

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Orphacol 50 mg tvrde kapsule
Orphacol 250 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Orphacol 50 mg kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg kolatne kiseline.

Orphacol 250 mg kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 250 mg kolatne kiseline.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza hidrat (145,79 mg po kapsuli od 50 mg i 66,98 mg po kapsuli od 250 mg).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula).

Orphacol 50 mg kapsule

Duguljasta, neprozirna, plavo-bijela kapsula.

Orphacol 250 mg kapsule

Duguljasta, neprozirna, zeleno-bijela kapsula.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i pratiti iskusan gastroenterolog/hepatolog ili pedijatar- gastroenterolog/hepatolog u slučaju pedijatrijskih bolesnika.

U slučaju dugotrajnog izostanka terapijskog odgovora na monoterapiju kolatnom kiselinom treba uzeti u obzir druge opcije liječenja (vidjeti dio 4.4). Bolesnici se trebaju pratiti kako slijedi: svaka 3 mjeseca tijekom prve godine, svakih 6 mjeseci tijekom naredne tri godine, a nakon toga jednom godišnje (vidjeti dalje u tekstu).

Doziranje

Doza se mora prilagoditi svakom bolesniku u specijaliziranim jedinicama u skladu s kromatografskim profilima žučne kiseline u krvi i/ili urinu.

Deficijencija 3 β -hidroksi- Δ^5 -C₂₇-steroid oksidoreduktaze

Raspon dnevne doze kreće se od 5 do 15 mg/kg u dojenčadi, djece, adolescenata i odraslih osoba. Za sve starosne grupe minimalna doza iznosi 50 mg te se prilagođava u koracima od po 50 mg. Dnevna doza za odrasle osobe ne smije premašiti 500 mg.

Deficijencija Δ^4 -3-oksosteroid-5 β -reduktaze

Raspon dnevne doze kreće se od 5 do 15 mg/kg u dojenčadi, djece, adolescenata i odraslih osoba. Za sve starosne grupe minimalna doza iznosi 50 mg te se prilagođava u koracima od po 50 mg. Dnevna doza za odrasle osobe ne smije premašiti 500 mg.

Dnevna doza može se rasporediti tijekom dana, ako se sastoji od više od jedne kapsule, kako bi se oponašalo kontinuirano stvaranje kolatne kiseline u tijelu te se smanjio broj kapsula koji se mora uzeti prilikom svake primjene lijeka.

U početnoj fazi terapije i fazi prilagođavanja terapije razine žučne kiseline u serumu i/ili urinu moraju se intenzivno pratiti (najmanje svaka tri mjeseca tijekom prve godine liječenja te svakih šest mjeseci tijekom druge godine). Navedene razine prate se pomoću odgovarajućih analitičkih metoda. Potrebno je utvrditi koncentracije abnormalnih metabolita žučne kiseline sintetiziranih u deficijenciji 3 β -hidroksi- Δ^5 -C₂₇-steroid oksidoreduktaze (3 β , 7 α -dihidroksi- i 3 β , 7 α , 12 α -trihidroksi-5-kolanske kiseline) ili u deficijenciji Δ^4 -3-oksosteroid-5 β -reduktaze (3-okso-7 α -hidroksi- i 3-okso-7 α , 12 α -dihidroksi-4-kolanske kiseline). Pri svakom pregledu potrebno je razmotriti potrebu prilagođavanja doze. Treba odabrati najmanju dozu kolatne kiseline koja djelotvorno smanjuje metabolite žučne kiseline na vrijednost što je moguće bliže nuli.

Bolesnici koji su prethodno liječeni drugim žučnim kiselinama ili drugim pripravcima kolatne kiseline trebaju se pažljivo pratiti na isti način tijekom početne faze liječenja lijekom Orphacol. Doza se mora primjereno prilagoditi, kako je opisano ranije u tekstu.

Potrebno je pratiti i parametre jetre, i to po mogućnosti češće od razina žučne kiseline u serumu i/ili urinu. Istodobno povišene vrijednosti serumske gama glutamiltransferaze (GGT), alanin aminotransferaze (ALT) i/ili žučnih kiselina u serumu iznad normalnih razina može biti indikacija predoziranja. Uočena su prolazna povišenja vrijednosti transaminaza u početnoj fazi liječenja kolatnom kiselinom, ali to nije indikacija za smanjivanje doze ako razina GGT-a nije povišena i ako se razine žučne kiseline u serumu smanjuju ili se nalaze u rasponu normalnih vrijednosti.

