тези пациенти, на които е предписана комбинация от урзодезоксихолева киселина и холева киселина, като отделни приеми на дозите холева киселина и/или урзодезоксихолева киселина в рамките на деня, приложението на тези лекарствени продукти трябва да е разделено от интервал от няколко часа.

Влиянието на храната върху бионаличността на холевата киселина не е проучено. Съществува теоретична възможност приложението едновременно с храна да повишава бионаличността на холевата киселина и да подобрява поносимостта.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Не са необходими контрацептивни мерки при жени с детероден потенциал, които се лекуват с холева киселина или при техните партньори. Жените с детероден потенциал трябва да проведат тест за бременност веднага щом възникне съмнение за бременност.

Бременност

Има ограничени данни (за изхода на по-малко от 20 случая на бременност) от употребата на холева киселина при бременни жени. Случаите на бременност с експозиция не показват нежелани реакции на холева киселина и завършват с раждането на нормални, здрави деца. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти с оглед на репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Изключително важно е бременните жени да продължат лечението си по време на бременност. Като предпазна мярка бременната и фетусът трябва да бъдат строго проследявани.

Кърмене

Холевата киселина и нейните метаболити се екскретират в кърмата, но при използване на терапевтични дози Ogrhasol не се очакват ефекти върху новородените/кърмачетата. Ogrhasol може да се приема по време на кърмене.

Фертилитет

Няма данни за влияние на холевата киселина върху фертилитета. При използване на терапевтични дози не се очаква влияние върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Холевата киселина не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Поради рядкото разпространение на заболяванията, информацията за най-сериозните и/или най-често срещаните нежелани реакции е ограничена. Диария, повишени трансаминази и сърбеж са свързани с предозиране и изчезват след намаляване на дозата. При много ограничен брой пациенти се съобщава за развитие на жлъчни камъни, свързани с продължително лечение.

Табличен списък на нежеланите реакции

В следната таблица са изброени нежеланите реакции, съобщени в литературата, наблюдавани при лечение с холева киселина. Честотата на тези реакции е неизвестна (не може да бъде определена от наличните данни).

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелана реакция
Стомашно-чревни нарушения	Диария
Хепатобилиарни нарушения	Повишени трансаминази Жлъчни камъни
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж

Описание на избрани нежелани реакции

По време на лечение с Orphacol се наблюдава развитие на сърбеж и/или диария. Тези реакции отзвучават след намаляване на дозата и предполагат предозиране. Пациенти със сърбеж и/или продължителна диария трябва да бъдат изследвани за потенциално предозиране чрез тест за нивото на жлъчните киселини в серума и/или урината (вж. точка 4.9).

Има съобщения за камъни в жлъчката след продължителна употреба.

Педиатрична популация

Представената информация за безопасност е получена основно от педиатрични пациенти. Наличната литература не е достатъчна за откриване на разлики в безопасността на холевата киселина в рамките на различните педиатрични възрастови групи или между педиатрични пациенти и възрастни.

Други специални популации

Моля, вижте точка 4.2 за употреба на Orphacol при специални популации.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Съобщавани са епизоди на симптоматично предозиране, включително случайно предозиране. Клиничната картина е ограничена до сърбеж и диария. Лабораторните тестове показват повишение на серумните нива на гама глутамилтрансферазата (GGT), трансаминазите и жлъчната киселина. Понижението на дозата е довело до подобряване на клиничните признаци и корекция на абнормните лабораторни параметри.

