

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Orphacol 50 mg σκληρά καψάκια  
Orphacol 250 mg σκληρά καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Orphacol 50 mg σκληρά καψάκια  
Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 50 mg χολικού οξέος.

Orphacol 250 mg σκληρά καψάκια  
Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 250 mg χολικού οξέος.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση: Λακτόζη μονοϋδρική (145,79 mg ανά καψάκιο 50 mg και 66,98 mg ανά καψάκιο 250 mg).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο).

Orphacol 50 mg σκληρά καψάκια  
Επίμηκες, αδιαφανές, μπλε και λευκό καψάκιο.

Orphacol 250 mg σκληρά καψάκια  
Επίμηκες, αδιαφανές, πράσινο και λευκό καψάκιο.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Orphacol ενδείκνυται για τη θεραπεία ενδογενών διαταραχών της πρωτογενούς σύνθεσης χολικών οξέων λόγω έλλειψης της οξειδοαναγωγάσης στεροειδούς 3β-υδροξυ-Δ<sup>5</sup>-C<sub>27</sub> ή έλλειψης της αναγωγάσης Δ<sup>4</sup>-3-οξο-στεροειδούς-5β σε βρέφη, παιδιά και εφήβους ηλικίας από 1 μηνός έως 18 ετών, καθώς και σε ενήλικες.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας πρέπει να πραγματοποιείται από έμπειρο γαστρεντερολόγο/ηπατολόγο ή, σε περίπτωση παιδιατρικών ασθενών, από παιδίατρο γαστρεντερολόγο/ηπατολόγο.

Σε περίπτωση εμμένουσας απουσίας θεραπευτικής απόκρισης στη μονοθεραπεία με χολικό οξύ, πρέπει να διερευνώνται άλλες θεραπευτικές επιλογές (βλ. παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται ως εξής: ανά 3 μήνες κατά το πρώτο έτος, ανά 6 μήνες κατά τα τρία επακόλουθα έτη και ετησίως στη συνέχεια (βλ. παρακάτω).

#### Δοσολογία

Η δόση πρέπει να προσαρμόζεται για κάθε ασθενή σε ειδική μονάδα, σύμφωνα με τη χρωματογραφική εικόνα των χολικών οξέων στο αίμα ή/και στα ούρα.

#### *Έλλειψη οξειδοαναγωγάσης στεροειδούς 3β-υδροξυ-Δ<sup>5</sup>-C<sub>27</sub>*

Η ημερήσια δόση κυμαίνεται από 5 έως 15 mg/kg σε βρέφη, παιδιά, εφήβους και ενήλικες. Σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, η ελάχιστη δόση είναι 50 mg και προσαρμόζεται ανά 50 mg. Στους ενήλικες, η ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 500 mg.

#### *Έλλειψη αναγωγάσης Δ<sup>4</sup>-3-οξο-στεροειδούς-5β*

Η ημερήσια δόση κυμαίνεται από 5 έως 15 mg/kg σε βρέφη, παιδιά, εφήβους και ενήλικες. Σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, η ελάχιστη δόση είναι 50 mg και προσαρμόζεται ανά 50 mg. Στους ενήλικες, η ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 500 mg.

Σε περίπτωση που η ημερήσια δόση αποτελείται από περισσότερα από ένα καψάκια, μπορεί να διαιρείται έτσι ώστε να προσομοιώνεται η διαρκής παραγωγή χολικού οξέος στον οργανισμό και να μειώνεται ο αριθμός των καψακίων που λαμβάνονται σε κάθε χορήγηση.

Κατά την έναρξη της θεραπείας και την προσαρμογή της δόσης, τα επίπεδα χολικού οξέος στον ορό ή/και στα ούρα πρέπει να παρακολουθούνται επισταμένως (τουλάχιστον ανά τρίμηνο κατά το πρώτο έτος θεραπείας και ανά εξάμηνο κατά το δεύτερο έτος) με τη χρήση των κατάλληλων αναλυτικών μεθόδων. Πρέπει να προσδιορίζονται οι μη φυσιολογικές συγκεντρώσεις των μεταβολιτών χολικού οξέος που συντίθενται σε περιπτώσεις έλλειψης οξειδοαναγωγάσης στεροειδούς 3β-υδροξυ-Δ<sup>5</sup>-C<sub>27</sub> (3β, 7α-διυδροξυ- και 3β, 7α, 12α-τρι-υδροξυ-5-χολενοειδή οξέα) ή σε περίπτωση έλλειψης αναγωγάσης Δ<sup>4</sup>-3-οξο-στεροειδούς-5β (3-οξο-7α-υδροξυ- και 3-οξο-7α, 12α-διυδροξυ-4-χολενοειδή οξέα). Σε κάθε διερεύνηση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ανάγκη προσαρμογής της δόσης. Πρέπει να επιλέγεται η χαμηλότερη δόση χολικού οξέος που μειώνει αποτελεσματικά τους μεταβολίτες χολικού οξέος σε τιμές όσο το δυνατόν πλησιέστερα προς το μηδέν.

Οι ασθενείς που έχουν λάβει κατά το παρελθόν θεραπεία με άλλα χολικά οξέα ή παρασκευάσματα χολικού οξέος πρέπει να παρακολουθούνται στενά με τον ίδιο τρόπο όπως κατά την έναρξη της θεραπείας με Orphacol. Η δόση πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα, όπως περιγράφεται ανωτέρω.