Po završetku početnog vremenskog razdoblja parametri žučnih kiselina u serumu i/ili urinu (pomoću odgovarajućih analitičkih metoda) i jetreni parametri trebaju se određivati najmanje jednom godišnje, te se doze moraju primjereno uskladiti. Dodatne ili češće pretrage trebaju se provoditi s ciljem praćenja terapije tijekom razdoblja brzoga rasta, istodobne bolesti i trudnoće (vidjeti dio 4.6).

Posebne populacije

Starija populacija (≥ 65 godina starosti)

Nema iskustva primjene u starijih bolesnika. Doza kolatne kiseline treba se individualno prilagoditi.

Oštećenje funkcije bubrega

Nema dostupnih podataka za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega. Doza kolatne kiseline treba se individualno prilagoditi.

Oštećenje funkcije jetre

Dostupni su ograničeni podaci u bolesnika s manjim do teškim oštećenjem jetre povezanim s pomanjkanjem 3β -hidroksi- Δ^5 -C₂₇-steroid oksidoreduktaze ili pomanjkanjem Δ^4 -3-oksosteroid-5 β -reduktaze. Očekuje se da bolesnici imaju određeni stupanj oštećenja funkcije jetre prilikom postavljanja dijagnoze, što se poboljšava promjenom terapije kolatnom kiselinom. Doza kolatne kiseline treba se individualno prilagoditi.

Nema iskustva u liječenju bolesnika s oštećenjem funkcije jetre koje je uzrokovano drugim uzrocima, a ne pomanjkanjem 3β -hidroksi- Δ^5 -C₂₇-steroid-oksidoreduktaze ili pomanjkanjem Δ^4 -3-oksosteroid-5 β -reduktaze te stoga nije moguće dati preporuke za doziranje. Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre trebaju se pažljivo pratiti (vidjeti dio 4.4).

Obiteljska hipertrigliceridemija

Očekuje se slaba apsorpcija kolatne kiseline u crijevima u bolesnika s novodijagnosticiranom ili s anamnezom obiteljske hipertrigliceridemije. Doza kolatne kiseline za bolesnike s obiteljskom hipertrigliceridemijom treba se utvrditi i prilagoditi kako je opisano, no povećana doza, odnosno doza veća od 500 mg, što predstavlja dnevno ograničenje za odrasle bolesnike, može biti potrebna i sigurna.

Pedijatrijska populacija

Terapija kolatnom kiselinom primjenjuje se u dojenčadi u dobi od jednog mjeseca te u djece i adolescenata. Preporuke za doziranje odražavaju uporabu u ovoj populaciji. Dnevna doza u dojenčadi starosti od 1 mjeseca do 2 godine, djece i adolescenata iznosi od 5 do 15 mg/kg i mora se individualno prilagoditi za svakog bolesnika.

Način primjene

Orphacol kapsule uzimaju se sa hranom otprilike u isto vrijeme svaki dan, i to ujutro i/ili uvečer.

Uzimanje lijeka s hranom može povećati bioraspoloživost i poboljšati toleranciju. Redovita i utvrđena vremena za uzimanje lijeka potiču suradljivost bolesnika i pružatelja skrbi.

Kapsule se moraju progutati cijele s vodom i ne smiju se žvakati.

Za dojenčad i djecu koja ne mogu progutati kapsule, kapsule se mogu otvoriti te se sadržaj može dodati u pripravke za dojenčad ili sok. Za dodatne informacije vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena fenobarbitala i primidona s kolatnom kiselinom (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Slučajevi teške hepatotoksičnosti, uključujući i one sa smrtnim ishodom, prijavljeni su uz primjenu kolatne kiseline. Liječenje kolatnom kiselinom u bolesnika s postojećim oštećenjem funkcije jetre mora se provoditi uz pažljivo praćenje te se u svih bolesnika mora prekinuti ako se abnormalna funkcija jetrenih stanica, izmjerena protrombinskim vremenom, ne poboljša u roku od 3 mjeseca od početka liječenja kolatnom kiselinom. Treba biti zabilježeno istodobno smanjivanje ukupnih žučnih kiselina u urinu. Liječenje treba prekinuti ranije ako postoje jasni indikatori teškog zatajenja jetre.