В случай на случайно предозиране лечението трябва да бъде продължено с препоръчителната доза след нормализиране на клиничните признаци и/или биологичните отклонения.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лечение на жлъчка и черен дроб, препарати на жлъчната киселина, АТС код: A05AA03

Холевата киселина е преобладаващата първична жлъчна киселина при човека. При пациенти с вроден дефицит на 3β -хидрокси- Δ^5 -C₂₇-стероид оксидоредуктаза и Δ^4 -3-оксостероид-5 β -редуктаза, биосинтезът на първични жлъчни киселини е намален или липсва. И двете вродени заболявания са изключително редки с разпространение в Европа от около 3 до 5 пациенти с дефицит на 3β -хидрокси- Δ^5 -C₂₇-стероид оксидоредуктаза на 10 милиона население и изчислено десет пъти по-малко разпространение за дефицит на Δ^4 -3-оксостероид-5 β -редуктаза. При липса на лечение в черния дроб, серума и урината преобладават нефизиологични холестатични и хепатотоксични метаболити на жлъчните киселини. Основата за лечението се състои във възстановяване на зависимия от жлъчни киселини компонент на жлъчния поток, което прави възможно възстановяването на секрецията на жлъчка и елиминирането чрез нея на токсични метаболити; потискане на продукцията на токсични

метаболити на жлъчните киселини чрез отрицателно обратно влияние върху холестерол 7 α -хидроксилаза, която е скоростоопределящ ензим в синтеза на жлъчни киселини; и подобряване на хранителния статус на пациента чрез коригиране на чревната малабсорбция на масти и мастноразтворими витамини.

В литературата е съобщен клиничен опит от малки кохорти от пациенти и съобщения за единични случаи; абсолютният брой пациенти е малък поради рядкото разпространение на заболяванията. Това рядкото разпространение също така прави невъзможно провеждането на контролирани клинични проучвания. Като цяло в литературата са съобщени резултати от лечение с холева киселина при около 60 пациенти с дефицит на 3 β -хидрокси- Δ^5 -C₂₇-стероид оксидоредуктаза. Подробни дългосрочни данни от монотерапия с холева киселина са налични за 14 пациенти, наблюдавани в продължение на 12,9 години. В литературата са съобщени резултати от лечение с холева киселина на седем пациенти с дефицит на Δ^4 -3-оксостероид-5 β -редуктаза в продължение на 14 години. Налични са подробни средносрочни до дългосрочни данни за 5-ма от тези пациенти, от които 1 е лекуван с холева киселина като монотерапия. Доказано е, че пероралната терапия с холева киселина: забавя или премахва необходимостта от чернодробна трансплантация; възстановява нормалните лабораторни параметри; подобрява състоянието на хистологичните лезии на черния дроб и значимо подобрява всички симптоми на пациента. Масспектрометричен анализ на урината по време на лечение с холева киселина показва наличие на холева киселина и значително намаляване или дори пълно елиминиране на токсични метаболити на жлъчни киселини. Това отразява възстановяването на ефективен обратен контрол на синтеза на жлъчни киселини и метаболитно равновесие. В допълнение концентрацията на холева киселина в кръвта е нормална и мастноразтворимите витамини са възстановени в нормални граници.

Педиатрична популация

Съобщеният в литературата клиничен опит е от пациентска популация с вроден дефицит на 3 β -хидрокси- Δ^5 -C₂₇-стероид оксидоредуктаза или Δ^4 -3-оксостероид-5 β -редуктаза, която включва основно кърмачета на възраст над един месец, деца и юноши. Абсолютният брой случаи обаче е малък.

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“.

Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта и по етични причини до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този продукт.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за продукта и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Холевата киселина, първична жлъчна киселина, се абсорбира частично в илеума. Останалата част се трансформира чрез редукция на 7 α -хидроксилната група до дезоксихолева киселина (3 α , 12 α -дихидрокси) от чревни бактерии. Дезоксихолевата киселина е вторична жлъчна киселина. Повече от 90 % от първичните и вторични жлъчни киселини се реабсорбират в илеума с помощта на специфичен активен транспортер и стигат до черния дроб чрез порталната вена; останалата част се екскретира с фекалиите. Малка част от жлъчните киселини се екскретират в урината.

Липсват данни за Orphacol от фармакокинетични проучвания.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Наличните в литературата неклинични данни не показват особен риск за хора на базата на фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност. Въпреки това проучванията

не са били проведени толкова детайлно, както за лекарствено средство, тъй като холевата киселина е физиологична субстанция при животни и хора.