Επίσης, πρέπει να παρακολουθούνται οι ηπατικές παράμετροι, κατά προτίμηση συχνότερα από ό,τι τα επίπεδα χολικού οξέος στον ορό ή/και στα ούρα. Η συντρέχουσα αύξηση των τιμών γ-γλουταμυλτρανσφεράσης (GGT), αμινοτρανσφεράσης αλανίνης (ALT) ή/και χολικών οξέων στον ορό σε επίπεδα πάνω από τα φυσιολογικά ενδέχεται να αποτελεί ένδειξη υπερδοσολογίας. Οι παροδικά αυξημένες τιμές τρανσαμινασών που έχουν παρατηρηθεί κατά την έναρξη της θεραπείας με χολικό οξύ δεν υποδεικνύουν την ανάγκη μείωσης της δόσης εάν η GGT δεν είναι αυξημένη και εάν τα επίπεδα του χολικού οξέος στον ορό παρουσιάζουν πτώση ή κυμαίνονται σε φυσιολογικές τιμές.

Μετά την περίοδο έναρξης θεραπείας, τα χολικά οξέα στον ορό ή/και στα ούρα (με τη χρήση των κατάλληλων αναλυτικών μεθόδων) και οι ηπατικές παράμετροι πρέπει να προσδιορίζονται τουλάχιστον σε ετήσια βάση και η δόση να προσαρμόζεται ανάλογα. Για την παρακολούθηση της θεραπείας κατά τη διάρκεια περιόδων ταχείας ανάπτυξης, συντρέχουσας νόσου και εγκυμοσύνης πρέπει να πραγματοποιούνται πρόσθετες ή συχνότερες διερευνήσεις (βλ. παράγραφο 4.6).

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι (≥65 ετών)*

Δεν υπάρχει εμπειρία στους ηλικιωμένους ασθενείς. Η δόση χολικού οξέος πρέπει να προσαρμόζεται εξατομικευμένα.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η δόση χολικού οξέος πρέπει να προσαρμόζεται εξατομικευμένα.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Τα διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με ήσσονα έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία που σχετίζεται με έλλειψη οξειδοαναγωγάσης στεροειδούς 3β-υδροξυ-Δ<sup>5</sup>-C<sub>27</sub> ή έλλειψη αναγωγάσης Δ<sup>4</sup>-3-οξο-στεροειδούς-5β είναι περιορισμένα. Κατά τη διάγνωση, οι ασθενείς αναμένεται να εμφανίσουν ηπατική δυσλειτουργία σε ορισμένο βαθμό, η οποία βελτιώνεται με τη χορήγηση θεραπείας χολικού οξέος. Η δόση χολικού οξέος πρέπει να προσαρμόζεται εξατομικευμένα.

Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία διαφορετικής αιτιολογίας από την έλλειψη οξειδοαναγωγάσης στεροειδούς 3β-υδροξυ-Δ<sup>5</sup>-C<sub>27</sub> ή την έλλειψη αναγωγάσης Δ<sup>4</sup>-3-οξο-στεροειδούς-5β και δεν μπορεί να διατυπωθεί καμία σύσταση σχετικά με τη δόση. Οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία*

Οι ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν ή οικογενειακό ιστορικό οικογενούς υπερτριγλυκεριδαιμίας αναμένεται να εμφανίσουν μη ικανοποιητική απορρόφηση του χολικού οξέος από το έντερό τους. Η δόση του χολικού οξέος για ασθενείς με οικογενή υπερτριγλυκεριδαιμία πρέπει να διαμορφώνεται και να προσαρμόζεται όπως περιγράφεται, παρόλο που ενδέχεται να απαιτείται αλλά και να είναι ασφαλής μια αυξημένη δόση για ενήλικους ασθενείς, και μάλιστα μεγαλύτερη από το όριο των 500 mg την ημέρα.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η θεραπεία με χολικό οξύ χρησιμοποιείται σε βρέφη από την ηλικία του ενός μηνός, καθώς και σε παιδιά και εφήβους. Οι συστάσεις για τη δόση αντανakλούν τον τρόπο χρήσης στον εν λόγω πληθυσμό. Η ημερήσια δόση για τα βρέφη ηλικίας από 1 μηνός έως 2 ετών, για παιδιά και εφήβους κυμαίνεται από 5 έως 15 mg/kg και πρέπει να προσαρμόζεται εξατομικευμένα για κάθε ασθενή.

### Τρόπος χορήγησης

Τα καψάκια Orghacol πρέπει να λαμβάνονται με τροφή περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα, το πρωί ή/και το βράδυ. Η χορήγηση με τροφή ενδέχεται να αυξήσει τη βιοδιαθεσιμότητα του χολικού οξέος και να βελτιώσει την ανεκτικότητα του προϊόντος. Η τακτική και σε σταθερό χρόνο χορήγηση αποτελεί παράμετρο συμμόρφωσης των ασθενών ή των ατόμων που τους φροντίζουν. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό, χωρίς να μασώνται.

Σε ό,τι αφορά τα βρέφη και τα παιδιά που δεν μπορούν να καταπιούν τα καψάκια, τα καψάκια μπορούν να ανοίγονται και το περιεχόμενό τους να προστίθεται σε γάλα σκόνης για βρέφη ή σε χυμό. Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. παράγραφο 6.6.

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ταυτόχρονη χρήση φαινοβαρβιτάλης και πριμιδόνης με χολικό οξύ (βλ. παράγραφο 4.5).

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Με τη χρήση χολικού οξέος έχουν αναφερθεί περιπτώσεις βαριάς ηπατοτοξικότητας, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με θανατηφόρο έκβαση. Η θεραπεία με χολικό οξύ σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να χορηγείται υπό στενή παρακολούθηση και, για όλους τους ασθενείς, πρέπει να διακόπτεται, εάν η μη φυσιολογική ηπατοκυτταρική λειτουργία, όπως μετράται από τον χρόνο προθρομβίνης, δεν βελτιωθεί εντός 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας με χολικό οξύ. Η συντρέχουσα μείωση των συνολικών χολικών οξέων στα ούρα πρέπει να παρακολουθείται. Εάν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις σοβαρής ηπατικής ανεπάρκειας, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται νωρίτερα.

#### Οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία

Οι ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν ή οικογενειακό ιστορικό οικογενούς υπερτριγλυκεριδαιμίας ενδέχεται να εμφανίσουν ανεπαρκή απορρόφηση του χολικού οξέος από το έντερό τους. Η δόση του χολικού οξέος σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να διαμορφώνεται και να προσαρμόζεται όπως περιγράφεται, αν και ενδέχεται να απαιτείται αυξημένη δόση, ακόμη και μεγαλύτερη από το όριο των 500 mg την ημέρα για ενήλικους ασθενείς.

#### Έκδοχα

Τα καψάκια Orphacol περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη λακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν το συγκεκριμένο φάρμακο.

### **4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η φαινοβαρβιτάλη και η πριμιδόνη, η οποία μεταβολίζεται μερικώς σε φαινοβαρβιτάλη, ανταγωνίζονται την επίδραση του χολικού οξέος. Η χρήση φαινοβαρβιτάλης ή πριμιδόνης σε ασθενείς με έλλειψη οξειδοαναγωγάσης στεροειδούς 3β-υδροξυ-Δ<sup>5</sup>-C<sub>27</sub> ή έλλειψη αναγωγάσης Δ<sup>4</sup>-3-οξο-στεροειδούς-5β που λαμβάνουν θεραπεία με χολικό οξύ αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικές θεραπείες.

Η κυκλοσπορίνη μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική του χολικού οξέος μέσω αναστολής της πρόσληψής του από το ήπαρ και των εκκρίσεων χολικών οξέων από το ήπαρ και τη χοληδόχο κύστη, καθώς και τη φαρμακοδυναμική του χολικού οξέος μέσω αναστολής της 7α-υδροξυλάσης της χοληστερόλης. Η συγχωρήγηση πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η χορήγηση κυκλοσπορίνης κρίνεται απαραίτητη, πρέπει να παρακολουθούνται στενά τα επίπεδα των χολικών οξέων στον ορό και στα ούρα και η δόση χολικού οξέος να προσαρμόζεται ανάλογα.

Οι δεσμευτικοί παράγοντες χολικού οξέος (χολεστυραμίνη, κολεστιπόλη, κολεσεβελάμη) και ορισμένα αντιόξινα (π.χ. υδροξείδιο του αργιλίου) δεσμεύουν τα χολικά οξέα και προκαλούν την αποβολή τους. Η χορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων αναμένεται να μειώσει την επίδραση του χολικού οξέος. Η χορήγηση της δόσης των δεσμευτικών παραγόντων χολικού οξέος ή αντιόξινων πρέπει να διαχωρίζεται από τη χορήγηση της δόσης χολικού οξέος με τη μεσολάβηση 5 ωρών, ασχέτως της σειράς με την οποία χορηγούνται τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Το ουρσοδεοξυχολικό οξύ αναστέλλει ανταγωνιστικά την απορρόφηση άλλων χολικών οξέων, συμπεριλαμβανομένου του χολικού οξέος, και τα αντικαθιστά στην εντεροηπατική δεξαμενή, μειώνοντας την αποτελεσματικότητα της αναστολής αρνητικής ανάδρασης στη σύνθεση χολικού οξέος που παρέχεται από το λαμβανόμενο από το στόμα χολικό οξύ. Για ασθενείς στους οποίους συνταγογραφείται συνδυασμός ουρσοδεοξυχολικού οξέος και χολικού οξέος σε άπαξ δόσεις, η χορήγηση και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να διαχωρίζεται: το ένα προϊόν πρέπει να χορηγείται το πρωί και το άλλο προϊόν πρέπει να χορηγείται το βράδυ, ασχέτως της σειράς με την οποία χορηγούνται τα φαρμακευτικά προϊόντα. Για ασθενείς στους οποίους συνταγογραφείται συνδυασμός ουρσοδεοξυχολικού οξέος και χολικού οξέος σε διαιρεμένες δόσεις χολικού οξέος ή/και ουρσοδεοξυχολικού οξέος στη διάρκεια της ημέρας, η χορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να γίνεται με μεσολάβηση αρκετών ωρών μεταξύ τους.

Η επίδραση της τροφής στη βιοδιαθεσιμότητα του χολικού οξέος δεν έχει μελετηθεί. Θεωρητικά υπάρχει το ενδεχόμενο η χορήγηση με τροφή να αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα του χολικού οξέος και να βελτιώνει την ανεκτικότητα του προϊόντος.

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Δεν υπάρχει ανάγκη λήψης μέτρων αντισύλληψης σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που λαμβάνουν χολικό οξύ ή στους συντρόφους αυτών. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να κάνουν αμέσως τεστ εγκυμοσύνης σε περίπτωση υπόνοιας εγκυμοσύνης.

##### Κύηση

Τα δεδομένα (λιγότερο από 20 περιστατικά εγκυμοσύνης) από τη χρήση χολικού οξέος σε έγκυες γυναίκες είναι περιορισμένα. Η έκθεση σε χολικό οξύ κατά την εγκυμοσύνη δεν κατέδειξε ανεπιθύμητες ενέργειες και η κύηση κατέληξε στη γέννηση φυσιολογικών υγιών παιδιών. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση επιβλαβή επίδραση τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό οι έγκυες γυναίκες να συνεχίζουν τη θεραπεία τους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Προληπτικά, οι έγκυες γυναίκες και τα κυήματά τους πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

##### Θηλασμός

Το χολικό οξύ και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα αλλά με τις θεραπευτικές δόσεις του Orphacol δεν αναμένονται επιδράσεις στα νεογνά/βρέφη που θηλάζουν. Το Orphacol μπορεί να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

##### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επίδραση του χολικού οξέος στη γονιμότητα. Σε θεραπευτικές δόσεις, δεν αναμένεται καμία επίδραση στη γονιμότητα.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το χολικό οξύ δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Λόγω της σπανιότητας των νόσων, οι πληροφορίες σχετικά με τις πιο σοβαρές ή/και τις πιο συχνά παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι περιορισμένες. Διάρροια, αυξημένες τρανσαμινάσες και κνησμός έχουν συσχετιστεί με υπερδοσολογία και εξαφανίστηκαν μετά από μείωση της δόσης. Ανάπτυξη χολόλιθων που σχετίζεται με μακροχρόνια θεραπεία έχει αναφερθεί σε πολύ περιορισμένο αριθμό ασθενών.

##### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον ακόλουθο πίνακα περιλαμβάνονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στη βιβλιογραφία σχετικά με τη θεραπεία με χολικό οξύ. Η συχνότητα των εν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών δεν είναι γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη MedDRA | Ανεπιθύμητη ενέργεια |
|-------------------------------------------------|----------------------|
| Διαταραχές του γαστρεντερικού                   | Διάρροια             |

|                                                 |                                             |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων         | Αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών<br>Χολόλιθοι |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Κνησμός                                     |

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Orphacol έχουν παρατηρηθεί κνησμός ή/και διάρροια. Οι αντιδράσεις αυτές υποχωρούν μετά από τη μείωση της δόσης και υποδηλώνουν υπερδοσολογία. Οι ασθενείς που εμφανίζουν κνησμό ή/και επίμονη διάρροια πρέπει να εξετάζονται για πιθανή υπερδοσολογία και να υποβάλλονται σε ανάλυση του χολικού οξέος στον ορό ή/και στα ούρα (βλ. παράγραφο 4.9).

Χολόλιθοι έχουν αναφερθεί μετά από μακροχρόνια θεραπεία.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια που παρουσιάστηκαν προέρχονται κυρίως από παιδιατρικούς ασθενείς. Η διαθέσιμη βιβλιογραφία δεν είναι επαρκής για την ανίχνευση διαφορών ως προς την ασφάλεια του χολικού οξέος στις διάφορες ηλικιακές ομάδες παιδιατρικών ασθενών ή μεταξύ των παιδιατρικών ασθενών και των ενηλίκων.

#### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 4.2 για χρήση του Orphacol σε ειδικούς πληθυσμούς.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενος ανεπιθύμητος ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Έχουν αναφερθεί συμβάματα συμπτωματικής υπερδοσολογίας, περιλαμβανομένης της τυχαίας υπερδοσολογίας. Τα κλινικά ευρήματα περιορίστηκαν στην εμφάνιση κνησμού και διάρροιας. Οι εργαστηριακές δοκιμές κατέδειξαν αυξημένες συγκεντρώσεις γ-γλουταμυλτρανφεράσης (GGT) τρανσαμινασών και χολικού οξέος στον ορό. Η μείωση της δόσης είχε ως αποτέλεσμα την υποχώρηση των κλινικών ενδείξεων και τη διόρθωση των μη φυσιολογικών εργαστηριακών παραμέτρων.

Σε περίπτωση τυχαίας υπερδοσολογίας, η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται με τη χορήγηση της συνιστώμενης δόσης μετά από την ομαλοποίηση των κλινικών ενδείξεων ή/και των βιολογικών ανωμαλιών.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Θεραπεία της χολής και του ήπατος, παρασκευάσματα χολικών οξέων, κωδικός ATC: A05AA03

Το χολικό οξύ αποτελεί ένα πρωτογενές χολικό οξύ στον άνθρωπο. Σε ασθενείς με ενδογενή έλλειψη οξειδοαναγωγάσης στεροειδούς 3β-υδροξυ-Δ<sup>5</sup>-C<sub>27</sub> και έλλειψη αναγωγάσης Δ<sup>4</sup>-3-οξο-στεροειδούς-5β, η βιοσύνθεση πρωτογενών χολικών οξέων είναι μειωμένη ή ανύπαρκτη. Αμφότερες οι ενδογενείς νόσοι είναι εξαιρετικά σπάνιες, με επιπολασμό στην Ευρώπη περίπου 3 έως 5 ασθενείς με έλλειψη οξειδοαναγωγάσης στεροειδούς 3β-υδροξυ-Δ<sup>5</sup>-C<sub>27</sub> ανά 10 εκατομμύρια κατοίκους και περίπου

υποδεκαπλάσιο επιπολασμό της έλλειψης αναγωγής  $\Delta^4$ -3-οξο-στεροειδούς-5β. Ελλείπει θεραπείας, παρατηρούνται σημαντικές συγκεντρώσεις μη φυσιολογικών μεταβολιτών χολοστατικών και ηπατοτοξικών χολικών οξέων στο ήπαρ, στον ορό και στα ούρα. Το σκεπτικό της θεραπείας συνίσταται στην αποκατάσταση της ροής της χολής η οποία εξαρτάται από το χολικό οξύ και, κατ' επέκταση, επιτρέπει την αποκατάσταση της χολικής απέκκρισης και αποβολής των τοξικών μεταβολιτών· στην αναστολή της παραγωγής τοξικών μεταβολιτών χολικού οξέος με την αρνητική ανάδραση της 7α-υδροξυλάσης της χοληστερόλης, η οποία αποτελεί το ένζυμο περιορισμού του ρυθμού σύνθεσης χολικού οξέος και, τέλος, στη βελτίωση της διατροφής του ασθενή μέσω διόρθωσης της δυσασπορρόφησης του λίπους και των λιποδιαλυτών βιταμινών από το έντερο.