Obiteljska hipertrigliceridemija

Očekuje se slaba apsorpcija kolatne kiseline u crijevima u bolesnika s novodijagnosticiranom ili s anamnezom obiteljske hipertrigliceridemije. Doza kolatne kiseline u takvih bolesnika treba se utvrditi i prilagoditi kako je opisano, no povećana doza, odnosno doza veća od 500 mg, što predstavlja dnevno ograničenje za odrasle bolesnike, može biti potrebna.

Pomoćne tvari

Orphacol kapsule sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Fenobarbital i primidon, koji se djelomično metabolizira u fenobarbital, su antagonisti djelovanja kolatne kiseline. Kontraindicirana je primjena fenobarbitala ili primidona u bolesnika s pomanjkanjem 3β -hidroksi- Δ^5 - C_{27} -steroid oksidoreduktaze ili pomanjkanjem Δ^4 -3-oksosteroid- 5β -reduktaze liječenih kolatnom kiselinom (vidjeti dio 4.3). Potrebna je primjena alternativnih metoda liječenja.

Ciklosporin mijenja farmakokinetiku kolatne kiseline tako što inhibira jetreni unos i hepatobilijarnu sekreciju žučnih kiselina, kao i farmakodinamiku kolatne kiseline tako što inhibira kolesterol 7α -hidroksilazu. Treba izbjegavati istodobnu primjenu. Ako se primjena ciklosporina smatra potrebnom, razine žučne kiseline u serumu i/ili urinu moraju se pažljivo pratiti te se doza kolatne kiseline treba prilagoditi prema potrebi.

Sekvestranti žučne kiseline (kolestiramin, kolestipol, kolesevelam) i određeni antacidi (primjerice aluminijev hidroksid) vežu žučne kiseline i uzrokuju njihovu eliminaciju iz tijela. Primjena ovih lijekova može smanjiti djelovanje kolatne kiseline. Doza sekvestranta žučne kiseline ili antacida mora se uzimati odvojeno od doze kolatne kiseline u intervalima od 5 sati, bez obzira koji se lijek uzima prvi.

Ursodeoksikolatna kiselina kompetitivno inhibira apsorpciju drugih žučnih kiselina, uključujući kolatnu kiselinu, i zamjenjuje ih u enterohepatičkom bazenu, smanjujući učinkovitost inhibicije negativne povratne sprege na sintezu žučne kiseline koju osigurava oralna kolatna kiselina. Za bolesnike kojima je propisana kombinacija ursodeoksikolatne kiseline i kolatne kiseline u pojedinačnim dozama, primjenu ta dva lijeka treba razdvojiti: jedan lijek treba dati ujutro, a drugi navečer, bez obzira na to koji lijek se daje prvi. Za one bolesnike kojima je propisana kombinacija ursodeoksikolatne kiseline i kolatne kiseline, u podijeljenim dozama kolatne kiseline i/ili ursodeoksikolatne kiseline tijekom dana, davanje ovih lijekova treba biti u razmacima od nekoliko sati.

Nije ispitan učinak hrane na bioraspoloživost kolatne kiseline. Postoji teorijska mogućnost da primjena lijeka s hranom može povećati bioraspoloživost kolatne kiseline te poboljšati toleranciju.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Ne postoji potreba za mjerama kontracepcije u žena reproduktivne dobi koje su liječene kolatnom kiselinom ili u njihovih partnera. Žene reproduktivne dobi trebaju napraviti test trudnoće čim posumnjaju na trudnoću.

Trudnoća

Podaci o primjeni kolatne kiseline u trudnica su ograničeni (manje od 20 ishoda trudnoća). U trudnoćama koje su bile izložene lijeku nisu se pojavile nuspojave na kolatnu kiselinu i rezultirale su normalnom, zdravom djecom. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Iznimno je važno da trudnice nastave svoju terapiju tijekom trudnoće. Kao mjera opreza preporučuje se pažljivo pratiti trudnice i njihovu nerođenu djecu.

