

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Orphacol 50 mg cietās kapsulas
Orphacol 250 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Orphacol 50 mg cietās kapsulas
Viena cietā kapsula satur 50 mg holskābes (*cholic acid*).

Orphacol 250 mg cietās kapsulas
Viena cietā kapsula satur 250 mg holskābes (*cholic acid*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību: laktozes monohidrāts (145,79 mg vienā 50 mg kapsulā un 66,98 mg vienā 250 mg kapsulā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula).

Orphacol 50 mg kapsulas
Iegarena, necaurspīdīga, kapsula zilā un baltā krāsā.

Orphacol 250 mg kapsulas
Iegarena, necaurspīdīga, kapsula zaļā un baltā krāsā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Orphacol ir paredzēts iedzimtu primārās žultsskābes sintēzes kļūdu ārstēšanai 3β -hidroksi- Δ^5 -C₂₇-steroīdoksidoreduktāzes deficīta vai Δ^4 -3-oksosteroīd-5 β -reduktāzes deficīta gadījumā lietošanai zīdaiņiem, bērniem un pusaudžiem no viena mēneša līdz 18 gadu vecumam un pieaugušajiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāsāk un jāuzrauga pieredzējušam gastroenterologam/hepatologam vai bērnu gastroenterologam/hepatologam, ja tiek veikta bērna ārstēšana.

Ja pastāvīgi nav terapeitiskas atbildes reakcijas pret holskābes monoterapiju, jāapsver citas ārstēšanas iespējas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientu novērošana jāveic šādā veidā: reizi trīs mēnešos pirmā gada laikā, reizi sešos mēnešos turpmāko trīs gadu laikā un pēc tam reizi gadā (skatīt tālāk).

Devas

Deva jāpielāgo katram pacientam specializētā nodaļā atbilstoši žultsskābju hromatogrāfiskam profilam asinīs un/vai urīnā.

3β-hidroksi-Δ⁵-C₂₇-steroidoksidoreduktāzes deficīts

Dienas deva zīdaiņiem, bērniem, pusaudžiem un pieaugušajiem ir robežās no 5 līdz 15 mg/kg. Visās vecuma grupās minimālā deva ir 50 mg un devu pielāgo ik pa 50 mg. Pieaugušajiem dienas deva nedrīkst pārsniegt 500 mg.

Δ⁴-3-oksosteroīd-5β-reduktāzes deficīts

Dienas deva zīdaiņiem, bērniem, pusaudžiem un pieaugušajiem ir robežās no 5 līdz 15 mg/kg. Visās vecuma grupās minimālā deva ir 50 mg un devu pielāgo ik pa 50 mg. Pieaugušajiem dienas deva nedrīkst pārsniegt 500 mg.

Ja dienas deva ir lielāka par vienu kapsulu, to var sadalīt, lai lietošana līdzinātos nepārtrauktai holskābes sintēzei organismā un lai mazinātu vienā reizē lietojamo kapsulu skaitu.

Terapijas uzsākšanas un devas pielāgošanas laikā intensīvi jākontrolē žultsskābes līmenis serumā un/vai urīnā (vismaz reizi trīs mēnešos pirmā ārstēšanas gada laikā, reizi sešos mēnešos otrajā gadā), izmantojot piemērotas analītiskās metodes. Jānosaka koncentrācija patoloģiskiem žultsskābes metabolītiem, kas veidojušies 3β-hidroksi-Δ⁵-C₂₇-steroidoksidoreduktāzes deficīta (3β, 7α-dihidroksi- un 3β, 7α, 12α-trihidroksi-5-holenoīnskābes) vai Δ⁴-3-oksosteroīd-5β-reduktāzes deficīta gadījumā (3-okso-7α-hidroksi- un 3-okso-7α, 12α-dihidroksi-4-holenoīnskābes). Veicot katru izmeklējumu, jāapsver devas pielāgošanas nepieciešamība. Jāizvēlas mazākā holskābes deva, kas efektīvi mazina žultsskābes metabolītu līmeni pēc iespējas tuvāk nullei.

Sākot ārstēšanu ar *Orphacol*, pacienti, kuri iepriekš ārstēti ar citiem žultsskābju vai holskābes preparātiem, rūpīgi jāuzrauga tādā pašā veidā. Deva atbilstoši jāpielāgo iepriekš aprakstītā veidā.