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται κλινική εμπειρία από μικρές κοόρτες ασθενών και αναφορές μεμονωμένων περιστατικών. Οι απόλυτοι αριθμοί των ασθενών είναι μικροί λόγω της σπανιότητας των παθήσεων. Η εν λόγω σπανιότητα καθιστά επίσης αδύνατη τη διεξαγωγή ελεγχόμενων κλινικών μελετών. Συνολικά, στη βιβλιογραφία αναφέρονται τα αποτελέσματα θεραπείας με χολικό οξύ από περίπου 60 ασθενείς με έλλειψη οξειδοαναγωγής στεροειδούς 3β-υδροξυ- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>. Λεπτομερή μακροχρόνια δεδομένα σχετικά με τη μονοθεραπεία χολικού οξέος είναι διαθέσιμα για 14 ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση για περίπου 12,9 έτη. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται τα αποτελέσματα θεραπείας με χολικό οξύ σε επτά ασθενείς με έλλειψη αναγωγής  $\Delta^4$ -3-οξο-στεροειδούς-5β για χρονικό διάστημα 14 ετών. Λεπτομερή μεσοπρόθεσμα έως μακροπρόθεσμα δεδομένα διατίθενται για 5 εξ αυτών των ασθενών, εκ των οποίων 1 έλαβε μονοθεραπεία με χολικό οξύ. Η από του στόματος θεραπεία με χολικό οξύ έχει δείξει ότι αναβάλλει ή αποκλείει την ανάγκη μεταμόσχευσης ήπατος, αποκαθιστά τις φυσιολογικές τιμές των εργαστηριακών παραμέτρων, βελτιώνει τις ιστολογικές βλάβες του ήπατος και βελτιώνει σημαντικά όλα τα συμπτώματα των ασθενών. Η ανάλυση των ούρων με φασματομετρία μάζας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με χολικό οξύ καταδεικνύει την παρουσία χολικού οξέος και σημαντική μείωση, ή ακόμη και πλήρη εξάλειψη, των τοξικών μεταβολιτών του χολικού οξέος. Το γεγονός αυτό αντικατοπτρίζει την αποκατάσταση της αποτελεσματικής ανάδρασης για τη σύνθεση του χολικού οξέος και τη μεταβολική ισορροπία. Επιπλέον, η συγκέντρωση χολικού οξέος στο αίμα ήταν φυσιολογική και οι λιποδιαλυτές βιταμίνες αποκαταστάθηκαν στο φυσιολογικό εύρος τιμών.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η κλινική εμπειρία που αναφέρεται στη βιβλιογραφία προέρχεται από πληθυσμό ασθενών με ενδογενή έλλειψη οξειδοαναγωγής στεροειδούς 3β-υδροξυ- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub> ή έλλειψη αναγωγής  $\Delta^4$ -3-οξο-στεροειδούς-5β, στον οποίο περιλαμβάνονται κυρίως βρέφη από την ηλικία του ενός μηνός, παιδιά και έφηβοι. Πάντως, οι απόλυτοι αριθμοί των περιστατικών είναι μικροί.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας και για λόγους δεοντολογίας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα ενημερώνεται αναλόγως.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Το χολικό οξύ, ένα πρωτογενές χολικό οξύ, απορροφάται εν μέρει στον ειλεό. Η υπόλοιπη ποσότητά του μετατρέπεται με αναγωγή της ομάδας 7α-υδροξυ σε δεοξυχολικό οξύ (3α, 12α-διυδροξυ) με τη βοήθεια εντερικών βακτηρίων. Το δεοξυχολικό οξύ είναι δευτερογενές χολικό οξύ. Πάνω από το 90% των πρωτογενών και δευτερογενών χολικών οξέων απορροφώνται στον ειλεό από ειδικό ενεργό μεταφορέα και ανακυκλώνονται στο ήπαρ μέσω της πυλαίας φλέβας. Η υπόλοιπη ποσότητα απεκκρίνεται μέσω των κοπράνων. Ένα μικρό κλάσμα χολικών οξέων απεκκρίνεται μέσω των ούρων.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από φαρμακοκινητική μελέτη για το Orphacol.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**



Τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα της βιβλιογραφίας δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα. Ωστόσο, οι μελέτες δεν έχουν διενεργηθεί με την ίδια διεξοδικότητα που διενεργήθηκαν για τον φαρμακευτικό παράγοντα, καθώς το χολικό οξύ είναι μια φυσική ουσία που υπάρχει στα ζώα και στον άνθρωπο.

Η ενδοφλέβια LD<sub>50</sub> (μέση θανατηφόρος δόση) χολικού οξέος σε ποντικούς είναι 350 mg/kg σωματικού βάρους. Η παρεντερική χορήγηση ενδέχεται να προκαλέσει αιμόλυση και καρδιακή ανακοπή. Χορηγούμενα από το στόμα, τα χολικά οξέα και άλατα έχουν εν γένει ήσσονα τοξική ικανότητα. Η χορηγούμενη από το στόμα LD<sub>50</sub> (μέση θανατηφόρος δόση) σε ποντικούς είναι 1520 mg/kg. Σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων, στις συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του χολικού οξέος περιλαμβάνονται η μείωση του σωματικού βάρους, η διάρροια και η ηπατική βλάβη με αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών. Στις μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων, στις οποίες το χολικό οξύ συγχρηγήθηκε με χοληστερόλη, έχουν αναφερθεί αυξημένο ηπατικό βάρος και χολόλιθοι.