LD₅₀ при интравенозно приложение на холева киселина на мишки е 350 mg/kg телесно тегло. Парентералното приложение може да причини хемолiza и сърдечен арест. При перорално приложение жлъчните киселини и соли като цяло имат много малък токсичен потенциал. LD₅₀ при перорално приложение на мишки е 1520 mg/kg. В проучвания с многократно прилагане често съобщаваните ефекти на холевата киселина включват намалено телесно тегло, диария и увреждане на черния дроб с повишени трансаминази. Повишаване на теглото на черния дроб и жлъчни камъни са съобщени в проучвания с многократно прилагане, при които холевата киселина е прилагана едновременно с холестерол.

Холевата киселина показва незначителна мутагенна активност в батерия от тестове за генотоксичност, проведени *in vitro*. Проучвания при животни показват, че холевата киселина не причинява тератогенен ефект или фетална токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо:

Лактоза монохидрат

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Състав на капсулата на Orphacol 50 mg капсули:

Желатин (говежди произход)

Титанов диоксид (E171)

Индигокармин (E132)

Състав на капсулата на Orphacol 250 mg капсули:

Желатин (говежди произход)

Титанов диоксид (E171)

Индигокармин (E132)

Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Данни за опаковката

PVC/PVDC-алуминиев блистер от 10 капсули.

Видове опаковки: 30, 60, 120.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Употреба при педиатричната популация

Вижте също точка 4.2. При кърмачета и деца, които не могат да гълтат капсули, те могат да бъдат отворени и съдържанието им – добавено към адаптирано мляко или сок от ябълки/портокали или ябълки/кайсии. Възможно е други храни, например плодов компот или кисело мляко, да са подходящи за приложение, но няма данни за съвместимостта или вкусовите качества.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Orphacol 50 mg капсули:

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

Orphacol 250 mg капсули:

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 12 септември 2013 г.

Дата на последно подновяване: 24 април 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА
МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ
ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

А ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Франция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ, със съгласието на компетентните органи в държавите членки, ще приложи преди пускане на пазара обучителна програма за лекари, която има за цел да осигури обучителни материали за правилното диагностициране и лечение на вродени грешки в синтеза на първични жлъчни киселини, дължащи се на дефицит на 3β -хидрокси- Δ^5 -C₂₇-стероид оксидоредуктаза или дефицит

на Δ^4 -3-оксостероид-5 β -редуктаза, и да информира за очакваните и потенциалните рискове, свързани с лечението.

Обучителната програма за лекари трябва да съдържа следните основни елементи:

- Предписване на супратерапевтична доза (MedDRA термин: лекарствена токсичност)
- Риск от камъни в жлъчката

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА

Това е разрешение за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно чл. 14, ал. 8 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

Описание	Срок
THERAVIA се ангажира да мониторира безопасността и ефикасността при пациенти, лекувани с Orphacol, от база данни за надзор на пациенти, за която протоколът е одобрен от СНМР и е включен в ПУР на Orphacol. Целите на програмата за надзор са наблюдение на кумулативните данни за ефикасност и безопасност при лечението на вродени грешки в синтеза на първични жлъчни киселини, дължащи се на дефицит на 3β-хидрокси-Δ^5-C₂₇-стероид оксидоредуктаза или дефицит на Δ^4-3-оксостероид-5β-редуктаза, с Orphacol при кърмачета, деца, юноши и възрастни. Докладите за напредъка на набирането на данни в базата данни за надзор на пациентите ще бъдат анализирани и докладвани на СНМР към времето за ПАДБ (за безопасността) и годишните преоценки (за ефикасността и безопасността). Напредъкът и резултатите от базата данни ще служат за основа на годишните преоценки на профила полза/риск на Orphacol.	- ПДБ - Годишна преоценка

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orphacol 50 mg твърди капсули

Orphacol 250 mg твърди капсули

Холева киселина

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка твърда капсула съдържа 50 mg холева киселина.

Всяка твърда капсула съдържа 250 mg холева киселина.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 твърди капсули

60 твърди капсули

120 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се дъвче.