Jāuzrauga arī aknu rādītāji, vēlams biežāk nekā žultsskābju līmenis serumā un/vai urīnā. Vienlaicīga gamma glutamiltransferāzes (*GGT*), alanīna aminotransferāzes (*ALAT*) un/vai žultsskābju koncentrācijas serumā palielināšanās virs normālā līmeņa var liecināt par pārdozēšanu. Sākot ārstēšanu ar holskābi, novērota īslaicīga transamināžu līmeņa paaugstināšanās, bet tā neliecina, ka būtu nepieciešams samazināt devu, ja *GGT* līmenis nav palielināts un ja žultsskābes līmenis serumā samazinās vai ir normas robežās.

Pēc sākotnējā perioda žultsskābju līmenis serumā un/vai urīnā (izmantojot piemērotas analītiskās metodes) un aknu rādītāji jānosaka vismaz reizi gadā, un deva atbilstoši jāpielāgo. Papildu vai biežāki izmeklējumi jāveic, lai uzraudzītu terapiju ātras augšanas, vienlaikus slimības un grūtniecības laikā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥65 gadi)

Pieredzes par šo zāļu lietošanu gados vecākiem cilvēkiem nav. Holskābes deva jāpielāgo individuāli.

Nieru darbības traucējumi

Dati par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pieejami. Holskābes deva jāpielāgo individuāli.

Aknu darbības traucējumi

Pieejams maz datu par pacientiem ar viegliem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem saistībā ar 3β-hidroksi-Δ⁵-C₂₇-steroidoksidoreduktāzes vai Δ⁴-3-oksosteroīd-5β-reduktāzes deficītu. Paredzams, ka pacientiem diagnozes noteikšanas brīdī būs zināmas pakāpes aknu darbības traucējumi, kas mazinās, veicot ārstēšanu ar holskābi. Holskābes deva jāpielāgo individuāli.

Nav pieredzes par šo zāļu lietošanu pacientiem, kuriem aknu darbības traucējumiem ir cits cēlonis, nevis 3β -hidroksi- Δ^5 - C_{27} -steroidoksidoreduktāzes vai Δ^4 -3-oksosteroīd-5 β -reduktāzes deficīts, un ieteikumus par devām nav iespējams sniegt. Pacienti ar aknu darbības traucējumiem rūpīgi jāuzrauga (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pārmantota hipertrigliceridēmija

Paredzams, ka pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu vai pārmantotu hipertrigliceridēmiju ģimenes anamnēzē holskābe zarnās uzsūksies nepietiekami. Holskābes devas pacientiem ar pārmantotu hipertrigliceridēmiju būs jānosaka un jāpielāgo aprakstītā veidā, bet var būt nepieciešama lielāka deva, kas ievērojami pārsniedz 500 mg dienā pieaugušiem pacientiem, un to var lietot droši.

Pediātriskā populācija

Holskābe ārstēšanai lietota zīdaiņiem no viena mēneša vecuma, kā arī bērniem un pusaudžiem. Ieteikumi par devām atspoguļo lietošanu šajā populācijā. Dienas deva zīdaiņiem no viena mēneša līdz divu gadu vecumam, bērniem un pusaudžiem ir robežās no 5 līdz 15 mg/kg, un tā ir jāpielāgo konkrēti katram pacientam.

Lietošanas veids

Orphacol kapsulas jālieto kopā ar uzturu aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu, no rīta un/vai vakarā. Lietošana vienlaikus ar uzturu var palielināt holskābes biopieejamību un uzlabot panesamību. Regulāra lietošana konkrētā laikā veicina pacienta vai aprūpētāja līdzestību. Kapsulas jānorij nesasmalcinātā veidā, uzdzertot ūdeni, nesakožot.

Zīdaiņiem un bērniem, kuri nevar norīt kapsulas, kapsulas var atvērt un saturu pievienot zīdaiņu barībai vai sulai. Sīkāku informāciju skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Fenobarbitāla un holskābes un primidona vienlaikus lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ziņots par smagas hepatotoksicitātes gadījumiem, tai skaitā gadījumiem ar letālu iznākumu, izmantojot holskābi. Ārstēšana ar holskābi pacientiem ar jau esošiem aknu darbības traucējumiem jāveic rūpīgā uzraudzībā, un visiem pacientiem ir jāpārtrauc tās lietošana, ja patoloģiska hepatocelulārā funkcija, nosakot pēc protrombīna laika, trīs mēnešu laikā pēc ārstēšanas sākšanas ar holskābi neuzlabojas. Jānovēro vienlaikus kopējā žultsskābju daudzuma samazināšanās urīnā. Ārstēšana jāpārtrauc agrāk, ja ir skaidras norādes par smagu aknu mazspēju.