Το χολικό οξύ δεν παρουσίασε σημαντική μεταλλαξιογόνο δράση σε συστοιχία δοκιμών γονοτοξικότητας in vitro. Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι το χολικό οξύ δεν προκαλεί τερατογένεση ή τοξικότητα στα έμβρυα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Περιεχόμενο καψακίου:  
Μονοϋδρική λακτόζη  
Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο  
Στεατικό μαγνήσιο

Κέλυφος καψακίου Orphacol 50 mg καψάκιο:  
Ζελατίνη (βόειας προέλευσης)  
Διοξειδίο του τιτανίου (E171)  
Καρμίνιο κυανό (E132).

Κέλυφος καψακίου Orphacol 250 mg καψάκιο:  
Ζελατίνη (βόειας προέλευσης)  
Διοξειδίο του τιτανίου (E171)  
Καρμίνιο κυανό (E132)  
Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλη από PVC/PVDC-αλουμίνιο με 10 καψάκια.  
Μεγέθη συσκευασίας: 30, 60, 120.  
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

### Χρήση στον παιδιατρικό πληθυσμό

Βλ. επίσης παράγραφο 4.2. Σε ό,τι αφορά τα βρέφη και τα παιδιά που δεν μπορούν να καταπιούν τα καψάκια, τα καψάκια μπορούν να ανοίγονται και το περιεχόμενό τους να προστίθεται σε γάλα σκόνης για βρέφη ή σε χυμό μήλο/πορτοκάλι ή μήλο/βερύκοκο για βρέφη. Κατάλληλα για τη χορήγηση του φαρμάκου ενδέχεται να είναι και άλλα τρόφιμα όπως η κομπόστα φρούτων ή το γιαούρτι, δεν υπάρχουν όμως διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη συμβατότητα ή τη γευστικότητα.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

THERAVIA  
16 Rue Montrosier  
92200 Neuilly-sur-Seine  
Γαλλία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Orphacol 50 mg καψάκιο:  
EU/1/13/870/001  
EU/1/13/870/002  
EU/1/13/870/003

Orphacol 250 mg καψάκιο:  
EU/1/13/870/004  
EU/1/13/870/005  
EU/1/13/870/006

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12 Σεπτεμβρίου 2013  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24 Απριλίου 2019

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

THERAVIA  
16 Rue Montrosier  
92200 Neuilly-sur-Seine  
Γαλλία

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (Βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο ΚΑΚ, πριν από την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά και κατόπιν συνεννόησης με τις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών, οφείλει να υλοποιήσει εκπαιδευτικό πρόγραμμα για τους γιατρούς το οποίο αποσκοπεί στην παροχή εκπαιδευτικού υλικού για ορθή διάγνωση και διαχείριση της θεραπείας ενδογενών διαταραχών της πρωτογενούς σύνθεσης χολικών οξέων λόγω έλλειψης οξειδοαναγωγής

στεροειδούς 3β-υδροξυ-Δ<sup>5</sup>-C<sub>27</sub> ή έλλειψης αναγωγάσης Δ<sup>4</sup>-3-οξο-στεροειδούς-5β, καθώς και στην ενημέρωση σχετικά με τους αναμενόμενους και πιθανούς κινδύνους που συνδέονται με τη θεραπεία.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα για τους γιατρούς πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Συνταγογράφηση υπερθεραπευτικής δόσης (όρος MedDRA: τοξικότητα φαρμάκου)
- Κίνδυνο χολολίθων

#### **Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια έγκριση υπό εξαιρετικές περιστάσεις και σύμφωνα με το άρθρο 14 (8) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα λάβει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα ακόλουθα μέτρα:

| Περιγραφή                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Αναμενόμενη ημερομηνία            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Η THERAVIA δεσμεύεται να παρακολουθεί την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Orphacol, από βάση δεδομένων παρακολούθησης ασθενών το πρωτόκολλο της οποίας έχει εγκριθεί από τη CHMP και τεκμηριώνεται στο ΣΔΚ του Orphacol.<br>Στόχος του συγκεκριμένου προγράμματος είναι η παρακολούθηση συλλεγόμενων δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας ενδογενών διαταραχών της πρωτογενούς σύνθεσης χολικών οξέων λόγω έλλειψης οξειδοαναγωγάσης στεροειδούς 3β-υδροξυ-Δ <sup>5</sup> -C <sub>27</sub> ή έλλειψης αναγωγάσης Δ <sup>4</sup> -3-οξο-στεροειδούς-5β με Orphacol σε βρέφη, παιδιά, εφήβους και ενήλικες. Οι εκθέσεις σχετικά με την πρόοδο συμμετοχής στη βάση δεδομένων παρακολούθησης ασθενών θα αναλύονται και θα αναφέρονται στη CHMP τη στιγμή κατάθεσης των ΕΠΠΑ (για την ασφάλεια) και των ετήσιων επανεκτιμήσεων (της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας). Η πρόοδος και τα αποτελέσματα από τη βάση δεδομένων θα αποτελέσουν τη βάση των ετήσιων επαναξιολογήσεων της σχέσης οφέλους/κινδύνου του Orphacol. | - ΕΠΠΑ<br>- ετήσια επαναξιολόγηση |

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Orphacol 50 mg σκληρά καψάκια  
Orphacol 250 mg σκληρά καψάκια

χολικό οξύ

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 50 mg χολικού οξέος.  
Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 250 mg χολικού οξέος.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 σκληρά καψάκια  
60 σκληρά καψάκια  
120 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Μη το μασάτε.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.  
Για χρήση από το στόμα.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ  
ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**



ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

THERAVIA  
16 Rue Montrosier  
92200 Neuilly-sur-Seine  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

|                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|

PC: {αριθμός}

SN: {αριθμός}

NN: {αριθμός}

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΚΥΨΕΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Orphacol 50 mg καψάκια  
Orphacol 250 mg καψάκια