Dojenje

Kolatna kiselina i njezini metaboliti se izlučuju u majčino mlijeko, ali se pri terapijskoj dozi lijeka Orphacol ne očekuju učinci na dojenju novorođenčad/dojenčad. Orphacol se može koristiti tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o utjecaju kolatne kiseline na plodnost. Ne očekuju se učinci na plodnost pri terapijskoj dozi lijeka.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kolatna kiselina ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Zbog rijetke učestalosti bolesti, informacije o najozbiljnijim i/ili najčešćim nuspojavama su ograničene. Proljev, povišene transaminaze i pruritus povezani su s predoziranje te nestaju nakon smanjenja doze. Razvoj žučnih kamenaca povezan s dugoročnim liječenjem prijavljen je na ograničenom broju bolesnika.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeća tablica navodi nuspojave prijavljene u literaturi za liječenje kolatnom kiselinom. Učestalost ovih nuspojava nije poznata (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava MedDRA	Nuspojava
Poremećaji probavnog sustava	Proljev
Poremećaji jetre i žuči	Povećane razine transaminaza Žučni kamenci
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Svrbež

Opis odabranih nuspojava

Uočen je razvoj svrbeža i/ili proljeva tijekom liječenja lijekom Orphacol. Ove nuspojave se povlače nakon smanjivanja doze i upućuju na predoziranje. U bolesnika sa svrbežom i/ili perzistirajućim proljevom treba provjeriti potencijalno predoziranje pomoću testa za žučne kiseline u serumu i/ili urinu (vidjeti dio 4.9).

Žučni kamenci prijavljeni su nakon dugotrajne terapije.

Pedijatrijska populacija

Navedene sigurnosne informacije izvedene su načelno od pedijatrijskih bolesnika. Dostupna literatura nije dostatna za otkrivanje razlika u sigurnosti kolatne kiseline unutar različitih pedijatrijskih dobnih skupina ili između pedijatrijskih bolesnika i odraslih osoba.

Ostale posebne populacije

Za primjenu Orphacola u posebnim populacijama, vidjeti dio 4.2.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#).**

4.9 Predoziranje

Prijavljene su epizode simptomatskog predoziranja, uključujući i slučajno predoziranje. Kliničke karakteristike ograničene su na svrbež i proljev. Laboratorijski testovi pokazali su povećanje serumske gama glutamiltransferaze (GGT), transaminaza i koncentracija žučne kiseline u serumu. Smanjenje doza rezultiralo je povlačenjem kliničkih znakova i ispravkom abnormalnih laboratorijskih parametara.

U slučaju slučajnog predoziranja, liječenje se treba nastaviti u preporučenoj dozi nakon normalizacije kliničkih znakova i/ili bioloških abnormalnosti.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci koji djeluju na žuč i jetreno tkivo, pripravci žučnih kiselina i derivati, ATK oznaka: A05AA03

Kolatna kiselina je predominantna primarna žučna kiselina u ljudi. Biosinteza primarnih žučnih kiselina smanjena je ili je nepostojeća u bolesnika s prirođenim deficijencijom 3β -hidroksi- Δ^5 -C₂₇-steroid oksidoreduktaze i Δ^4 -3-oksosteroid-5 β -reduktaze. Obje prirodene bolesti iznimno su rijetke s prevalencijom u Europi od otprilike 3 do 5 bolesnika s deficijencijom 3β -hidroksi- Δ^5 -C₂₇-steroid oksidoreduktaze na 10 milijuna stanovnika i procijenjenom deseterostruko manjom prevalencijom deficijencije Δ^4 -3-oksosteroid-5 β -reduktaze. U slučaju izostanka liječenja, u jetri, serumu i urinu prevladavaju nefiziološki kolestatični i hepatotoksični metaboliti žučne kiseline. Racionalna osnova za liječenje sastoji se od obnavljanja komponente protoka žuči ovisne o žučnoj kiselini, čime se omogućuje obnova žučne sekrecije i bilijarne eliminacije toksičnih metabolita, inhibicija nastanka toksičnih metabolita žučne kiseline negativnom povratnom spregom na kolesterol 7 α -hidroksilazu, enzim koji ograničava brzinu sinteze žučne kiseline i poboljšanje nutritivnog statusa bolesnika ispravljanjem intestinalne malapsorpcije masti i vitamina topivih u mastima.