Pārmantota hipertrigliceridēmija

Pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu pārmantotu hipertrigliceridēmiju vai ar šo traucējumu ģimenes anamnēzē holskābe no zarnām var uzsūkties nepietiekami. Holskābes deva šādiem pacientiem jānosaka un jāpielāgo aprakstītajā veidā, bet pieaugušajiem var būt nepieciešama lielāka deva, kas ievērojami pārsniedz 500 mg dienā.

Palīgvielas

Orphacol kapsulas satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Fanobarbitāls un primidons, kas daļēji metabolizējas fenobarbitālā, darbojas pretēji holskābes iedarbībai. Fenobarbitāla vai primidona lietošana pacientiem ar 3β -hidroksi- Δ^5 - C_{27} -steroīdoksidoreduktāzes vai Δ^4 -3-oksosteroīd- 5β -reduktāzes deficītu, kurus ārstē ar holskābi, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Jālieto alternatīvi līdzekļi.

Ciklosporīns maina holskābes farmakokinētiku, nomācot žultsskābju saistīšanos aknās un hepatobiliāru sekrēciju, kā arī tās farmakodinamiku, nomācot holesterīna 7α -hidroksilāzi. Jāizvairās no vienlaikus lietošanas. Ja ciklosporīna lietošanu uzskata par nepieciešamu, rūpīgi jāuzrauga žultsskābes līmenis serumā un urīnā un atbilstoši jāpielāgo holskābes deva.

Žultsskābju sekvestranti (holestiramīns, kolestipols, kolesevelāms) un noteikti antacīdi (piemēram, alumīnija hidroksīds) saista žultsskābes un izraisa to izvadīšanu. Paredzams, ka šo zāļu lietošana mazinās holskābes ietekmi. Žultsskābju sekvestrantu vai antacīdu deva jālieto atsevišķi no holskābes devas ar vismaz piecas stundas ilgu starplaiku, neatkarīgi no tā, kuras zāles lieto pirmās.

Ursodezoksiholskābe konkurējoši kavē citu žultsskābju, tostarp holskābes, uzsūkšanos un aizvieto tās enterohepatiskajā traktā, samazinot perorālās holskābes nodrošinātās negatīvās atgriezeniskās saites žultsskābju sintēzes inhibīcijas efektivitāti. Pacientiem, kuriem ir nozīmēta ursodezoksiholskābes un holskābes kombinācija ar vienreizēju devu, abas zāles ir jālieto atsevišķi: vienas zāles jālieto no rīta, bet otras vakarā neatkarīgi no tā, kuras zāles tiek lietotas vispirms. Pacientiem, kuriem ir nozīmēta ursodezoksiholskābes un holskābes kombinācija, dienas laikā lietojot atsevišķas holskābes un/vai ursodezoksiholskābes devas, šīs zāles ir jālieto ar vairāku stundu intervālu.

Uztura ietekme uz holskābes biopieejamību nav pētīta. Ir teorētiska iespējamība, ka lietošana vienlaikus ar uzturu var palielināt holskābes biopieejamību un uzlabot panesamību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras ārstē ar holskābi, vai viņu partneriem kontracepcijas līdzekļi nav jālieto. Reproduktīvā vecuma sievietēm jāveic grūtniecības tests, tiklīdz rodas aizdomas par grūtniecību.

Grūtniecība

Dati par holskābes lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk par 20 grūtniecības iznākumu). Zāļu iedarbībai pakļautu grūtniecību gadījumā nelabvēlīgu holskābes iedarbību nekonstatēja un to rezultātā piedzima normāli, veseli bērni. Pētījumos ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ir ļoti svarīgi, lai grūtnieces grūtniecības laikā turpinātu ārstēšanu. Piesardzības nolūkā grūtnieces un viņu nedzimušie bērni rūpīgi jāuzrauga.