χολικό οξύ

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

THERAVIA

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Orphacol 50 mg σκληρά καψάκια Orphacol 250 mg σκληρά καψάκια χολικό οξύ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Orphacol και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Orphacol
3. Πώς να πάρετε το Orphacol
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Orphacol
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Orphacol και ποια είναι η χρήση του

Το Orphacol περιέχει χολικό οξύ, ένα χολικό οξύ που παράγεται φυσιολογικά από το ήπαρ. Ορισμένες ιατρικές παθήσεις προκαλούνται από διαταραχή στην παραγωγή χολικών οξέων και το Orphacol χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βρεφών από την ηλικία του ενός μηνός έως 2 ετών, παιδιών, εφήβων και ενηλίκων που πάσχουν από τις εν λόγω ιατρικές παθήσεις. Το χολικό οξύ που περιέχεται στο Orphacol αντικαθιστά τα χολικά οξέα που λείπουν από τον οργανισμό λόγω της διαταραχής στην παραγωγή χολικών οξέων.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Orphacol

##### Μην πάρετε το Orphacol

- σε περίπτωση αλλεργίας στο χολικό οξύ ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που λαμβάνετε φαινοβαρβιτάλη ή πριμιδόνη, ένα φάρμακο για τη θεραπεία της επιληψίας.

##### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας, ο γιατρός σας θα διεξάγει διάφορες εργαστηριακές εξετάσεις αίματος και ούρων σε διαφορετικά χρονικά σημεία, για να δει πώς ο οργανισμός σας χειρίζεται αυτό το φάρμακο και για να βοηθήσει στον προσδιορισμό της δόσης που χρειάζεστε. Συχνότερες εξετάσεις θα

χρειαστούν, εάν μεγαλώνετε γρήγορα ή εάν είστε άρρωστος (εάν έχετε π.χ. ηπατικά προβλήματα) ή εάν είστε έγκυος.

### **Άλλα φάρμακα και Orphacol**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερόλης, γνωστά ως δεσμευτικοί παράγοντες χολικών οξέων (χολεστυραμίνη, κολεστιπόλη, κολεσεβελάμη), καθώς και φάρμακα για τη θεραπεία του καύσου που περιέχουν αργίλιο ενδέχεται να μειώνουν την επίδραση του Orphacol. Σε περίπτωση λήψης τέτοιων φαρμάκων, λάβετε το Orphacol τουλάχιστον 5 ώρες πριν ή 5 ώρες μετά από τη λήψη αυτών των φαρμάκων.

Επίσης, η κυκλοσπορίνη (φάρμακο που χρησιμοποιείται για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος) ενδέχεται να μεταβάλλει την επίδραση του Orphacol. Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε κυκλοσπορίνη.

Το ουρσοδεοξυχολικό οξύ μπορεί να μειώσει την επίδραση του Orphacol εάν ληφθούν και τα δύο φάρμακα ταυτόχρονα. Εάν σας συνταγογραφηθεί ουρσοδεοξυχολικό οξύ μαζί με Orphacol σε άπαξ δόσεις, πάρτε το ένα προϊόν το πρωί και το άλλο προϊόν το απόγευμα. Εάν σας συνταγογραφηθούν διαιρεμένες δόσεις ουρσοδεοξυχολικού οξέος ή/και Orphacol, καθώς αυτά τα προϊόντα πρέπει να χορηγούνται ξεχωριστά με μεσολάβηση αρκετών ωρών μεταξύ τους, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας για τη σωστή σειρά χορήγησης.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν σκοπεύετε να μείνετε έγκυος, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Κάντε τεστ εγκυμοσύνης αμέσως μόλις υποπτευθείτε το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης. Είναι πολύ σημαντικό να συνεχίσετε να λαμβάνετε το Orphacol κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Orphacol, ο γιατρός σας θα αποφασίσει τη βέλτιστη θεραπεία και δόση για εσάς. Προληπτικά, εσείς και το αγέννητο παιδί σας πρέπει να παρακολουθήστε στενά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Το Orphacol μπορεί να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Πριν λάβετε Orphacol, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν σκοπεύετε να θηλάσετε ή εάν θηλάζετε.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Orphacol δεν αναμένεται να έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### **Το Orphacol περιέχει λακτόζη**

Το Orphacol περιέχει ένα συγκεκριμένο σάκχαρο (μονοϋδρική λακτόζη). Εάν ο γιατρός σας σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε το Orphacol.

## **3. Πώς να πάρετε το Orphacol**

Πάντοτε να παίρνετε το Orphacol αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Η συνήθης δόση έναρξης είναι 5 έως 15 mg ανά κιλό σωματικού βάρους την ημέρα για βρέφη, παιδιά, εφήβους και ενήλικες.

Πριν από τη θεραπεία, ο γιατρός σας θα αξιολογήσει τις εργαστηριακές σας εξετάσεις προκειμένου να προσδιορίσει τη σωστή δόση για εσάς. Στη συνέχεια, η δόση θα προσαρμοστεί εκ νέου από τον γιατρό σας ανάλογα με την απόκριση του οργανισμού σας.

Τα καψάκια Orophacol λαμβάνονται από το στόμα με τροφή περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα, το πρωί ή/και το βράδυ. Η λήψη του Orophacol σε τακτικό χρονικό διάστημα μαζί με τροφή θα σας βοηθήσει να θυμάστε τη λήψη του φαρμάκου και μπορεί να βοηθήσει στην καλύτερη απορρόφηση του φαρμάκου από τον οργανισμό σας. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό. Μη μασάτε.