U literaturi je prijavljeno kliničko iskustvo s malim kohortama bolesnika i izvještaji pojedinačnih slučajeva. Apsolutne brojke bolesnika su male zbog male učestalosti stanja. Zbog ove male učestalosti stanja nemoguće je provođenje kontroliranih kliničkih ispitivanja. Sveukupno su u literaturi prijavljeni rezultati liječenja kolatnom kiselinom za otprilike 60 bolesnika s pomanjkanjem 3β -hidroksi- Δ^5 -C₂₇-steroid oksidoreduktaze. Detaljni dugoročni podaci o liječenju monoterapijom kolatnom kiselinom dostupni su za 14 bolesnika koji su praćeni do 12,9 godina. U literaturi su prijavljeni rezultati liječenja kolatnom kiselinom do 14 godina za sedam bolesnika s pomanjkanjem Δ^4 -3-oksosteroid-5 β -reduktaze. Detaljni srednjoročni i dugoročni podaci dostupni su za 5 od navedenih 7 bolesnika, od kojih je 1 bolesnik liječen monoterapijom kolatnom kiselinom. Oralna terapija kolatnom kiselinom dokazano: odgađa ili eliminira potrebu za transplantacijom jetre, uspostavlja normalne laboratorijske parametre, poboljšava lezije jetre praćene histološkom metodom i značajno poboljšava sve simptome bolesnika. Analiza masene spektrometrije urina tijekom terapije kolatnom kiselinom pokazuje prisutnost kolatne kiseline i znatno smanjivanje ili čak potpunu eliminaciju toksičnih metabolita žučne kiseline. Ovo se očituje u obnavljanju učinkovite povratne sprege kontrole sinteze žučne kiseline i metaboličke ravnoteže. Nadalje, koncentracija kolatne kiseline u krvi bila je normalna, a vrijednosti vitamina topivih u masti ponovno su se vratile unutar normalnih raspona.

Pedijatrijska populacija

Kliničko iskustvo prijavljeno u literaturi prikupljeno je iz populacije bolesnika s prirođenim deficijencijom 3β -hidroksi- Δ^5 -C₂₇-steroid oksidoreduktaze ili Δ^4 -3-oksosteroid-5 β -reduktaze, koja obuhvaća uglavnom dojenčad u dobi od jednog mjeseca, djecu i adolescente. No, apsolutne brojke slučajeva su vrlo male.

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”.

To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti i zbog etičkih razloga nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Kolatna kiselina, primarna žučna kiselina, djelomično se apsorbira u ileumu. Intestinalne bakterije pretvaraju preostali dio redukcijom 7 α -hidroksi grupe u deoksikolatnu kiselinu (3 α , 12 α -dihidroksi). Deoksikolatna kiselina jest sekundarna žučna kiselina. Specifični aktivni prijenosnici ponovno apsorbiraju više od 90 % primarnih i sekundarnih žučnih kiselina u ileumu, koje se vraćaju portalnom venom u jetru. Preostali dio se izlučuje se sa stolicom. Mali dio žučnih kiselina izlučuje se u urin.

Nema dostupnih farmakokinetičkih ispitivanja za Orphacol.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Dostupni neklinički podaci u literaturi ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti. No, ispitivanja nisu završena s istom količinom detaljnih podataka kao u slučaju farmaceutskog sredstva, s obzirom da je kolatna kiselina fiziološka tvar u životinjama i ljudima.

Intravenozni LD₅₀ kolatne kiseline u miševa iznosi 350 mg/kg tjelesne mase. Parenteralna primjena može uzrokovati hemolizu i srčani zastoj. Ako se primjenjuju oralno, žučne kiseline i soli imaju samo manji toksični potencijal. Oralni LD₅₀ u miševa iznosi 1520 mg/kg. U ispitivanjima ponovljene doze, često prijavljivani učinci kolatne kiseline uključivali su smanjenje tjelesne mase, proljev i oštećenje jetre s povišenim transaminazama. Povećana masa jetre i žučni kamenci prijavljivani su u ispitivanjima ponovljene doze, u kojima je kolatna kiselina primijenjena zajedno s kolesterolom.