Barošana ar krūti

Holskābe un tās metabolīti izdalās mātes pienā, bet, lietojot terapeitiskās devās, *Orphacol* ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kurus baro ar krūti, nav gaidāma. *Orphacol* var lietot barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Dati par holskābes ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Lietojot terapeitiskās devās, ietekme uz fertilitāti nav gaidāma.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Holskābe neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Slimību retuma dēļ informācija par visnopietnākajām un/vai visbiežāk sastopamajām nevēlamajām blakusparādībām ir ierobežota. Ar pārdozēšanu ir saistīta caureja, paaugstināts transamināžu līmenis un nieze, kas izzuda pēc devas samazināšanas. Ļoti nelielam pacientu skaitam ziņots par žultsakmeņu veidošanos, kas saistīta ar ilgstošu ārstēšanos.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots literatūrā, veicot ārstēšanu ar holskābi. Šo reakciju sastopamības biežums “nav zināmi” (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Palielināta transamināžu koncentrācija Žultsakmeņi
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ārstēšanas laikā ar *Orphacol* novērota nieze un/vai caureja. Šīs reakcijas izzuda pēc devas samazināšanas, un tās liecina par pārdozēšanu. Pacientiem, kuriem rodas nieze un/vai pastāvīga caureja, jāveic izmeklēšana, nosakot žultsskābju koncentrāciju serumā un/vai urīnā, lai konstatētu iespējamu pārdozēšanu (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Ziņots par žultsakmeņu veidošanos pēc ilgstošas ārstēšanas.

Pediātriskā populācija

Norādītā informācija par drošumu ir iegūta galvenokārt no bērniem. Pieejamā literatūrā nav pietiekami datu, lai konstatētu holskābes drošuma atšķirības dažādās bērnu grupās vai starp bērniem un pieaugušajiem.

Citas īpašas populācijas

Lūdzu, skatiet 4.2. apakšpunktu par *Orphacol* lietošanu īpašām pacientu grupām.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ziņots par simptomātiskas pārdozēšanas epizodēm, tostarp par nejaušu pārdozēšanu. Klīniskās pazīmes bija tikai nieze un caureja. Laboratoriskās analizēs konstatēja gamma glutamīltransferāzes (GGT), transamināžu un žultsskābes koncentrācijas palielināšanos serumā. Samazinot devu, klīniskās pazīmes izzuda un patoloģiskie laboratoriskie parametri normalizējās.

Nejaušas pārdozēšanas gadījumā pēc tam, kad klīniskās pazīmes ir normalizējušās un/vai bioloģiskās novirzes izzudušas, ārstēšana jāturpina ar ieteikto devu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi žults sistēmas un aknu slimību ārstēšanai, žultsskābes un atvasinājumi, ATĶ kods: A05AA03

Holskābe ir galvenā primārā žultsskābe cilvēka organismā. Pacientiem ar iedzimtu 3β -hidroksi- Δ^5 -C₂₇-steroidoksidoreduktāzes un Δ^4 -3-oksosteroid-5 β -reduktāzes deficītu primāro žultsskābju biosintēze ir samazināta vai nenotiek. Abas iedzimtās slimības ir sastopamas ļoti reti, to izplatība Eiropā ir aptuveni 3–5 pacienti ar 3β -hidroksi- Δ^5 -C₂₇-steroidoksidoreduktāzes deficītu uz 10 miljoniem iedzīvotāju un aptuveni desmit reizi mazāka Δ^4 -3-oksosteroid-5 β -reduktāzes deficīta izplatība. Ja netiek veikta ārstēšana, aknās, serumā un urīnā dominē nefizioloģiskie holestātiskie un hepatotoksiskie žultsskābes metabolīti. Racionāls ārstēšanas pamats ir no žultsskābes atkarīgā žults plūsmas komponenta atjaunošana, kas ļauj atjaunot žults sekrēciju un toksisko metabolītu izvadīšanu ar žulti; toksisko žultsskābes metabolītu veidošanās nomākšana, ar negatīvās atgriezeniskās saites starpniecību iedarbojoties uz 7 α -hidroksilāzi, kas ir ātrumu ierobežojošs enzīms žultsskābes sintēzē, kā arī pacienta barojuma uzlabošana, koriģējot tauku un taukos šķīstošo vitamīnu uzsūkšanās traucējumus zarnās.