Εάν ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει δόση που απαιτεί τη λήψη περισσότερων του ενός καψακίου την ημέρα, μπορείτε να αποφασίσετε από κοινού τον τρόπο με τον οποίο θα λαμβάνετε τα καψάκια εντός της ημέρας. Για παράδειγμα, μπορείτε να λαμβάνετε ένα καψάκιο το πρωί και ένα το βράδυ. Κατ' αυτόν τον τρόπο θα λαμβάνετε λιγότερα καψάκια σε κάθε δόση. Ωστόσο, αυτό ενδέχεται να μην είναι δυνατό εάν σας έχει συνταγογραφηθεί ταυτόχρονα κάποιο άλλο φάρμακο που περιέχει ουρσοδεοξυχολικό οξύ. Σε αυτήν την περίπτωση πρέπει να ζητήσετε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας σχετικά με τη σωστή σειρά χορήγησης του ουρσοδεοξυχολικού οξέος και του Orophacol στη διάρκεια της ημέρας, καθώς αυτά τα προϊόντα πρέπει να χορηγούνται ξεχωριστά με μεσολάβηση αρκετών ωρών μεταξύ τους (βλ. ενότητα 2).

#### **Χρήση σε παιδιά**

Σε ό,τι αφορά τα βρέφη και τα παιδιά που δεν μπορούν να καταπιούν τα καψάκια, τα καψάκια μπορούν να ανοίγονται και το περιεχόμενό τους να προστίθεται σε γάλα σκόνης για βρέφη ή σε χυμό μήλο/πορτοκάλι ή μήλο/βερύκοκο για μικρά παιδιά.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Orophacol από την κανονική**

Εάν έχετε πάρει μεγαλύτερη δόση Orophacol από την κανονική, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό. Αυτός θα αξιολογήσει τα αποτελέσματα των εργαστηριακών σας εξετάσεων και θα σας συμβουλεύσει για το πότε πρέπει να επανέλθετε στην κανονική δόση της θεραπείας σας.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Orophacol**

Πάρτε την επόμενη δόση σας σύμφωνα με το κανονικό πρόγραμμα της θεραπείας σας. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Orophacol**

Εάν σταματήσετε να λαμβάνετε το Orophacol υπάρχει κίνδυνος πρόκλησης μόνιμης βλάβης στο ήπαρ σας. Σε καμία περίπτωση δεν πρέπει να σταματήσετε να λαμβάνετε το Orophacol, εκτός εάν σας συμβουλεύσει ο γιατρός σας να διακόψετε τη θεραπεία.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αρκετοί ασθενείς παρατήρησαν κνησμό ή/και διάρροια, ωστόσο, δεν είναι γνωστό πόσο πιθανό είναι να παρουσιάσουν αυτά τα συμπτώματα (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εάν ο κνησμός ή/και η διάρροια διαρκούν περισσότερο από τρεις ημέρες, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Σε αρκετούς ασθενείς έχει αναφερθεί αύξηση των ηπατικών ενζύμων (τρανσαμινάσες ορού) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Orphacol (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα). Ο γιατρός σας θα αποφασίσει τι να κάνετε εάν αυτό παρουσιαστεί σε εσάς.

Χολόλιθοι έχουν αναφερθεί μετά από μακροχρόνια θεραπεία με Orphacol.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V\\*](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Orphacol**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Orphacol μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά το ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Orphacol**

- Η δραστική ουσία είναι το χολικό οξύ.  
*Orphacol 50 mg*: Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 50 mg χολικού οξέος.  
*Orphacol 250 mg*: Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 250 mg χολικού οξέος.
- Τα άλλα συστατικά είναι:  
Περιεχόμενο καψακίων: Μονοϋδρική λακτόζη, (βλ. παράγραφο 2 «Το Orphacol περιέχει λακτόζη» για περισσότερες πληροφορίες), άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο, στεατικό μαγνήσιο  
Κέλυφος καψακίου:  
*Orphacol 50 mg*: ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), καρμίνιο κυανό (E132)  
*Orphacol 250 mg*: ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E171), καρμίνιο κυανό (E132), κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172)

#### **Εμφάνιση του Orphacol και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Orphacol διατίθεται ως επιμήκη σκληρά καψάκια (καψάκια). Τα καψάκια 50 mg χολικού οξέος είναι μπλε και λευκά, ενώ τα καψάκια των 250 mg χολικού οξέος είναι πράσινα και λευκά. Διατίθεται σε κυψέλες, κάθε μία εκ των οποίων περιέχει 10 καψάκια.

Οι συσκευασίες περιλαμβάνουν 30, 60 και 120 καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

##### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Theravia

16 Rue Montrosier



92200 Neuilly-sur-Seine  
Γαλλία

Παρασκευαστής  
THERAVIA  
16 Rue Montrosier  
92200 Neuilly-sur-Seine  
Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**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

**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

**France**

THERAVIA

Tél: +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

**România**

THERAVIA

Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

question@theravia.com

**Ireland**

THERAVIA

Tel : +353-(0)1-903 8043

question@theravia.com

**Slovenija**

Medis d.o.o.

Tel: +386 (1) 589 6900

info@medis.si

**Ísland**

Immedica Pharma AB

Sími: + 46 (0)8 533 39 500

info@immedica.com

**Slovenská republika**

THERAVIA

Tel: +33 (0)1 72 69 01 86

question@theravia.com

**Italia**

THERAVIA

Tel : 800 959 161

question@theravia.com

**Suomi/Finland**

Immedica Pharma AB

Tel/Puh: +46 (0)8 533 39 500

info@immedica.com

**Κύπρος**

THERAVIA

Τηλ: +33 (0)1 72 69 01 86

question@theravia.com

**Sverige**

Immedica Pharma AB

Tel: +46 (0)8 533 39 500

info@immedica.com

**Latvija**

Immedica Pharma AB

Tel: +46 (0)8 533 39 500

info@immedica.com

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων».

Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας και για λόγους δεοντολογίας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη για το φάρμακο αυτό και το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης θα επικαιροποιείται αναλόγως.

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.