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер}

SN {номер}

NN {номер}

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Orphacol 50 mg капсули

Orphacol 250 mg капсули

Холева киселина

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

THERAVIA

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Orphacol 50 mg твърди капсули
Orphacol 250 mg твърди капсули
Холева киселина

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

В тази листовка:

1. Какво представлява Orphacol и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Orphacol
3. Как да приемате Orphacol
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Orphacol
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Orphacol и за какво се използва

Orphacol съдържа холева киселина, жлъчна киселина, която нормално се синтезира от черния дроб. Определени заболявания се причиняват от дефекти в производството на жлъчни киселини и Orphacol се използва за лечение на кърмачета на възраст от един месец до 2 години, деца, юноши и възрастни с такива заболявания. Холевата киселина, която се съдържа в Orphacol, замества жлъчните киселини, които липсват поради дефекта в синтеза на жлъчни киселини.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Orphacol

Не приемайте Orphacol

- ако сте алергични към холева киселина или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако приемате фенобарбитал или примидон, лекарство за лечение на епилепсия.

Предупреждения и предпазни мерки

По време на лечението Ви Вашият лекар ще направи различни изследвания на кръв и урина по различно време, за да види как организмът се повлиява от това лекарство и за да определи дозата, която Ви е необходима. По-чести изследвания ще бъдат необходими, ако растете много бързо, ако сте болен(на) (ако имате напр. чернодробни проблеми) или ако сте бременна.

Други лекарства и Orphacol

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Някои лекарства, използвани за понижаване на нивата на холестерола, така наречените секвестранти на жлъчните киселини (холестирамин, колестипол, колесевелам) и лекарства за лечение на стомашни киселини, които съдържат алуминий, могат да понижат ефекта на Orphacol. Ако приемате тези лекарства, вземете Orphacol поне 5 часа преди или поне 5 часа след техния прием. Циклоспорин (лекарство за потискане на имунната система) също може да промени ефекта на Orphacol. Уведомете Вашия лекар, ако приемате циклоспорин.

Урзодезоксихолевата киселина може да намали ефекта на Orphacol, ако и двете лекарства се приемат едновременно. Ако Ви е предписана урзодезоксихолева киселина заедно с Orphacol като единични дози, приемайте единия продукт сутрин, а другия – вечер. Ако са Ви предписани отделни дози урзодезоксихолева киселина и/или Orphacol, тъй като тези продукти трябва да се прилагат поотделно през няколко часа, моля, обърнете се за съвет към Вашия лекар или фармацевт за правилната последователност на приложение.

Други лекарства и Orphacol

Консултирайте се с Вашия лекар, ако планирате бременност. Направете си тест за бременност възможно най-бързо, ако се съмнявате, че сте бременна. Изключително важно е да продължите приема на Orphacol по време на бременността.

Ако забременеете по време на лечението с Orphacol, Вашият лекар ще реши кое лечение и доза са най-благоприятни за Вашето състояние. Като предпазна мярка, Вие и плода трябва да бъдете под строго наблюдение по време на бременността.

Orphacol може да се приема по време на кърмене. Преди да приемете Orphacol, уведомете Вашия лекар, ако имате намерение да кърмите или кърмите.

Посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Orphacol да оказва влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

Orphacol съдържа лактоза

Orphacol съдържа определен вид захар (лактоза монохидрат). Ако Вашият лекар Ви е уведомил, че имате непоносимост към някои захари, се свържете с него, преди да приемете Orphacol.

3. Как да приемате Orphacol

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Обикновено началната доза е между 5 и 15 mg на килограм телесно тегло, приемани ежедневно при кърмачета, деца, юноши и възрастни.

Преди лечението Вашият лекар ще определи точната доза за Вас след оценка на лабораторните Ви тестове. След това дозата ще бъде допълнително коригирана от Вашия лекар в зависимост от това, как се повлиява Вашия организъм.