Literatūrā ziņots par klīnisko pieredzi, kas iegūta nelielām pacientu grupām, un pieejami arī ziņojumi par atsevišķiem gadījumiem; absolūtais pacientu skaits ir mazs slimību retās sastopamības dēļ. Šīs retās slimību sastopamības dēļ arī nebija iespējams veikt kontrolētus klīniskos pētījumus. Kopumā literatūrā pieejami ziņojumi par holskābes terapijas rezultātiem aptuveni 60 pacientiem ar 3β -hidroksi- Δ^5 -C₂₇-steroidoksidoreduktāzes deficītu. Detalizēti ilgtermiņa dati par holskābes monoterapiju ir pieejami 14 pacientiem, kuri novēroti līdz 12,9 gadiem ilgi. Literatūrā ziņots par holskābes terapijas rezultātiem septiņiem pacientiem ar Δ^4 -3-oksosteroid-5 β -reduktāzes deficītu līdz 14 gadiem ilgi. Detalizēti vidēji ilga un ilgtermiņa dati ir pieejami par pieciem no šiem pacientiem, no kuriem viens bija ārstēts ar holskābes monoterapiju. Pierādīts, ka perorāla holskābes terapija atliek vai novērš aknu transplantācijas nepieciešamību; normalizē laboratoriskos parametrus; mazina aknu histoloģiskos bojājumus un nozīmīgi mazina visus pacienta simptomus. Holskābes terapijas laikā veiktā urīna masas spektrometrijas analīze liecina par holskābes klātbūtni un ievērojamu vai pat pilnīgu toksisko žultsskābes metabolītu izzušanu. Tas atspoguļo efektīvas žultsskābju sintēzes un metabolisma līdzsvara kontroles atjaunošanos. Turklāt holskābes koncentrācija asinīs bija normāla un taukos šķīstošo vitamīnu koncentrācija normalizējās.

Pediātriskā populācija

Klīniskā pieredze, kas aprakstīta literatūrā, iegūta pacientu populācijā ar iedzimtu 3β -hidroksi- Δ^5 -C₂₇-steroidoksidoreduktāzes vai Δ^4 -3-oksosteroid-5 β -reduktāzes deficītu, kas ietver zīdaiņus no viena mēneša vecuma, bērnus un pusaudžus. Tomēr absolūtais gadījumu skaits ir neliels.

Šīs zāles ir reģistrētas “izņēmuma kārtā”.

Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu un ētisku apsvērumu dēļ nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Holskābe, primārā žultsskābe, daļēji uzsūcas likumainajā zarnā. Atlikusī daļa pārveidojas, zarnu baktērijām reducējot 7 α -hidroksigrupu par dezoksiholskābi (3 α , 12 α -dihidroksi). Dezoksiholskābe ir sekundārā žultsskābe. Vairāk nekā 90% primāro un sekundāro žultsskābju uzsūcas likumainajā zarnā specifiskas aktīvas transportvielas ietekmē un nokļūst atpakaļ aknās pa portālo vēnu; atlikusī daļa izdalās ar izkārnījumiem. Neliela žultsskābju daļa izdalās ar urīnu.

Orphacol farmakokinētikas pētījuma dati nav pieejami.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Literatūrā pieejami neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Tomēr pētījumi nav veikti tādā pašā līmenī kā zālēm, jo holskābe ir dzīvnieku un cilvēku organisma fizioloģiska viela.

Holskābes intravenozā LD₅₀ pelēm ir 350 mg/kg ķermeņa masas. Parenterāla ievadīšana var izraisīt hemolīzi un sirdsdarbības apstāšanos. Lietojot iekšķīgi, žultsskābēm un sāļiem kopumā ir tikai neliela toksiska ietekme. Perorālā LD₅₀ pelēm ir 1520 mg/kg. Atkārtotu devu pētījumos bieži novērotas holskābes blakusparādības bija samazināta ķermeņa masa, caureja un aknu bojājums ar paaugstinātu transamināžu līmeni. Atkārtotu devu pētījumos, kuros holskābi lietoja vienlaikus ar holesterīnu, novēroja palielinātu aknu masu un žultsakmeņus.