Kolatna kiselina nije pokazala nikakvu značajnu mutagenu aktivnost u nizu genotoksičnih testova provedenih *in vitro*. Ispitivanja provedena na životinjama pokazala su da kolatna kiselina nije inducirala teratogenu posljedicu ili fetalnu toksičnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:

laktoza hidrat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule, Orphacol 50 mg kapsule:

želatina (goveđeg porijekla),
titanijev dioksid (E171),
carmine blue (E132).

Ovojnica kapsule, Orphacol 250 mg kapsule:

želatina (goveđeg porijekla),
titanijev dioksid (E171),
carmine blue (E132),

željezni oksid žuti (E172).

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVDC-aluminijski blister s 10 kapsula.

Veličina pakiranja: 30, 60, 120.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Primjena u pedijatrijskoj populaciji

Vidjeti također dio 4.2. Za dojenčad i djecu koja ne mogu progutati kapsule, kapsule se mogu otvoriti te se sadržaj može dodati u formulu za dojenčad ili sok od jabuke/naranče ili sok od jabuke/marelice koji su prilagođeni dojenčadi. Ostala hrana, poput voćnog kompota ili jogurta, može biti prikladna za primjenu, no nisu dostupni podaci o kompatibilnosti ili palatabilnosti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Orphacol 50 mg kapsula:

EU/1/13/870/001

EU/1/13/870/002

EU/1/13/870/003

Orphacol 250 mg kapsula:

EU/1/13/870/004

EU/1/13/870/005

EU/1/13/870/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. rujna 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 24. travnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francuska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

U dogovoru s nadležnim tijelima u državama članicama, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba prije stavljanja lijeka na tržište provesti edukacijski program za liječnike sa ciljem osiguravanja edukacijskih materijala o ispravnom postavljanju dijagnoze i terapijskom upravljanju za liječenje prirodnih pogrešaka u primarnoj sintezi žučne kiseline zbog deficijencije 3β -hidroksi- Δ^5 -C₂₇-steroid oksidoreduktaze ili deficijencije Δ^4 -3-oksosteroid-5 β -reduktaze te treba izvijestiti o očekivanim i mogućim rizicima povezanim s liječenjem.

Edukacijski program liječnika mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- propisivanje suprat terapijske doze (MedDRA pojam: toksičnost lijeka [engl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA; Medicinski rječnik za regulatorne poslove])

- rizik od žučnih kamenaca

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
<p>Proizvođač THERAVIA obvezuje se pratiti sigurnost i djelotvornost u bolesnika liječenih lijekom Orphacol pomoću baze podataka za praćenje bolesnika, za koju je CHMP odobrio protokol, a koja je dokumentirana u RMP za Orphacol. Cilj ovog programa nadziranja jest praćenje akumulirajućih podataka o djelotvornosti i sigurnosti u liječenju prirodnih grešaka u primarnoj sintezi žučne kiseline zbog deficijencije 3β-hidroksi-Δ^5-C₂₇-steroid-oksidoreduktaze ili deficijencije Δ^4-3-oksosteroid-5β-reduktaze lijekom Orphacol u dojenčadi, djece, adolescenata i odraslih osoba.</p> <p>Izvešća o napretku popunjavanja baze podataka za nadzor bolesnika analizirat će se i podnositi CHMP-u istovremeno sa PSUR-evima (za sigurnost) i Godišnjim ponovnim izvješćem o lijeku (za djelotvornost i sigurnost). Napredak i rezultati baze podataka tvore osnovu za godišnju ponovnu ocjenu omjera koristi i rizika lijeka Orphacol.</p>	<p>- PSUR - Godišnje ponovno izvješće o dokumentaciji o lijeku</p>

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Orphacol 50 mg tvrde kapsule
Orphacol 250 mg tvrde kapsule

kolatna kiselina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg kolatne kiseline.
Jedna tvrda kapsula sadrži 250 mg kolatne kiseline.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tvrdih kapsula
60 tvrdih kapsula
120 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne žvakati.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}

SN: {broj}
NN: {broj}

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Orphacol 50 mg kapsule
Orphacol 250 mg kapsule
kolatna kiselina

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

THERAVIA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Orphacol 50 mg tvrde kapsule Orphacol 250 mg tvrde kapsule kolatna kiselina

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Orphacol i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Orphacol
3. Kako uzimati Orphacol
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Orphacol
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Orphacol i za što se koristi