Orphacol капсули трябва да се приемат с храна, приблизително по едно и също време всеки ден, сутрин и/или вечер. Приемът на Orphacol по едно и също време при хранене ще Ви помогне да не забравите да приемате лекарството и може да помогне на организма Ви го приеме по-добре. Капсулите трябва да се гълтат цели, с вода. Не ги дъвчете.

Ако Вашият лекар Ви е предписал доза, която изисква прием на повече от една капсула на ден, Вие и Вашият лекар можете да решите как да приемате дозата в рамките на деня. Може например да приемате една капсула сутрин и една вечер. Така ще се налага да приемате по-малко капсули наведнъж. Това обаче може да не е възможно, ако едновременно с това Ви е предписано друго лекарство, съдържащо урзодезоксихолева киселина. В този случай трябва да потърсите съвет от Вашия лекар или фармацевт относно правилната последователност на приложение на урзодезоксихолева киселина и Orphacol в рамките на деня, тъй като тези продукти трябва да се прилагат поотделно през интервал от няколко часа (вижте точка 2).

Употреба при деца

При кърмачета и деца, които не могат да гълтат капсули, те могат да бъдат отворени и съдържанието им – добавено към адаптирано мляко или сок от ябълки/портокали или ябълки/кайсии.

Ако сте приели повече от необходимата доза Orphacol

Ако сте приели повече Orphacol, отколкото е необходимо, се свържете с Вашия лекар възможно най-бързо. Той ще оцени лабораторните Ви резултати и ще Ви посъветва кога да продължите лечението си с обичайната за Вас доза.

Ако сте пропуснали да приемете Orphacol

Приемете следващата доза, когато би трябвало обичайно да я приемете. Никога не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Orphacol

Има риск да увредите трайно черния си дроб, ако спрете да приемате Orphacol. Не трябва никога да спирате приема на Orphacol, освен ако Вашият лекар не ви посъветва да го направите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Няколко пациенти са получили сърбеж и/или диария обаче не е известно каква е вероятността това да се случи (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата). Ако сърбежът и/или диарията продължат повече от три дни, уведомете Вашия лекар.

При няколко пациенти се съобщава за повишаване на чернодробните ензими (серумни трансаминази) по време на лечението с Orphacol (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата). Вашият лекар ще вземе решение какво да се прави, ако това се случи с Вас.

Има съобщения за камъни в жлъчката след продължителна употреба на Orphacol.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Orphacol

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Orphacol след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 25°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Orphacol

- Активното вещество е холева киселина.
Orphacol 50 mg: Всяка твърда капсула съдържа 50 mg холева киселина.
Orphacol 250 mg: Всяка твърда капсула съдържа 250 mg холева киселина.
- Другите съставки са:
Капсулно съдържимо: Лактоза монохидрат (вижте т. 2 „Orphacol съдържа лактоза“ за повече информация), колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат
Състав на капсулата:
Orphacol 50 mg: желатин, титанов диоксид (E171), индигокармин (E132);
Orphacol 250 mg: желатин, титанов диоксид (E171), индигокармин (E132), жълт железен оксид (E172).

Как изглежда Orphacol и какво съдържа опаковката

Orphacol се предлага под формата на твърди капсули (капсули) с продълговата форма. Капсулите от 50 mg холева киселина са синьо-бели, а тези от 250 mg холева киселина са зелено-бели. Те са поставени в блистери по 10 капсули.

Съществуват опаковки по 30, 60 и 120 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Франция

Производител

THERAVIA
16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine
Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

THERAVIA
Tél/Tel: +32 (0)2 808 2973
question@theravia.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

THERAVIA
Tel: 08001090001
question@theravia.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

THERAVIA
Tél/Tel: +352 278 62 329
question@theravia.com

Magyarország

Medis Hungary Kft
Tel: +36 (2) 380 1028
info@medis.hu

Nederland

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

Norge

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

Polska

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

Portugal

THERAVIA
Tel: 800210571
question@theravia.com

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

THERAVIA
Tel : 800 959 161
question@theravia.com

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба при „извънредни обстоятелства“.

Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта и по етични причини до момента не е било възможно да се получи пълната информация за този продукт.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.