Vairākos *in vitro* veiktos genotoksicitātes testos holskābei nozīmīgu mutagēnisku ietekmi nekonstatēja. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka holskābe nedarbojas teratogēniski un neizraisa toksisku ietekmi uz augli.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs:
laktozes monohidrāts,
koloidālais bezūdens silīcija dioksīds,
magnija stearāts.

Orphacol 50 mg kapsulas apvalks:
želatīns (liellopu izcelsmes),
titāna dioksīds (E171),
karmīnzilais (E132).

Orphacol 250 mg kapsulas apvalks:
želatīns (liellopu izcelsmes),
titāna dioksīds (E171),
karmīnzilais (E132),
dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PVDH-alumīnija blisteris pa 10 kapsulām.
Iepakojuma lielums: 30, 60, 120.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Lietošana pediātriskā populācijā

Skatīt arī 4.2. apakšpunktu. Zīdaiņiem un bērniem, kuri nevar norīt kapsulas, kapsulas var atvērt un saturu pievienot zīdaiņu barībai vai zīdaiņiem pielāgotai ābolu/apelsīnu vai ābolu/aprikožu sulai. Arī citi uzturprodukti, piemēram, augļu komposts vai jogurts, var būt piemēroti zāļu lietošanai, bet informācija par saderību vai garšu nav pieejama.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 12. septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 24. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francija

B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma,
 - ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- ### • Papildu riska mazināšanas pasākumi

Reģistrācijas apliecības īpašniekam pēc vienošanās ar dalībvalstu atbildīgām iestādēm pirms zāļu laišanas apgrozībā jāievieš izglītojoša programma ārstiem, kuras mērķis ir sniegt izglītojošus materiālus par pareizu diagnozes noteikšanu un iedzimtu 3β -hidroksi- Δ^5 - C_{27} -steroīdoksidoreduktāzes deficīta vai Δ^4 -3-oksosteroīd-5 β -reduktāzes deficīta izraisītu primārās žultsskābes sintēzes kļūdu ārstēšanas pasākumiem, kā arī informēt par paredzamo un iespējamo risku saistībā ar šo ārstēšanu.

Ārstu izglītojošā programmā jāiekļauj šādi būtiski elementi:

- par terapeitiskām devām lielāku devu parakstīšana (*MedDRA* termins: zāļu izraisīta toksicitāte);
- žultsskābju veidošanās risks.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REGISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”

Tā kā šī ir reģistrācija „izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 8. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
<p>THERAVIA apņemas uzraudzīt drošumu un efektivitāti ar <i>Orphacol</i> ārstētiem pacientiem, izmantojot pacientu uzraudzības datu bāzi, kurai protokolu ir apstiprinājusi <i>CHMP</i>, un tas ir dokumentēts <i>Orphacol</i> RVP.</p> <p>Šīs uzraudzības programmas mērķi ir uzraudzīt iegūtos datus par efektivitāti un drošumu, ar <i>Orphacol</i> ārstējot iedzimas primārās žultsskābju sintēzes kļūdas 3β-hidroksi-Δ⁵-C₂₇-steroīdoksidoreduktāzes deficīta vai Δ⁴-3-oksosteroīd-5β-reduktāzes deficīta dēļ zīdaiņiem, bērniem, pusaudžiem un pieaugušajiem.</p> <p>Ziņojumus par informācijas iekļaušanas procesu pacientu uzraudzības datu bāzē analizēs un ziņos <i>CHMP</i> PADZ iesniegšanas laikā (attiecībā uz drošumu) un ikgadējās novērtēšanas laikā (attiecībā uz efektivitāti un drošumu). Progress un datu bāzē iekļautie rezultāti tiks izmantoti par pamatu ikgadējā <i>Orphacol</i> ieguvuma/riska attiecības novērtēšanā.</p>	<p>- PADZ - atkārtots novērtējums reizi gadā</p>

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KĀRBA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Orphacol 50 mg cietās kapsulas
Orphacol 250 mg cietās kapsulas

Cholic acid

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 50 mg holskābes.
Katra cietā kapsula satur 250 mg holskābes.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 cietās kapsulas
60 cietās kapsulas
120 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Nesakošļāt.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs}

SN: {numurs}
NN: {numurs}

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Orphacol 50 mg kapsulas
Orphacol 250 mg kapsulas
Cholic acid

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

THERAVIA

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Orphacol 50 mg cietās kapsulas
Orphacol 250 mg cietās kapsulas
Cholic acid