Orphacol sadrži kolatnu kiselinu, žučnu kiselinu koju normalno stvara jetra. Određena medicinska stanja uzrokovana su poremećajima u stvaranju žučne kiseline. Orphacol se koristi za liječenje dojenčadi u dobi od jednog mjeseca do 2 godine, djece, adolescenata i odraslih osoba s ovim medicinskim stanjima. Kolatna kiselina sadržana u lijeku Orphacol zamjenjuje žučne kiseline koje nedostaju zbog poremećaja u stvaranju žučne kiseline.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Orphacol

Nemojte uzimati Orphacol

- ako ste alergični na kolatnu kiselinu ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako uzimate fenobarbital ili primidon, lijek za liječenje epilepsije.

Upozorenja i mjere opreza

Tijekom Vašeg liječenja, liječnik će provesti razne laboratorijske pretrage krvi i mokraće u različitim vremenskim razdobljima, kako bi provjerio kako Vaše tijelo reagira na ovaj lijek te utvrdio dozu koju trebate. Ako brzo rastete, ako ste bolesni (npr. ako imate tegobe s jetrom) ili trudni, ove će pretrage biti potrebno obavljati učestalije.

Drugi lijekovi i Orphacol

Obavijestite svojeg liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Određeni lijekovi koji se koriste za snižavanje razina kolesterola, takozvani sekvestranti žučne kiseline (kolestiramin, kolestipol, kolesevelam), i lijekovi protiv žgaravice koji sadrže aluminij, mogu umanjiti djelovanje lijeka Orphacol. Ako uzimate ove lijekove, Orphacol uzmite najmanje 5 sati prije ili najmanje 5 sati nakon uzimanja ovih lijekova. Ciklosporin (lijek koji se koristi za supresiju imunološkog sustava) može također promijeniti djelovanje lijeka Orphacol. Molimo obavijestite svojeg liječnika ako uzimate ciklosporin.

Ursodeoksikolatna kiselina može smanjiti učinak Orphacola ako se oba lijeka uzimaju istovremeno. Ako Vam je propisana ursodeoksikolatna kiselina zajedno s Orphacolom u pojedinačnim dozama, uzmite jedan lijek ujutro, a drugi navečer. Ako su Vam propisane podijeljene doze ursodeoksikolatne kiseline i/ili Orphacola, s obzirom na to da ove lijekove treba davati u razmaku od nekoliko sati, zatražite savjet svog liječnika ili ljekarnika o pravilnom redosljedu primjene.

Trudnoća i dojenje

Savjetujte se sa svojim liječnikom ako planirate zatrudnjeti. Napravite test na trudnoću čim posumnjate na trudnoću. Izuzetno je važno da nastavite uzimati Orphacol tijekom trudnoće.

Ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Orphacol, Vaš će liječnik odlučiti koje je liječenje i doza najbolja za Vas. Kao mjera opreza potrebno je pažljivo pratiti Vas i Vaše nerođeno dijete tijekom trudnoće.

Orphacol se može koristiti tijekom dojenja. Obavijestite svojeg liječnika ako planirate dojiti ili ako dojite prije uzimanja lijeka Orphacol.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se utjecaj lijeka Orphacol na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Orphacol sadrži laktozu

Orphacol sadrži određeni šećer (laktozu hidrat). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja lijeka Orphacol.

3. Kako uzimati Orphacol

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, ako niste sigurni.

Uobičajena početna doza iznosi 5 do 15 mg po kilogramu tjelesne težine svaki dan u dojenčadi, djece, adolescenata i odraslih osoba.

Prije početka liječenja Vaš liječnik mora procijeniti Vaše laboratorijske nalaze kako bi utvrdio ispravnu dozu za Vas. Vaš liječnik može zatim dodatno prilagođavati dozu ovisno o odgovoru Vašeg tijela.

Orphacol kapsule uzimaju se kroz usta uz obrok, i to svaki dan otprilike u isto vrijeme, odnosno ujutro i/ili uvečer. Redovito uzimanje lijeka Orphacol uz obrok pomaže Vam da zapamtite uzeti ovaj lijek te može pomoći Vašem tijelu da ga lakše podnese. Kapsule se moraju progutati cijele s vodom. Ne žvačite kapsule.