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir *Orphacol* un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms *Orphacol* lietošanas
3. Kā lietot *Orphacol*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *Orphacol*
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir *Orphacol* un kādam nolūkam to lieto

Orphacol satur holskābi, žultsskābi, kas parasti veidojas aknās. Žultsskābju sintēzes defekti izraisa noteiktus medicīniskus traucējumus, un *Orphacol* lieto šo medicīnisko traucējumu ārstēšanai zīdaiņiem no viena mēneša līdz divu gadu vecumam, bērniem, pusaudžiem un pieaugušajiem. *Orphacol* sastāvā esošā holskābe aizvieto žultsskābes, kas trūkst žultsskābes sintēzes traucējumu dēļ.

2. Kas Jums jāzina pirms *Orphacol* lietošanas

Nelietojiet *Orphacol* šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret holskābi vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs lietojat fenobarbitālu vai primidonu – zāles epilepsijas ārstēšanai.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ārstēšanas laikā ārsts dažādos laikos veiks dažādas asins un urīna analīzes, lai uzzinātu, kā Jūsu organisms panes šīs zāles, un varētu noteikt Jums nepieciešamo devu. Ja Jūs strauji augat vai esat slims (piemēram, ja Jums ir aknu darbības traucējumi) vai esat grūtniece, Jums būs nepieciešamas biežākas pārbaudes.

Citu zāles un *Orphacol*

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Dažas zāles, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai, tā dēvētie žultsskābju sekvestranti (holestiraminš, kolestipols, kolesevelāms) un zāles grēmu ārstēšanai, kas satur alumīniju, var vājināt *Orphacol* iedarbību.

Ja lietojat šīs zāles, ieņemiet *Orphacol* vismaz piecas stundas pirms vai vismaz piecas stundas pēc šo citu zāļu lietošanas.

Ciklosporīns (zāles, ko lieto imūnsistēmas nomākšanai) arī var mainīt *Orphacol* iedarbību. Lūdzu, pastāstiet savam ārstam, ja lietojat ciklosporīnu.

Ja abas zāles lieto vienā laikā, ursodezoksiholskābe var mazināt *Orphacol* iedarbību. Ja Jums ir nozīmēta ursodezoksiholskābe kopā ar *Orphacol* vienreizējās devās, vienas zāles lietojiet no rīta, bet otras vakarā. Ja Jums nozīmētas ursodeoksiholskābes un/vai *Orphacol* dalītas devas, jo šīs zāles jālieto atsevišķi ar vairāku stundu intervālu, lūdziet ārsta vai farmaceita padomu par pareizu lietošanas secību.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja plānojat grūtniecību, lūdzu, konsultējieties ar ārstu. Tiklīdz Jums rodas aizdomas par iespējamu grūtniecību, veiciet grūtniecības testu. Ir ļoti svarīgi turpināt *Orphacol* lietošanu grūtniecības laikā.

Ja Jums iestājas grūtniecība ārstēšanas laikā ar *Orphacol*, Jūsu ārsts izlems, kāda ārstēšana un deva Jūsu situācijā ir vispiemērotākā. Piesardzības nolūkā Jums un Jūsu nedzimušam bērnam grūtniecības laikā jābūt stingrā uzraudzībā.

Orphacol var lietot barošanas ar krūti laikā. Pastāstiet savam ārstam pirms *Orphacol* lietošanas, ja plānojat barot bērnu ar krūti vai to jau darāt.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav paredzams, ka *Orphacol* ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

***Orphacol* satur laktozi**

Orphacol satur noteikta veida cukuru (laktozes monohidrātu). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat *Orphacol*, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot *Orphacol*

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Parastā sākumdeva zīdaiņiem, bērniem, pusaudžiem un pieaugušajiem ir 5–15 mg uz kilogramu ķermeņa masas katru dienu.

Pirms ārstēšanas Jūsu ārsts novērtēs Jūsu laboratorisko pārbaužu rezultātus, lai noteiktu piemērotāko devu. Pēc tam Jūsu ārsts turpinās devu pielāgot, ņemot vērā Jūsu organisma atbildes reakciju.

Orphacol kapsulas lieto iekšķīgi maltītes laikā aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu, no rīta un/vai vakarā. *Orphacol* regulāra lietošana ēšanas laikā palīdzēs Jums atcerēties par šo zāļu lietošanu un var palīdzēt tām labāk uzsūkties organismā. Kapsulas jānorij nesasmalcinātā veidā, uzdzerot ūdeni. Nesakošļāt.

Ja ārsts Jums ir parakstījis devu, kuras lietošanai Jums dienā jāieņem vairāk nekā viena kapsula, Jūs un Jūsu ārsts varat izlemt, kā tās ieņemt dienas laikā. Jūs, piemēram, varat ieņemt vienu kapsulu no rīta un vienu – vakarā. Šādā gadījumā Jums vienā reizē būs jālieto mazāk kapsulu. Tomēr tas var nebūt iespējams, ja ārsts Jums ir parakstījis vienlaikus lietot citas ursodeoksiholskābi saturošas zāles. Šādā gadījumā Jums jālūdz ārsta vai farmaceita padoms par pareizu ursodezoksiholskābes un *Orphacol* lietošanas secību dienas laikā, jo šīs zāles ir jālieto atsevišķi ar vairāku stundu intervālu (skatīt 2. punktu.)

Lietošana bērniem

Mazuļiem un bērniem, kuri nevar norīt kapsulas, kapsulu var atvērt un tās saturu pievienot bērnu barībai vai ābolu/apelsīnu vai ābolu/aprikožu sulai, kas pielāgota maziem bērniem.

Ja esat lietojis *Orphacol* vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis *Orphacol* vairāk nekā noteikts, pēc iespējas ātrāk sazinieties ar savu ārstu. Viņš novērtēs Jūsu laboratorisko pārbaūžu rezultātus un ieteiks, kad Jums vajadzētu atsākt ārstēšanu ar parasto devu.

Ja esat aizmirsis lietot *Orphacol*

Lietojiet nākamo devu ierastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs pārtraucat lietot *Orphacol*

Pārtraucot *Orphacol* lietošanu, rodas paliekoša aknu bojājuma risks. Jūs nekādā gadījumā nedrīkstat pārtraukt *Orphacol* lietošanu, izņemot gadījumus, kad ārsts Jums to iesaka darīt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Vairākiem pacientiem radās nieze un/vai caureja, tomēr nav zināms, cik liela ir šo reakciju iespējamība (biežumu pēc pieejamiem datiem nevar noteikt). Ja nieze un/vai caureja ilgst vairāk nekā trīs dienas, pastāstiet par to savam ārstam.

Dažiem pacientiem *Orphacol* terapijas laikā ziņots par aknu enzīmu (seruma transamināžu) līmeņa paaugstināšanos (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Ārsts izlems, kā rīkoties, ja tas notiks ar Jums.

Ziņots par žultsakmeņu veidošanos pēc ilgstošas ārstēšanas ar *Orphacol*.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt *Orphacol*

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot *Orphacol* pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc “Derīgs līdz” un “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko *Orphacol* satur

- Aktīvā viela ir holskābe.
Orphacol 50 mg: katra cietā kapsula satur 50 mg holskābes.
Orphacol 250 mg: katra cietā kapsula satur 250 mg holskābes.
- Citas sastāvdaļas ir:
Kapsulas saturs: laktozes monohidrāts (sīkākai informācijai skatīt 2. punktu ‘*Orphacol* satur laktozi’), koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts.
Kapsulas apvalks:
Orphacol 50 mg: želatīns, titāna dioksīds (E171), karmīnzilais (E132);
Orphacol 250 mg: želatīns, titāna dioksīds (E171), karmīnzilais (E132), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

***Orphacol* ārējais izskats un iepakojums**

Orphacol ir pieejams cietu iegarenas formas kapsulu (kapsulu) veidā. Kapsulas, kas satur 50 mg holskābes, ir zilā un baltā krāsā, un kapsulas, kas satur 250 mg holskābes, ir zaļā un baltā krāsā. Tās ir iepakotas blisteros pa 10 kapsulām katrā.

Pieejami iepakojuma lielumi pa 30, 60 un 120 kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francija

Ražotājs

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
Francija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Magyarország

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

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

Italia

THERAVIA
Tel: +39 (0)800 959 161
question@theravia.com

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

THERAVIA

Tel: +44 (0)3 301 002 375

question@theravia.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”.

Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu un ētisku apsvērumu dēļ nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu/>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.