Ako je Vaš liječnik propisao dozu koja zahtjeva da uzimate više od jedne kapsule dnevno, Vi i Vaš liječnik možete odlučiti o načinu uzimanja lijeka tijekom dana. Primjerice, možete uzeti jednu kapsulu ujutro i jednu kapsulu uvečer. Na ovaj način morat ćete uzeti manji broj kapsula odjednom. Međutim, to možda neće biti moguće ako Vam je istodobno propisan drugi lijek koji sadrži ursodeoksikolatnu kiselinu. U tom slučaju trebate se posavjetovati sa svojim liječnikom ili ljekarnikom o

pravilnom redosljedu primjene ursodeoksikolatne kiseline i Orphacola tijekom dana, jer se ti lijekovi trebaju davati u razmaku od nekoliko sati (pogledajte dio 2).

Primjena u djece

Za dojenčad i djecu koja ne mogu progutati kapsule, kapsule se mogu otvoriti, a sadržaj se može dodati u pripravak za dojenčad ili u sok od jabuke/naranče ili jabuke/marelice koji je prilagođen za malu djecu.

Ako uzmete više lijeka Orphacol nego što ste trebali

Ako ste uzeli više lijeka Orphacol nego što ste trebali, obratite se svom liječniku što je prije moguće. Liječnik će procijeniti rezultate Vaših laboratorijskih pretraga i savjetovat će Vam kada da nastavite liječenje Vašom normalnom dozom.

Ako ste zaboravili uzeti Orphacol

Uzmite svoju sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Orphacol

Postoji rizik od trajnog oštećenja jetre ako prestanete uzimati Orphacol. Orphacol ne smijete nikada prestati uzimati, osim ako Vam to ne savjetuje liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Kod nekoliko bolesnika pojavili su se svrbež i/ili proljev, no nije poznato koliko je izgledno da će se ove nuspojave pojaviti (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka). Ako svrbež i/ili proljev traju dulje od tri dana, obratite se svom liječniku.

Za nekoliko bolesnika porast jetrenih enzima (serumskih transaminaza) prijavljen je tijekom liječenja lijekom Orphacol (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Vaš liječnik će odlučiti što učiniti ako se to Vama dogodi.

Žučni kamenci prijavljeni su nakon dugotrajne terapije lijekom Orphacol.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Orphacol

Lijek čuvajte izvan dohvata i pogleda djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Orphacol sadrži

- Djelatna tvar je kolatna kiselina.
Orphacol 50 mg: jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg kolatne kiseline.
Orphacol 250 mg: jedna tvrda kapsula sadrži 250 mg kolatne kiseline.
- Drugi sastoji su:
Sadržaj kapsule: laktoza hidrat (pogledajte dio 2 „Orphacol sadrži laktozu“ za više informacija), koloidni bezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat
Ovojnica kapsule:
Orphacol 50 mg: želatina, titanijev dioksid (E171), carmine blue (E132);
Orphacol 250 mg: želatina, titanijev dioksid (E171), carmine blue (E132), žuti željezov oksid (E172).

Kako Orphacol izgleda i sadržaj pakiranja

Orphacol je dostupan kao tvrde kapsule (kapsule) duguljastog oblika. Kapsule koje sadrže 50 mg kolatne kiseline su plavo-bijele boje, a kapsule koje sadrže 250 mg kolatne kiseline su zeleno-bijele boje. Lijek je sadržan u blisterima s po 10 kapsula u svakom.

Dostupna su pakiranja po 30, 60 i 120 kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francuska

Proizvođač

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francuska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

THERAVIA
Tél/Tel: +32 (0)2 40 11 442
question@theravia.com

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

THERAVIA
Tél/Tel: +352 278 62 329
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: +49 (0)3022153008
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

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

Ireland
THERAVIA
Tel: +353 (0)1 695 00 63
question@theravia.com

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

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

Malta
THERAVIA
Tel: +356 2776 1358
question@theravia.com

Nederland
THERAVIA
Tel: +31 (0)2 070 38 155
question@theravia.com

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

Österreich
THERAVIA
Tel: +43 (0) 800 909 699
question@theravia.com

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

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

Italia

THERAVIA
Tel: +39 (0)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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

THERAVIA
Tel: +44 (0)3 301 002 375
question@theravia.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”.

To znači da zbog male učestalosti ove bolesti i zbog etičkih razloga nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.